

Ramucirumab;
Segunda línea;
Antiangiogénico;
Evidencia en mundo
real

KEY WORDS

Gastric Cancer;
Stomach cancer;
Gastric cancer with
metastasis; Advanced
gastric cancer;
Ramucirumab; Second
line; Antiangiogenic;
Real world evidence

demostrado beneficios, muchos de estos pacientes experimentan progresión de la enfermedad; esto obliga a plantear el reto de optimizar las siguientes líneas terapéuticas y desarrollar mejores tratamientos. En fecha reciente se ha introducido y revisado la función del tratamiento de segunda línea; pese a que diversas evidencias señalan el beneficio de algunos medicamentos, como el docetaxel, el paclitaxel y el irinotecán en el tratamiento de segunda línea, un beneficio que ha mostrado una reducción del riesgo de muerte de casi el 18%, aún es necesario analizar la eficacia en la supervivencia global, el periodo libre de progresión y el perfil de toxicidad, con especial énfasis en la adecuada elección de los fármacos de acuerdo con la eficacia, toxicidad, factores del pronóstico y características específicas de los pacientes. Esta necesidad ha llevado en la actualidad a desarrollar nuevas medidas de tratamiento que permitan obtener mejores resultados e incorporar nuevas dianas moleculares. El objetivo de este estudio transversal es analizar la experiencia médica en la práctica clínica real, en el contexto del tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico metastásico en pacientes tratados con ramucirumab, además de describir los factores del pronóstico y su efecto en la práctica clínica real. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract In the last years, there has been an improvement in the overall survival of patients with gastrointestinal tumors, one of the main factors being the deep understanding of molecular biology, the determination of prognostic factors, and of course, the development of new drugs all in time has allowed gradual but significant advances in the treatment of gastric cancer. The first-line of treatment has shown benefits, however many of these patients show progression of the disease which raises the challenge of optimizing the following treatment lines, and developing better treatment strategies. The role of second-line treatment has recently been introduced and discussed, although there is evidence regarding the benefit of some drugs such as docetaxel, paclitaxel and irinotecan in second-line treatment, and this benefit has shown a reduction in the risk of death of approximately 18%, there is still a need to discuss and analyze the efficacy in overall survival, progression free period, toxicity profile, and with special emphasis on the appropriate choice of drugs according to efficacy, toxicity, prognostic factors and characteristics of patients. The objective of this cross-sectional study is to analyze the medical experience in real clinical practice in the scenario of second-line treatment for metastatic gastric cancer in patients treated with ramucirumab, as well as to analyze prognostic factors and their impact on daily clinical practice.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo: se diagnostican alrededor de un millón de nuevos casos cada año¹. Las estadísticas de GLOBOCAN 2012 registran el diagnóstico de CG en 930,000 individuos anualmente. La incidencia muestra una sólida influencia de factores étnicos y geográficos: es mayor en Asia, Europa Oriental y América del Sur, mientras que en África y América del Norte las tasas comunicadas son más bajas^{2,3}. En México, el CG es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte por cáncer a partir de la tercera década de la vida, con una tendencia que no muestra una disminución con el transcurso del tiempo^{4,5}. Se ha informado una tasa de mortalidad del CG en hombres de 6.4 casos por 100,000 habitantes, en comparación con 4.7 casos por 100,000 habitantes en mujeres⁶.

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular y de las técnicas quirúrgicas, mejoras en el diagnóstico y desarrollo de nuevos protocolos de quimioterapia, el resultado clínico para pacientes con CG avanzado es en general limitado, con un 5 a 20% de supervivencia a cinco años y una expectativa promedio de 10 a 12 meses como mediana de supervivencia global en personas con enfermedad metastásica; en gran medida, esto se debe a que un porcentaje elevado de enfermos, del 65 al 90%, se diagnostica en etapas irresecables y metastásicas, en las cuales la única opción terapéutica es la quimioterapia^{7,8}.

