



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Título de la tesis:

**Ramucirumab-Paclitaxel frente a quimioterapia
en el tratamiento de segunda línea del cáncer
gastroesofágico avanzado según el registro
AGAMENON-SEOM**

Nombre del autor:

Sena Valcárcel González

TESIS DOCTORAL

2024



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Título de la tesis:

**Ramucirumab-Paclitaxel frente a quimioterapia en el
tratamiento de segunda línea del cáncer gastroesofágico
avanzado según el registro AGAMENON-SEOM**

Nombre del autor:

SENA VALCÁRCEL GONZÁLEZ

TESIS DOCTORAL

2024



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Título de la tesis:

**Ramucirumab-Paclitaxel frente a quimioterapia
en el tratamiento de segunda línea del cáncer
gastroesofágico avanzado según el registro
AGAMENON-SEOM**

Dr. Emilio Esteban
Director

Dr. Alberto Carmona
Director

Dra. Paula Jimenez Fonseca
Tutora



Universidad de Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Ramucirumab-Paclitaxel frente a quimioterapia en el tratamiento de segunda línea del cáncer gastroesofágico avanzado según el registro AGAMENON-SEOM	Inglés: Ramucirumab-Paclitaxel versus chemotherapy in second-line treatment of advanced gastroesophageal cancer according to the AGAMENON-SEOM registry
2.- Autor	
Nombre: Sena Valcárcel González	
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

Contexto: Este estudio evaluó la efectividad de la combinación de ramucirumab-paclitaxel en comparación con monoquimioterapia como tratamiento de segunda línea (2L) en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado (aGEC), considerando el estado de HER2 y determinando los factores pronósticos.

Métodos: Se analizaron datos de efectividad en pacientes con aGEC y estado conocido de HER2 del registro AGAMENON-SEOM tratados entre 2016 y 2021. La supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia general (SG) se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y el test de log Rank. Se empleó el análisis de regresión de Cox para ajustar las variables de confusión y evaluar los factores pronósticos.

Resultados: Entre los 552 pacientes seleccionados, ciento cuarenta y nueve (26,9%) presentaron aGEC HER2 positivo y 403, HER2-negativo. Las medianas de SLP y SG en 2L fueron de 3 meses (IC 95%, 2,8-3,2) y 5,7 meses (5,2-6,3), respectivamente. En pacientes con cáncer HER2-negativo, la SLP fue de 3,5 meses con ramucirumab-paclitaxel frente a 2,8 meses con quimioterapia (HR 0,67, 0,54-0,83, $p=0,0004$) y en aGEC HER2 positivo, fue de 4,7 frente a 2,7 meses (HR 0,57, 0,40-0,82, $p=0,0031$). La SG en pacientes con cáncer HER2-negativo fue de 6,6 meses para ramucirumab-paclitaxel frente a 5 meses para quimioterapia (HR 0,67, 0,53-0,85, $p=0,0007$), y en HER2 positivo, de 7,4 frente a 5,6 meses (HR 0,70, 0,53-1,04, $p=0,083$). El estado general, la carga tumoral, el subtipo histológico de Lauren y la relación neutrófilos-linfocitos se identificaron como factores pronósticos.

Conclusiones: El tratamiento con ramucirumab-paclitaxel ha demostrado ser superior a la quimioterapia en monoterapia en SLP y SG en pacientes con aGEC, independientemente del estado de HER2, según los datos del registro AGAMENON-SEOM. Estos resultados respaldan su uso como terapia de 2L en esta población.



Universidad de Oviedo

RESUMEN (en Inglés)

Background: This study assessed the effectiveness of ramucirumab-paclitaxel combination compared to single-agent chemotherapy as second-line (2L) treatment in patients with advanced gastroesophageal cancer (aGEC), considering HER2 status and identifying prognostic factors.

Methods: Data from patients with aGEC and known HER2 status, registered in AGAMENON-SEOM between 2016 and 2021, were analyzed. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated using the Kaplan-Meier method and log rank test. Cox regression analysis was also employed to adjust confounding variables and assess prognostic factors.

Results: Among the 552 patients included, 149 (26.9%) presented HER2 positive aGEC, and 403 were HER2 negative. Median PFS and OS in 2L treatment were 3 months (95% CI, 2.8-3.2) and 5.7 months (5.2-6.3), respectively. In patients with HER2 negative cancer, PFS was 3.5 months with ramucirumab-paclitaxel compared to 2.8 months with chemotherapy (HR 0.67, 0.54-0.83, $p=0.0004$), and in HER2 positive aGEC, it was 4.7 versus 2.7 months (HR 0.57, 0.40-0.82, $p=0.0031$). OS in HER2 negative patients was 6.6 months for ramucirumab-paclitaxel compared to 5 months for chemotherapy (HR 0.67, 0.53-0.85, $p=0.0007$), and in HER2 positives, it was 7.4 versus 5.6 months (HR 0.70, 0.53-1.04, $p=0.083$). Performance status, tumor burden, Lauren histological subtype, and neutrophil-to-lymphocyte ratio were identified as prognostic factors.

Conclusions: Ramucirumab-paclitaxel proved to be superior to monochemotherapy in improving PFS and OS in patients with aGEC, regardless of HER2 status, according to data from the AGAMENON-SEOM registry. These results support its use as a second-line therapy in this population.

FOR-MAT-VOA-010 (Reg.2018)

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales a mis directores de tesis doctoral, Dr. Emilio Esteban y Dr. Alberto Carmona, cuya orientación experta y apoyo incondicional fueron fundamentales en cada etapa de este proceso de investigación. Agradezco también a mi tutora, Paula Jiménez Fonseca, por su invaluable guía y estímulo a lo largo de este viaje académico.

Su dedicación y conocimientos han sido una inspiración constante, y estoy profundamente agradecida por su compromiso y mentoría. Sus perspectivas y consejos han enriquecido enormemente este trabajo, y les estoy muy agradecida por su generosidad y paciencia.

Este logro no habría sido posible sin su orientación y su continua disposición para compartir su sabiduría y experiencia. Agradezco sinceramente su compromiso y apoyo, y espero poder seguir contando con su guía en futuros proyectos.

Además, deseo expresar mi sincero agradecimiento a mis estimados compañeros de trabajo, cuya colaboración y apoyo han sido invaluable a lo largo de este proyecto. Sus contribuciones, comentarios y dedicación han enriquecido enormemente nuestro trabajo conjunto.

LISTADO DE ABREVIATURAS

E:	epirubicina.
C:	cisplatino.
F:	5-FU.
HER2:	<i>Human Epidermal Growth Factor 2.</i>
CPS:	puntaje positivo combinado.
HR:	hazard ratio.
IC:	intervalo de confianza.
O:	oxaliplatino.
X:	capecitabina
RAM-PAC:	ramucirumab y paclitaxel.
NLR:	relación neutrófilos/linfocitos;
ECOG PS:	Estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este.
n:	número.
c:	cada.
m:	meses.
sem:	semanas.
d:	día.
vs.:	versus.
D:	docetaxel.
I:	irinotecan.
NR:	no reportado.
P:	paclitaxel.
R:	ramucirumab.
ORR:	tasa de respuestas objetivas.
SLE:	supervivencia libre de enfermedad.
SG:	supervivencia global.
R0:	resección completa.
RCp:	respuesta completa patológica.

