

Tratamiento médico del cáncer de estómago recurrente y metastásico en primera línea

C. GRÁVALOS CASTRO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

La quimioterapia con platino y fluoropirimidas, asociada a trastuzumab en tumores HER2 positivo, constituye actualmente el tratamiento estándar de primera línea del cáncer de estómago recurrente o metastásico. Sin embargo, su eficacia es limitada, con supervivencias cortas que no sobrepasan los 12-18 meses. Para optimizar los resultados se han explorado otras combinaciones de quimioterapia y se han testado diversos fármacos dirigidos contra las principales dianas moleculares del cáncer gástrico (HER2, EGFR, VEGF y sus receptores, mTOR, MET, claudina 18 y metaloproteasas).

Más recientemente, la investigación se centra en la inmunoterapia porque el cáncer gástrico es un tumor inmunogénico, aunque también muy heterogéneo. De especial interés son los datos de actividad de los inhibidores del checkpoint inmunológico en tumores MSI-H. Se requieren biomarcadores predictivos validados que permitan realizar una medicina de precisión en cáncer gástrico e identificar los pacientes que más se pueden beneficiar de los distintos tratamientos.

En este artículo se revisan las opciones de quimioterapia actuales, los estudios más relevantes con terapias antidiaria e inmunoterapia en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico recurrente o metastásico. Además, se comentan las posibles aproximaciones terapéuticas para la enfermedad oligometastásica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico avanzado. Terapias antidiaria. Inmunoterapia. HER2. MSI-H. Medicina de precisión.

ABSTRACT

Nowadays, platinum/fluoropyrimidine-based chemotherapy is considered as a standard of care for first-line advanced gastric cancer patients, adding trastuzumab if HER2+. However, the efficacy of this therapeutic approach is limited, with short survival (12-18 months), and other chemotherapy regimens have been explored. Gastric cancer is a heterogeneous disease and several anti-targeted agents have been tested, frequently in combination with chemotherapy, against HER2, EGFR, VEGF, VEGF-receptors, mTOR, MET, claudine 18 and metalloproteases.

The role of immune checkpoints inhibitors is an intense research field since this tumor is very immunogenic and preliminary results in MSI-H patients are promising in first-line setting too. However, validated biomarkers are needed to optimize treatment selection in a precision medicine strategy.

Here, we review the different chemotherapy options and the more relevant clinical trials investigating anti-targeted therapies and immunotherapy. We also comment some alternatives for oligometastatic gastric disease.

KEYWORDS: *Advanced gastric cancer. Anti-targeted agents. Immunotherapy. HER2. MSI-H. Precision medicine.*

INTRODUCCIÓN

A escala mundial el cáncer gástrico fue el quinto cáncer más frecuente, con 1.033.701 (5,7 %) casos nuevos, y la tercera causa de muerte por cáncer, con 782.868 (8,2 %) muertes, en 2018 (1). En España se estima que se diagnosticarán 7.577 casos nuevos durante el año 2020.

En los países occidentales, el 80 % de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada irreseccable al diagnóstico o desarrollarán una recidiva dentro de los 5 años de la cirugía inicial con intención curativa.

El cáncer gástrico no es una única entidad. Se trata, en realidad, de una enfermedad muy heterogénea con diferentes factores de riesgo, presentaciones clínicas, características histológicas y moleculares. Las dos localizaciones principales de los tumores son la unión gastroesofágica (UGE) y el cuerpo gástrico. En este artículo, se engloban los dos bajo el término de cáncer gástrico.

Desde el punto de vista histológico, existen dos grandes clasificaciones: la clasificación de Lauren, que es la más empleada y que contempla tres subtipos: el intestinal, el difuso y el mixto/indeterminado, y la clasificación de la OMS de 2018, que define otros subtipos (adenocarcinoma tubular, papilar, mucinoso, mixto y pobremente cohesivo).

Desde el punto de vista molecular, se han publicado varias clasificaciones, las dos más importantes son la del Cancer Genome Atlas Project (TCGA) (2) y la Clasificación del Asian Cancer Research Group (ACRG) (3). La clasificación TCGA, publicada en 2014, analizó 295 muestras tumorales con seis plataformas moleculares e identificó cuatro subtipos moleculares: EBV-relacionado (EBV+), inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), estable genómicamente (GS) e inestabilidad cromosómica (CIN). En 2015, se publicó la clasificación ACRG, que analizó 300 cánceres gástricos con dos plataformas moleculares e identificó cuatro subtipos: MSI, microsatélites estables/transición epitelio-mesénquima (MSS/EMT), MSS/p53+ (p53 activo) y MSS/p53- (p53 inactivo).

Estas dos clasificaciones se solapan parcialmente y son modelos complementarios. Representan en la actualidad una base para el desarrollo de terapias dirigidas y para la estadificación de pacientes en ensayos clínicos. Sin embargo, tienen sus limitaciones y la información obtenida de ellas no puede utilizarse aún en la práctica clínica porque se desconoce la importancia funcional de las mutaciones de muchos de los genes analizados y todavía no se han desarrollado fármacos contra algunas de estas mutaciones.

Desde hace años, la quimioterapia (QT) es la piedra angular del tratamiento del cáncer gástrico avanzado (CGA). Su beneficio en la supervivencia y en la mejora de la calidad de vida se confirmó en estudios aleatorizados que compararon QT frente al mejor tratamiento de soporte (BSC). Entre los primeros citostáticos utilizados en el cáncer gástrico, se encuentran el cisplatino y el 5-fluorouracilo (5-FU). Posteriormente, se han incorporado el oxaliplati-

no, las fluoropirimidinas orales (capecitabina en Europa, S-1 en Japón) y los taxanos (docetaxel, paclitaxel) formando nuevos esquemas, bien como dobles o como tripletes.

Los ensayos clínicos más recientes se han enfocado principalmente a investigar fármacos dirigidos contra dianas moleculares como el HER2, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores (VEGFR), mTOR, MET, moléculas de adhesión celular y otras dianas. Desafortunadamente, en estos momentos, solo han demostrado su eficacia el trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti-HER2) asociado a platino/fluoropirimidina en primera línea de CGA HER2+ y el ramucirumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGFR 2) asociado a paclitaxel o en monoterapia en segunda línea. No obstante, la investigación de terapias dirigidas continúa y en los últimos años la inmunoterapia está emergiendo como una nueva opción terapéutica para determinados pacientes.

El cáncer gástrico requiere de un abordaje multidisciplinar. Algunos pacientes pueden necesitar la resección del tumor primario por sangrado u obstrucción y otros, radioterapia paliativa. Existe un interés creciente sobre el valor de la cirugía y/o las terapias ablativas locales en enfermedad oligometastásica gástrica y el comité multidisciplinar es el foro donde mejor se valorarán las opciones de cada paciente.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia sistémica es la base del tratamiento del CGA HER2 negativo (HER2-) en primera línea, siempre acompañada de los tratamientos de soporte necesarios para conseguir el control de síntomas, mantener un adecuado estado nutricional y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Si el tumor es HER2+, se asocia trastuzumab en ausencia de contraindicación.

Los esquemas más utilizados son las combinaciones de platino y fluoropirimidinas a los que, en casos seleccionados, se asocia un tercer fármaco (epirubicina o docetaxel). Como alternativa a los platinos, se encuentran los dobles de irinotecan con 5-FU (Tabla I).

ESQUEMAS BASADOS EN PLATINO Y FLUOROPIRIMIDINAS

Esquemas de oxaliplatino y esquemas de cisplatino

El cisplatino fue el primer platino con actividad demostrada en cáncer gástrico y posteriormente varios estudios de fase III confirmaron que el oxaliplatino podía sustituirlo sin restar eficacia ni incrementar la toxicidad. De hecho, la actividad del oxaliplatino medida en tasas de respuestas y de control de enfermedad puede ser incluso superior a la del cisplatino con un perfil de tolerancia es más favorable (4).

TABLA I
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE III CON QUIMIOTERAPIA

Estudio	n	Ramas	RR	SLPm (m)	SGm (m)	Comentarios
<i>Esquemas de platino con fluoropirimidinas con/sin antraciclinas</i>						
Al-Batran y cols.	220	FLO	34,8 %	5,8	10,7	Menos toxicidad con FLO
		FLP	24,5 %	3,9	8,8	
				p = 0,07	ns	
REAL-2	1002	ECF	40,7 %	6,2	9,9	Similar toxicidad con 5-FU y capecitabina Menor toxicidad con oxaliplatino
		ECX	46,4 %	6,7	9,9	
		EOF	42,4 %	6,5	9,3	
		EOX	47,9 %	7,0	11,2	
Yamada y cols.	673	Oxaliplatino + S-1 (SOX)	55,7 %	5,5	14,1	Menos toxicidad con SOX
		Cisplatino + S1 (CS)	52,2 %	5,4	13,1	
			ns	ns	ns	
ML17032	316	Cisplatino + capecitabina	41 %	5,6	10,5	Perfil de tolerancia similar
		Cisplatino + 5-FU ic	29 %	5,0	9,3	
			p = 0,03	ns	p = 0,27	
FLAGS	1053	Cisplatino + S-1	29 %	4,8	8,6	Mejor tolerancia con S-1
		Cisplatino + 5-FU ic	32 %	5,5	7,9	
			ns	ns	ns	
PHOENIX-GC	183	Cisplatino + S-1	60 % (3/5)	-	15,2	Ambos esquemas bien tolerados
		Paclitaxel intraperitoneal e iv + S-1	31 % (9/17)	-	17,7	
					ns	
SOLAR	711	Oxaliplatino + TAS-118	73,5 %	7,1	16,0	No diferencias en tasa de eventos de grado > 3
		Cisplatino + S-1	50 %	6,4	15,1	
			p < 0,001	p = 0,005	p = 0,039	
<i>Esquemas de irinotecan con fluoropirimidinas</i>						
Dank y cols.	333	Irinotecan + 5-FU ic (IF)	32 %	5,0	9,0	
		Cisplatino + 5-FU ic	26 %	4,2	8,7	
			ns	ns	ns	
Guimbaud y cols.	416	FOLFIRI	39 %	5,3	9,5	FOLFIRI se toleró mejor
		ECX	38 %	5,8	9,7	
			ns	ns	ns	
GC0301/TOP-002	326	Irinotecan + S-1 (IRI-S)	41,5 %	4,5*	12,8	
		S-1	26,9 %	3,6*	10,5	
			p = 0,035	p = 0,157	p = 0,233	
<i>Esquemas de platino, fluoroprimidinas con/sin taxanos</i>						
V305	445	Docetaxel + cisplatino + 5-FU ic (DCF)	37 %	5,6**	9,2	Más toxicidad con DCF
		Cisplatino + 5-FU ic	25 %	3,7**	8,6	
			p = 0,01	p < 0,001	p = 0,02	
JCOG1013	741	Cisplatino + S-1 + docetaxel	56 %	6,5	14,2	Más neutropenia G-3/4 con triplete
		Cisplatino + S-1	58 %	7,4	15,3	
			ns	ns	p = 0,47	

