

Inmunoterapia en cáncer gástrico: revisión de la literatura

A. FERNÁNDEZ MONTES¹, D. ARIAS RON¹, C.M. LABANDEIRA GUERRA², M.Á. NÚÑEZ VIEJO¹, P. SAMPEDRO DOMARCO¹, S. CAMESELLE GARCÍA¹, L. IGLESIAS REY¹, M.C. ARESES MANRIQUE¹, M.Á. ALONSO BERMEJO¹, L. RONCERO SÁNCHEZ; GARCÍA CID, NOELIA¹; ÁLVAREZ LLOSA, RENATA CAROLA¹; LÓPEZ DOLDÁN, MARÍA CARMEN³; P. JIMÉNEZ FONSECA⁴, M. SÁNCHEZ CÁNOVAS⁴, A. CARMONA BAYONAS⁵

¹Departamento de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. ²Departamento de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Pontevedra.

³Departamento de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense. ⁴Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Oviedo. ⁵Departamento de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Messenguier. IMI. UMU. Murcia

RESUMEN

El cáncer gástrico continúa siendo un problema de gran relevancia para los oncólogos médicos dada su agresividad y la dificultad para diagnosticarse en estadios precoces. A pesar del desarrollo de combinaciones de quimioterapia y de la aparición de segundas y sucesivas líneas, las ganancias en supervivencia global son escasas. El estudio de los inhibidores de punto de control inmunológico y la definición de subgrupos moleculares en cáncer gástrico subsidiarios de responder a tratamientos inmunomediados está en auge en los últimos años. Así, la inmunoterapia presenta resultados prometedores en términos de supervivencia, tasa de respuestas y tolerancia, en subgrupos seleccionados.

En este artículo haremos una revisión de la literatura, incluyendo las distintas clasificaciones, atendiendo a la biología tumoral, y una descripción de los principales ensayos clínicos con fármacos inmunoterápicos publicados y comunicados hasta la fecha.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico. Inmunoterapia. PD-L1. Pembrolizumab. Nivolumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es uno de los tumores con mayor índice de morbilidad y mortalidad, constituye la cuarta causa de muerte debida al cáncer a nivel mundial según los datos de GLOBOCAN (1). En un gran porcentaje de pacientes, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que el planteamiento descarta la curación completa y se focaliza en la administración de tratamiento con quimioterapia o radioterapia paliativa.

ABSTRACT

The prognosis and treatment of gastric cancer remains a relevant problem for the oncologist due to its aggressiveness and the difficulty of diagnosing it in early stages. Despite the development of chemotherapy combinations and the emergence of second and successive lines, the benefit in overall survival is scarce. The study of immune checkpoint inhibitors and the definition of molecular subgroups in gastric cancer which could respond to immunomediated treatments has been booming in recent years, showing promising results in terms of survival, response rate and toxicity.

In this paper, we review the literature to date, including different classifications based on tumor biology, and a description of the main clinical trials with immunotherapeutic drugs.

KEYWORDS: Gastric cancer. Immunotherapy. PD-L1. Pembrolizumab. Nivolumab.

La quimioterapia ha demostrado una mayor supervivencia global (SG) frente al tratamiento de soporte (*hazard ratio* [HR] 0,3, $p < 0,0001$). Sin embargo, la SG a los 5 años se estima cercana al 10-15 % (2).

El tratamiento sistémico habitual con quimioterapia en primera línea incluye combinaciones de dos fármacos, fluoropirimidina (5-fluorouracilo, capecitabina o S1) y platino (cisplatino y oxaliplatino), a los que se puede añadir un tercer fármaco, taxano (docetaxel) o antraciclina. La asociación de fluoropirimidina e irinotecan

sería una alternativa para pacientes no candidatos a platinio o frágiles. La adición de trastuzumab a cisplatino y 5-FU se ha mostrado como la mejor alternativa en pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER2 (3). De la misma manera, el fármaco antiangiogénico ramucirumab, frente al receptor del factor de crecimiento vascular 2 (VEGFR-2), ha demostrado beneficio en el tratamiento del cáncer gástrico en segunda línea. El estudio RAINBOW demostró un incremento en supervivencia libre de progresión (SLP) y SG para la combinación de ramucirumab y paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia en pacientes que habían progresado a una primera línea de tratamiento (SG 9,6 frente a 7,4 meses; $p = 0,017$) (4). La evidencia científica para aquellos pacientes que han progresado a una segunda línea de quimioterapia es escasa, aunque determinados estudios cifran en torno al 20 % al porcentaje de pacientes cuyo estado general (PS, *performance status*) permitiría una tercera línea de tratamiento o posterior. En este sentido, trifluridina-tipiracil demostró un incremento tanto de la SLP como de la SG (SG 5,7 frente a 3,6 meses; $p = 0,00029$) frente a placebo en pacientes politratados (5).

Dentro de este abanico de alternativas terapéuticas, la aparición de la inmunoterapia, y más concretamente el estudio de los inhibidores del receptor PD-1 (*programmed cell death protein 1*) y de su ligando PD-L1, han supuesto nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes, aunque su lugar dentro del esquema de tratamiento todavía no está tan definido como en otros tipos tumorales como el cáncer de pulmón o el melanoma. La acción de estos fármacos se sustenta en la capacidad de determinados tumores de expresar un ligando para la proteína PD-1. La unión entre ligando y proteína inhibe la activación del linfocito T, desactivándolo, por lo que la respuesta inmune no es capaz de detectar a la célula tumoral como un antígeno y no emite respuesta (6). Estos fármacos son capaces de bloquear esta unión actuando sobre el punto de control inmunitario (anti-PD-1 o anti-PD-L1), impidiendo la inactivación del sistema inmune y la proliferación tumoral.

