

Avances en el tratamiento del cáncer gástrico. Papel de las nuevas terapias dirigidas

R. JIMENO MATÉ, E. MARTÍNEZ DE CASTRO, C. LÓPEZ LÓPEZ, F. RIVERA HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander

RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) es la quinta neoplasia más frecuente a escala mundial. Presenta una gran variedad geográfica y un comportamiento agresivo que le confiere un pronóstico pobre. A pesar de los avances de los últimos años en el conocimiento molecular de esta enfermedad, aún no somos capaces de traducir estos en una mejora de la supervivencia, salvo en el grupo de pacientes con enfermedad avanzada HER2+. A continuación revisaremos los estudios más importantes, centrándonos en la enfermedad avanzada, con terapias dirigidas contra la vía HER2, angiogénesis y otros inhibidores de las vías EGFR, MET, PARP, FGFR, claudinas, Pi3K o los resultados obtenidos con TAS-102.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Vías de señalización. Terapia dirigida. Antiangiogénicos. HER2.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es la tercera causa de muerte por cáncer y la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial, sin embargo, en nuestro país supone la sexta causa de muerte por cáncer y ocupa el noveno puesto en incidencia (1). El único tratamiento curativo actualmente sigue siendo la resección quirúrgica con márgenes libres. Desgraciadamente se trata de un tumor que se diagnostica en estadios avanzados en un alto porcentaje de casos, lo que ensombrece el pronóstico de forma muy significativa. Aproximadamente un 10 % de los pacientes se diagnostican en una etapa temprana, un 40 % pre-

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the fifth most common neoplasm worldwide. It has a great geographical variety and aggressive behavior which gives it a poor prognosis. Despite the advances that have occurred in recent years in the molecular knowledge of this disease, we are not yet able to translate these into an improvement in survival, except in the group of patients with advanced HER2+ disease. Next, we will review the most important clinical trials, focusing on advanced disease, with therapies directed against the HER2 pathway, angiogenesis and other inhibitors of the EGFR, MET, PARP, FGFR, claudin, Pi3K pathways and also the results obtained with TAS-102.

KEYWORDS: Gastric cancer. Signalling pathways. Targeted therapies. Antiangiogenics. HER2.

sentan enfermedad localmente avanzada aunque reseccable y el resto son pacientes con CG en etapas avanzadas (irreseccables un 15 % o metastásicos un 35 %) (2). La mediana de supervivencia en este último grupo se sitúa en torno a los 11 meses, salvo en el subgrupo HER2+ que es algo superior (aproximadamente 14 meses) como veremos posteriormente.

Actualmente, la gran mayoría de ensayos se centran en la enfermedad irreseccable o avanzada dado su pobre pronóstico y son estos los que nos ocuparán el grueso de la revisión. Sin embargo, existen también estudios en marcha para CG o de unión gastroesofágica (UGE) con estadios localmente avanzados. En cuanto a este último

subgrupo de pacientes hay estudios en desarrollo para los CG HER2+ con quimioterapia (QT) perioperatoria y un único agente anti-HER2 como trastuzumab (NeoHx NCT01130337, AIO-STO 0310 NCT01472029), otro que testa la combinación de QT con doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab (PETRARCA, NCT02581462). También en el CG localmente avanzado se ha explorado el beneficio de añadir un antiangiogénico como bevacizumab al esquema de QT ECX (MAGIC-B) y se han obtenido resultados desfavorables (3).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Conocemos cada vez mejor la biología del CG, a pesar de su gran heterogeneidad. Existen múltiples vías de señalización alteradas que implican a p53, RAS; presencia de amplificaciones de oncogenes como *HER2*, *KRAS*, *EGFR*, *CDK6*, etc. Según la clasificación del *Atlas del Genoma del Cáncer* existen cuatro subtipos de CG: el asociado a EBV (9 %), el asociado a MSI (22 %), el asociado a inestabilidad cromosómica (50 %) y el genómicamente estable (20 %) (4). Estos cuatro subtipos moleculares, que se asocian a características biológicas y alteraciones genéticas diferentes, también presentan un comportamiento clínico distinto, por lo que es probable que en un futuro próximo evaluemos los nuevos tratamientos por separado en función del subgrupo al que pertenece cada tumor. Sin embargo, en la actualidad, y tal y como se ha descrito en anteriores capítulos, aún tratamos de forma global a los pacientes que padecen este tumor. Tan solo en algunos casos disponemos de biomarcadores como HER2 que permiten identificar un subgrupo de pacientes candidatos a beneficiarse de un tratamiento biológico específico.