RECIST:	evaluación de respuesta en tumores sólidos.
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events.</i>
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Adenoca:	adenocarcinoma.
aGEC:	cáncer esofagogástrico avanzado
ESMO-MCBS:	magnitud beneficio según la escala de la Sociedad Europea de Oncología Médica.
ICI:	inhibidor de los puntos de control inmunes.
QT:	quimioterapia.
SLP:	supervivencia libre de progresión.
UGE:	unión gastroesofágica.
RT:	Radioterapia.
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer.</i>
UICC:	<i>International Union Against Cancer.</i>
ACRG:	grupo asiático de investigación del cáncer.
CDH1:	E-cadherina.
IL:	Interleucina.
IFN:	interferón.
EGFR:	receptor del factor de crecimiento epidérmico.
FGFR:	receptor del factor de crecimiento fibroblástico.
HGF:	factor de crecimiento de hepatocitos.
MET:	receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.
MMP9:	metaloproteasas estromales.
TGF- β :	factor de crecimiento transformante beta.
MAPK:	MAP-quinasa.
GIST:	tumor del estroma gastrointestinal.
IHQ:	inmunohistoquímica.
FISH:	hibridación fluorescente in situ.
mDCF:	DCF modificado.
Mgps:	escala pronóstica Glasgow modificada.
MI:	Metaplasia intestinal.
MSI-h:	inestabilidad de microsatélites alta.

MSS/EMT:	subtipo con estabilidad de microsatélites/transición epitelio-mesénquima.
MSS/TP53-:	subtipo con estabilidad de microsatélites/epitelial con pérdida de TP53.
MSS/TP53+:	subtipo con estabilidad de microsatélites/epitelial con TP53 intacto.
OMS:	Organización mundial de la salud.
PD-L1:	Ligando de muerte celular programada 1.
PD-L2:	Ligando de muerte celular programada 2.
QRT:	Quimiorradioterapia.
VacA:	Citotoxina vacuolizante.
VEB:	Virus de Epstein-Barr.

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1.	Síntomas más comunes al diagnóstico	31
Tabla 2.	Grados de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	34
Tabla 3.	TNM cáncer gástrico AJCC cancer staging manual 8th edition 2017.	38
Tabla 4.	Estadíaaje clínico basado en AJCC cancer staging manual 8th edition.	38
Tabla 5.	Estadíaaje patológico basado en AJCC cancer staging manual 8th edition	39
Tabla 6.	Sistema de puntuación de Hoffman para interpretación de la sobreexpresión de HER2 mediante inmunohistoquímica.....	51
Tabla 7.	Ensayos clínicos fase III con quimioterapia perioperatoria.....	66
Tabla 8.	Ensayos clínicos fase III con quimioterapia posoperatoria	69
Tabla 9.	Tabla de supervivencia global con los distintos esquemas de quimioterapia del estudio REAL-2	76
Tabla 10.	Ensayos fase III con quimioterapia e inmunoterapia en 1.ª línea.....	81
Tabla 11.	Ensayos clínicos fase III en segunda línea de tratamiento.	88
Tabla 12.	Ensayos clínicos fase III con quimioterapia, terapias dirigidas o inmunoterapia en tercera y sucesivas líneas.	91
Tabla 13.	Listado de Hospitales participantes.	108
Tabla 14.	Características basales de los pacientes en primera línea.	127
Tabla 15.	Características basales al comienzo de la 2ª línea.	129
Tabla 16.	Tasa de respuesta estratificada por tratamiento y estado de HER2.....	136
Tabla 17.	Toxicidad.	137

FIGURAS

Figura 1.	Incidencia global del cáncer gástrico.	25
Figura 2.	Clasificación de Bormann	37
Figura 3.	Estadaje TNM AJCC.....	39
Figura 4.	Estructura transmembrana de la claudina	44
Figura 5.	Principales características de los 4 subtipos moleculares de CG.	48
Figura 6.	Asociación entre los subtipos moleculares de la ACRG y supervivencia.....	49
Figura 7.	Vías de señalización clave activadas por los dímeros de la familia ErbB	50
Figura 8.	Concepto de inmunoección del cáncer.....	56
Figura 9.	Mecanismo de acción de los inhibidores de PD-1 y PD-L1.	58
Figura 10.	Enfermedad localizada/locorregional resecable.....	60
Figura 11.	Curvas Kaplan-Meier (A) y Simon & MaKuch (B) de supervivencia con (línea azul) o sin (línea amarilla) cirugía de metástasis.....	72
Figura 12.	Supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago avanzado con y sin quimioterapia	73
Figura 13.	Esquemas de quimioterapia en primera línea de cáncer gástrico avanzado.....	75
Figura 14.	Curva Kaplan Meier de supervivencia para quimioterapia basada en tripletes con antraciclinas versus dobles de platino y fluoropirimidina	77
Figura 15.	Diagrama de flujo	125
Figura 16.	SLP y SG en 2L.....	131
Figura 17A.	SLP estratificada por tratamiento en cánceres HER2+.....	132
Figura 17B.	SLP estratificada por tratamiento en cánceres HER2-negativo	133
Figura 18A.	SG estratificada por tratamiento en cánceres HER2+	134
Figura 18B.	SG estratificada por tratamiento en cánceres HER2-negativo.....	135
Figura 19A.	Modelo pronóstico de SLP	139
Figura 19B.	Modelo pronóstico de SG.....	140
Figura 20.	SG estratificada según ECOG.....	141
Figura 21.	SG estratificada según subtipo histológico	142
Figura 22.	SG estratificada según IMC.	143

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	25
1.1 Epidemiología	25
1.2 Etiopatogenia y factores de riesgo	27
1.3 Clínica.....	31
1.4 Diagnóstico	33
1.4.1 Diagnóstico patológico	34
1.4.1.1 Clasificación histológica	34
1.4.1.2 Clasificación macroscópica.....	36
1.5 Estudios de extensión y estadiaje.....	37
1.6 Clasificación molecular	41
1.7 Sobreexpresión HER2	49
1.7.1 Estructura y función	49
1.7.2 Determinación de HER2	51
1.7.3 Mecanismos de resistencia a la terapia HER2.....	52
1.7.4 Papel pronóstico y predictivo	54
1.8 Inmunoterapia	54
1.9 Tratamiento	59
1.9.1 Tratamiento de la enfermedad localizada/potencialmente resecable.....	60
1.9.1.1 Cirugía	60
1.9.1.2 Quimioterapia perioperatoria.....	63
1.9.1.3 Quimioradioterapia (QRT) adyuvante.....	67
1.9.1.4 Quimioterapia adyuvante	68
1.9.1.5 Quimioterapia perioperatoria y radioterapia	69
1.9.1.6 Inmunoterapia perioperatoria	70
1.9.2 Tratamiento de la enfermedad locorregional irreseccable y metastásica	71
1.9.2.1 Primera línea de tratamiento sistémico.....	73
1.9.2.2 Inmunoterapia.....	79
1.9.2.3 Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico HER2+	83
1.9.2.4 Terapia dirigida distinta a antiHER2	84
1.9.2.5 Segunda línea de tratamiento.....	86
1.9.2.6 Tercera línea de tratamiento	90

2. JUSTIFICACIÓN	95
3. OBJETIVOS.....	99
4. HIPÓTESIS.....	103
5. MATERIAL Y MÉTODOS	107
5.1 Diseño del estudio	107
5.2 Población del estudio	109
5.3 Tratamiento.....	111
5.4 Variables	114
5.5 Factores pronósticos	117
5.6 Aspectos éticos.....	117
5.7 Análisis estadístico	120
6. RESULTADOS	125
6.1 Características basales de la muestra	125
6.2 Características basales antes de la segunda línea.....	128
6.3 Efectividad	131
6.4 Toxicidad.....	136
6.5 Factores pronóstico para SLP y SG	139
7. DISCUSIÓN	147
8. CONCLUSIÓN.....	155
9. BIBLIOGRAFÍA	159
10. ANEXOS	191
Anexo 1. Autorización del Comité de Ética de la investigación	193
Anexo 2. Clasificación y aprobación de la AEMPS.....	197

1.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico presentan síntomas y tienen una enfermedad avanzada e incurable en el momento del diagnóstico. A pesar de los avances, aproximadamente el 50 por ciento tiene una enfermedad que se extiende más allá de los confines locorregionales en el momento del diagnóstico, y solo la mitad de los que parecen tener afectación tumoral loco regional pueden someterse a una resección potencialmente curativa. Es por ello por lo que el tratamiento se optimiza en manos de un equipo multidisciplinar experimentado y a través de este, los tratamientos se adaptan a cada tumor y paciente.