*Tiempo hasta fracaso al tratamiento. **Tiempo hasta la progresión.

ic: infusión continua; iv: intravenoso; FLO: 5-FU ic, leucovorina, oxaliplatino; FLP: 5-FU ic, leucovorina, cisplatino; ECF: epirubicina, cisplatino, 5-FU ic; ECX: epirubicina, cisplatino, capecitabina; EOF: oxaliplatino, epirubicina, 5-FU ic; EOX: oxaliplatino, epirubicina, capecitabina; IF: irinotecan, leucovorina, 5-FU ic (esquema semanal); SOX: S-1, oxaliplatino; SC: S-1, cisplatino; IRI-S: irinotecan, S-1; RR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; ns: no significativo; m: mes.

El estudio de fase III de Al-Batran y cols. (5) reportó una tendencia a mejor supervivencia libre de progresión (SLP) (objetivo principal) con 5-FU/leucovorin/oxaliplatino (FLO) que con 5-FU/leucovorina/cisplatino (FLP) (5,8 frente a 3,9 meses, respectivamente; $p = 0,077$) sin diferencias significativas en la supervivencia global (SG) (10,7 frente a 8,8 meses). La tasa de respuestas (RR) (34,8 % frente a 24,5 %) y la tasa de control de la enfermedad (DCR) (41,1 % frente a 33 %) fueron mejores con FLO. FLO se asoció con menor incidencia de anemia, náuseas y vómitos, alopecia, fatiga, toxicidad renal, eventos tromboembólicos y acontecimientos adversos graves (SAE).

En el estudio REAL-2 (6), se compararon con un diseño 2 a 2 los esquemas de oxaliplatino frente a cisplatino y de capecitabina frente a 5-FU en infusión continua (ic), con cuatro ramas de tratamiento: epirubicina/cisplatino con 5-FU (ECF) o con capecitabina (ECX), o epirubicina/oxaliplatino con 5-FU (EOF) o con capecitabina (EOX). El objetivo principal fue la no inferioridad en SG del triplete con oxaliplatino frente a cisplatino y del triplete con capecitabina frente a 5-FU ic. La SGm fue 9,9, 9,8, 9,3 y 11,2 meses para los grupos ECF, ECX, EOF y EOX, respectivamente, y la supervivencia a 1 año fue 37 %, 40,8 %, 40,4 % y 46,8 %. En el análisis secundario, la SG fue mejor con EOX que con ECF, con un HR de 0,80 para el grupo de EOX (IC 95 % 0,66-0,97; $p = 0,02$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la RR ni en la SLP entre los grupos. El oxaliplatino se asoció con menor incidencia de neutropenia de grado 3-4, alopecia, toxicidad renal y tromboembolismo, pero con una incidencia ligeramente superior de diarrea de grado 3-4 y neuropatía periférica.

Otro estudio es el de fase III de Yamada y cols. (7) en el que el oxaliplatino en combinación con S-1 (SOX) no fue inferior a cisplatino en combinación con S-1 (CS) en SLPm [5,5 frente a 5,4 meses; (HR 1,004; IC 95 % 0,84-1,19) límite predefinido de no inferioridad 1,30]. La SGm fue 14,1 frente a 13,1 meses, y la RR fue 55,7 % frente a 52,2 %, para SOX y SC, respectivamente. De nuevo, el perfil de tolerancia fue mejor para la rama con oxaliplatino.

Esquemas con fluoropirimidinas orales y esquemas con 5-FU ic

Las fluoropirimidinas orales pueden sustituir al 5-FU en infusión continua, sin comprometer la eficacia y evitando los inconvenientes de una vía central.

En Europa, la capecitabina es la fluoropirimidina oral más empleada de acuerdo con los resultados de los estudios ML17032 (8) y REAL-2, ya comentado. El estudio ML17032 incluyó 316 pacientes, que fueron aleatorizados a cisplatino + 5-FU ic (CF) frente a cisplatino

+ capecitabina (CX). Se demostró la no inferioridad de la capecitabina en SLP [5,6 frente a 5,0 meses (HR 0,81; IC 95 %, 0,63-1,04)] y en SGm [(10,5 frente a 9,3 meses ($p = 0,27$)), mientras que la tasa de respuestas fue superior con capecitabina (29 % frente a 41 %; $p = 0,03$). El metaanálisis de estos dos estudios de Okines y cols. (9) reporta que la SG fue superior en los 654 pacientes tratados con combinaciones con capecitabina que en los tratados con combinaciones de 5-FU ic.

En Japón, la fluoropirimidina oral más utilizada es S-1. S-1 está compuesta por tegafur (un profármaco del 5-FU, FT) y dos inhibidores enzimáticos [CDHP (5-cloro-2,4-dihidroxipiridina) y OXO (oxonato potásico)] con una ratio molar de 1(FT): 0,4 (CDHP): 1(OXO). En el estudio de fase III FLAGS (10), cisplatino + S-1 se comparó con cisplatino + 5-FU ic, ambos cada 4 semanas, en 1.053 pacientes. No se observaron diferencias significativas en la SGm [8,6 frente a 7,9 meses (HR 0,92; IC 95 %, 0,80-1,05; $p = 0,20$)], ni en SLPm (4,8 frente a 5,5 meses) ni en tasa de respuestas (29 % frente a 32 %) con cisplatino + S-1 frente a cisplatino + 5-FU. El perfil de tolerancia fue mejor con S-1.

Otro estudio con S-1, ya específico para pacientes con metástasis peritoneales, es el fase III PHOENIX-GC (11), que incluyó 183 pacientes que no habían recibido QT previa o solo la habían recibido durante menos de 2 meses. Fueron aleatorizados 2:1 a recibir paclitaxel intraperitoneal e intravenoso + S1 o cisplatino + S-1. El objetivo principal de SG no se alcanzó. De hecho, la SGm fue 17,7 y 15,2 meses (HR 0,72; IC 95 % 0,49-1,04; $p = 0,080$), respectivamente. No se reportó la SLP y la tasa de respuesta solo pudo evaluarse en los pocos pacientes con enfermedad medible que eran 17 en el grupo de paclitaxel + S-1 y 5 en el grupo de cisplatino + S-1. La tolerancia fue buena en los dos regímenes.

TAS-118 es un fármaco oral formado por S-1 y leucovorina. El estudio de fase III SOLAR (12) evaluó la eficacia y seguridad de oxaliplatino + TAS-118 frente a cisplatino + S-1 en 711 pacientes de Japón y Corea con cáncer gástrico avanzado HER2 negativo. La SGm [16,0 frente a 15,1 meses (HR 0,83; IC 95 %, 0,69-0,99; $p = 0,039$), la SLPm [7,1 frente a 6,4 meses (HR 0,79; IC 95 % 0,66-0,93; $p = 0,005$)] y la RR (73,5 % frente a 50,0 %; $p < 0,001$) fueron mejores en la rama experimental del oxaliplatino + TAS-118. No hubo diferencias en la incidencia de eventos de grado ≥ 3 (69 % en los dos brazos). En resumen, oxaliplatino + TAS-118 aumenta la SG comparado con cisplatino + S-1 y puede ser un nuevo estándar en primera línea de CGA en países asiáticos.

ESQUEMAS DE IRINOTECÁN Y FLUOROPIRIMIDINAS

La combinación de irinotecán y 5-FU ic puede ser una alternativa a los esquemas basados en platino para pacientes seleccionados (13). Dank y cols. (14) realiza-

ron un estudio de fase III que comparó un esquema antiguo de irinotecan, leucovorina y 5-FU ic de 22 horas, todos semanalmente, frente a cisplatino + 5-FU ic. Otro estudio de fase III comparó FOLFIRI frente al triplete ECX con un cruce de tratamientos a la progresión (15). En ninguno de los dos se observaron diferencias significativas entre los esquemas basados en irinotecan y los basados en platino. FOLFIRI se toleró mejor que ECX.

El irinotecan se ha combinado también con S-1 (esquema IRI-S). En el estudio de fase III asiático GC0301/TOP-002 (16) se reportó una SGM de 12,8 meses, un tiempo hasta el fallo de tratamiento (TTF) de 4,5 meses y una RR de 41,5 % con IRI-S. Sin embargo, IRI-S no fue estadísticamente superior en SG a S-1 en (10,5 meses; $p = 0,233$). Los efectos secundarios principales de IRI-S fueron la neutropenia y la diarrea.

TRIPLETES

Los tripletes de platino y fluoropirimidinas con una antraciclina o un taxano tienen más actividad pero a costa de mayor toxicidad, por lo que se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes. Los candidatos a recibirlos son aquellos en los que se busca alcanzar una respuesta mejor o más rápida y tienen muy buen estado general, sin comorbilidades importantes.