No cabe duda de que estos avances en la caracterización mediante perfiles moleculares del CG son fundamentales para el desarrollo de nuevos estudios racionales. Revisaremos a lo largo de este capítulo los avances en el tratamiento contra dianas terapéuticas tales como la inhibición de las vías HER2, VEGFR, PI3K/AKT/mTOR, EGFR y otras terapias como los inhibidores de PARP, MET, FGF, claudina, metaloproteasas o TAS-102 en este contexto.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO. PAPEL DE LAS NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS

TERAPIAS ANTI-HER2

HER2 está sobreexpresado en el 13-25 % de los pacientes con CG y puede asociarse a un peor pronóstico. Esta sobreexpresión es más frecuente en los tumores de tipo intestinal y en los localizados en la unión gastroesofágica.

Trastuzumab

El estudio de fase III TOGA (5) demostró que añadir trastuzumab a la quimioterapia (fluoropirimidina-cisplatino) en pacientes con CG avanzado y HER2 sobreexpresado mejoraba la supervivencia global (SG) (HR 0,74; $p = 0,0048$), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuestas (TR), sin un aumento significativo de la toxicidad. Por tanto, la combinación de QT y trastuzumab es el nuevo estándar de tratamiento en pacientes con CG HER2+.

Lapatinib

Se han realizado dos estudios de fase III que exploran el lapatinib asociado a QT en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2+ en primera línea (LOGIC y EORTC40071) y un estudio en segunda línea (TYTAN).

El estudio de fase III LOGIC (6) aleatorizó 537 pacientes con CG HER2+ a recibir capecitabina-oxaliplatino (CAPOX) frente a CAPOX-lapatinib en primera línea. El objetivo principal era la SG y, aunque la mediana fue mejor en el brazo con lapatinib, la diferencia no alcanzó la significación estadística (12,2 vs. 10,5 meses, HR: 0,91, $p = 0,73$). En el análisis de subgrupos, el beneficio con lapatinib fue mayor en los pacientes asiáticos (16,9 vs. 10,9 meses, HR: 0,68, $p < 0,05$) y en los menores de 60 años (12,3 vs. 9,8 meses, HR: 0,69, $p < 0,05$). La SLP sí que aumentó de forma significativa con lapatinib (5,4 vs. 6,8, HR: 0,86, $p < 0,05$) y también la tasa de respuesta (53 % vs. 40 %).

El estudio de fase II aleatorizado de la EORTC 4007127 analizaba 69 pacientes (de los 350 inicialmente previstos) con CG avanzado HER2+ o EGFR+ que recibían epirubicina-cisplatino-5-FU/capecitabina junto con lapatinib frente a epirubicina-cisplatino-5-FU/capecitabina en primera línea y no encontraron diferencias significativas en SLP ni en SG (7).

El TYTAN (8) es un estudio asiático en segunda línea que analizaba 261 pacientes con CG HER2+ tratados con paclitaxel-lapatinib frente a paclitaxel solo y su objetivo principal era la SG. Globalmente, aunque se vio una mejor supervivencia en el brazo con lapatinib, la diferencia no alcanzó la significación estadística (mediana 11 vs. 8,9 meses; HR: 0,84, $p = 0,20$). Sin embargo, en un análisis de subgrupos preplanificado, sí que aumentó significativamente la supervivencia en los pacientes con HER2 IHQ 3+ (14 vs. 7,6 meses; HR: 0,59; $p = 0,0176$). El TYTAN sugiere una posible utilidad del lapatinib en cáncer gástrico HER2 IHQ 3+, aunque es un estudio asiático, en segunda línea y que únicamente encontró resultados positivos en el análisis de subgrupos.

A la vista de los resultados de estos tres estudios, parece que, por el momento, el lapatinib no tiene un papel claro en el tratamiento del CG avanzado.

T-DM1

El estudio GATSBY, fase III en segunda línea de CG avanzado con sobreexpresión de HER2, aleatorizó 415 pacientes a recibir un taxano (paclitaxel o docetaxel) frente a T-DM1 sin que se obtuviera un beneficio significativo en su objetivo principal (SG), ni en SLP ni en tasa de respuesta (9).