En los últimos años, numerosos ensayos clínicos han tratado de analizar cuál puede ser el papel de estos inhibidores de punto de control inmunitario en los cánceres gástricos. En la siguiente revisión analizaremos las bases moleculares que sustentan el fundamento o base biológica del papel del sistema inmune en la patogenia del cáncer gástrico y presentaremos los estudios publicados o comunicados con inhibidores de los puntos de control inmune hasta la fecha y las perspectivas de futuro.

BIOLOGÍA TUMORAL Y SISTEMA INMUNE

Aproximadamente el 90 % de los tumores gástricos son adenocarcinomas. Según la clasificación de Lauren se consideran tres subtipos histológicos: intestinal (54 %),

difuso (32 %) y mixto (15 %). De ellos, el intestinal suele presentarse sobre una gastritis crónica o metaplasia intestinal relacionada en muchas ocasiones con infección por *Helicobacter pylori*, el cual produce una inflamación crónica sobre la mucosa que altera el epitelio e induce la transformación maligna hacia displasia y posteriormente hacia el adenocarcinoma. Los mecanismos de carcinogénesis atribuidos son la oxidación del ADN y la hipermetilación con silenciación de genes supresores (7). Por otra parte, los adenocarcinomas de tipo difuso suelen asociarse con células en anillo de sello, infiltración de la mucosa gástrica de forma expansiva y mayores posibilidades de diseminación peritoneal. Suelen aparecer en pacientes con mutaciones en línea germinal familiar en CDH1, que codifica la E-Cadherina.

Sin embargo, es la clasificación del proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) la que aporta mayor información desde el punto de vista inmunológico (8). Basándose en el análisis mutacional, proteómico y de micro-ARN de 295 tumores gástricos, distingue cuatro subgrupos:

- Grupo 1 o virus Epstein-Barr positivo, que abarca el 9 % de los tumores, especialmente en el *fundus* y cuerpo gástrico, y que presenta mutaciones de *PIK3CA* (70 %), *ARID1A* (55 %) y *BCOR* (23 %), hipermetilación del ADN (*CDKN2A* [p16INK4A]) y amplificación de *JAK2*, con una alta sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2.
- Grupo 2 o Inestabilidad de Microsatélites (MSI), que supone el 21 %, especialmente en zonas distales, y que afecta a *PIK3CA*, *ERBB3*, *HER2* y *EGFR*, destacando la hipermetilación de *MLH1*, con elevada carga mutacional. Es el grupo de mejor pronóstico y de menor tasa de recurrencia.
- Grupo 3 o Inestabilidad Cromosómica (CIN), que supone más del 50 % y que presenta mutaciones de *p53*, alta tasa de aneuploidía y amplificación de *VEGF*.
- Grupo 4 o Estabilidad Genómica (GS), que supone en torno al 20 % del total y en el que destacan mutaciones somáticas en *CDH1* y en la familia de genes *RHO*.

Los grupos 1 y 2 (30 % del total) son los que mayor relación muestran entre su patogenia y el sistema inmune, subsidiarios potenciales de responder a tratamientos inmunomediados. Estos subgrupos parecen compartir una elevada expresión de citoquinas activadoras de linfocitos T como *CCL5*, que sugieren una mayor sensibilidad a los tratamientos inmunológicos. Además, los tumores con deficiencia en el sistema de reparación de microsatélites (MMR) suelen asociarse a mayor grado de infiltración linfocitaria o índice de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) y a una ratio neutrófilo/linfocito bajo, considerándose un factor pronóstico favorable en cáncer gástrico y con un potencial beneficio de la inmunoterapia (9).

Una segunda clasificación, llevada a cabo por el Asian Cancer Research Group (ACRG) y basada en la secuenciación genética de 300 tumores gástricos, propone igualmente cuatro subtipos:

- Grupo MSI.
- Grupo de tumores estables (MSS)/transición epitelio-mesénquima (EMT).
- Grupo MSS/Tp53 positivo.
- Grupo MSS/Tp53 negativo (10).

Ambas clasificaciones pueden utilizarse de forma complementaria, presentan similitudes y diferencias que aparecen reflejadas en la tabla I.

El microambiente tumoral, el papel de los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) y la sobreexpresión de PD-L1 y PD-L2 se han estudiado como puntos de importancia terapéutica en el cáncer gástrico. Las células tumorales son capaces de evadir el reconocimiento por parte de los linfocitos T, inhibiendo su actividad gracias a PD-1, PD-L1 y al antígeno-4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA-4), fundamentalmente. Los inhibidores de punto de control inmunológico van a bloquear esta unión, impidiendo la cascada de señalización intracelular que inhibe al linfocito T y propiciando que el sistema inmune pueda reconocer y eliminar células tumorales. La expresión de PD-L1 se incrementa tras una infección por *H. pylori* ocasionando un bloqueo en la proliferación de linfocitos T que puede revertirse con los anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1. A continuación

analizaremos cuáles son estos inhibidores y las indicaciones que tienen en el cáncer gástrico.