Tripletes de antraciclinas, platino y fluoropirimidinas

Los tripletes de epirubicina con platino y fluoropirimidina se han empleado frecuentemente en el pasado, pero actualmente su utilización es controvertida. Los principales esquemas son ECF, ECX, EOF y EOX, cuya actividad se ha reportado anteriormente.

Tripletes de taxanos, platino y fluoropirimidinas

El uso de tripletes de taxanos con platino y fluoropirimidina también es controvertido. En el estudio de fase III aleatorizado V325 (17), la combinación de docetaxel + cisplatino + 5-FU (DCF) cada 3 semanas obtuvo mejor supervivencia que el cisplatino + 5-FU ic, pero con más efectos secundarios, sobre todo neutropenia febril. Los esquemas modificados de DCF (mDCF) con soporte de factores estimulantes de colonias (G-CSF) tienen un perfil de seguridad más favorable (18), pero se cuestiona la utilización de taxanos en primera línea porque dificulta la administración de paclitaxel en segunda línea.

El régimen FLOT (19) (5-FU/leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) perioperatorio en cáncer gástrico o de la UGE localmente avanzado aumenta la SG frente a ECF/ECX. Además, resultados preliminares del estudio de fase II/III FLOT4-AIO sugieren que el régimen FLOT

perioperatorio puede ser más eficaz en el subtipo histológico intestinal frente al subtipo difuso (20). En primera línea de CGA, un estudio de fase II aleatorizado reportó una SLP de 7,7 meses y una SG de 14,6 meses con el esquema docetaxel/oxaliplatino/5-FU (TEF) (21), que es muy similar al FLOT, y por otro lado sería interesante evaluar si el tipo histológico puede conducir a tratamientos de QT más individualizados en enfermedad avanzada.

El estudio japonés de fase III aleatorizado JCOG1013 (22) comparó cisplatino + S-1 con o sin docetaxel. En los 741 pacientes tratados, no observaron diferencias en ningún parámetro: SGM 14,2 frente a 15,3 meses (HR 0,99; $p = 0,47$), SLPm 6,5 frente a 7,4 meses, (HR 0,99; $p = 0,92$) ni tasa de respuestas (56 % frente a 58 %). Sin embargo, la toxicidad, principalmente la neutropenia G3-4, fue superior con el triplete (59 %) que con el doblete (32 %). Este es un estudio claramente negativo.

Por último, Petrioli y cols. (23) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios aleatorizados para comparar la eficacia de esquemas basados en epirubicina y basados en docetaxel. En el total de 553 casos incluidos en el metaanálisis, no se observaron diferencias en la RR (HR 1,08; IC 95 %, 0,85-1,37; $p = 0,52$) ni en la DCR (HR 0,90; IC 95 %, 0,75-1,08; $p = 0,27$).

MONOTERAPIA

La población de ancianos y pacientes *unfit* constituye un subgrupo de especial interés en el que el balance entre el beneficio y el riesgo de los efectos secundarios del tratamiento es, en muchas ocasiones, una línea tenue de difícil delimitación. En estos pacientes, algunos estudios apoyan el empleo de fluoropirimidinas en monoterapia, asociando trastuzumab si son HER2+.

Capecitabina

La capecitabina puede ser una opción terapéutica para pacientes ancianos y *unfit* que no toleren un doblete de QT, aunque su eficacia es menor que cuando se combina con un platino. Un estudio de fase III coreano trató a 50 pacientes de ≥ 70 años con capecitabina (1000 mg/m²/12 horas, días 1-14) en monoterapia o XELOX (oxaliplatino 110 mg/m²), ambos cada 21 días. La SLP fue 2,6 frente a 6,3 meses y la SG 7,1 frente a 11,1 meses, respectivamente (24).

S-1

En monoterapia, S-1 es activo en CGA. La RR es del 44-49 % en dos estudios de fase II japoneses, con un tiempo hasta la progresión de aproximadamente 4,5-5,2 meses y una SGM de 6,9-8,3 meses (25,26). El perfil

de tolerancia es favorable con $\leq 20\%$ de efectos adversos de grado 3-4: anemia, neutropenia, diarrea y sensación de malestar. Por lo tanto, S-1 constituye otra buena opción para pacientes no candidatos a QT de combinación.

RESUMEN DE LA QUIMIOTERAPIA

En primera línea, la combinación de platino y fluoropirimidina es la pauta estándar en CGA HER2 negativo (27). Las combinaciones de irinotecan + 5-FU como FOLFIRI constituyen una alternativa y generalmente se utilizan en pacientes no candidatos a platinos. La asociación de un tercer fármaco (docetaxel o antraciclina) ha sido un tema de amplio debate y actualmente los tripletes se reservan para pacientes seleccionados en los que se busca una respuesta mejor, pero sabiendo que será a costa de un incremento de la toxicidad. Por último, en pacientes seleccionados ancianos o *unfit*, la monoterapia con fluoropirimidinas supone una opción a considerar frente al tratamiento exclusivamente sintomático.

TERAPIAS DIRIGIDAS

A diferencia de otros tumores en los que la identificación de dianas moleculares y de fármacos dirigidos contra ellas ha conseguido incrementar de forma significativa la supervivencia, los avances en la medicina de precisión en el cáncer gástrico son más lentos. Las principales dianas moleculares que se han investigado son HER2, EGFR, VEGF, VEGFR-2, mTOR, MET, la claudina 18 y las metaloproteasas (Tabla II).

FÁRMACOS ANTI-HER2

El HER2 pertenece a la familia de los HER, constituida por cuatro miembros: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o HER1, HER2, HER3 y HER4. El gen *HER2* actúa como un protooncogén. Los mecanismos oncogénicos de *HER2* pueden deberse a amplificación génica o, con menor frecuencia, a mutaciones activantes.

En cáncer gástrico, la sobreexpresión de HER2 se debe principalmente a amplificación génica. Aproximadamente un 20 % son HER2 positivos y la positividad es más frecuente en el subtipo intestinal (20-33 %) que en el subtipo difuso/de células en anillo de sello ($< 10\%$) y en los tumores proximales/UGE que en los distales (28-30). El cáncer gástrico HER2 positivo es una enfermedad muy heterogénea dentro del tumor de un individuo y en los distintos subtipos moleculares. Los tumores CIN de la clasificación TCGA son los que expresan con mayor frecuencia HER2.

Entre los fármacos anti-HER2, se encuentran los anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab y TDM-1) que se unen al dominio extracelular del receptor produciendo la infrarregulación del receptor

o citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) y los inhibidores de tirosina quinasa (lapatinib), que inhiben la cascada de señalización al bloquear el dominio intracelular del receptor con actividad de tirosina quinasa.

Trastuzumab

Diversos estudios de fase II realizados con un número pequeño de pacientes han reportado buenas tasas de eficacia cuando trastuzumab se asocia a la QT (31-33). Y ha sido el estudio aleatorizado de fase III TOGA (28) el que confirmó la eficacia de asociar trastuzumab a un doblete de cisplatino/fluoropirimidina (capecitabina o 5-FU ic) frente a la misma QT sola. Se incluyeron 594 pacientes con tumores gástricos/de UGE que sobreexpresaban HER2, de población occidental y asiática. La SG, objetivo principal, fue superior en el grupo de trastuzumab + QT (13,8 frente a 11,1 meses; $p = 0,0046$). También fueron mejores la SLP (6,7 frente a 5,5 meses; $p = 0,0002$) y la tasa de respuestas (47 % frente a 35 %; $p = 0,0017$). Los pacientes con tumores con mayor sobreexpresión de HER2 (IHQ 3+ o IHQ 2+/FISH+) tuvieron la mejor SG, que alcanzó los 16 meses frente a 11,8 meses de los pacientes con baja expresión de HER2. El perfil de seguridad fue muy similar en los dos grupos. Los resultados de este estudio han cambiado el estándar de tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado HER2 positivo.

En población anciana, se ha explorado la combinación de trastuzumab con fluoropirimidinas orales. En una serie corta de 20 pacientes de ≥ 75 años, capecitabina con trastuzumab consiguió una RR del 40 %, una SLP de 5,2 meses y una SGm de 9,3 (34). En el estudio de fase II JACCRO GC-06 se incluyeron 51 pacientes de ≥ 65 años que fueron tratados con S-1 y trastuzumab. La RR confirmada fue también del 40 %, la SLPm de 5,1 meses y la SGm de 15,8 meses. En los dos estudios, el perfil de tolerancia fue favorable.

Con la intención de mejorar los resultados del estudio TOGA, se han investigado dos estrategias: aumentar la dosis de trastuzumab (estudio HELOISE) o asociar un segundo anticuerpo anti-HER2 (estudio JACOB). Lamentablemente, estos dos estudios han sido negativos.

El estudio de fase IIIb HELOISE (35) comparó en 248 pacientes dos dosis de trastuzumab en combinación con cisplatino/capecitabina para conocer si aumentaban la concentración valle (C_{valle}) y la SG. El grupo de dosis altas (HD) de trastuzumab recibió 8 mg/kg de carga seguido de 10 mg/kg cada 3 semanas y el grupo de dosis estándar 8 mg/kg de carga seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas. A pesar del marcado incremento en la media de la C_{valle} tras el primer ciclo de trastuzumab a dosis altas, no se observó mejoría de la SG [10,6 frente a 12,5 meses en el brazo HD y brazo control, respectivamente (HR 1,24; IC 95 % 0,86-1,78; $p = 0,240$)]. La seguridad fue comparable en los dos grupos.