A pesar de ello, el cáncer gástrico es una neoplasia con alta mortalidad. La supervivencia a los 5 años es del 20-30% y la alta tasa de recidiva tras la resección quirúrgica es consecuencia de la recaída local y de la enfermedad micrometastásica oculta.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de cáncer gástrico varía según las diferentes regiones geográficas. Las tasas son más altas en Asia oriental, Europa oriental y América del Sur, mientras que las tasas más bajas se encuentran en América del Norte y partes de África (figura 1) (1).

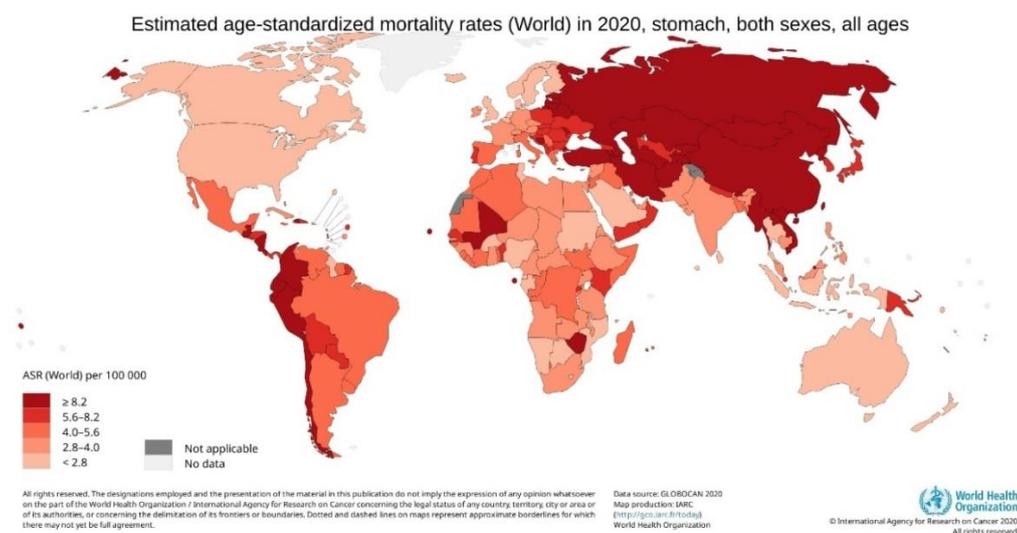


Figura 1. Incidencia global del cáncer gástrico. Data source: GLOBOCAN 2020 Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization

A nivel mundial es la quinta neoplasia en incidencia, en torno al 6-7% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer, precedido por el cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata (2,3) En España se sitúa el noveno en incidencia, después del cáncer de colon, próstata, mama, pulmón, vejiga, linfoma, cabeza y cuello, y páncreas. Cabe destacar las diferencias regionales en nuestro país, siguiendo un patrón costa-interior, teniendo las tasas más altas Castilla-León y Galicia.

El patrón de distribución geográfica de mortalidad para este cáncer es semejante al de incidencia, puesto que es un tumor que presenta una alta letalidad. Así, en mortalidad el cáncer gástrico solía ser la principal causa de muerte por cáncer en el mundo hasta la década de 1980, cuando fue superado por el cáncer de pulmón (4,5). Actualmente es el cuarto a nivel mundial, lo que le convierte en uno de los tumores más agresivos y de peor pronóstico, precedido por el cáncer de pulmón, colon e hígado y es el octavo en España, después del de pulmón, colon, páncreas, mama, próstata, hígado y vías biliares(2,3).

La incidencia global de cáncer gástrico ha disminuido notablemente en décadas recientes, atribuida parcialmente a la identificación de factores de riesgo como H. pylori, cambios dietéticos y ambientales, incluyendo más refrigeración y menos consumo de alimentos en salazón y ahumados, y aumento del consumo de frutas y verduras frescas (6). Aumenta con la edad, siendo poco común antes de los 40 años, incrementándose desde los 50 y predominando en mayores de 65 años, especialmente el tipo intestinal de Lauren. Es más frecuente en hombres (relación 2:1) y en asiáticos, seguido de negros e hispanos, siendo menos común en caucásicos. El estilo de vida y factores socioeconómicos pueden influir, con la raza teniendo un papel menos definido en la susceptibilidad a este cáncer (2,3).

En Occidente, en los últimos años ha disminuido la incidencia de adenocarcinoma gástrico distal, pero ha aumentado el proximal y el de unión gastroesofágica. Estos cambios no tienen una explicación clara, pero probablemente están relacionados con los cambios alimentarios, el reflujo patológico gastroesofágico y la infección por Helicobacter pylori.

1.2 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La localización más frecuente del cáncer gástrico es la región antropilórica, región distal. La gran mayoría (95%) de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas y hay dos variantes histológicas principales de adenocarcinoma gástrico. El más frecuente es el "tipo intestinal", así llamado por su similitud morfológica con los adenocarcinomas que surgen en el tracto intestinal y están relacionados con factores ambientales y con lesiones precursoras de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma in situ. Este modelo de tumor es típico de edades avanzadas y tiene un pronóstico más favorable. La disminución mencionada previamente en las tasas de incidencia y también de mortalidad es a expensas, sobre todo, del adenocarcinoma tipo intestinal de Lauren, el subtipo más frecuente y de mejor pronóstico de cáncer gástrico (7,8).

Los cánceres gástricos de "tipo difuso" menos comunes se caracterizan por una falta de adherencias intercelulares, lo que los deja incapaces de formar estructuras glandulares. En pacientes con la forma hereditaria de cáncer gástrico de tipo difuso, la ausencia de adherencias intercelulares se debe a una mutación de la línea germinal en la proteína de adhesión celular E-cadherina (CDH1). Predomina en mujeres y es más frecuente en jóvenes. Tiene mal pronóstico y no se desarrolla sobre lesiones precursoras como la metaplasia intestinal (7,8).

Existen diferencias geográficas y étnicas en la incidencia de cáncer gástrico en todo el mundo, así como tendencias en cada población a lo largo del tiempo. Los emigrantes de países de alta incidencia a países de baja incidencia a menudo experimentan un menor riesgo de desarrollar carcinoma gástrico. Dichos hallazgos sugieren fuertemente que los factores ambientales tienen un papel importante en la etiología del cáncer gástrico y que la exposición a los factores de riesgo ocurre temprano en la vida.

La hipótesis propuesta supone que este factor ambiental induciría una gastritis crónica atrófica. La hipoclorhidria y el sobrecrecimiento bacteriano subsiguientes favorecerían la formación de nitrosaminas a partir de los nitritos contenidos en determinados alimentos (conservas, salazón, ahumados, carne roja procesada), que serían las responsables del desarrollo de la secuencia metaplasia-displasia-cáncer (9). Estos alimentos tienen alto contenido en nitritos y son pobres en fibra.

Factores ambientales:

Helicobacter pylori: La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud clasificó a *Helicobacter pylori* como carcinógeno del grupo 1 aunque se estima que menos del 2% de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* presentarán un carcinoma gástrico (10). Como se señaló anteriormente, se cree que el carcinoma gástrico de tipo intestinal evoluciona como una progresión de la atrofia a la metaplasia, a la displasia y luego al carcinoma. La causa más común de gastritis es *Helicobacter pylori*. Se cree que la infección por *Helicobacter pylori* desencadena una inflamación en el cuerpo mucosa, lo que resulta en atrofia y metaplasia intestinal. La infección por *Helicobacter pylori* se ha asociado con un aumento de aproximadamente seis veces en el riesgo de adenocarcinomas distales al cardias, incluidos los tipos intestinal y difuso. Se relaciona sobre todo con las cepas más virulentas que contienen un grupo de genes llamados *cagA vacA*, y su mecanismo de carcinogénesis involucra la producción epitelial de interleuquina 8 a través del factor nuclear kappa B e implica al antígeno de Lewis del grupo sanguíneo A, lo que explica la mayor incidencia de cáncer gástrico en personas con este grupo sanguíneo (11).