La quimioterapia paliativa para la enfermedad avanzada fue por mucho tiempo tema de discusión; el metaanálisis de Wagner concluyó que, en términos de su eficacia, se observa

una mejoría significativa en relación con la supervivencia global con regímenes que incluyen fluoropirimidinas, cisplatino y antraciclinas (HR: 0.82; IC 95%: 0.73-0.92)⁹. Este mismo metaanálisis demostró que los dobles eran más eficaces que la monoterapia sola y consideró como estándar de tratamiento los dobles basados en fluoropirimidinas más una sal platinada. Respecto del papel que tienen los triples en el tratamiento del CG avanzado o metastásico, cabe mencionar que se han realizado múltiples estudios con la finalidad de analizar si la adición de un tercer fármaco puede tener un efecto positivo en la supervivencia media, ya sea con antraciclinas o taxanos. Se ha demostrado que existe una mejoría en la tasa de respuestas y periodo libre de enfermedad, pero con una mayor toxicidad que exige ajustes posológicos para mejorar el perfil de toxicidad, y se ha propuesto como una posibilidad de tratamiento en pacientes muy seleccionados con buena actividad funcional^{10,11}. No obstante, siempre debe considerarse con precaución el perfil de toxicidad, así como el grado de actividad funcional y las comorbilidades del paciente para seleccionar un régimen terapéutico¹¹.

A pesar de los avances en el tratamiento de primera línea, muchos individuos sufren progresión y de ellos casi el 40% se ha sometido a un tratamiento de rescate con una segunda línea¹². Los primeros intentos por ofrecer una alternativa a estos pacientes se basaron en estudios de fases II y III, en los cuales se comparó la quimioterapia como agente único con los mejores cuidados de apoyo; es importante considerar la pequeña población de enfermos con quienes se condujeron estos estudios, el diseño y la heterogeneidad de la población¹³⁻¹⁵.

© Permaty de México 2017. Sin contar con el consentimiento previo por escrito de la editorial, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

En años recientes se ha tratado de integrar el conocimiento de la vía molecular a las medidas de tratamiento; en consecuencia, se han identificado diversas vías de señalización para integrarlas a la atención óptima de los pacientes. Debe mencionarse que la carcinogénesis del CG es compleja y no se ha caracterizado por completo; muchas vías de señalización se encuentran afectadas, entre ellas las vías de señalización dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), vías de señalización dirigidas a anti-EGFR, inhibidores de tirosina cinasa, vías de señalización dirigidas a anti receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (anti-HER2), vías de señalización dirigidas a la sobreexpresión de la vía del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (cMET), vías de señalización dirigidas a la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR), vías de señalización de inhibidores *check point* y vías de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que han sido objeto de estudio para integrar estas dianas moleculares al tratamiento del CG^{16,17}. El conocimiento extenso de las vías de señalización ha posibilitado el desarrollo de diversos protocolos clínicos con dianas moleculares, varios de ellos fallidos en sus resultados, incluidos los siguientes fármacos: cetuximab, panitumumab, lapatinib, gefitinib, erlotinib y everolimus, que infortunadamente no demostraron mejoría en términos de supervivencia global. El conocimiento del perfil molecular del CG ha permitido explorar vías de señalización más prometedoras, lo cual abre una nueva ventana de oportunidad para el tratamiento del CG; no obstante, como se ha comentado ya, los progresos terapéuticos han sido limitados, con excepción de dos blancos moleculares. Uno de ellos es el trastuzumab como primera línea de tratamiento del CG, sustentado en el estudio ToGA, que incluyó a pacientes con GC o de la unión gastroesofágica irreseccable o metastásico con sobreexpresión de *HER* (22%) y cuyos resultados en la supervivencia revelaron un beneficio en favor de este fármaco; se notificaron una supervivencia general de 13.8 meses con trastuzumab frente a una de 11.1 meses con la quimioterapia sola y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 6.7 frente a 5.5 meses¹⁸.