Pertuzumab

Se ha comunicado el resultado negativo del estudio de fase III JACOB, que exploraba la utilidad de añadir pertuzumab a QT con trastuzumab en primera línea de CG avanzado con sobreexpresión de HER2 (10).

ANTIANGIOGÉNICOS

Bevacizumab

En el estudio de fase III AVAGAST (11) se aleatorizaron 774 pacientes con CG o de la UGE avanzado a recibir CP más placebo frente a CP más bevacizumab en primera línea. El objetivo principal era la SG y, aunque se vio una tendencia a favor del bevacizumab, no se alcanzó la significación estadística (HR: 0,87, $p = 0,10$).

Ramucirumab (IMC-1121B)

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-VGFR2. Se han completado dos estudios de fase III en CG avanzado en segunda línea, ambos con resultados positivos: el REGARD y el RAINBOW.

En el estudio de fase III REGARD (12) se aleatorizaron 355 pacientes con adenocarcinoma avanzado gástrico o de la UGE, en segunda línea, a recibir tratamiento con ramucirumab o placebo. El objetivo principal fue la supervivencia y se observó un incremento estadísticamente significativo en el brazo con ramucirumab (mediana 5,2 vs. 3,8 meses; HR: 0,77, $p = 0,04$). El estudio de fase III RAINBOW (13) analizó 665 pacientes con CG en segunda línea que recibieron ramucirumab-paclitaxel frente a placebo-paclitaxel. El objetivo primario fue la SG y se objetivó un incremento significativo en el brazo con ramucirumab (mediana 9,63 vs. 7,36 meses, HR: 0,807, $p = 0,0169$) y también aumentó significativamente la SLP (4,40 vs. 2,6 meses, HR: 0,635, $p < 0,0001$) y la tasa de respuestas (28 % vs. 16 %; $p = 0,0001$). Por lo tanto, el tratamiento con ramucirumab en pacientes con CG avanzado en segunda línea es un estándar (solo o con paclitaxel).

Hay un estudio de fase II aleatorizado que exploró, en primera línea, el añadir ramucirumab a FOLFOX

y que, globalmente, fue negativo, aunque parecía verse un mayor beneficio en los pacientes con tumores gástricos que en los que tenían un adenocarcinoma esofágico (14).

Se han comunicado los resultados de un estudio de fase III en primera línea, el RAINFALL, que exploró el añadir ramucirumab a cisplatino-capecitabina en 445 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica avanzado, cuyo objetivo principal fue la SLP. Aunque sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0,75, $p = 0,01$), la mediana subió solo de 5,3 a 5,7 meses sin beneficio en SG, por lo que estos resultados no suponen una mejoría clínicamente relevante (15).

Regorafenib

Se han comunicado los resultados positivos del fase II INTEGRATE que comparó, en 147 pacientes en segunda o tercera línea, el uso de regorafenib frente a placebo, observándose un aumento en la SLP (objetivo principal del estudio) y una tendencia hacia una mejor SG (se permitía el uso cruzado de regorafenib) (16). Está en marcha el estudio de fase III, INTEGRATE-II, que busca la confirmación de los hallazgos previamente descritos.

Apatinib

Se trata de un inhibidor de tirosina quinasa selectivo del receptor de VEGF. En un estudio de fase II aleatorizado chino, que incluyó 144 pacientes con CG refractario, se objetivó un aumento en la supervivencia y también en la SLP (17). Actualmente se está llevando a cabo el estudio de fase III ANGEL, que incluye pacientes tanto orientales como occidentales, para intentar confirmar estos resultados.

Sorafenib

Se han comunicado los resultados negativos del estudio de fase III STARGATE que exploró en 195 pacientes asiáticos en primera línea la adición de sorafenib a cisplatino-capecitabina y no se vio aumento ni en SLP ni en SG (18).

OTROS FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS CELULARES

Anti-EGFR

En cuanto a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, existen tres estudios aleatorizados que han explorado el valor de añadir a la primera línea de quimio-

rapia cetuximab (fase III EXPAND) (19), panitumumab (fase III REAL-3) (20) o matuzumab (fase II MATRIX) (21) y todos ellos han resultado negativos. Está en marcha un estudio aleatorizado con nimotuzumab. En cuanto a los inhibidores TK de EGFR se han realizado estudios de fase II en segunda línea con gefitinib y erlotinib que sugieren una discreta actividad en este contexto, aunque no se están llevando a cabo estudios de fase III.