Alimentos en conserva con sal: existe una evidencia sustancial de que el riesgo de cáncer gástrico aumenta con una alta ingesta de sal y varios alimentos tradicionales en conserva en sal. Así, en 2007, la sal y los alimentos salados se clasificaron como probables factores de riesgo de cáncer gástrico (12).

Compuestos nitrosos: los seres humanos están expuestos a compuestos N-nitrosos (compuestos que contienen un grupo -NO) de la dieta, el humo del tabaco y otras fuentes ambientales, así como de la síntesis endógena, que contribuye al 40 al 75 por ciento de la exposición total (13). Los niveles elevados de nitrito gástrico, particularmente en un ambiente de pH alto, se han relacionado con lesiones gástricas precancerosas avanzadas.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IACR) publicó en octubre de 2015 los resultados de un metanálisis sobre el efecto carcinogénico de la carne roja y de la carne procesada, evidenciando un aumento de un 18% en el riesgo de aparición de

cáncer gástrico en el contexto de un consumo diario de 50 g de carne procesada. En cuanto a la carne roja, se incluyó entre los factores con probable efecto carcinogénico, pero no confirmado, dado que en varios estudios no se pudo establecer una asociación clara con la aparición del cáncer, incluso el de estómago (14).

Tabaco: el tabaquismo se ha asociado con un riesgo dos veces mayor de cáncer gástrico respecto a la población no fumadora. El mecanismo no está claro, pero podría estar relacionado con la exposición a compuestos nitrogenados del humo del tabaco (15).

Virus de Epstein-Barr (VEB): la infección por este virus se asocia con varias neoplasias malignas, se ha estimado que entre el 5 y el 10 % de los cánceres gástricos en todo el mundo están asociados con el VEB (16). Los cánceres gástricos asociados al VEB se caracterizan por la metilación del ADN de la región promotora de varios genes asociados al cáncer, lo que silencia la expresión de estos genes. Los cánceres gástricos asociados al VEB tienen características clínico-patológicas distintas, que incluyen predominio masculino, ubicación preferencial en el cardias o muñón gástrico posquirúrgico, infiltración linfocítica, menor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos, quizás un pronóstico más favorable, y un tipo difuso de histología en la mayoría de las series, pero no todas (17).

Obesidad: se considera un factor de riesgo para tumores gastrointestinales incluyendo páncreas, hígado, esófago, colorrectal, gástrico y de vesícula biliar. Las tres principales hipótesis que explican la relación entre el exceso de grasa y los tumores gastrointestinales son⁴⁶ la alteración de la vía de la señalización de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina-1, la inflamación crónica de bajo grado y la alteración del metabolismo de las hormonas sexuales ya que el tejido adiposo supone la principal fuente de estrógenos y, si bien los resultados de los estudios realizados en cáncer gástrico no son concluyentes, tienden a mostrar que los estrógenos pueden aumentar el riesgo de carcinogénesis (18).

Cirugía gástrica previa: Se ha descrito que está relacionada con un aumento de riesgo de cáncer gástrico, si bien parece relacionarse con el motivo de la cirugía y el tipo

de reconstrucción. La gastroyeyunostomía o Billroth II, está relacionada con mayor riesgo de cáncer gástrico comparado con la gastroduodenostomía o Billroth I, e incluso el intervalo entre la cirugía y el diagnóstico es más largo en este último. Aunque la causa exacta es desconocida, se vincula con que hasta un 80% de los pacientes sometidos a un Billroth II sufre reflujo duodenogástrico grave, que provoca inflamación y regeneración de la mucosa (19). Si la cirugía se tuvo que llevar por una causa benigna, el intervalo entre la cirugía gástrica inicial y el desarrollo de cáncer gástrico es más largo que si la cirugía se tuvo que realizar por un cáncer gástrico.

La relación con la **exposición** a benzopireno, asbesto, cloruro de vinilo y cromo parece confirmada, aunque solo una mínima parte de los tumores gástricos se relaciona con estos agentes.

En Occidente, el cáncer de estómago es dos veces más frecuente en los **grupos socioeconómicos más bajos** de la población. También se ha asociado con diversas **profesiones**, como trabajadores de las minas de carbón, del caucho, ceramistas y el personal relacionado con el procesamiento de la madera.

Factores genéticos:

Existen antecedentes familiares de cáncer gástrico hasta en el 8-19% de los afectados. Un 30% de los casos familiares se deben al **cáncer gástrico difuso hereditario** asociado con la mutación en el gen de la CDH1, es un síndrome con patrón de herencia autosómica dominante y representa un 30% de los cánceres gástricos hereditarios. La mayoría de los casos están causados por mutaciones inactivadoras germinales del gen supresor de tumores CDH1, que codifica la proteína transmembrana E-cadherina, que forma parte de las uniones intercelulares de tipo adherente. Se han identificado más de 120 mutaciones germinales, sin poder predecir claramente diferentes fenotipos clínicos. Debe sospecharse en familias con dos o más casos de cáncer gástrico difuso en menores de 50 años o más de tres casos de este cáncer a cualquier edad (20). Estas mutaciones suponen un riesgo de padecer un cáncer gástrico a lo largo de la vida de un 70% para hombres y un 56% para mujeres, por lo que la gastrectomía profiláctica debe sugerirse,

debido a su alta penetrancia (21). Aquellos que no deseen la gastrectomía o prefieran posponer la cirugía deberían someterse a gastroscopias anuales.

El cáncer gástrico también está asociado con una amplia variedad de alteraciones genéticas y síndromes familiares asociados con cáncer, como los síndromes de Lynch (gen alterado: MSH2), Li-Fraumeni (genes alterados: p53, ATM5), Peutz-Jeghers (genes alterados: LKB1/STK11), hereditarios de cáncer de ovario y de mama (gen alterados: BRCA1), poliposis adenomatosa familiar y poliposis juvenil (gen alterado: APC) (20).

1.3 CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con cáncer gástrico tienen síntomas a su diagnóstico. La pérdida de peso y el dolor abdominal persistente son los síntomas más comunes en el diagnóstico inicial (tabla 1) (22).

Tabla 1. Síntomas más comunes al diagnóstico

Síntomas	Porcentaje
Pérdida de peso	62
Dolor abdominal	52
Náuseas	34
Hiporexia/anorexia	32
Disfagia	26
Melenas	20
Saciedad precoz	18

La pérdida de peso suele deberse a una ingesta calórica insuficiente, más que a un mayor catabolismo, y puede ser atribuible a anorexia, náuseas, dolor abdominal, saciedad temprana y/o disfagia. Cuando está presente, el dolor abdominal tiende a ser epigástrico, vago y leve al principio de la enfermedad, pero más intenso y constante a medida que avanza la enfermedad.

La disfagia es un síntoma de presentación común en pacientes con cánceres que surgen en el estómago proximal o en la unión esofagogástrica (UGE).

La masa tumoral puede provocar náuseas o saciedad temprana. En los casos de una forma agresiva de cáncer gástrico de tipo difuso llamada linitis plástica, estos síntomas surgen de la incapacidad del estómago para distenderse. Los pacientes también pueden presentar obstrucción de la salida gástrica debido a un tumor distal avanzado.

La hemorragia gastrointestinal oculta, con o sin anemia por deficiencia de hierro, no es infrecuente, mientras que la hemorragia manifiesta (es decir, melena o hematemesis) se observa en menos del 20 % de los casos. La presencia de una masa abdominal palpable, aunque poco común, es el hallazgo físico más común y generalmente indica una enfermedad avanzada y de larga duración (22).

Los pacientes también pueden presentar signos o síntomas de enfermedad metastásica a distancia. Los sitios más comunes de enfermedad metastásica son el hígado, las superficies peritoneales y los ganglios linfáticos no regionales o distantes.