La otra vía de señalización que ha mostrado un efecto en la supervivencia de los pacientes con CG es la inhibición de las vías de señalización de la angiogénesis, en la cual múltiples estudios preclínicos han demostrado mejoría en el control del crecimiento tumoral y progresión de metástasis en el CG mediante la inhibición de la vía del VEGF¹⁹.

Con la finalidad de explorar esta vía de señalización se llevaron a cabo múltiples estudios clínicos con fármacos dirigidos a inhibir la angiogénesis; sin embargo, los compuestos como el bevacizumab, el aflibercept, el axitinib, el orantinib, el pazopanib, el regorafenib, el telatinib y el vandetanib no han producido resultados positivos; hasta ahora, el único medicamento dirigido a la inhibición del angiogénesis con eficacia probada y efectos positivos en la supervivencia es el ramucirumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido al receptor de VEGF²⁰.

Dos grandes protocolos clínicos han evaluado la eficacia del ramucirumab en términos de la supervivencia global en individuos con progresión a una primera línea de tratamiento: REGARD y RAINBOW. Estos muestran los datos más robustos y con mejor evidencia disponible en el caso de segundas líneas debido a que incluyeron el mayor número de pacientes

y están apropiadamente diseñados; son protocolos bien realizados, doble ciego, controlados con placebo y alcanzaron el objetivo final primario de mejorar la supervivencia global y demostraron además mejoría consistente en el periodo libre de progresión, con conservación de la calidad de vida^{21,22}.

El estudio REGARD evaluó al ramucirumab como segunda línea de tratamiento en enfermos con CG avanzado o de la unión esofagagástrica; la supervivencia media fue de 5.2 meses para el tratamiento con anticuerpo y de 3.8 meses en el grupo control ($p = 0.0047$). Se informó una mayor SLP (ramucirumab, de 2.1 meses, frente a 1.3 del placebo). Los resultados de supervivencia revelaron que el ramucirumab es el primer tratamiento biológico con un beneficio probado en la supervivencia tras la progresión a una primera línea de tratamiento²¹.

Un segundo estudio (RAINBOW) investigó el mismo anticuerpo en combinación con paclitaxel semanal comparado con el taxano y los cuidados de mejor apoyo médico como una segunda línea de tratamiento en pacientes con cánceres gástrico y esofagagástrico que habían progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia. La supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de ramucirumab más paclitaxel respecto del grupo control (9.6 vs. 7.4 meses).

El esquema ramucirumab más paclitaxel retrasa la progresión de la enfermedad (SLP de 4.4 vs. 2.9 meses) y demostró una mayor tasa de respuesta (28 vs. 16%)²². Con base en estos resultados, las instituciones regulatorias lo aprobaron como agente único o en combinación con paclitaxel en individuos con cáncer de la unión gastroesofágica y gástrico avanzado o metastásico después de progresión en comparación con la fluoropirimidina o los esquemas con platino.

El ramucirumab es el primer compuesto aprobado para el tratamiento del CG avanzado o metastásico posterior al fracaso terapéutico de primera línea. Si se considera la información previa, es importante contar con experiencia local que permita conocer las características de la población, así como los resultados del tratamiento y la identificación de los factores del pronóstico que permitan mejorar el abordaje y los resultados del tratamiento en el CG.

Por consiguiente, como parte de las iniciativas de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), se condujo un estudio epidemiológico observacional de tipo transversal mediante un cuestionario autoadministrado, diseñado para los fines de este estudio y aplicado en forma de encuesta en el periodo del 12 al 27 de enero del 2017. Los sucesos de interés primario incluyeron características epidemiológicas de la población, número de ciclos de tratamiento recibidos, duración total del tratamiento (meses) y periodo libre de progresión (meses). También se evaluaron la frecuencia de toxicidad de grados 3 a 4 y la respuesta general al tratamiento (respuesta parcial, enfermedad estable o respuesta completa).