La vía de expresión de PD-L1 en cáncer gástrico y su relación con el pronóstico es todavía controvertida, dado que se sobreexpresa en tumores MSI y EBV+, pero existen datos que sugieren una correlación entre sobreexpresión de PD-L1 y peor pronóstico. Un metaanálisis de 15 estudios que incluyó 3291 pacientes demostró una menor supervivencia global en aquellos pacientes que expresaban PD-L1, con una HR = 1,46 (IC [intervalo de confianza] 1,08-1,98, p = 0.01), incluyendo en pacientes hiperexpresores a aquellos con infiltración tumoral profunda y afectación ganglionar (11). Sin embargo, se concluye igualmente que los pacientes PD-L1+ serán mejores candidatos para tratamientos inmunomediados.

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 anti-PD-1 utilizado en gran cantidad de tipos tumorales.

Los primeros datos en cáncer gástrico provienen del ensayo clínico de fase Ib KEYNOTE-012 que incluyó 39 pacientes con cáncer gástrico PD-L1 positivos ($\geq 1\%$); se objetivó una tasa de respuesta (RR) del 22%, una SLP del 26% y una SG del 66% a 6 meses con pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg, con un perfil de toxicidad manejable que incluía toxicidades de grado 3-4

TABLA I
CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER GÁSTRICO

<i>Lauren</i>	<i>Intestinal</i>			<i>Difuso</i>
<i>TCGA</i>	<i>VEB</i>	<i>MSI</i>	<i>CIN</i>	<i>GS</i>
	PD-L1/2+ PIK3CAm CDKN2As ARID1A JAK2m	MLH1 PIK3CA HER EGFR	P53 Aneuploidía RAS VEGFR	RHOAm CDH1m CLDN18- ARHGAP26f
<i>ACGR</i>	<i>MSS/TP53</i>	<i>MSI</i>	<i>MSS/TP53m</i>	<i>MSS/EMT</i>
	PIK3CAm VEB+ MDM2+ KRAS	MLH1 ARID1A KRAS ALK	P53m HER2 EGFR MDM2 CCNE1 CCND1	CDH1m

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; ARHGAP26: Rho GTPase Activating Protein 26; CCND: ciclina D; CCNE: ciclina E; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; CIN: inestabilidad cromosómica; CLDN: claudina; EMT: transición epitelio-mesénquima; GS: estabilidad genómica; m; mutado; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KRAS: kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MDM2: Mouse double minute 2 homolog; MLH1: MutL homolog 1; MSI: inestabilidad de microsatélites; MSS: estabilidad de microsatélites; PD-L1/L2: Programmed Death Ligand 1/Ligand 2; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; RHOA: Ras Homolog Gene Family Member A; s: silenciado; VEB: virus Epstein-Barr; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

del 13 % (12). Dos de cada tres pacientes recibieron el fármaco en tercera línea o sucesivas. La positividad de PD-L1 se definió en este estudio como el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Uno de los principales estudios publicados hasta la fecha es el KEYNOTE-059, un estudio de fase II realizado con tres cohortes de pacientes (51,7 % en tercera línea y 48,3 % en cuarta línea o sucesivas). Destaca de este estudio el modo de medir la positividad de PD-L1 (≥ 1 de expresión se considera positiva), no se limitó a medir su positividad en tumor como en los estudios previos, sino también en el estroma. Dicha medición se denomina *score* combinado o CPS y equivale a la positividad de PD-L1 en tumor, macrófagos y linfocitos dividido por el total de células. En la cohorte 1 se incluyeron 259 pacientes con cáncer gástrico previamente tratados que recibieron pembrolizumab a dosis de 200 mg cada tres semanas (13). El 57 % de los cánceres eran PD-L1 positivos (PD-L1+) medidos mediante CPS. La tasas de respuesta fue del 11,6 % en general (intervalo de confianza (IC) 95 %, 8-16,1 %) y del 15,5 % (IC 95 %, 10,1-22,4 %) en cánceres PD-L1+ frente al 6,4 % en cánceres PD-L1 negativo (IC 2,6-12,8 %). Resulta significativo que la tasa de respuestas (RR) fuese del 16 % en pacientes tratados en tercera línea y 6 % en sucesivas, lo que sugiere una mayor inmunosupresión en pacientes muy pretratados y, por tanto, menor beneficio de la inmunoterapia. A su vez, en tercera línea en cánceres PD-L1+ se obtuvieron un 22,7 % de RR (IC 95 %, 13,8-33,8 %) frente a un 8,6 % en PD-L1 negativo (IC 95 %, 2,9-19 %). La SLP fue de 2 meses y la SG de 5,6 meses, con una toxicidad de grado 3-4 del 16 %, especialmente fatiga, *rash* cutáneo y alteraciones tiroideas. Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 2017 para el tratamiento de pacientes con un carcinoma gástrico PD-L1+ en progresión a dos o más líneas de tratamiento con quimioterapia que incluya fluoropirimidinas y platinos.