- En pacientes con diseminación linfática, el examen físico puede revelar un ganglio linfático supraclavicular izquierdo (nódulo de Virchow que es el hallazgo más común de enfermedad metastásica en el examen físico), un nódulo periumbilical (nódulo de la hermana María José) o un ganglio axilar izquierdo (nódulo irlandés) (23) (24)
- La diseminación peritoneal puede presentarse con un ovario agrandado (tumor de Krukenberg (25), si bien hay pacientes con metástasis ováricas sin otra enfermedad peritoneal, éstas suelen ser un presagio del desarrollo posterior de una enfermedad peritoneal visible.
- La ascitis también puede ser el primer indicio de carcinomatosis peritoneal.
- Una masa hepática palpable puede indicar metástasis, aunque la enfermedad metastásica en el hígado suele ser multifocal o difusa.

- Si se observa ictericia o evidencia clínica de insuficiencia hepática, sugiere enfermedad metastásica avanzada (26). Sin embargo, en ocasiones también se observa ictericia en tumores distales localmente avanzados y estos pacientes típicamente también tienen obstrucción de la salida gástrica.

1.4 DIAGNÓSTICO

Los estudios referidos a continuación se deben llevar a cabo para el diagnóstico del cáncer gástrico en cualquier estadio y aportan información tanto sobre el tumor primario como también sobre la presencia o el riesgo de metástasis.

Evaluación del estómago: detección del tumor primario

En el momento actual, la **endoscopia** es el procedimiento diagnóstico de elección para el estudio del tumor primario, permitiendo la visualización directa del tumor y la toma de biopsias (20). Su sensibilidad se aproxima al 100% cuando se toman ocho biopsias y posteriormente se realizan citologías por cepillado. Presenta como limitación la dificultad para diagnosticar tumores submucosos, como los infiltrativos difusos, tipo linitis plástica, que pueden presentar una mucosa normal. Este método desplazó al **estudio gastroduodenal con doble contraste**, aunque este último sigue siendo de interés para conocer la movilidad de las paredes del estómago, la existencia de compresión extrínseca y el grado de obstrucción luminal.

La biopsia gástrica requiere revisión por un patólogo experto, siguiendo las normas de la Organización Mundial de la Salud (27). El informe debe detallar la histología, incluyendo datos con valor pronóstico y terapéutico, para clasificar y guiar el tratamiento:

- **Muestra endoscópica:** tipo histológico según la clasificación de la OMS y de Lauren, presencia y porcentaje de células en anillo de sello, grado histológico, invasión tumoral.

- **Pieza de gastrectomía sin tratamiento neoadyuvante:** además de la información proporcionada a partir de la muestra endoscópica se debe recoger la profundidad de la invasión tumoral, la evaluación de la invasión linfovascular y perineural, la localización del tumor en relación con la UGE y su tamaño, el número de ganglios analizados y los afectos, y el estatus de los márgenes quirúrgicos. Se debe aportar información sobre la mucosa gástrica no tumoral y la presencia de lesiones en esta: gastritis, metaplasia, displasia, úlcera, pólipos, *Helicobacter pylori*, etc. Cuando se envíen muestras de otros órganos, como bazo y/o páncreas, y de líquido ascítico, se debe analizar si existe invasión visceral o células tumorales en el lavado peritoneal.
- **Pieza de gastrectomía tras tratamiento neoadyuvante:** si no hay tumor residual visible, se deben tomar múltiples muestras del lecho tumoral para descartar enfermedad microscópica residual. Es crucial incluir la evaluación de la respuesta patológica y el grado de regresión tumoral post-tratamiento neoadyuvante, factores predictivos de supervivencia. Aunque no existe un método de evaluación de respuesta estándar, el sistema de Becker, que estima el porcentaje de tejido tumoral viable, ofrece buena reproducibilidad entre patólogos. (tabla 2).

Tabla 2. Grados de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

Grado de regresión tumoral	Descripción
1a (regresión completa)	Sin tumor residual/lecho quirúrgico
1b (regresión subtotal)	<10% tumor residual/lecho quirúrgico
2 (regresión parcial)	10-50% tumor residual/lecho quirúrgico
3 (regresión mínima o no regresión)	>50% tumor residual/lecho quirúrgico

1.4.1 Diagnóstico patológico

1.4.1.1 Clasificación histológica

La mayoría de los cánceres gástricos son de tipo epitelial; la variante más frecuente es el adenocarcinoma y otras, que suponen menos del 5%, incluyen: carcinoma adenoescamoso, escamoso, indiferenciado, endocrinoexocrino mixto, de células

pequeñas, de células parietales, embrionario, coriocarcinoma, tumor de seno endodérmico, adenocarcinoma en células de Paneth y adenocarcinoma hepatoide (27). Los tumores gástricos de estirpe no epitelial más frecuentes son los linfomas, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y los tumores neuroendocrinos.

Existen múltiples clasificaciones histológicas, de las que las más empleadas son la de la OMS y la de Lauren (27). La **clasificación de la OMS de 2018** divide los adenocarcinomas, según la célula dominante, en:

- **Tubular:** contienen túbulos prominentes o dilatados. Este tipo incluye las variedades ricas en mucina, con células claras con un estroma linfocitario prominente (carcinoma medular)
- **Papilar:** exofítico, bien diferenciados con células cilíndricas o cuboidales recubiertas por tejido conectivo. Los márgenes están bien delimitados y el tumor puede estar infiltrado por células inflamatorias agudas y crónicas.
- **Mucinoso:** >50% del tumor contiene depósitos mucinosos extracelulares;
- **Pobrementemente cohesivo** con o sin células en anillo de sello (no incluido en la anterior clasificación que sí añadía un subgrupo de cánceres con células en anillo de sello): >50% del tumor consiste en grupos aislados o pequeños de células malignas que contienen mucina intracitoplasmática, son infiltrantes, el número de células malignas es pequeño y la desmoplasia suele ser prominente.
- **Mixto.**

La **clasificación histológica** de Lauren identifica un tipo intestinal, común y asociado a metaplasia intestinal en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, con prevalencia en áreas de alta incidencia de cáncer gástrico. Histológicamente, se asemeja al cáncer de colon, ubicándose mayormente en el cuerpo o antro gástrico. El tipo difuso, más común en mujeres jóvenes y sin lesiones premalignas, se caracteriza por células en anillo de sello y un patrón de crecimiento infiltrativo y submucoso, conduciendo a metástasis y peor

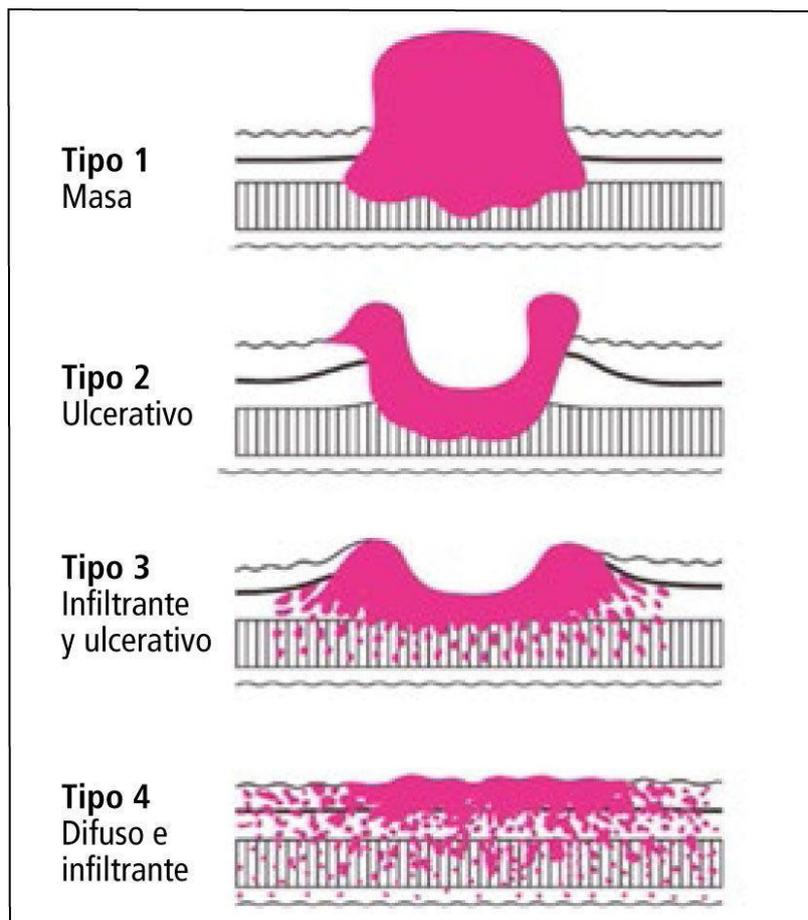
pronóstico. Se localiza principalmente en el cardias o fundus gástrico. Los carcinomas mixtos combinan ambos tipos y los indeterminados no encajan claramente en ninguna categoría (27).