TABLA II
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE II Y FASE III CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Diana	Estudio	Fase	n	Ramas	RR	SLPm (m)	SGm (m)	Comentarios
HER2+	TOGA	III	594	Cisplatino/fluoropirimidina + Trastuzumab	47 %	6,7	13,8	Positivo
				Cisplatino/fluoropirimidina	35 % p = 0,001	5,5 p = 0,0002	11,1 p = 0,0046	
HER2+	HELOISE	III rand.	248	QT + trastuzumab dosis estándar	58,9 %	5,7	12,5 m	Negativo
				QT + trastuzumab altas dosis	56,9 % p = 0,822	5,6 p = 0,822	10,6 m p = 0,240	
HER2+	JACOB	III	780	XP/PF + trastuzumab + pertuzumab	56,7 %	8,5	17,5	Negativo
				XP/PF + trastuzumab + placebo	48,3 % p = 0,026	7,0 p = 0,0001	14,2 p = 0,057	
HER2+	LoGIC	III	545	Capox + lapatinib	53 %	6,0	12,2	Negativo
				Capox + placebo	39 % p = 0,031	5,4 p = 0,038	10,5 ns	
EGFR (no selección molecular)	EXPAND	III	904	Cisplatino + capecitabina + cetuximab	30 %	4,4	9,4	Negativo
				Cisplatino + capecitabina	29 % ns	5,6 p = 0,32	10,7 p = 0,95	
EGFR (no selección molecular)	REAL-3	III	553	mEOC + panitumumab	46 %	6,0	8,8	Negativo
				EOC + placebo	42 % ns	7,4 ns	11,3 p = 0,013	
VEGF	AVAGAST	III	774	Cisplatino/fluoropirimidina + bevacizumab	46 %	6,7	12,1	Negativo
				Cisplatino/fluoropirimidina + placebo	37,4 % p = 0,031	5,3 p = 0,003	10,1 p = 0,100	
VEGF	AVATAR	III	202	Cisplatino/capecitabina + bevacizumab	41 %	6,3	10,5	Negativo
				Cisplatino/capecitabina + placebo	34 % ns	6,0 p = 0,47	11,4 p = 0,55	
VEGFR2	-	II rand.	168	FOLFOX + ramucirumab	45,2 %	6,4	11,7	Negativo
				FOLFOX	46,4 % ns	6,7 ns	11,5 ns	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE II Y FASE III CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Diana	Estudio	Fase	n	Ramas	RR	SLPm (m)	SGm (m)	Comentarios
VEGFR2	ARMANI	III rand.	280	FOLFOX/XELOX con cambio a paclitaxel + ramucirumab como mantenimiento vs. FOLFOX/XELOX	--	--	--	Pendiente
HGF/MET	RILOMET-1*	III	609	ECX + rilotumumab ECX + placebo	30 % 45 %	5,6 6,0 p = 0,016	8,8 10,7 p = 0,003	Negativo
HGF/MET	RILOMET-2*	III	34	CX + rilotumumab CX + placebo	--	--	--	Cerrado precozmente
HGF/MET	METgastric*	III	562	FOLFOX + onartuzumab FOLFOX	46 % 40,6 % p = 0,25	6,7 6,8 p = 0,43	11,0 11,3 p = 0,24	Negativo
Claudina18+	FAST-2015	IIb	161 + 85	EOX + claudiximab EOX	39 % 25 %	7,9 4,8	13,4 8,4	Positivo
Claudina18+	SPOTLIGHT	III	550	mFOLFOX6 + zolbetuximab mFOLFOX6 + placebo	--	--	--	Pendiente
Claudina18+	GLOW	III	500	CAPOX + zolbetuximab CAPOX + placebo	--	--	--	Pendiente
Metaloproteasa 9	GAMMA1	III	432	mFOLFOX6 + andecaliximab mFOLFOX6	50,5 % 41 % p = 0,049	7,5 7,1 p = 0,10	12,5 11,8 p = 0,56	Negativo

*MET positivo y HER2 negativo.

RR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; QT: quimioterapia; ns: no significativo; m: mes; vs.: versus.

Pertuzumab

El estudio de fase III JACOB (36) evaluó entre 2013 y 2016 a 3.287 pacientes de los que finalmente 780 fueron aleatorizados a recibir pertuzumab + trastuzumab + QT basada en platino/fluoropirimidina frente a placebo + trastuzumab + QT. La SG no fue significativamente diferente [17,5 frente a 14,2 meses para la rama experimental en comparación con la rama estándar (HR 0,84; IC 95 % 0,71-1,00; $p = 0,0565$)]. Por el diseño jerárquico del estudio, el análisis de la SLP y la tasa de respuestas son solo descriptivos porque no se alcanzó el objetivo principal de SG. La SLP fue 8,5 frente a 7,0 meses (HR 0,73; IC 95 % 0,62-0,86; $p = 0,0001$) y la RR fue 56,7 % frente a 48,3 % ($p = 0,026$), ambas a favor de la rama de pertuzumab. Los acontecimientos adversos graves se presentaron en el 45 % frente al 39 % de los pacientes. Los SAE de grado 3-5 más frecuentes fueron neutropenia (30 % frente a 28 %), anemia (15 % frente a 17 %) y diarrea (13 % frente a 6 %) para la rama experimental respecto a la control.

Lapatinib

Otra estrategia consiste en inhibir la actividad de quimasa con moléculas pequeñas como lapatinib, un inhibidor multiquinasa con actividad potente contra HER2 y EGFR. Lapatinib se ha investigado en dos estudios de fase III en primera y segunda líneas, estudios LOGIC y TYTAN, con resultado negativo en ambos.

En el estudio de fase III LOGIC (37) se investigó la actividad de lapatinib con XELOX en CGA HER2+. Se aleatorizaron 545 pacientes de los que 487 fueron la población evaluable para eficacia. La SG de las ramas de lapatinib frente a placebo fue 12,2 frente a 10,5 meses, sin diferencias estadísticamente significativas (HR 0,91; IC 95 % 0,73-1,12). La SLP fue 6,0 frente a 5,4 meses ($p = 0,038$) y la tasa de respuestas fue significativamente más elevada con lapatinib (53 % frente a 39 %, $p = 0,031$).

El estudio de fase II aleatorizado EORTC 40071 (38) pretendía comparar la SLP de lapatinib + ECF/ECX frente a placebo + ECF/ECX, pero se cerró cuando se habían incluido solo 28 pacientes por el anuncio de los resultados negativos del estudio LOGIC. La SLP fue 8,0 frente a 5,9 meses (HR 0,86; IC 95 % 0,37-1,99) y la SG 13,8 frente a 10,1 meses (HR 0,90; IC 95 %, 0,35-2,27).

AZD8931

Además de la expresión de HER2, en cáncer gástrico se puede observar sobreexpresión de EGFR y activación heterodimérica de HER2 vía HER3 (39), por lo que

una estrategia novedosa puede ser la administración de terapias dirigidas contra otros miembros de la familia del EGFR.

AZD8931 es una nueva pequeña molécula inhibidora que tiene actividad equipotente contra la señalización de EGFR, HER2 y HER3. En modelos preclínicos, AZD8931 tiene mayor actividad antitumoral que otros inhibidores de EGFR y el estudio de fase I-II DEBIOC (Dual Erb B Inhibition in Oesophago-gastric Cancer) tiene como objetivos determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis recomendada para la fase II (RP2D) de AZD8931 en combinación con XELOX.

En resumen, en estos momentos trastuzumab es el único fármaco anti-HER2 activo en primera línea para pacientes con tumores HER2+.

FÁRMACOS ANTI-EGFR

EGFR se expresa en aproximadamente en el 30 % de los cánceres gástricos (40) y niveles elevados se asocian a peor pronóstico. Estos hallazgos han despertado el interés por conocer el valor de asociar una terapia anti-EGFR a la QT. Lamentablemente, los dos grandes ensayos clínicos aleatorizados con cetuximab (EXPAND) y con panitumumab (REAL-3) han sido negativos.

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante dirigido contra el EGFR, con actividad demostrada en cáncer colorrectal metastático y cáncer de cabeza y cuello.

En CGA, el estudio de fase III aleatorizado EXPAND (41) aleatorizó 904 pacientes a cisplatino/capecitabina + cetuximab frente a cisplatino/capecitabina. La SLPm fue 4,4 frente a 5,6 meses ($p = 0,32$) y la SGM fue 9,4 frente a 10,7 meses (HR 1,00; $p = 0,95$) para la rama con cetuximab y la de rama de QT. La tasa de respuestas fue similar (30 % frente a 29 %), pero la tolerancia fue peor en el grupo de cetuximab. El 83 % frente al 77 % del grupo control presentaron algún evento de grado 3-4. Las reacciones cutáneas de grado 3-4 y el rash acneiforme fueron más frecuentes con cetuximab.

Panitumumab

En el estudio aleatorizado REAL-3 de fase III participaron 553 pacientes. La SG de los pacientes asignados a EOC fue 11,3 meses frente a 8,8 meses en el grupo de EOC modificado + panitumumab (mEOC+P) (HR 1,37; IC 95 % 1,07-1,76; $p = 0,013$). La SLPm tampoco fue mejor con panitumumab (7,4 frente a 6,0 meses para EOC respecto a mEOC+P) ni la tasa

de respuestas (42 % frente a 46 % con EOC y mEO-C+P). Sin embargo, la pauta con panitumumab tuvo mayor incidencia de eventos de grado 3-4: diarrea (17 % frente a 11 %), *rash* (11 % frente a 1 %), mucositis (5 % frente a 0 %) e hipomagnesemia (5 % frente a 0 %).

En resumen, la asociación de un anticuerpo monoclonal anti-EGFR a la QT con platino/capecitabina no incrementa la eficacia y sí la toxicidad. La capecitabina, que fue la fluoropirimidina elegida en estos dos estudios de fase III, no se considera actualmente como la mejor fluoropirimidina para combinar con un anticuerpo monoclonal anti-EGFR porque incrementa la toxicidad, principalmente la cutánea y ungueal, y la diarrea.