Se han publicado recientemente los resultados de las cohortes 2 y 3 del estudio KEYNOTE-059 en primera línea del tratamiento del cáncer gástrico. La cohorte 2 consiste en la combinación de pembrolizumab con cisplatino y 5-fluorouracilo durante 6 ciclos, y la cohorte 3 en pembrolizumab en monoterapia (14). Se incluyeron 25 y 31 pacientes, respectivamente; se obtuvo una RR del 60 % en el grupo de la combinación (69 % en aquellos con PD-L1+), con una SLP de 6,6 meses y una SG de 13,8 meses, pero con una toxicidad muy significativa (efectos adversos de grado 3 o superior en el 76 % de los pacientes), especialmente mucositis, astenia y toxicidad hematológica. Mientras tanto, en la cohorte 3 se obtuvo una RR del 25,8 %, marcadamente inferior que en el grupo de la combinación con quimioterapia, con una SLP de 3,3 meses y una SG de 20,7 meses (IC 95 %, 9,2-20,7), con un porcentaje de pacientes vivos a los

6 meses del 72,9 %. Se objetivaron toxicidades de grado 3 o superior en un 22,6 %, la mayor parte inmunomediadas (colitis, *rash* cutáneo, prurito o neumonitis).

Pese a que el papel del pembrolizumab en tercera línea o sucesivas ha conducido a la aprobación por parte de la FDA en población PD-L1+ tras el estudio de fase II expuesto previamente, el papel de pembrolizumab en primera y segunda líneas resulta controvertido.

En segunda línea destaca el ensayo clínico de fase III KEYNOTE-061, que no obtuvo resultados estadísticamente significativos frente a paclitaxel (15). Este ensayo comparaba pembrolizumab frente a paclitaxel en 395 pacientes PD-L1 CPS ≥ 1 y se obtuvo una SG de 9,1 meses (IC 95 %, 6,2-10,7) con pembrolizumab frente a 8,3 meses (IC 95 %, 7,6-9,0) con el paclitaxel, con una HR de 0,82 (IC 95 %, 0,66-1,03, $p = 0,04$). La SLP fue de 1,5 meses con pembrolizumab frente a 4,1 meses con el paclitaxel (HR 1,27), por lo que no se pudo demostrar mejoría en términos de supervivencia. Sí obtuvo datos favorables en términos de seguridad, con un 14 % de efectos adversos de grado 3-4 con el tratamiento experimental frente al 35 % con paclitaxel.

A pesar de los resultados negativos en los objetivos principales de este estudio, merecen especial mención varios aspectos. En primer lugar, la magnitud de beneficio obtenida en pacientes con MSI (no alcanzada para pembrolizumab frente a 8,1 meses para paclitaxel, HR: 0,42) que, a pesar de presentar un bajo número de pacientes, refuerza la indicación agnóstica de este fármaco actualmente. En segundo lugar, el beneficio en supervivencia en pacientes con estado general ECOG 0, que fue de 12,3 meses con pembrolizumab frente a 9,3 meses con paclitaxel (HR 0,69), y finalmente los resultados de un análisis *post hoc* en el que se demuestra una separación en las curvas de supervivencia en aquellos pacientes CPS ≥ 10 , 10,4 meses para pembrolizumab frente a 8 meses para paclitaxel (HR 0,64; IC 95 %, 0,41-1,02), sin alcanzar la significación. A pesar del carácter *post hoc* de este análisis, y de ser un generador de hipótesis, sugiere que CPS pudiera ser una variable cuantitativa continua subrogada de la infiltración inmune y un marcador de la población que podría obtener mayor beneficio del tratamiento con inmunoterapia.

Cabe destacar a su vez en ambos estudios, KEYNOTE-059 y KEYNOTE-061, la duración de respuesta obtenida para la inmunoterapia: en KEYNOTE-059 es de 16,3 meses y en KEYNOTE-061 de 18 meses para pembrolizumab frente a 5,2 meses para paclitaxel. Esta duración de la respuesta refuerza la hipótesis de que existe un subgrupo de pacientes y tumores que se benefician en gran medida del tratamiento inmunoterápico.

Finalmente, tampoco en primera línea pembrolizumab dispone de resultados positivos. El ensayo clínico de fase III de tres brazos KEYNOTE-062 aleatorizó 763 pacientes PD-L1 CPS ≥ 1 a recibir tratamiento con pembrolizumab (brazo 1), pembrolizumab combina-

do con quimioterapia (brazo 2) y solo quimioterapia (brazo 3) (16). Tenía dos objetivos coprimarios: la SG y la SLP. Destaca su diseño estadístico jerárquico, de tal manera que en función de los hallazgos obtenidos en primer lugar se proseguía a una evaluación de otros objetivos a evaluar en segundo lugar, es decir el análisis de los segundos objetivos estaba supeditado a obtener los primeros resultados planeados como estadísticamente significativos. Se diseñó con dos objetivos: la superioridad de quimioterapia/pembrolizumab frente a quimioterapia y la no inferioridad de pembrolizumab frente a quimioterapia. Pembrolizumab en monoterapia demostró no ser inferior a la quimioterapia en términos de SG (HR 0,91, IC 95 %, 0,69-1,18). Sin embargo, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia no resultó estadísticamente mejor que la quimioterapia sola, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1 CPS (HR 0,85, IC 95 %, 0,70-1,03), y con perfiles de toxicidad similares entre ambos grupos. Estos datos aparecen reflejados en la tabla II. Asimismo, se realizó un análisis exploratorio y generador de hipótesis indagando el papel de pembrolizumab frente a quimioterapia en pacientes con CPS ≥ 10 y se apreció una SG de 17,4 frente a 10,8 meses (HR 0,69; IC 95 %,

0,49-0,97) y un mejor perfil de toxicidad (16 % frente a 68 % de efectos adversos de grado 3-4). Este análisis tiene carácter exploratorio, dado que no estaba contemplado en el diseño estadístico jerárquico del estudio.