1.4.1.2 Clasificación macroscópica

Los cánceres gástricos tempranos se pueden clasificar endoscópicamente según su patrón de crecimiento (Fig. 3). El riesgo de invasión y diseminación es mayor en el tipo IIc, la variante deprimida del tipo II (27).

La **clasificación de Bormann** se aplica al cáncer avanzado que excede los 3-4 cm de tamaño e invade o sobrepasa la muscular (27) (figura 2):

- **Tipo I o polipoide:** circunscrito, solitario y sin ulceración, de localización preferente en fundus o curvatura mayor. Son los de mejor pronóstico y presentación menos frecuente.
- **Tipo II o ulcerado:** con elevación marginal de tipo parietal y con contornos bien definidos. Es la forma más frecuente, poco infiltrantes, de crecimiento lento y metástasis tardías.
- **Tipo III o crateriforme:** ulcerado. Se localizan con frecuencia en antro y curvatura menor.
- **Tipo IV o difuso:** de gran crecimiento por la submucosa y subserosa e infiltrantes. Se distinguen dos tipos: escirro, crecimiento infiltrante muy rico en tejido conectivo y linitis plástica, la variedad más maligna y agresiva.



Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24:627-36

Figura 2. Clasificación de Bormann

1.5 ESTUDIOS DE EXTENSIÓN Y ESTADIAJE

El estadiaje del cáncer gástrico engloba la evaluación del tumor en la pared gástrica (T), los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M). Esta clasificación está realizada y revisada de manera periódica por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union Against Cancer* (UICC), estando actualmente en vigencia la 8ª edición de 2017 (tablas 3 y 4).

Los cánceres que afectan a la UGE cuyo epicentro se encuentra en los 2cm proximales al cardias (Siewert tipo I/II) se estadian como cánceres esofágicos, mientras que aquellos con un epicentro a más de 2 cm de la unión gastroesofágica o a 2 cm de la unión gastroesofágica pero sin tocarla se estadian como cánceres gástricos.

Tabla 3. TNM cáncer gástrico AJCC cancer staging manual 8th edition 2017.

T. TUMOR PRIMARIO. DEFINICIÓN T, N Y M DE LA AJCC/UICC 8ª EDICIÓN (2017)		
Tx	El tumor primario no se puede evaluar	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia	
T1	El tumor invade lámina propia o la muscular de la mucosa o submucosa	
	T1a	El tumor invade lámina propia o muscular de la mucosa
	T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia	
T3	El tumor invade la subserosa sin invadir el peritoneo visceral o estructuras adyacentes	
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes	
	T4a	Invade serosa (incluyendo peritoneo visceral)
	T4b	Invade órganos o estructuras adyacentes
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar	
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales	
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales	
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales	
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales	
	N3a	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
	N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
Mx	Las metástasis a distancia no se pueden valorar	
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis a distancia	

Tabla 4. Estadiaje clínico basado en AJCC cancer staging manual 8th edition.

ESTADIO CLÍNICO SEGÚN AJCC/UICC 8ª EDICIÓN (2017)			
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
Estadio IIB	T3, T4a	N0	M0
Estadio III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

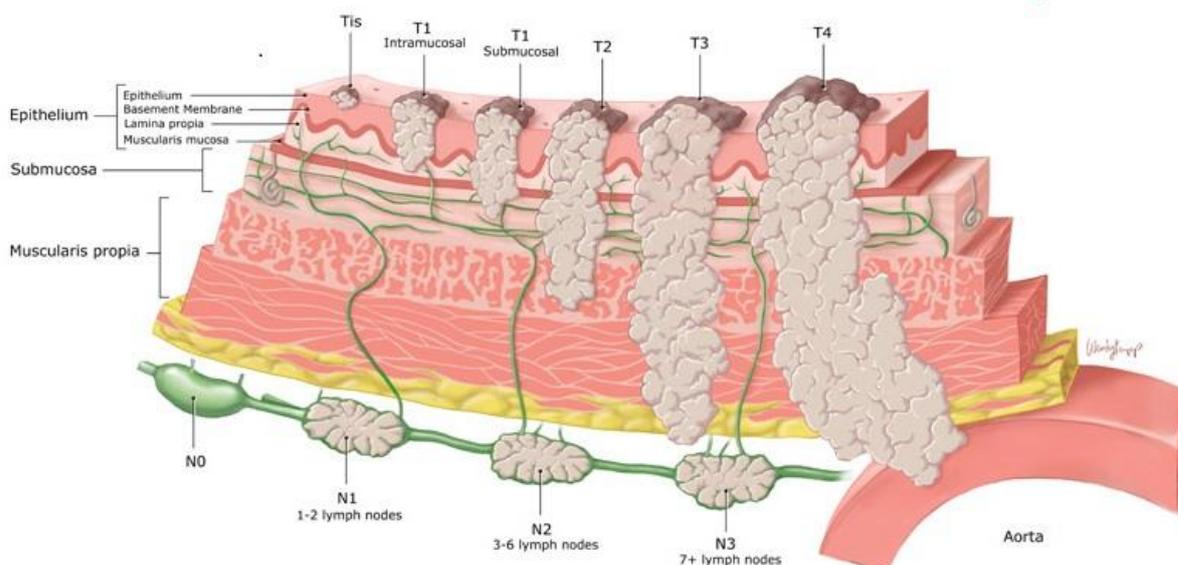


Figura 3. Estadiaje TNM AJCC.

La **clasificación patológica** depende de los datos adquiridos clínicamente pero también con los hallazgos de la cirugía y del análisis anatomopatológico del tumor (tabla 5).

Tabla 5. Estadiaje patológico basado en AJCC cancer staging manual 8th edition

ESTADIO PATOLÓGICO SEGÚN AJCC/UICC 8ª EDICIÓN (2017)						
	N0	N1	N2	N3A	N3B	M1
T1	Estadio IA	Estadio IB	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIB	Estadio IV
T2	Estadio IB	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IV
T3	Estadio IIA	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IV
T4a	Estadio IIB	Estadio IIIA	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IV
T4b	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IIIC	Estadio IV

Como estudios de extensión caben destacar las siguientes pruebas diagnósticas:

- **Tomografía computarizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica:** es la prueba más utilizada en la estadificación preoperatoria dado que permite detectar adenopatías locorreionales/a distancia y enfermedad metastásica. La precisión global para el diagnóstico del estadio T es del 43-82%. Sin embargo, la sensibilidad de la TC para la detección de adenopatías patológicas es variable (62,5%-91,9%) (28).