FÁRMACOS ANTI-VEGF Y ANTI-VEGFR

La angiogénesis es un factor importante de la tumorigénesis. El VEGF-A es una molécula clave en la angiogénesis fisiológica y patológica, mediada por los receptores VEGF-R1 y VEGF-R2. Estudios preclínicos han demostrado que bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF-A, inhibe el crecimiento tumoral, tanto en monoterapia como en combinación con QT. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal recombinante con actividad antiangiogénica, dirigido contra el VEGF-R2, que evita la unión del ligando y el receptor en las células endoteliales.

A pesar de estos datos preclínicos y a diferencia de lo que ocurre en otros cánceres metastásicos, la asociación de un anticuerpo monoclonal antiangiogénico a la QT no aporta beneficio en la supervivencia en primera línea de CGA.

Bevacizumab

Bevacizumab ha sido evaluado en dos grandes estudios de fase III (AVAGAST y AVATAR) en primera línea de cáncer gástrico en población occidental y asiática.

El estudio de fase III AVAGAST (42) comparó bevacizumab + cisplatino/fluoropirimidina (5-FU ic o capecitabina) frente a la misma QT + placebo en 774 pacientes. La SGM, objetivo principal, fue 12,1 frente a 10,1 meses (HR 0,87; IC 95 %, 0,73-1,03; $p = 0,100$) para la rama con bevacizumab en comparación con placebo. Otros parámetros de eficacia, la SLPm y la tasa de respuestas, fueron estadísticamente mejores con bevacizumab, pero el estudio se considera negativo al no haber alcanzado su objetivo principal de SG. No se encontraron nuevas señales de seguridad del bevacizumab.

Con el fin de establecer con mayor precisión el valor del bevacizumab en población china, el estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, AVATAR (43) inclu-

yó 202 pacientes que recibieron cisplatino/capecitabina + bevacizumab o cisplatino/capecitabina + placebo. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SGM, objetivo principal, ni en la SLPm. La SGM fue 10,5 meses frente a 11,4 meses en el grupo de bevacizumab en comparación con placebo (HR 1,11; IC 95 % 0,79-1,56; $p = 0,556$) y la SLPm fue 6,3 frente a 6,0 meses ($p = 0,47$), respectivamente. La tasa de respuestas fue similar también (41 % frente a 34 %, $p = 0,35$). La tolerancia fue buena.

Ramucirumab

Ramucirumab es el único anticuerpo monoclonal antiangiogénico con actividad demostrada en combinación con paclitaxel (fase III RAINBOW) (44) o en monoterapia (fase III REGARD) (45) en segunda línea de CGA.

Un estudio de fase II aleatorizado comparó FOLFOX con o sin ramucirumab en primera línea. De los 168 pacientes incluidos, el 52 % tenían cáncer gástrico o de la UGE y el 42 % adenocarcinoma esofágico (46). El estudio fue negativo, porque no se alcanzó el objetivo principal de SLP [6,4 frente a 6,7 meses (HR 0,98; IC 95 %, 0,69-1,37)]. Tampoco se observaron diferencias en la SGM (11,7 frente a 11,5 meses) ni en la RR (45,2 % frente a 46,4 %) en la población por intención de tratar (ITT).

El estudio de fase III ARMANI (47) NCT02934464 tiene como objetivo evaluar si el cambio a mantenimiento con ramucirumab + paclitaxel aumenta la SLP de pacientes con tumores HER2 negativo que no han progresado a 3 meses de QT de inducción con un esquema de platino/fluoropirimidina (FOLFOX4, mFOLFOX6 O XELOX) en comparación con seguir con el mismo esquema de oxaliplatino/fluoropirimidina. Más que un mantenimiento se podría considerar como una introducción precoz de un esquema de segunda línea.

En resumen, los estudios con los anticuerpos monoclonales antiangiogénicos bevacizumab y ramucirumab asociados a QT han sido negativos en primera línea. El estudio ARMANI contestará a la estrategia de cambio precoz a un esquema con paclitaxel + ramucirumab en ausencia de progresión a QT de inducción.

INHIBIDORES DE mTOR

Se realizó un estudio de fase II en 40 pacientes con dosis bajas de everolimus, un inhibidor de mTOR, asociado a cisplatino/5-FU/LV con una RR del 52 %, una SLP de 6,9 meses y una SG de 10,5 meses (48). Sin embargo, los resultados de dos estudios de fase III en segunda línea han sido negativos y no se han realizado estudios de fase III en primera línea.

INHIBIDORES DE MET/HGF

El receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGF) está codificado por el oncogén *MET* y desempeña un papel importante en la carcinogénesis al activar las vías de señalización de RAS, PI3K y STAT3 (39). La sobreexpresión y la amplificación de *MET* se asocian a peor pronóstico en cáncer gástrico (50).

En cáncer gástrico avanzado *MET* positivo y *HER2* negativo, dos estudios de fase III con inhibidores de *MET*/*HGF* han sido negativos: *RILOMET-1* y *MetGastric*.

Rilotumumab

Rilotumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra *HGF*, se une a él de forma selectiva, lo neutraliza y bloquea su unión al receptor *MET*, alterando así la vía de señalización *HGF*/*MET*. El estudio de fase III *RILOMET-1* (51) evaluó *rilotumumab* con *ECX* frente a *ECX* en 609 pacientes, sin encontrar beneficio en la *SGm*, objetivo principal, que fue de 8,8 meses en el brazo de *rilotumumab* y de 10,7 meses en el brazo control (HR 1,34; IC 95 %, 1,10-1,63; $p = 0,003$). La *SLP* (5,6 frente a 6,0 meses; $p = 0,016$) y la tasa de respuestas (30 % frente a 45 %) también fueron inferiores en el grupo de *rilotumumab*. El estudio se paró de forma precoz después de que un comité independiente de monitorización de datos encontrara un número mayor de muertes en el grupo de *rilotumumab*.

El estudio asiático de fase III *RILOMET-2* comparaba *rilotumumab* con *cisplatino/capecitabina* frente a *placebo* con *cisplatino/capecitabina* y se cerró precozmente con solo 34 pacientes incluidos.

Onartuzumab

Onartuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de *HGF*, cuya actividad se investigó en combinación con *FOLFOX* frente a *FOLFOX* en el estudio de fase III *MetGastric*. La adición de *onartuzumab* al *FOLFOX* no consiguió mejores resultados clínicos en la población *MET 2+/3+* ni en la población global (52). La *SGm* fue de 11,0 frente a 11,3 meses (HR 0,82; IC 95 %, 0,59-1,15; $p = 0,24$); la *SLPm*, 6,7 frente a 6,8 meses ($p = 0,43$), y la *RR* 46 % frente a 40,6 % ($p = 0,25$) para la rama con *onartuzumab* y la rama con *placebo*.

En resumen, estos dos inhibidores de *MET* no mejoran la eficacia de la *QT* en *CGA MET* positivo y *HER2* negativo.

ANTICLAUDINA 18

Las claudinas son una familia de proteínas que intervienen en las uniones celulares y establecen una

especie de membrana paracelular que controla el flujo de moléculas entre las células. La claudina 18 (*CLDN18*) tiene un valor pronóstico en cáncer gástrico y, por tanto, representa una potencial diana terapéutica.

Claudiximab

Claudiximab, un anticuerpo monoclonal anticlaudina, se está investigando en estudios de fase I y II. En el estudio de fase IIB *FAST-2015* (53) se evaluó *claudiximab* en primera línea en 161 pacientes (con una extensión del tamaño muestral a otros 85 pacientes), con tumores que presentaban expresión de *CLDN18.2* de 2+ en ≥ 40 % de las células tumorales. Los pacientes fueron aleatorizados a *EOX* frente a *claudiximab* + *EOX* con una extensión a *claudiximab* altas dosis + *EOX*. Los resultados son favorables para la rama de *claudiximab*: tasa de respuestas 39 % frente a 25 %, *SLP* 7,9 frente a 4,8 meses y *SG* 13,4 frente a 8,4 meses.

Zolbetuximab

Zolbetuximab es un anticuerpo monoclonal contra la isoforma 2 de la claudina 18. *Zolbetuximab* se está evaluando, solo o en combinación con *FOLFOX6* en 102 pacientes con cáncer gástrico/*UGE* irresecable en el estudio de fase II *ILUSTRO* (NCT03505320). Y en dos estudios de fase III: *SPOTLIGHT*, que compara *zolbetuximab* + *mFOLFOX6* frente a *placebo* + *mFOLFOX6* ($n = 550$), y *GLOW*, que compara *zolbetuximab* + *CAPOX* frente a *placebo* + *CAPOX* ($n = 500$). La población de estos estudios ha de ser claudina 18.2 positivo y *HER2* negativo.

INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN CELULAR

Andecaliximab (*ADX*) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la metaloproteasa de la matriz 9 (*MMP-9*), involucrada en la remodelación de la matriz, el crecimiento tumoral y las metástasis. El estudio de fase III *GAMMA-1* (54) comparó *mFOLFOX6* con o sin *andecaliximab* en primera línea de *CGA HER2* negativo. No se observó beneficio en la *SGm*, objetivo principal (12,5 frente a 11,8 meses, $p = 0,56$), siendo también similar la *SLPm*. En el análisis por subgrupos, los pacientes de edad ≥ 65 años obtuvieron más beneficio y los autores plantean si este hallazgo puede estar en relación con que estos pacientes puedan tener niveles más elevados de *MMP9* por padecer con más frecuencia enfermedades crónicas.

ESTUDIOS DE SECUENCIACIÓN Y BIOMARCADORES

La plataforma *VIKTORY* (55) (*targeted agent eValuation In gastric cancer basket KOREa*) está diseñada

para clasificar a los pacientes con cáncer gástrico metastásico según la secuenciación clínica, enfocado a ocho grupos de biomarcadores (alteración en *RAS*, mutación de *TP53*, mutación/amplificación de *PIK3CA*, amplificación de *MET*, sobreexpresión de *MET*, todo negativo, deficiencia de *TSC2* o amplificación de *RICTOR*). Es una amplia plataforma para investigar el perfil tumoral en el desarrollo de nuevos fármacos.