A su vez, disponemos de la comunicación de varios estudios que evalúan sinergias del tratamiento inmunoterápico con tratamientos dirigidos.

Se han comunicado resultados del estudio de fase I/II que evaluó la combinación de pembrolizumab y margetuximab en pacientes HER2+ que han progresado a terapia con trastuzumab. Se incluyeron un total de 77 pacientes y se demostró que la combinación es segura, con una RR del 22 %, una SLP de 3,6 meses y una SG de 15,5 meses, con una tasa de eventos de grado 3 o superiores del 15,6 % (17).

A su vez otro estudio de fase II, basándose en la actividad preclínica de trastuzumab y pembrolizumab, evaluó en 32 pacientes con amplificación de HER2 el papel de la combinación de capecitabina, oxaliplatino, trastuzumab y pembrolizumab en primera línea. La RR fue del 87 %, con una SLP de 11,3 meses. No se observó correlación entre la expresión de PD-L1 y respuesta (18). Derivado de estos esperanzadores resultados, se encuentra en marcha un ensayo clínico de fase III (NCT 03615326).

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS CON PEMBROLIZUMAB

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Resultados</i>
KEYNOTE-012	IB	Pembrolizumab 3. ^a línea o sucesivas	39	RR, seguridad	RR 22 %, grado 3-4 13 %
JVDF	Ia/b	Pembrolizumab 3. ^a línea o sucesivas	92	RR, seguridad	RR 7 %, grado 3-4 22 %
KEYNOTE-059 Cohorte 1	II	Pembrolizumab 3. ^a línea o sucesivas	259	RR, seguridad	RR 11,6 %; 15,5 % en PD-L1+ grado 3-4 16 %
KEYNOTE-059 Cohorte 2	II	Pembrolizumab + QMT, 1.a línea	25	RR, seguridad	RR 60 %, grado 3-4 76 %
KEYNOTE-059 Cohorte 3	II	Pembrolizumab 1. ^a línea	31	RR, seguridad	RR 25,8 %, grado 3-4 22,6 %
KEYNOTE-061	III	Pembrolizumab 2. ^a línea	395	SG, SLP	SG: 9,1 vs. 8,3 (HR 0,82, IC 0,66-1,03)
KEYNOTE-062	III	Pembrolizumab vs. quimioterapia, 1. ^a línea	513	SG, no inferioridad	HR 0,91, IC 0,69-1,18
KEYNOTE-062	III	Pembrolizumab vs. pembrolizumab + QMT	507	SG	HR 0,85, IC 0,70-1,03

IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; RR: tasa de respuestas.

Más recientemente, un estudio de fase Ia/b evaluó en una cohorte de 41 pacientes con carcinoma gástrico la combinación de pembrolizumab con ramucirumab en segunda o sucesivas líneas, alcanzando un 7 % de RR y una SLP de 2,1 meses, con un perfil de seguridad aceptable, con un 24 % de efectos adversos de grado 3 o superior (especialmente colitis e hipertensión arterial) (19). Este estudio abre la puerta a sinergias con diferentes mecanismos de acción complementarios.

Existen varios ensayos clínicos en marcha, pendientes de comunicar resultados. El KEYNOTE-859 es un ensayo clínico en primera línea que compara quimioterapia con pembrolizumab frente a placebo y el KEYNOTE-811 es un estudio en primera línea en cánceres HER2+ similar al previo pero con la adición de trastuzumab. El KEYNOTE-063 es un estudio de fase III que compara pembrolizumab frente a paclitaxel en segunda línea de cáncer gástrico en población asiática. El KEYNOTE-585 es un estudio de fase III que introduce el pembrolizumab en el entorno perioperatorio, analiza el papel de pembrolizumab combinado con quimioterapia preoperatoria durante 3 ciclos y 3 ciclos posteriores a la cirugía frente a quimioterapia clásica.

NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que actúa uniéndose a PD-1 e impidiendo su unión a PD-L1 y PD-L2, de forma similar al pembrolizumab. En el estudio de fase I/II CheckMate-032, que incluyó tres brazos de tratamiento en pacientes asiáticos con carcinoma gástrico metastásico refractario a quimioterapia, los resultados en los 59 pacientes tratados con nivolumab en monoterapia fueron positivos, con una SG de 6,8 meses (IC 95, 3,3-12,4) en un grupo de pacientes de los cuales el 39 % eran PD-L1 positivos, con una RR del 12 % (20). Los resultados para la combinación de nivolumab con ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA4, en los otros dos brazos del estudio, fueron dispares: 49 pacientes recibieron nivolumab 1 mg/kg junto a ipilimumab 3 mg/kg, con una SLP del 17 % a los 12 meses y alcanzando una RR del 24 %, pero con una alta tasa de efectos adversos de grado 3-4 (47 %), mientras que los 52 pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg presentaron cifras más modestas de SLP (10 % a los 12 meses) y de RR (8 %), pero mejores datos de toxicidad (27 % de efectos adversos de grado 3-4) (21).