RESULTADOS

Se incluyó a 66 pacientes y se analizó a un total de 58, ya que ocho de ellos se descartaron porque habían iniciado el tratamiento sin cumplir siquiera dos ciclos del esquema. Cuando se analizaron los datos demográficos se observó que la mediana de edad de los 58 pacientes era de 56 años; en este sentido, la edad mostró la siguiente distribución: un

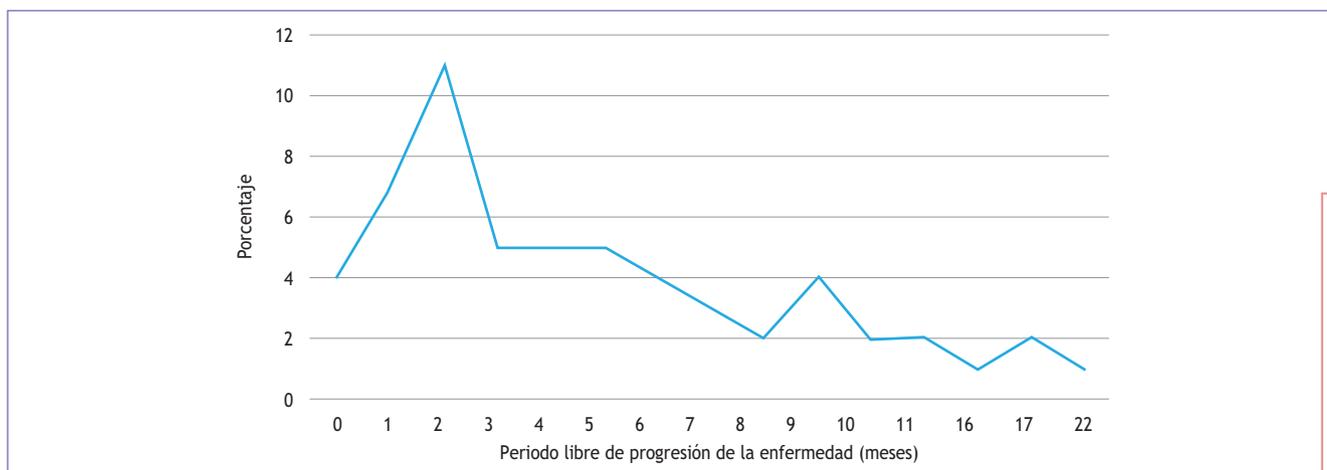


Figura 1. Periodo libre de progresión de la enfermedad (meses) en la muestra de estudio (n = 61), 2017.

32.8% se hallaba en el intervalo de 28 a 48 años y un 34.4% en el de 49 a 63 años. Respecto de la distribución por edad, se identificó que la mediana de presentación de la muestra era inferior a lo informado en las publicaciones médicas, cuya media es de 64 años; por otra parte, llamó la atención que el 32.8% de los pacientes fuesen menores de 48 años (Fig. 1). La distribución por género fue la siguiente: mujeres, el 37.9%; hombres, el 62.1%.

En cuanto a la escala ECOG (diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group de EE.UU. para evaluar la calidad de vida de los pacientes oncológicos) notificada al inicio de la segunda línea de tratamiento, se obtuvo la siguiente distribución respecto a su puntuación: ECOG 0, 14%; ECOG 1, 65%; ECOG 2, 21%; no se incluyó a los pacientes con ECOG 3. Sin lugar a dudas, uno de los factores pronósticos más relevantes es la escala ECOG, un parámetro utilizado de forma amplia como factor de pronóstico relacionado con el tratamiento. Con anterioridad se ha demostrado que un ECOG de 0 a 1 se considera el mejor pronóstico en comparación con los individuos con ECOG 2 a 3 y un pobre estado funcional. Uno de los protocolos que ha demostrado el efecto de la escala ECOG en la supervivencia media es el de Lee, et al., que analizaron a 1,455 pacientes con CG en primera línea de tratamiento; este estudio concluyó que en los enfermos con ECOG > 2 el porcentaje de supervivencia fue del 17.1%, en comparación con el 39.2% en los pacientes con ECOG de 0 a 1²³. En el estudio de los autores se identificó que el estado funcional (ECOG) se correlacionaba con el periodo libre de progresión y que los pacientes con ECOG 0 mostraban un periodo libre de progresión de cinco meses, a diferencia de aquellos con ECOG 2 en quienes el periodo libre de progresión fue menor de tres meses; lo anterior reveló que, sin ninguna duda, el ECOG es aún un factor pronóstico de enorme relevancia.