Inhibidores de mTOR

Con everolimus se han comunicado los resultados del fase III GRANYTE-I (22), que aleatorizó 656 pacientes con CG avanzado en segunda-tercera línea a recibir tratamiento con everolimus frente a placebo. El objetivo primario era la SG y aunque hubo una tendencia hacia mejores resultados con everolimus, la diferencia no alcanzó la significación estadística (5,4 vs. 4,3 meses, HR: 0,90, $p = 0,124$), por lo que es un estudio negativo. También con everolimus se han comunicado recientemente los datos de otro estudio de fase III, también negativo, el RADPAC (23). En este se aleatorizaron 300 pacientes con CG pretratado a recibir everolimus-paclitaxel frente a placebo-paclitaxel y no se encontraron diferencias significativas en SG (objetivo primario) y tampoco en SLP.

Inhibidores de HGF/c-Met

Se han realizado estudios de fase III que han sido negativos con rilotumumab (monoclonal anti-HGF) y onartuzumab (monoclonal anti-c-Met) y, sin embargo, hay datos prometedores con AMG-337 (TKI):

- *Rilotumumab (AMG 102)*: el estudio de fase III RILOMET-1, que pretendía establecer el papel del rilotumumab en primera línea en combinación con QT, ha resultado negativo (24).
- *Onartuzumab*: es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-c-Met. Se han comunicado recientemente dos estudios aleatorizados negativos que exploraban el añadir onartuzumab a QT en primera línea en pacientes con CG avanzado c-Met+. El primero de ellos es un fase II que exploró en 123 pacientes en primera línea el añadir onartuzumab a FOLFOX (25), y el segundo es un fase III, el METGASTRIC, que aleatorizó 560 pacientes a recibir tratamiento con FOLFOX-onartuzumab frente a FOLFOX-placebo, y que también fue negativo en su objetivo principal, que era la supervivencia (tanto en todos los pacientes c-Met+ como en los IHQ 2-3+) (26).
- *AMG-337*: es un TKI anti-c-Met. Existen datos muy preliminares de un estudio en fase I que sugieren una interesante actividad en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado con c-Met amplificado (27). Actualmente hay en marcha un estudio en fase II.

Inhibidores de PARP

Se han comunicado los resultados del estudio en fase III GOLD (28), llevado a cabo en Asia, que comparaba pacientes con CG metastásico en segunda o tercera línea tratados con olaparib-paclitaxel frente a placebo-paclitaxel. A pesar de que se observó una clara tendencia hacia la mejoría significativa en SG con olaparib (tanto en el total de los pacientes como en el subgrupo de pacientes ATM-), no se alcanzó la significación estadística preplanificada en el estudio, por lo que se considera un estudio negativo.

Inhibidores de FGF

Aproximadamente entre un 5-10 % de los CG tienen una amplificación del gen *FGFR2*. AZD4547 es un inhibidor selectivo de tirosina quinasa de FGFR-1, 2 y 3. El estudio aleatorizado de fase II SHINE (29) exploraba si AZD4547 mejoraba los resultados de paclitaxel en segunda línea de CG avanzado con amplificación o polisomía de *FGFR2* y el objetivo principal del estudio era la SLP. Los resultados en supervivencia fueron mejores en la rama de paclitaxel (3,5 vs. 1,8 meses), por lo que resultó ser un estudio negativo. Además, el análisis exploratorio de biomarcadores reveló una gran heterogeneidad intratumoral respecto a la amplificación de *FGFR2* y una pobre concordancia entre la amplificación/polisomía y la expresión de *FGFR2*.

Inhibidores de claudinas

La claudina (CLDN) 18.2 es una proteína de anclaje de las uniones intercelulares presente en varios tumores (vía biliar, gástrico, mucinoso de ovario), pero ausente en tejidos sanos (salvo en el estómago). Zolbetuximab-IMAB362 es un anticuerpo monoclonal altamente específico para CLDN 18.2. Un estudio de fase IIb, FAST (30), comparó el uso de IMAB362 asociado a quimioterapia con esquema EOX frente a quimioterapia solo. Los datos finales del estudio mostraron mejor SLP (7,9 vs. 4,8 meses) y mejor SG (13,3 vs. 8,4 meses; HR: 0,51, $p < 0,001$) a favor de la combinación en pacientes con CG avanzado en primera línea y sobreexpresión de la proteína CLDN 18.2 (el efecto beneficioso sobre todo se observó en los pacientes con muy altos niveles de expresión de dicha proteína). Actualmente están pendientes los resultados de un fase II (NCT03505320, ILUSTRO) y un fase III.