El ensayo clínico ATTRACTION-2 es un estudio de fase III realizado en población asiática en el que se compara nivolumab frente a placebo en una cohorte de 493 pacientes que han recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia (22). El objetivo primario de SG se cumplió, alcanzando unas cifras de 5,2 meses en el grupo del nivolumab (IC 4,6-6,37) frente a 4,14 meses

en el grupo de placebo (IC 95 %, 3,42-4,86, HR 0,63, IC 0,51-0,78, $p < 0,0001$). Las cifras de SG a los 12 meses fueron de 27,3 % en el grupo del tratamiento experimental frente al 11,6 %, sin diferencias significativas entre los grupos de acuerdo con los niveles de expresión de PD-L1 (5,2 frente a 6,1 meses en pacientes con PD-L1-). La SLP también fue favorable a nivolumab (20,2 % a los 6 meses frente al 6,8 %). El perfil de seguridad de nivolumab fue favorable, con una tasa de efectos adversos de grado 3-4 del 10,3 % frente al 4,3 % del grupo control. Con estos datos, el nivolumab recibió aprobación por parte de los países participantes en el estudio (Japón, Taiwan y Corea) para pacientes con cáncer gástrico metastásico en progresión a dos o más líneas de tratamiento en 2017. De todas formas, parece prematuro extrapolar estos resultados a la población occidental por las diferencias demográficas, epidemiológicas y etiológicas entre ambas.

Recientemente se han actualizado los resultados del estudio REGONIVO, fase Ib que evaluó en 25 pacientes intolerantes o refractarios a tratamiento el papel de la combinación de regorafenib y nivolumab. El ensayo clínico estableció como dosis óptima de regorafenib 80 mg, con una RR del 44 % y obtuvo una SLP al año del 22,4 % y una SG al año 55,3 %, presentó una tasa de eventos de grado 3 o superiores del 27 % para la dosis de 80 mg frente al 44 % para la dosis de 120 mg (23).

Tras los resultados favorables del ATTRACTION-2, cobra mayor relevancia el diseño del estudio ATTRACTION-4, un ensayo clínico de fase II/III que analiza el papel de nivolumab en primera línea del cáncer gástrico HER2 negativo (24). El estudio de fase II evaluó la combinación de capecitabina y oxaliplatino (CapeOX) o de S-1 y oxaliplatino (SOX) con nivolumab, incluyendo 39 pacientes en total. Los resultados fueron favorables, con unas tasas de respuesta del 76,5 % en el primer grupo y del 57 % en el segundo, así como una SLP de 10,6 meses (IC 95, 5,6-12,5) y de 9,7 meses (5,8 no alcanzada), respectivamente. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los grupos, ambos presentaron una tasa de efectos adversos de grado 3-4 acorde a lo esperado, destacando neutropenia, neuropatía periférica, diarrea y náuseas. En estos momentos está en marcha la segunda fase del estudio para comparar la combinación de nivolumab y quimioterapia frente a quimioterapia. El resumen de estos estudios está recogido en la tabla III.

Varios estudios están actualmente en marcha, ya sea reclutando pacientes o pendientes de publicar resultados. El estudio CheckMate 649 es un estudio de fase III en primera línea que presenta tres brazos de tratamiento: quimioterapia basada en FOLFOX, quimioterapia combinada con nivolumab y una combinación de nivolumab e ipilimumab. Se aleatorizarán 1266 pacientes, independientemente de la expresión de PD-L1 (25). El ensayo clínico ATTRACTION-05 es un estudio de fase III que analiza el papel de nivolumab combinado con quimioterapia en pacientes

con tumores gástricos y esofágicos en el entorno adyuvante después de la intervención quirúrgica. Hay varios estudios de fase II que analizan la mejor combinación posible para el tratamiento con nivolumab. El estudio NCT02935634 testa la combinación de nivolumab con ipilimumab frente a la combinación con relatlimab en cáncer gástrico avanzado, y el estudio NCT02864381 analiza la combinación de nivolumab con andecaliximab en pacientes metastásicos. El estudio INTEGA (NCT03409848) está reclutando pacientes con cáncer gástrico HER2+ no tratados previamente para valorar la combinación de ipilimumab o de FOLFOX con nivolumab y trastuzumab de forma conjunta. Es probable que los ensayos en marcha ayuden a definir el papel de nivolumab en este tipo de tumores.

OTROS AGENTES INMUNOTERÁPICOS

Existe una serie de fármacos menos estudiados que los anti-PD-1 descritos previamente, pero que también están presentes en determinados ensayos clínicos con un papel todavía por definir. Uno de los más conocidos es el avelumab, un anticuerpo anti-PD-L1 que tiene estudios positivos en varios subtipos tumorales. Atendiendo al cáncer gástrico, los primeros resultados fueron presentados en el estudio de fase I JAVELIN (26) en el que se testó la dosis de avelumab en pacientes con cánceres gástricos que habían progresado a quimioterapia, con un perfil de seguridad favorable (7,5 % de efectos adversos de grado 3) y con una RR del 10 % y una SG de 9,1 meses (IC 95 %, 7,2-11,2). En la fase IB se incluyeron 150 pacientes (90 en el grupo de mantenimiento tras primera línea y 60 en el grupo de tratamiento de segunda línea), con una RR del 6,7 % en ambos grupos (27).