En el informe de Catalano, et al., que analizó de manera específica la influencia de los factores clínicos patológicos sobre la supervivencia en pacientes sometidos a una segunda línea de quimioterapia para CG, se registró una supervivencia a un año del 25% en los pacientes con ECOG de 0 a 1, respecto al 8% en los sujetos con ECOG 2, que tenían dos a tres veces más posibilidades de morir a un año (HR: 1.79 [1.16-2.77]; p = 0.008)²⁴.

En relación con la clase histológica, el tipo intestinal predominó en 31 pacientes (54%), seguido por el difuso y mixto en 18 y nueve pacientes (30 y 16%), respectivamente. La proporción

de personas con tumores poco y moderadamente diferenciados fue similar, un 48% de los casos para adenocarcinoma de grados 1 y 2; solo tres pacientes (4%) tenían tumores bien diferenciados. No se identificó ningún nexo entre el tipo histológico y grado de diferenciación y el periodo libre de progresión.

Protocolos previos han identificado los sitios de metástasis como factores del pronóstico; por ejemplo, el estudio de Wang, et al. demostró que la presencia de metástasis hepáticas y óseas era un factor de pronóstico independiente, incluso en los enfermos con buen estado funcional; estos dos sitios de metástasis son factores de mal pronóstico. Los autores observaron, en esta serie retrospectiva de 310 pacientes sometidos a tratamiento con primera línea de quimioterapia y metástasis en más de dos órganos que esto último tenía un peor efecto en la supervivencia en comparación con los sujetos con metástasis en un solo órgano (HR: 1.47; IC 95%: 1.11-1.96; p = 0.007)²⁵.

En el estudio de los autores se encontró enfermedad metastásica (etapa IV) en todos los pacientes que habían recibido una primera línea de quimioterapia y 30 de ellos (49%) tenían múltiples sitios metastásicos: 0 a 1 metástasis en el 27.6% de los casos; 1 a 2 sitios en el 17.2%; y 2 a 3 sitios de metástasis en el 55.2%. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron el hígado (46%), seguido por peritoneo, ganglios retroperitoneales y pulmón. Se reconoció una tendencia a tener un mayor periodo libre de progresión en los individuos con 0 a 1 metástasis, aunque esta no fue concluyente dado el tamaño de la muestra.

Este mismo estudio informó la presencia de carcinoma en el 60.3% de los casos, si bien no se encontró una relación como factor pronóstico. En cuanto a la ascitis, se halló en el 36.2% de los enfermos.

La pérdida de peso antes o durante la quimioterapia se ha señalado en varios cánceres, incluido el CG, y en general se relaciona con una tolerancia atenuada al tratamiento, lo cual afecta la intensidad de la dosis quimioterapéutica. En el estudio de Ock, et al., que analizó a 719 pacientes, los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa como primera línea y con una pérdida ponderal del 3% durante el primer mes de tratamiento tuvieron una supervivencia significativamente más corta en relación con los individuos sin pérdida de peso (9.7 vs. 16.3 meses; p = 0.001)²⁶. Pese a esta pérdida de peso, en las escalas de pronóstico no figura como factor; en el estudio de los autores se observó que una pérdida pon-

deral mayor del 10% en el 50% de la muestra mostraba una correlación entre el periodo libre de progresión y la ausencia de pérdida de peso, con una mejoría del periodo libre de progresión de 6.9 meses en comparación con el subgrupo con pérdida de peso > 10%, que registró 3.8 meses; no obstante, dichos resultados no son estadísticamente significativos en virtud del número de población de pacientes.