INMUNOTERAPIA

El interés por los inhibidores del *checkpoint* inmunológico (ICI) en el cáncer gástrico es elevado porque este tumor suele tener alta carga mutacional (TMB) y sobreexpresar las proteínas del *checkpoint* inmunológico (56,57). El cáncer esofagogástrico se encuentra entre los tumores más inmunogénicos después del melanoma, el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón.

Los dos subtipos más inmunogénicos de la clasificación molecular TCGA son el MSI-H y el EBV+. El subtipo MSI-H se caracteriza por un estado hipermutado debido a la silenciación de las proteínas reparadoras del ADN. Estas mutaciones suelen afectar a *KRAS*, *PI3K*, *PTEN*, *mTOR*, *ALK* y *ARIDIA*. A su vez, el subtipo EBV+ se caracteriza por alta expresión de PD-L1 y PD-L2, mutaciones de *PIK3CA*, silenciación de *CDKN2A* y amplificación de *JAK2*. Estos dos subtipos son mutuamente excluyentes, se encuentra cada uno en $\approx 5\%$ del cáncer gástrico metastásico y sus características biológicas les hacen buenos candidatos para el tratamiento con ICI.

Diversos estudios investigan la eficacia de los ICI, solos o en combinación con QT, con trastuzumab si el tumor es HER2+ y con antiangiogénicos, en primera línea de cáncer gástrico recurrente o metastásico (Tabla III).

INMUNOTERAPIA CON O SIN QUIMIOTERAPIA EN TUMORES HER2 NEGATIVO

En Estados Unidos y en otros países están aprobados pembrolizumab y/o nivolumab, dos anticuerpos anti-PD-1, para el CGA tratado previamente. Otros inhibidores del *checkpoint* inmunológico, como los anticuerpos anti-PD-L1 (avelumab, durvalumab y atezolizumab) y anti-CTLA4 (ipilimumab y tremelimumab) están siendo evaluados en ensayos clínicos y aún no está establecido cuál es su papel en la práctica clínica estándar de este tumor (58).

Pembrolizumab

Dos estudios de fase II han explorado pembrolizumab asociado a QT en primera línea. El KEYNOTE-059 (cohorte 2) con pembrolizumab + cisplatino/fluoropiri-

midina en 25 pacientes sin selección por expresión de PD-L1 consiguió una RR del 60 % (69 % si PD-L1+ y 38 % si PD-L1 negativo), una SLP de 6,6 meses y una SG de 13,8 meses. A su vez, el KEYNOTE-659 (59) trató con pembrolizumab + SOX a 54 pacientes japoneses con tumores PD-L1 positivos. La RR fue 72,2 %, la SLP 9,4 meses y la SG no se ha alcanzado.

Dos estudios de fase III investigan el papel del pembrolizumab asociado a QT frente a QT sola también en primera línea: KEYNOTE-859 y KEYNOTE-062 (60) (que incluye una tercera rama de pembrolizumab en monoterapia).

El KEYNOTE 859 (NCT03675737) está en marcha y comparará en aproximadamente 1550 pacientes pembrolizumab + QT (cisplatino/5-FU o CAPOX) frente a cisplatino/5-FU o CAPOX.

Se dispone de los resultados del KEYNOTE-062. Se incluyeron 763 pacientes con cáncer gástrico/UGE PD-L1 positivo, de los que aproximadamente el 35-39 % tenían $CPS \geq 10$ y el 5-8 % eran MSI-H. Su diseño estadístico es complejo, con dos coobjetivos primarios (SLP y SG) para testar dos hipótesis: la no inferioridad de pembrolizumab frente a QT, con un límite de 1,2, y la superioridad de la combinación de pembrolizumab + QT frente a QT sola. Los resultados son los siguientes:

- Pembrolizumab no fue inferior en SG a la QT en pacientes con $CPS \geq 1$ (10,6 frente a 11,1 meses; HR 0,91). Sin embargo, la SLP (2 meses) y la RR (14,8 % para $CPS \geq 1$ y 25 % para $CPS \geq 10$) fueron inferiores a las de la QT sola (6,4 meses y 37 %, respectivamente).
- Pembrolizumab + QT no aumentó la SGM frente a la QT en pacientes con $CPS \geq 1$ (12,5 frente a 11,1 meses; HR 0,85; $p = 0,046$ no significativo para el objetivo preestablecido), ni con $CPS \geq 10$ (12,3 frente a 10,8 meses; HR 0,85; $p = 0,158$). Tampoco se observaron diferencias significativas en la SLP en los pacientes con $CPS \geq 1$ (6,9 frente a 6,4 meses) ni $CPS \geq 10$ (6,1 frente a 5,7) con pembrolizumab + QT frente a QT sola. En cambio, la RR fue mayor con la combinación (48,6 % frente a 36,8 % en $CPS \geq 1$ y 52,5 % frente a 36,7 % en $CPS \geq 10$).
- Subpoblación MSI-H: el análisis exploratorio de 50 pacientes con tumores MSI-H y $CPS \geq 1$ mostró beneficio con pembrolizumab (solo o con QT) en SG, SLP y RR. De hecho, la SGM no se alcanzó para la rama de pembrolizumab (HR 0,29; IC 95 %, 0,11-0,81) ni con pembrolizumab + QT (HR 0,37; IC 95 %, 0,14-0,97) y fue de 8,5 meses para la QT (61). La SLPm también fue mejor en las dos ramas de pembrolizumab (11,2 meses para pembrolizumab, no alcanzada para pembrolizumab + QT) frente a QT (6,6 meses). En cuanto a la tasa de respuesta, fue superior con pembrolizumab (57 %) y pembrolizumab + QT (65 %)

TABLA III
PRINCIPALES ESTUDIOS DE FASE II Y III CON INMUNOTERAPIA

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Ramas</i>	<i>RR</i>	<i>SLPm</i> (<i>m</i>)	<i>SGm</i> (<i>m</i>)	<i>Comentarios</i>
<i>Tumores HER2 negativos</i>							
KEYNOTE-059	II	25	Pembrolizumab + QT	60 %	6,6	13,8	Cohorte 2
KEYNOTE-659	II	54	Pembrolizumab + SOX	72,2 %	9,4	No alcanzada	Población japonesa
KEYNOTE-062	III	763	Pembrolizumab Pembro + cisplatino/fluoropirimidona Cisplatino/fluoropirimidina	14,8 % 48,6 % 37,2 %	2,0 6,9 6,4	10,6 12,5 11,1	SG HR 0,85 (IC 95 % 0,70-1,03)
KEYNOTE-859	III	≈ 1500	Pembrolizumab + QT QT (cisplatino/5-FU o CAPOX)	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
ATTRACTION 4	II	40	Nivolumab + SOX o Nivolumab + CAPOX	57 % 76,5 %	9,7 10,6	No alcanzada No alcanzada	
ATTRACTION 4	III	680	Nivolumab + SOX/CAPOX Placebo + SOX/CAPOX	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
AIO-STO-0417 MOONLIGHT	II rand.	119	Nivolumab + Ipilimumab + FOLFOX FOLFOX	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
CHECKMATE-649	III	≈ 2000	Nivolumab + ipilimumab Nivolumab + QT QT	-- -- --	-- -- --	-- -- --	Rama Nivo + ipilimumab cerrada En marcha/pendiente de resultados
CA224-060	II rand.	250	Relatlimab + nivolumab + QT Nivolumab + QT	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
JAVELIN Gastric 100 mantenimiento	III	499	Avelumab Oxaliplatino + fluoropirimidina	13,3 % 14,4 %	Similar HR 1,04	10,4 10,9	Datos posrandomización Tasa de duración respuesta a 12 meses: 62 % vs. 28,4 % p = 0,177
<i>Tumores HER2 positivos</i>							
Coreano	II	44	Pembrolizumab + trastuzumab + QT	--	--	--	En marcha/pendiente de resultados
Americano	II	24	Pembrolizumab + trastuzumab + XELOX	83 %	11,4	--	RR 100 % en los 6 pacientes con PD-L1 +
KEYNOTE-811	III	≈ 700	Pembrolizumab + trastuzumab + QT Placebo + trastuzumab + QT	-- --	-- --	-- --	En marcha/pendiente de resultados
INTEGA	II rand.	≈ 100	Ipilimumab + nivolumab + trastuzumab FOLFOX + nivolumab + trastuzumab	-- -- --	-- -- --	-- -- --	En marcha/pendiente de resultados

RR: tasa de respuestas; SLPm: supervivencia libre de progresión mediana; SGm: supervivencia global mediana; m: meses; QT: doblete de platino/fluoropirimidina; rand.: randomizado.

que con QT (37 %), con una duración de la respuesta de 21,2 meses, no alcanzada y 7,0 meses, respectivamente. Este estudio, KEYNOTE 062, a pesar de sus resultados globales negativos, apoya que la inmunoterapia puede ser una buena estrategia terapéutica para pacientes con tumores gástricos MSI-H en primera línea.

- En cuanto a la tolerancia, los efectos secundarios de grado 3-5 fueron del 17 % con pembrolizumab, 73 % con pembrolizumab + QT y 69 % con QT.