La mediana de SLP fue de 2,8 meses y 1,4 meses, respectivamente, y la SG alcanzó los 11,1 meses (IC 95 %, 8,9-13,7) y 6,6 meses (IC 95 %, 5,4-9,4). La tasa de efectos adversos de grado 3-4 se cifró en 8,7 %, destacan fatiga y náuseas.

El estudio de fase III de avelumab en tercera línea de cáncer gástrico, el JAVELIN Gastric 300, aleatorizó 371 pacientes a recibir avelumab frente a irinotecan o paclitaxel en tercera línea de cáncer gástrico, independientemente de la expresión de PD-L1 (28). El objetivo primario de SG no se alcanzó (4,6 meses frente a 5,0, HR 1,1, $p = 0,81$) y tampoco el objetivo secundario de SLP (1,4 frente a 2,7 meses, HR 1,73, $p > 0,99$), aunque sí que presentó un mejor perfil de toxicidad, con un 9,2 % de efectos adversos de grado 3 o superior frente al 31,6 % del brazo de quimioterapia.

Un segundo ensayo clínico de fase III, el JAVELIN Gastric 100, comunicado recientemente, evaluó el papel del mantenimiento con avelumab frente a quimioterapia o el mejor tratamiento de soporte tras una fase de inducción de 12 semanas con CAPOX o FOLFOX en enfermedad localmente avanzada irrecesable o metastásica. Se incluyeron 249 pacientes en el brazo de avelumab y 250 en el brazo comparador, su objetivo principal fue la SG en la población global y en la población PD-L1+. Destaca que en el brazo de quimioterapia o tratamiento de soporte, solo el 2 % fueron sometidos a tratamiento de soporte, el resto mantuvieron tratamiento activo. Es un estudio negativo, la SG mediana fue de 10,4 meses para avelumab y de 10,9 meses para el brazo comparador (HR 0,91, $p = 0,1779$) y no se alcanzó, por tanto, la superioridad. A su vez, fue negativo para el subgrupo PD-L1+, con una SG de 16,2 meses para avelumab frente a 17,7 meses para brazo control (HR 1,13, $p = 0,63$).

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS CON NIVOLUMAB

Estudio	Fase	Tratamiento	n	Objetivo	Resultados
CheckMate-032	I/II	Nivolumab monoterapia	59	RR, toxicidad	12 %, grado 3-4 17 %
CheckMate-032	I/II	Nivolumab + ipilimumab	49 y 52	RR, toxicidad	24 %, grado 3-4 47 % 8 %, grado 3-4 27 %
ATTRACTION-2	III	Nivolumab, 3.ª línea	493	SG	5,2 vs. 4,1 meses, HR 0,63, $p < 0,0001$ Grado 3-4 10,3 % vs. 4 %
ATTRACTION-4 (pendiente fase III)	II/III	Nivolumab, + QMT, 1.ª línea	39	RR	76,5 % y 57 % SLP 10,6 y 9,7 meses
CheckMate 649	III	Nivolumab vs. QMT vs. combinación, 1.ª línea	1266	Reclutamiento activo	

HR: hazard ratio; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; RR: tasa de respuestas.

Sin embargo, merece especial mención el porcentaje de pacientes vivos a los 24 meses, del 22,1 % para el brazo de avelumab frente al 15,5 % en el brazo de quimioterapia y un análisis exploratorio realizado en la población con CPS ≥ 1 , apreciándose una SG de 14,9 meses para el brazo de avelumab frente a 11,6 meses en el brazo comparador (HR 0,72). La RR fue similar en ambos brazos de mantenimiento (13,3 % para avelumab y 14,4 % para el brazo comparador), con un perfil de efectos secundarios a favor de la inmunoterapia. A pesar de los resultados negativos, podemos apreciar que hay varios datos importantes en el estudio, como es la actividad clínica de avelumab en esta población, con una mayor duración de respuesta, beneficio en pacientes localmente avanzados e irsecables y en la población CPS ≥ 1 . Ello obliga a continuar la investigación en este campo (29) (Tabla IV).

Se ha estudiado otro anticuerpo anti-PD-L1, el durvalumab, en combinación con el inhibidor de la enzima poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) olaparib en un ensayo clínico de fase II en pacientes con cáncer gástrico refractario a quimioterapia (30). El estudio plantea la utilización de olaparib seguido de la combinación de olaparib y durvalumab hasta progresión o toxicidad, obteniendo una RR del 10 % y una mediana de duración de la respuesta de 11,1 meses; destaca el 56 % de efectos adversos de grado 3 o superior, especialmente anemia, fatiga, hiponatremia y disfagia. El estudio de fase Ib/II NCT02340975, actualmente en marcha, plantea el tratamiento con durvalumab, tremelimumab o la combinación de ambos en pacientes con cáncer gástrico refractario a quimioterapia.