Número de ciclos de tratamiento

En términos de la duración del tratamiento, la mediana global del número de ciclos de tratamiento con ramucirumab recibidos por cada paciente fue de 4.0 (IC 95%: 3.1-5.0).

Respuesta al tratamiento y calidad de vida

Periodo libre de progresión

El periodo libre de progresión (Fig. 1) en la totalidad de la muestra del estudio fue de 4.0 meses (IC 95%: 2.5-5.5). En el análisis estratificado por edad, la mayor mediana se observó entre participantes de 70 a 89 años de edad (6.0 meses; IC 95%: 1.0-12.0); sin embargo, las diferencias entre los grupos de edad no fueron estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

El CG es una neoplasia muy común en los países en vías de desarrollo, con una incidencia y letalidad prácticamente equiparables; en México ocupa un lugar importante como causa de muerte y representa el primer lugar de los tumores del tracto gastrointestinal. Este pronóstico letal es causa de un diagnóstico tardío y de etapas avanzadas en más del 80% de los casos; en consecuencia, la opción terapéutica es tan solo paliativa en los pacientes en condiciones de recibir un manejo sistémico oncológico. Luego de la progresión tras la administración de una quimioterapia de primera línea, una proporción de estos enfermos (un poco más de un tercio) es elegible para recibir un tratamiento de segunda línea; empero, este es un reto difícil en la práctica clínica porque son enfermos frágiles en general, casi todos con compromiso de las condiciones nutricionales. Además, la evidencia de un beneficio con los esquemas de una segunda línea de tratamiento es relativamente reciente y es también una enfermedad heterogénea en la cual solo en fecha reciente ha emergido el conocimiento del comportamiento biológico y molecular para distinguir diferentes grupos de CG. Estas modalidades de tratamiento intentan mejorar el pronóstico y, a medio plazo, contar con esquemas terapéuticos dirigidos; estas diferencias pueden explicar los efectos variables de la respuesta al tratamiento.

A pesar de las mejoras en el conocimiento de la biología del CG y la disponibilidad de nuevos regímenes terapéuticos, que han llevado a aumentar los parámetros de SLP y supervivencia media en el entorno de una primera línea, el pronóstico de los pacientes con CG es aún muy pobre. El tratamiento de segunda línea se instituye de forma sistemática en muchos pacientes, para lo cual existen en la práctica clínica actual diversas variantes. Este estudio intentó evaluar a los pacientes expuestos a una terapéutica de segunda línea con ramucirumab y quimioterapia.

Los beneficios que se muestran con el inhibidor del RFGEV-2 ramucirumab, y el inhibidor de tirosina cinasa de VEGFR-2 apatinib, representan un avance en el desarrollo de fármacos antiangiogénicos en el CG metastásico^{27,28}. Los futuros protocolos deben investigar la administración de ramucirumab como primera línea en combinación con otros quimioterapéuticos o con una determinación molecular específica; por lo tanto, son aspectos a resolver su utilización como tratamiento de mantenimiento y la secuencia con otros tratamientos activos. En particular, la elección de la quimioterapia parece ser importante y exige más investigaciones para valorar las combinaciones con otros fármacos distintos de los taxanos²⁹. Por lo tanto, es deseable la realización de este tipo de estudios; la intensidad de las dosis es un problema adicional que debe analizarse, además de la relación de la exposición, las concentraciones farmacocinéticas y la eficacia del ramucirumab³⁰. Por otro lado, debe señalarse que en este análisis la mayoría de los pacientes tenía condiciones ponderales normales, lo cual puede relacionarse con una buena eficacia y una mejor tolerancia y apego terapéuticos.