Inhibidores de metaloproteasas

Andecaliximab (ADX) es un anticuerpo monoclonal que inhibe la metaloproteasa 9 de la matriz (MMP9),

una enzima extracelular implicada en el crecimiento tumoral y de las metástasis. Mostró actividad en un fase I/Ib en combinación con FOLFOX6 en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE. Sin embargo, recientemente se han comunicado en el congreso mundial los datos negativos en SG del fase III (GAMMA-1) en primera línea de CG avanzado, aunque sugieren que pueda haber cierta actividad en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años, aún se necesitan más estudios que lo confirmen. Por otro lado, también se está estudiando el combinar este anticuerpo con inmunoterapia.

TAS-102

TAS-102 fue aprobado para CG (incluyendo UGE) avanzado tras progresión, al menos, a dos líneas de tratamiento previas mediante un fase III (TAGS) (31). En este se observó una mediana de SG de 5,7 meses para el brazo experimental frente a 3,6 meses en el grupo del placebo, con una HR 0,69 (NCT02500043). Actualmente están en marcha varios estudios en combinación con NAL-IRI (NCT03368963), irinotecan (NCT04074343) o ramucirumab (NCT03686488) de los que aún no tenemos resultados.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Rivera Herrero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Av. Valdecilla, 25
39008 Santander
e-mail: oncrhf@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

- SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2019. p. 24.
- De Angelis R et al. EUROCARE-5. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
- Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):357-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8
- Bass AJ, Thorsson VV, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.
- 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.
- Randolph Hecht J, Bang Y-J, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl; abstr LBA4001).
- Hermann Moehler M, Schad A, Mauer ME, et al. Lapatinib combined with ECF/x as first-line metastatic gastric cancer (GC) according to HER2 and EGFR status: A randomized placebo controlled phase II (EORTC 40071). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3; abstr 80).
- Bang Y-J. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 34; abstr 11).
- Kang Y-H, Shah MA, Ohtsu A, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 4S; abstr 5).
- Taberner 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). *Annals of Oncology* 2017;28(Suppl 5):v209-v268.
- Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012 Jun 10;30(17):2119-27.
- Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 34; abstr LBA5).
- Wilke H, Van Cutsem E, Cheul Oh S, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 3; abstr LBA7).
- Yoon HH, Bendell JC, Braiteh 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;32:5s (Suppl; abstr 4004).
- Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin plus capecitabine or 5FU with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 5. Presented January 18, 2018.
- Pavakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016 Aug 10;34(23):2728-35.
- Li J, Qin S, Xu J, Guo W, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013. Published Ahead of Print on August 5, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8585
- Kang Y, Lee KH, Shen L, et al. Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: STARGATE study. *Annals of Oncology* 2014;25(Suppl 4):iv210-iv253. DOI: 10.1093/annonc/mdu334
- Lordick F, Bodoky G, Chung H, et al. Cetuximab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled Phase III EXPAND study. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 9): ix1-ixe30. LBA3.
- Samuel Waddell T, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl; abstr LBA4000).

21. Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II trial. *Ann Oncol* 2010;21(11):2213-9.
22. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013 Nov 1; 31(31):3935-43.
23. Al-Batran S-E, Riera-Knorrenschild J, Pauligk C, et al. A randomized, double-blind, multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 4S; abstract 4).
24. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl; abstr 4000).
25. Shah MA, Cho JY, Bee Huat IT, et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3; abstr 2).
26. Shah MA, Bang Y-J, Lordick F, et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl; abstr 4012).
27. Lee Kwak E, LoRusso P, Hamid O, et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3; abstr 1).
28. Bang Y, Boku N, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy: Phase III GOLD. *Ann Oncol* 2016;27(6):1-36.
29. Van Cutsem E, Ban YJ, Mansoor W, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol* 2017 Jun 1;28(6):1316-24.
30. Al-batran S, Schuler M, Zvirbule 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.
31. Arkenau H-T, Tabernero J, Shitara K, et al. TAGS: a phase 3, randomised, double-blind study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with refractory metastatic gastric cancer. Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. LBA25.