- **Ecografía endoscópica:** se utiliza para determinar la extensión proximal y distal del tumor, la profundidad de la invasión (T) y la afectación ganglionar (N) en tumores potencialmente resecables. La precisión para estimar la T y la N oscila entre el 65-92 y el 50-95%, respectivamente, considerándose, en general, más precisa que la TC en el diagnóstico de adenopatías metastásicas. La precisión del diagnóstico aumenta significativamente con la biopsia con aguja fina de adenopatías sospechosas. Esta técnica puede estar limitada en los casos en los que existe una gran estenosis luminal, que impide el paso del ecoendoscopio y es menos útil para evaluar tumores antrales (29).
- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** la sensibilidad de la PET es inferior a la de la TC en la detección de la afectación ganglionar locorregional (56 vs. 78%), aunque la especificidad es superior (92 vs. 62%). Su principal utilidad es la detección de metástasis a distancia. La combinación de PET/TC presenta una precisión en la estadificación preoperatoria significativamente superior (68%) que la PET (47%) o la TC (53%) solas y ha demostrado identificar lesiones metastásicas ocultas no diagnosticadas por otros procedimientos en aproximadamente el 10% de los pacientes con cánceres gástricos localmente avanzados. Una importante limitación de la PET es su pobre sensibilidad para diagnosticar carcinomatosis peritoneal (<55%). Además, es de escasa utilidad en tumores difusos o mucinosos, los cuales con frecuencia no muestran captación en la PET (30).
- **Laparoscopia y citología peritoneal:** permite detectar metástasis ocultas hasta en un tercio de los pacientes (fundamentalmente en peritoneo y/o diafragma), aunque su utilidad es limitada en el diagnóstico de metástasis hepáticas o adenopatías locorregionales. La citología del líquido peritoneal puede mejorar la precisión de la estadificación al permitir la identificación de carcinomatosis oculta. Se recomienda en pacientes candidatos a una resección quirúrgica potencialmente curativa con estadio T3-T4 y/o N+ en pruebas de imagen prequirúrgicas que no reciben tratamiento preoperatorio o tras la administración del mismo, especialmente en subtipo difuso de Lauren, linitis plástica o con células en anillo de sello (31).

1.6 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Los avances en las tecnologías genómicas de alto rendimiento han dado lugar a rápidos avances en la comprensión de los cambios genómicos, epigenómicos, transcriptómicos y proteómicos que subyacen a la biología del cáncer gástrico. Los cánceres gástricos tienen una alta frecuencia de mutaciones somáticas, así como una variabilidad interindividual sustancial de la carga mutacional. Un estudio, basado en estimaciones basadas en secuenciación de próxima generación (NGS), informó que cada caso de cáncer gástrico (con la excepción de los casos hipermutados) tiene de 50 a 70 mutaciones no sinónimos(32). La frecuencia de mutaciones de genes somáticos observadas en el cáncer gástrico ha permitido una clasificación en tres niveles: genes con una tasa de frecuencia alta de mutaciones (>5 a 10 %) en cánceres gástricos no múltiples, genes con una tasa de frecuencia baja (mutaciones recurrentes en (el rango de 1 a 10 %) y mutaciones secundarias que surgen como consecuencia de procesos mutacionales subyacentes pero que no contribuyen a la carcinogénesis gástrica. Por ejemplo, TP53 es el gen mutado con mayor frecuencia en el cáncer gástrico, y se detectan mutaciones en aproximadamente el 50 % de los casos(33).

Varios estudios han buscado incorporar múltiples lecturas moleculares para delinear los mecanismos de la biología de la enfermedad y discernir objetivos moleculares terapéuticos potencialmente útiles. Como ejemplo, **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** realizó un análisis exhaustivo de múltiples lecturas "ómicas" (número de copias, mutacional, metilación del ADN, transcriptoma y proteoma) con 295 adenocarcinomas gástricos perfilados en las cinco plataformas (34). Otros, el Grupo Asiático de Investigación del Cáncer (ACRG), han analizado 251 cánceres gástricos mediante una combinación de perfiles de expresión genética, micromatrices de marcadores de copia de todo el genoma y secuenciación genética dirigida, generando perfiles de expresión genética comparando sus resultados con un conjunto predefinido de genes. firmas de expresión: transición epitelial a mesenquimatosa (EMT), inestabilidad de microsatélites, señalización de citoquinas, proliferación celular y metilación del ADN (33). Otro estudio dirigido por la Universidad Nacional Duke de Singapur comparó los patrones de expresión genética entre 248 adenocarcinomas gástricos mediante agrupación jerárquica por

consenso con selección iterativa de características(35). En conjunto, estos estudios informan sobre un espectro diverso de frecuencias mutacionales, con subclones dominantes centrados en un puñado de mutaciones impulsoras que pueden formar la base para una clasificación molecular del cáncer gástrico.

Los tres estudios descritos anteriormente enfatizan que el cáncer gástrico no es una entidad única sino un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades con características biológicas y clínicas distintas. Una premisa de la medicina de precisión es que la combinación adecuada de subtipos moleculares de tumores con agentes terapéuticos dirigidos ofrecerá una eficacia superior y menos toxicidad, mejorando así los resultados clínicos. A nivel práctico, una **subtipificación molecular sólida del cáncer gástrico** puede resolver, hasta cierto punto, la heterogeneidad de los esquemas de clasificación existentes, ya sean quirúrgicos, endoscópicos o histopatológicos, que siguen siendo insuficientes para guiar el tratamiento de pacientes individualmente. Estos nuevos intentos de clasificar los adenocarcinomas gástricos integran los perfiles genómicos y transcriptómicos para definir grupos integradores caracterizados por características clínicas y morfológicas distintas, así como resultados pronósticos. En última instancia, se espera que estos hallazgos tengan implicaciones significativas para la estratificación de los pacientes y los enfoques terapéuticos personalizados.

El **Atlas del Genoma del Cáncer - TCGA** confirmó una alta frecuencia (>10% en general) de mutaciones somáticas en un puñado de genes (TP53, PIK3CA y ARID1A [proteína 1A que contiene un dominio de interacción rico en AT]) (34). Un segundo grupo de genes (SMAD4, RhoA [familia de genes homólogos de RAS, miembro A], KRAS y APC) sufrieron mutaciones en entre el 6 y el 8 % de los casos, mientras que la gran mayoría de las mutaciones se descubrieron en una pequeña proporción de casos (1 a 3 %).

Según las características moleculares, estos investigadores identificaron **cuatro subtipos moleculares principales de cáncer gástrico**:

1. **Cánceres gástricos genéticamente estables**: estos casos representan aproximadamente el 20 por ciento de los cánceres gástricos. Estos tumores suelen

ser aneuploides y se diagnostican a una edad más temprana. Hay un enriquecimiento del subtipo difuso en este grupo (73%) y tienden a presentarse en una ubicación distal dentro del estómago. En este subgrupo, las mutaciones somáticas de CDH1 están presentes en el 37 % de los casos, pero las aberraciones extensas en el número de copias son raras. Dentro de este subconjunto se observan mutaciones inactivadoras de ARID1A, y también se observaron ampliamente mutaciones del gen RhoA en este grupo. Este hallazgo no es inesperado ya que la mayoría de estos tumores tienen un fenotipo poco cohesivo y existe un papel demostrado de RhoA en la motilidad celular del cáncer gástrico difuso (36). Un subconjunto de estos tumores también mostró una translocación entre la claudina 18 y los genes de la proteína activadora de RHO GTPasa 26 (el gen de fusión CLDN18-ARHGAP26), una alteración que también probablemente contribuya al fenotipo difuso ya que está enriquecido en tumores gástricos de edad de inicio más joven y se asocia con la pérdida de la integridad epitelial (37) (38).

Las claudinas son una familia de proteínas que forman los componentes importantes de las uniones celulares estrechas y establecen una barrera paracelular que controla el flujo de moléculas entre las células (39). Los dominios transmembrana de las claudinas incluyen un extremo N y un extremo C en el citoplasma. Diferentes claudinas se expresan en diferentes tejidos, su función alterada se ha relacionado con la formación de cánceres en los respectivos tejidos (40)(41). Se ha demostrado que la expresión de claudina-1 tiene valor pronóstico en el cáncer de colon, claudina-18 en el cáncer gástrico y claudina-10 en el carcinoma hepatocelular (42), (43)(44). Las claudinas, al ser proteínas de superficie, representan un objetivo útil para diversas estrategias terapéuticas.