Si se consideran los costos crecientes de la atención oncológica, es indispensable un análisis de la relación costo-eficacia; asimismo, al margen de contar o no con biomarcadores para dirigir estos tratamientos moleculares, es preciso utilizar las mejores herramientas clínicas para seleccionar a los pacientes más aptos para estos tratamientos, toda vez que es importante considerar que el grado de actividad funcional es un parámetro crucial en la selección de una terapéutica. En el caso de los individuos analizados, una mayor proporción tenía una puntuación en la ECOG de 1 a 2, al igual que en otros protocolos ya publicados. Del mismo modo que en el estudio RAINBOW, en esta población predominó el tipo intestinal, aunque debe mencionarse una limitante: no se determinó el número de individuos que se expuso a un tratamiento anti-HER pre vivo y la proporción documentada de carcinomatosis fue menor.

De igual manera, la carga tumoral en cuanto a los sitios de metástasis se ha determinado como un parámetro de respuesta a una segunda línea de tratamiento.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del CG es todavía un reto debido a la heterogeneidad de la enfermedad, motivo por el cual es de suma importancia contar con informes de la experiencia clínica en el mundo real.

Tales notificaciones permitirán identificar de forma más ordenada y sistematizada las características de la población y los factores pronósticos de los pacientes tratados en la práctica clínica regular. Por lo tanto, con esta información es posible contar con más elementos que contribuyan a identificar al grupo de pacientes más beneficiados con un abordaje terapéutico determinado, lo cual sin lugar a dudas ayudará a optimizar las conductas terapéuticas.

En esta revisión debe concluirse que el ramucirumab es un tratamiento adecuado como segunda línea en pacientes con CG para mejorar el tiempo de la progresión y la calidad de vida.

Si bien no existe un biomarcador para la selección del enfermo elegible para el ramucirumab, sí se cuenta con parámetros clínicos como la puntuación en la ECOG 0-1 y el periodo libre de progresión > 6 meses, que pueden ser apropiados para seleccionar a un paciente que será buen respondedor y obtendrá beneficios clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente la colaboración e información proporcionada para este artículo de los oncólogos que contribuyeron con información de sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
- Nagano S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-69.
- Sampieri C, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: a public health priority. *World J Gastroenterol.* 2014;20(16):4491-502.
- López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz-Molina JM, et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Manag Res.* 2013;5:31-6.
- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Secretaría de Salud (México), Dirección General de Epidemiología (DGEPI). [Consultado el 25 de septiembre de 2009] Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/RHNM>.
- Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int.* 2013;2013:385132.
- Apicella M, Simona C, Giodarno S. Targeted therapies for gastric cancer: failures and hopes from clinical trials. *Oncotarget.* 2017; 8(34):57654-69.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18):2903-09.
- Mizrak Kaya D, Harada K, Shimodaira Y, Amlashi FG, Lin Q, Ajani JA. Advanced gastric adenocarcinoma: optimizing therapy options. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):263-71.
- 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.* 2006;24(31):4991-7.
- Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850-4.
- Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory esophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
- Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438-44.
- Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306-14.
- Cancer Genoma Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513(7517):202-9.
- Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449-56.
- Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova 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(9742):687-97.
- Wang X, Chen X, Fang J, Yang C. Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(4):586-97.
- Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780-7.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.
- Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. 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(11):1224-35.
- Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival following first line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18(5):886-91.
- Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Bri Cancer.* 2008;99(9):1402-7.
- Wang J, Qu J, Li Z, et al. A prognostic model in metastatic or recurrent gastric cancer patients with good performance status who received first-line chemotherapy. *Trans Oncol.* 2016;9(3):256-61.
- Ock CY, Oh DY, Lee J, et al. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):597-606.
- Chen LT, Oh DY, Ryu MH, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review. *Cancer Res Treat.* 2017;3:1-18.
- Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1448-54.
- Yoon HH, Bendell JC, Braithe FS, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 5):abstr 4004.
- Taberner J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response (E-R) relationship of ramucirumab (RAM) from two global, randomized, double-blind phase 3 studies of patients (Pts) with advanced second-line gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl 3):abstr 121.