Nivolumab

El estudio ATTRACTION-4 (62) tiene una parte de fase II y otra parte de fase III. En la fase II, se investigó la eficacia y seguridad preliminares de nivolumab + QT (CapeOX o SOX) en 39 pacientes evaluables. La RR fue del 57 % y 76,5 %, y la SLPm 9,7 y 10,6 meses para nivolumab + SOX y nivolumab + CapeOX, respectivamente. La SGM no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos. Los TRAE más frecuentes (> 10 %) fueron neutropenia (14 %) en nivolumab + SOX y neutropenia (17 %), anemia, neuropatía sensitiva, hiporexia, diabetes de tipo I y náuseas (11 % cada uno de ellos) en nivolumab + CapeOX. Dada la buena tolerancia y la eficacia prometedora de nivolumab en combinación con QT, el estudio ATTRACTION-4 ha iniciado ya la fase III, que compara nivolumab + SOX/CapeOX con placebo + SOX/CapeOX.

Con nivolumab hay otros estudios en marcha en primera línea. El estudio de fase III CHECKMATE-649 NCT02872116 estudia la eficacia de nivolumab + ipilimumab frente a nivolumab + QT (oxaliplatino/fluoropirimidina) frente a QT. El número total de pacientes a incluir será aproximadamente 2000 y sus objetivos principales son la SG y la SLP de nivolumab + QT frente a QT en pacientes con tumores PD-L1 positivo. La rama de nivolumab + ipilimumab ya se ha cerrado.

Otro estudio aleatorizado de fase II es AIO-STO-0417 (MOONLIGHT), que compara mFOLFOX con o sin nivolumab e ipilimumab en 119 pacientes con el objetivo principal de SLP. Está también pendiente de resultados.

El estudio aleatorizado de fase II CA224-060 con 250 pacientes tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad de relatlimab (anti-LAG-3) + nivolumab + QT frente a nivolumab + QT. La QT es un doblete de oxaliplatino + fluoropirimidina (XELOX, FOLFOX, SOX).

También se ha diseñado el programa Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology (FRACTION), que es una plataforma novedosa de estudios de fase II para identificar combinaciones prometedoras de inmunoterapia en pacientes con cáncer gástrico (FRACTION-GC) (63), cáncer de pulmón no microcítico (FRACTION-Lung) y carcinoma de células renales (FRACTION-RCC).

Avelumab

Avelumab se ha investigado como tratamiento de mantenimiento en el estudio de fase III JAVELIN Gastric 100 (64) para tumores HER2 negativo, con al menos estabilización tras 12 semanas de oxaliplatino y fluoropirimidina. La aleatorización era 1:1 a avelumab o continuar la QT. El objetivo principal era demostrar un beneficio en la SG en todos los pacientes randomizados o en la población PD-L1+. El estudio ha sido negativo. La SGM posinducción/aleatorización fue de 10,4 meses para avelumab y 10,9 meses para QT (HR 0,91; IC 95 %, 0,74-1,11; p = 0,177). El HR de SG para los 54 pacientes con tumores PD-L1+ fue 1,13. La SLP fue similar en las dos ramas (HR 1,04) y la tasa de respuestas tras la aleatorización también (13,3 % frente a 14,4 %, respectivamente). En cambio, la duración de la respuesta a 12 meses fue de 62,3 % frente a 28,4 %. Los TRAE de grado ≥ 3 fueron 12,8 % con avelumab y 32,8 % con QT. En conclusión, avelumab de mantenimiento mostró actividad clínica y un perfil de tolerancia favorable, pero no consiguió aumentar la SG en la población aleatorizada ni en la población PD-L1+.

Durvalumab

La eficacia de durvalumab como tratamiento de mantenimiento tras una QT de inducción se va a testar en el Planning Treatment for Oesophago-gastric Cancer: a Maintenance Therapy Trial (PLATFORM) (NCT02678182). Se trata de un ensayo clínico de fase II, prospectivo, abierto y aleatorizado con un diseño adaptativo que permite discontinuar de forma precoz los tratamientos ineficientes y añadir nuevos brazos de tratamiento a medida que el ensayo progresa. Los pacientes elegibles deben tener estabilización o respuesta después de haber completado al menos 6 ciclos de platino/fluoropirimidina (con trastuzumab si HER2+).

Atezolizumab

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-L1 aprobado en varios tumores avanzados/metastásicos. MORPHEUS es un estudio de fase I/II con dos cohortes para determinar la actividad antitumoral preliminar, la farmacocinética, la tolerancia y la seguridad de combinaciones de tratamiento con inmunoterapia en cáncer esofágico y gástrico. La n estimada de pacientes es de 410. Ya se han incluido dos cohortes de pacientes con cáncer gástrico: una en primera línea y otra tras progresión a primera línea. En la cohorte de primera línea, los pacientes reciben mFOLFOX6, atezolizumab y cobimetinib.

Ipilimumab y tremelimumab

Ipilimumab y tremelimumab poseen poca actividad en monoterapia en CGA previamente tratado, por lo que se están investigando principalmente en combinación con otros agentes.

Toripalimab

Toripalimab es un anticuerpo humanizado anti-PD-1 aprobado en 2018 en China para el melanoma irreseccable o metastásico. Un estudio de fase Ib/II (65) trató a 18 pacientes chinos sin QT previa (cohorte 2) con toripalimab (360 mg/día) + XELOX. La RR fue del 67 %, con un elevado control de la enfermedad, 89 %, una SLP de 5,8 meses y una SGM no alcanzada en el momento de la publicación. Se observaron TRAE de grado 3-4 en el 39 % de los pacientes y el 22 % discontinuó el tratamiento por toxicidad. Toripalimab se está investigando en asociación con QT en situación de neoadyuvancia en un estudio de fase II y se requieren ensayos clínicos aleatorizados para definir el papel de toripalimab + QT en primera línea.

INMUNOTERAPIA CON TRASTUZUMAB EN TUMORES HER2 POSITIVO

Trastuzumab estimula la respuesta celular T específica HER2 e incrementa la expresión tumoral de PD-L1. A su vez, los anticuerpos anti-PD-1 pueden incrementar la inmunidad celular específica T del trastuzumab.

Pembrolizumab + trastuzumab

Dos estudios de fase II exploran la combinación de pembrolizumab + trastuzumab + QT en primera línea de tumores HER2+: el estudio coreano NCT02901301 (que tratará 44 pacientes con pembrolizumab, trastuzumab y cisplatino/capecitabina) y el estudio americano de fase II NCT02954536.

En este estudio americano de fase II (66) se incluyeron 24 pacientes con tumores HER2 IHC 3+ o FISH+ con independencia del estado de PD-L1. Se trataron con pembrolizumab + trastuzumab + XELOX. El 100 % de los pacientes alcanzaron algún grado de regresión tumoral (entre el -22 % y el -100 %). La RR fue 83 %, la SLPm 11,4 meses. Debemos destacar que de los 21 pacientes con tejido disponible, 6 (29 %) expresaban PD-L1 y todos respondieron.

Estos datos prometedores de eficacia, y la buena tolerancia, han llevado a la puesta en marcha del estudio de fase III KEYNOTE-811 (NCT03615326) que compara pembrolizumab o placebo, asociado a trastuzumab + QT

(cisplatino/FU ic o CAPOX para la cohorte global o SOX para la cohorte japonesa) en aproximadamente 700 pacientes.

Nivolumab + trastuzumab +/- ipilimumab

El estudio de fase II aleatorizado INTEGRA NCT03409848 en marcha compara en aproximadamente 100 pacientes el tratamiento con ipilimumab o FOLFOLFOX, asociados a nivolumab + trastuzumab en CGA HER2 positivo. Su objetivo principal es la SG.

INMUNOTERAPIA CON ANTIANGIOGÉNICOS

El conocimiento de las interacciones de las células tumorales, las células inmunológicas y el microambiente tumoral permitirá determinar mejor cómo revertir la resistencia a los ICI. En el microambiente inmunosupresor interviene también la angiogénesis tumoral, por lo que se plantea que la combinación de inmunoterapia y terapia antiangiogénica podría revertir el estado inmunosupresor del microambiente, que ocurre en un porcentaje relevante de tumores gástricos.

Los estudios con esta estrategia son escasos en CGA. En un estudio de fase I con pembrolizumab + ramucirumab con un número pequeño de pacientes, la tasa de respuestas en la cohorte de primera línea fue del 14 % y los TRAE de grado ≥ 3 se presentaron en el 39 % (67). La combinación de nivolumab + ramucirumab se ha investigado en segunda línea en el estudio de fase II NIVO-RAM NCT02999295.

ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

El cáncer gástrico oligometastásico o enfermedad metastásica limitada es una entidad clínica que se diagnostica con mayor frecuencia. No hay una definición estándar, pero los criterios suelen incluir un número limitado de metástasis (≤ 5), de pequeño tamaño, en < 3 localizaciones. El papel de la cirugía y de las terapias ablativas locales en pacientes con buen estado general, enfermedad metastásica limitada y que responden a la quimioterapia es un tema de controversia (68).

Existe una evidencia creciente de que un subgrupo de pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad oligometastásica puede alcanzar control de la enfermedad a largo plazo con una estrategia terapéutica multidisciplinar. Aunque la resección quirúrgica del tumor primario en estadio IV se desaconseja, salvo en casos de sangrado u obstrucción, en base a los resultados del estudio REGATTA (69), diversos autores han publicado supervivencias prometedoras a 5 años del 27-37 % y 31-33 % tras metastasectomías hepáticas y pulmonares, respectivamente, en series retrospectivas.

Para responder a la pregunta de si la cirugía mejora la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con enfermedad metastásica limitada después de un tratamiento con FLOT, se ha puesto en marcha el estudio de fase III, aleatorizado, prospectivo, iniciado por investigador, RENAISSANCE (AIO-FLOT5) (70). Los pacientes deben tener solo metástasis ganglionares retroperitoneales o un máximo de un solo órgano que sea potencialmente resecable o localmente controlable, con o sin afectación ganglionar retroperitoneal. Tras 4 ciclos de FLOT (con trastuzumab si HER2+), los pacientes sin progresión son aleatorizados 1:1 a continuar con QT o a cirugía del tumor primario y las metástasis seguida de QT. El número total de pacientes a incluir es de 271, de los que al menos 176 serán aleatorizados. El objetivo principal es la SG, y los secundarios la SLP, la morbimortalidad quirúrgica y la calidad de vida medida por el cuestionario EORTC-QLQ-C30.