Finalmente, debemos destacar que un metaanálisis reciente que incluye los principales estudios de fase III en pacientes pretratados demostró una tendencia

a incrementar la SG en el brazo de inmunoterapia, pero sin resultar estadísticamente significativo (HR 0,87, IC 0,64-1,18, $p = 0,37$) (31). Sin embargo, sí apreció diferencia en el subgrupo de pacientes PD-L1+, con una HR 0,82 (IC 0,67-0,99) frente a una carencia de beneficio en los pacientes que no expresan PD-L1 (HR 1,04, IC 0,77-1,42), se trata de nuestro mejor biomarcador en la actualidad.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la inmunoterapia en cáncer gástrico no está tan avanzado como en otros tipos tumorales, pero parece que existen al menos dos subgrupos moleculares: el de tumores MSI por su alta carga mutacional y el de tumores EBV+ por su amplificación de la vía de PD-L1 y PD-L2, que pueden ser susceptibles de respuesta a este tipo de terapias. Además, su asociación con la infección por *H. pilory* parece estar relacionado con un ambiente de resistencia adaptativa que favorece la acción de tratamientos inmunodirigidos. La vía de expresión de PD-L1 en cáncer gástrico y su relación con el pronóstico es todavía controvertida, dado que se sobreexpresa en tumores MSI y EBV+, pero existen datos que sugieren una correlación entre sobreexpresión de PD-L1 y peor pronóstico.

Se han testado tanto en combinación con quimioterapia como en monoterapia diferentes inhibidores de los puntos de control inmune, tal y como se ha expuesto previamente, sin embargo, a pesar de beneficiar a un subgrupo pequeño de población y obtener grandes beneficios a largo plazo, ningún estudio ha identificado las características de dichos pacientes. Por ello, el tratamiento con inmunoterapia en cáncer gástrico no tiene definido su lugar.

TABLA IV
OTROS AGENTES INMUNOTERÁPICOS

Estudio	Fase	Tratamiento	n	Objetivo	Resultados
JAVELIN	Ib	Avelumab tras progresión	150	RR	6,7 % SG 11,1 y 6,6 meses
JAVELIN Gastric 300	III	Avelumab vs. QMT, 3.ª línea	371	SG (no alcanzado)	(4,6 vs. 5,0, HR 1,1) SLP 1,4 vs. 2,7, HR 1,73
JAVELIN Gastric 100	III	Avelumab vs. QMT mantenimiento	499	SG (no alcanzado)	(10,4 vs. 10,9, HR 0,91)
MEDIOLA	II	Durvalumab + olaparib	39	Seguridad, RR	56 % grado 3-4 RR 10 %
NCT02340975	Ib/II	Tremelimumab + durvalumab	114	Seguridad, RR	En proceso

HR: hazard ratio; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; RR: tasa de respuestas.

Probablemente una mejor definición de los subgrupos moleculares, la exploración de las combinaciones entre distintos agentes inmunoterápicos o acompañados de quimioterapia y/o tratamientos dirigidos y el estudio de nuevas vías de señalización ayuden a definir mejor en un futuro el lugar para la inmunoterapia en el cáncer gástrico.

CORRESPONDENCIA:

Ana Fernández Montes
Departamentos de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense Ramón Puga
Noguerol, 54
32005 Ourense
e-mail: Afm@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ;68(6):394-424.
- Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD004064.
- Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London England)* 2010;376:687-97.
- Wilke H, Muro K, van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224.
- Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1437-1448. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Xing X, Guo J, Ding G, Li B, Dong B, Feng Q, et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients. *Oncoimmunology*. 2017;7(3):e1356144.
- Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(12):1833-43.
- Bass AJ, Thorsson V, Shumulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
- Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res* 2017, Jul 26. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
- Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21(5):449-5.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26): 2443-54.
- Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(8):e0182692.
- Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717-26.
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013.
- Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22(4):828-37.
- Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al; KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123-33.
- Taberero J, van Cutsem E, Bang YJ, Charles S, Fuchs CS, Wyrwicz L, 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.
- Catenacci DVT, Park H, Uronis HE, Kang Y-K, Lacy J, Enzinger PC, et al. Margetuximab (M) plus pembrolizumab (P) in ERBB2-amplified PD-L1+ gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) postrastuzumab (T). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4; abstr 65).
- Janjigian Y, Chou J, Simmons M, Gabler A, Simmons M, Montaz P, 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(Suppl 4):S62.
- Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Dávila R, Calvo E, Paz-Ares L, Cassier PA, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1109-23.
- Le TD, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study. *J Clin Oncol* 2016;34.
- Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2836-44.
- Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461-71.
- Shitara K, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M et al. Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020;38 (Suppl 4; abstr 135).
- Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, 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.

25. Janjigian YY, Adenis A, Aucoin JS, Barone C, Boku N, Chau I, et al. Checkmate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in patients (Pts) with previously untreated advanced or metastatic gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:TPS213.
26. Doi T, Iwasa S, Muro K, Satoh T, Hironaka S, Esaki T, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial. *Gastric Cancer* 2019;22(4):817-27.
27. Chung HC, Arkenau HT, Lee J, Rha SY, Oh DY, Wyrwicz L, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):30.
28. Bang YJ, Ruiz EY, van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-60.
29. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M, Lee KW, Coşkun HŞ, Wong R, et al. Maintenance avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in gastric cancer: JAVELIN Gastric 100 study design. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4; abstr 278).
30. Bang YJ, Kaufman B, Geva R, Stemmer S, Hong S, Lee J, Kim H, et al. An open-label, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in patients with relapsed gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:140.
31. Roviello G, Corona SP, D'Angelo A, Rosellini P, Nobili S, Mini E. Immune Checkpoint Inhibitors in Pre-Treated Gastric Cancer Patients: Results from a Literature-Based Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2020 Jan 10;21(2). pii: E448.