El estudio aleatorizado GASTRIPEC (NCT02158988) compara la cirugía citoreductora con QT intraperitoneal hipertérmica frente a cirugía citoreductora en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal de CGA.

Además de los parámetros clínicos actuales, es necesario establecer el valor predictivo/pronóstico de biomarcadores emergentes como la alta inestabilidad de microsatélites en la estrategia terapéutica de estos pacientes oligometastásicos.

CONCLUSIONES

El cáncer gástrico avanzado sigue teniendo un pronóstico adverso. Se trata de una enfermedad muy heterogénea, tanto entre los distintos subtipos moleculares como en el propio tumor de un mismo individuo y a lo largo del tiempo. Esta heterogeneidad es uno de los factores limitantes de la medicina de precisión aplicada al cáncer gástrico. Es también un tumor que suele tener alta carga mutacional y sobreexpresar las proteínas del *checkpoint* inmunológico.

La quimioterapia de combinación es el estándar de tratamiento para la mayoría de los pacientes. En tumores HER2 negativo, los dobles de platino y fluoropirimidina son los esquemas más empleados. El oxaliplatino puede sustituir al cisplatino y las fluoropirimidinas orales (capecitabina y S-1) al 5-FU ic sin comprometer su eficacia. Los esquemas de irinotecan + 5-FU ic son una alternativa y la decisión de utilizarlos se tomará en cada paciente según la eficacia y las toxicidades esperables.

Las fluoropirimidinas en monoterapia pueden ser una opción para pacientes seleccionados *unfit* o ancianos. En cambio, los tripletes de epirubicina o docetaxel con platino/fluoropirimidina se reservan para pacientes seleccionados más jóvenes, con buen estado general y gran carga tumoral por su mayor tasa de respuestas (sobre todo los tripletes basados en docetaxel) pero su toxicidad es mayor.

De todas las terapias dirigidas contra dianas moleculares testadas en primera línea, hasta el momento actual solo el trastuzumab, asociado a un doblete de platino y fluoropirimidina, ha demostrado aumento de la supervivencia global frente la QT sola (tumores HER2+).

El papel del pembrolizumab y nivolumab, dos anticuerpos anti-PD-1, en primera línea de cáncer gástrico quedará establecido por los ensayos clínicos que los comparan, solos o en combinación con QT, frente a la QT. Otros inhibidores del *checkpoint* inmunológico también están siendo evaluados. Los resultados de la inmunoterapia en primera línea son particularmente prometedores en tumores MSI-H. Una línea muy interesante de investigación es la combinación de inmunoterapia con regímenes basados en trastuzumab en tumores HER2 positivo.

El pronóstico del cáncer gástrico es adverso, por lo que es importante definir con mayor precisión qué subgrupos de pacientes puedan beneficiarse más de un tratamiento determinado y diseñar estrategias específicas para ellos. Es necesario, por tanto, disponer de biomarcadores validados predictivos de respuesta, como ya lo es HER2.

Las clasificaciones moleculares TCGA y ACRG, junto con la identificación de múltiples biomarcadores (por ejemplo, MSI-H, expresión de PD-L1, etc.), abren nuevas perspectivas para seleccionar y estadificar a los pacientes que podrían beneficiarse de una terapia de *checkpoint* inmunológica a largo plazo y de otras terapias.

El mejor abordaje terapéutico del cáncer gástrico oligometastásico se está investigando en estudios clínicos y en estos pacientes es particularmente importante la valoración multidisciplinar.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Grávalos Castro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Av. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid
e-mail: cgravalos@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2018. Available from: www.iarc.fr
2. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
3. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449-56.
4. Zhang F, Zhang Y, Jia Z, et al. Oxaliplatin-based regimen is superior to cisplatin-based regimen in tumour remission as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: A Meta-Analysis. *J Cancer* 2019;10:1923-9.
5. Al-Batran SE, Hartmann JR, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.

7. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015;26:141-8.
8. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-73.
9. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-34.
10. Ajani JA, Rodríguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-53.
11. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1922-9.
12. Kang Y, Chin K, Chung H, Kadowaki S, et al. A phase III study of TAS-118 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR study). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 4):LBA 003.
13. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5):v38-v49.
14. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-7.
15. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-6.
16. Narahana H, Iishi H, Imamura H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (Study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011;14(1):72-80.
17. 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;24:4991-7.
18. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-9.
19. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948-57.
20. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1697e708.
21. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26:149-56.
22. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, Iwasa S, Kadowaki S, Nakayama N, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):501-510.
23. Petrioli R, Roviello G, Zanotti L, et al. Epirubicin-based compared with docetaxel-based chemotherapy for advanced gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:82-8.
24. Hwang IG, Ji JH, Kang JH, et al. A multi-center, open-label, randomized phase III trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. *J Geriatr Oncol* 2017;8(3):170-5.
25. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-20.
26. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000;58:191-7.
27. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;29(8):CD004064.
28. 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376: 687-97.
29. Grávalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008 Sep;19(9):1523-9.
30. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-62.
31. Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13(3):179-84.
32. Rivera F, Romero C, Jiménez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 83(6):1175-81.
33. Endo S, Kurokawa Y, Gamoh M, et al. Trastuzumab with S-1 plus cisplatin in HER2-positive advanced gastric cancer without measurable lesions: OGS1202. *Anticancer Res* 2019; 39(2): 1059-65.
34. Kim YS, Sym SJ, Baek MY, et al. Low-dose capecitabine plus trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(6):1267-72.
35. Shah MA, Xu R-H, Bang Y-J, et al. HELOISE: phase IIIb randomized multicenter study comparing standard-of-care and higher-dose trastuzumab regimens combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2558-67.
36. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab (P) + Trastuzumab (H) + Chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): Final analysis of a phase III study (JACOB). *Ann Oncol* 2017;28:v209-v268.
37. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):443-51.
38. Moehler M, Schad A, Maderer A, et al. Lapatinib With ECF/X in the first-line treatment of metastatic gastric cancer according to HER2neu and EGFR Status: A randomized placebo-controlled phase ii study (EORTC 40071). *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(4):733-9.

39. Fichter CD, Timme S, Braun JA, et al. EGFR, HER2 and HER3 dimerization patterns guide targeted inhibition in two histotypes of esophageal cancer. *Int J Cancer* 2014; 135:1517e30.
40. Kim MA, Lee HS, Lee HE, et al. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008;52:738-46.
41. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-9.
42. 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;29:3968-76.
43. 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* 2015;18:168-76.
44. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
45. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, 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;383:31-9.
46. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27(12):2196-203.
47. Di Bartolomeo M, Niger M, Morano F, et al. Assessment of ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line chemotherapy in patients with advanced her-2 negative gastric or gastroesophageal junction cancers: The ARMANI Phase III Trial. *BMC Cancer* 2019;19(1):283.
48. Shen YC, Li CP, Yen CJ, et al. Phase II multicentered study of low dose everolimus plus cisplatin and weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2014;87(2):104-13.
49. Llu X, Newton RC, Scherle PA. Developing c-MET pathway inhibitors form cancer therapy: progress and challenges. *Trends Mol Med* 2010;16(1):37-45.
50. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999;85(9):1894-902.
51. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1467-82.
52. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGASTRIC randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(5):620-7.
53. Al-Batran S, Schuler M, Zvirbulle Z, et al. FAST: an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:LBA4001.
54. Shah MA, Ruiz EPY, Bodoky G, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of andecaliximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAMMA-1). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):4.
55. Lee J, Kim ST, Kim K, et al. Tumor Genomic Profiling Guides Patients with Metastatic Gastric Cancer to Targeted Treatment: The VIKTORY Umbrella Trial. *Cancer Discov* 2019; 9(10):1388-405.
56. Amatatsu M, Arigami T, Uenosono Y, et al. Programmed death-ligand 1 is a promising blood marker for predicting tumor progression and prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer Sci* 2018;109:814-20.
57. Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2017;20(3):407-15.
58. Andrade de Mello R, Lordick F, Muro K, et al. Current and future aspects of immunotherapy for esophageal and gastric malignancies. *ASCO Educational Book* 2019; 237-47.
59. Kawazoe A, Yamaguchi K, Yasui H, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study. *Eur J Cancer* 2020;4(129):97-106.
60. Taberero J, Cutsem EV, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37:LBA4007.
61. Shitara K, van Cutsem E, Bang, et al. CS Pembrolizumab with or without chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced G/GEJ cancer (GC) including outcomes according to microsatellite instability-high (MSI-H) status in Keynote-062. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl 5):v851-v934.
62. Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019;30(2):250-8.
63. Aanur P, Gutiérrez M, Kelly RJ, et al. FRACTION (Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology)-gastric cancer (GC): A randomized, open-label, adaptive, phase 2 study of nivolumab in combination with other immuno-oncology (IO) agents in patients with advanced GC. *J Clin Oncol* 2017;35(15) (Suppl):TPS4137.
64. Moehler MH, Dvorkin M, Ozguroglu M, et al. Results of the JAVELIN Gastric 100 phase 3 trial: avelumab maintenance following first-line (1L) chemotherapy (CTx) vs continuation of CTx for HER2- advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). *J Clin Oncol* 2020; 38(4)(Suppl):278-8.
65. Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemorefractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol* 2019;30(9):1479-86.
66. Janjigian YY, Chou JF, Simmons M, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (mEGA). *J Clin Oncol* 2019;37(4)Suppl:abst 62.
67. Chau I, Bendell JC, Calvo E, et al. Ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in treatment naive and previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: a multi-disease phase 1 study. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):abst 4046.
68. Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer* 2017;20(5):904-12.
69. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. 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;17(3):309e18.
70. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 2017;17(1):893.