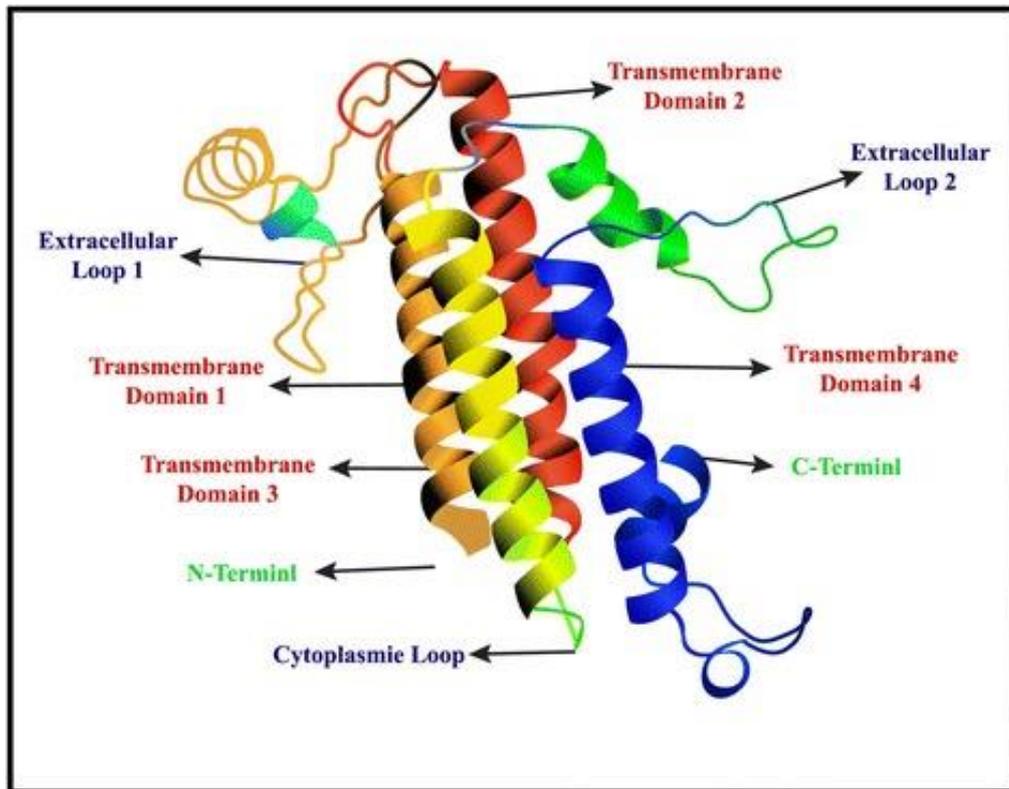


Figura 4. Estructura transmembrana de la claudina

La **Claudina 18.2** participa en el desarrollo y la progresión de tumores y se encuentra en la membrana celular externa (figura 4). Tiene bucles extracelulares expuestos y está disponible para la unión de anticuerpos monoclonales. Estas características biológicas sugirieron que es una molécula ideal para la terapia dirigida y llevaron al desarrollo adicional de anticuerpos monoclonales contra la claudina 18.2, entre ellos cabe destacar el zolbetuximab. Es un nuevo anticuerpo quimérico IgG1 altamente específico para claudina 18.2. derivado de un anticuerpo monoclonal murino y se ha quimerizado para mostrar la región constante de IgG1 humana para uso clínico. Se une a la claudina 18.2 en la superficie de las células tumorales para estimular los efectores inmunes celulares y solubles que activan la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). También puede inducir la apoptosis e inhibir la proliferación celular (45)

2. **Cánceres gástricos cromosómicamente inestables:** estas neoplasias representan aproximadamente el 50 por ciento de los cánceres gástricos y la frecuencia de este subtipo aumenta en los cánceres de la UEG. La inestabilidad cromosómica se caracteriza por aneuploidía del ADN, cambios estructurales de los cromosomas (p. ej., translocaciones) y mutaciones en diversos protooncogenes y genes supresores de tumores. Estos cánceres exhiben en su mayoría una morfología intestinal, una gran cantidad de mutaciones de TP53 (70 por ciento), como se refleja histológicamente por la sobreexpresión de P53 y amplificaciones de los receptores de tirosina quinasa. La fosforilación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está significativamente elevada en este grupo, mientras que la aneuploidía también es frecuente. Estas lesiones con mutaciones frecuentes de TP53 caen dentro del subtipo de proliferación de la Universidad Nacional Duke de Singapur(35). Otros genes frecuentemente amplificados dentro de este subgrupo definido molecularmente incluyen CCNE1, MYC, ERBB2 (HER2) y KRAS.

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que es miembro de la familia de proteínas EGFR, es un receptor de tirosina quinasa transmembrana que regula la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (46). Aproximadamente entre el 10 y el 20 por ciento de los adenocarcinomas gástricos son positivos para HER2, y la sobreexpresión de esta proteína indica la posibilidad de respuesta a los tratamientos dirigidos a HER2, es decir, trastuzumab.

3. **Cánceres gástricos con inestabilidad de microsatélites** (reparación de desajustes deficientes): la inestabilidad de microsatélites es la huella biológica de la deficiencia en la reparación de desajustes del ADN (dMMR). Los cánceres gástricos inestables microsatélite representan aproximadamente el 22 por ciento de los casos de cáncer gástrico y se caracterizan por una alta tasa de mutación (con un promedio de 50 mutaciones por neoplasia, en comparación con aproximadamente ≤ 5 en los otros subtipos). En los cánceres gástricos esporádicos inestables de microsatélites, el defecto de reparación del desajuste es causado con mayor

frecuencia por un evento epigenético (hipermetilación en la región promotora de MLH1) (47). En casos raros, una mutación de la línea germinal en un gen reparador de discordancias se hereda y causa el síndrome de Lynch, que con mayor frecuencia conduce a cánceres colorrectales y de endometrio, pero los cánceres gástricos también surgen en hasta el 10 por ciento de esas familias (48). Los cánceres gástricos microsátélites inestables (dMMR) se pueden identificar inmunohistoquímicamente mediante la pérdida de expresión de uno de los genes reparadores de errores de coincidencia del ADN. Las hipermutaciones son frecuentes en la vía mecanística KRAS, linfoma quinasa anaplásico (ALK), ARID1A y PI3K-PTEN (anteriormente llamada mamífero) de la rapamicina (mTOR). Estas lesiones ocurren a una edad relativamente mayor y tienden a afectar a las mujeres de manera desproporcionada. La mayoría surge en el antro, tiene un fenotipo intestinal y es más probable que se diagnostique en una etapa más temprana.

MMR también identifica tumores que pueden responder a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios.

- 4. Cánceres gástricos con infección por el virus de Epstein-Barr:** estos tumores constituyen aproximadamente el 9 por ciento de los cánceres gástricos y tienden a afectar preferentemente a los hombres. Estas lesiones se localizan frecuentemente en el fondo y el cuerpo, tienen una menor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos y tienen una menor tasa de mortalidad. Los tumores EBV positivos muestran un fenotipo metilador de isla CpG extremo. Las características de estos tumores incluyen hipermetilación del promotor CDKN2A y mutación no silenciosa de PIK3CA (en el 80 por ciento de los casos). Otros genes frecuentemente mutados incluyen ARID1A, que codifica una proteína antiapoptótica. Las amplificaciones de JAK2 y ERBB2 (HER2) también son comunes (46).

Este subgrupo también muestra, en aproximadamente el 10 por ciento de los casos, amplificación recurrente de 9p24.1 en el locus que contiene JAK2, CD274 y PDCD1LG2, lo cual es significativo ya que CD274 y PDCD1LG2 codifican el ligando 1

y 2 de muerte celular programada (PD-L1 y L2). Estas dos proteínas ayudan a las células neoplásicas a escapar de la respuesta inmune antitumoral del cuerpo, uniéndose al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1), que se expresa en las células T citotóxicas. Estas moléculas son de particular relevancia como objetivos para la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico. Desde un punto de vista pronóstico, el subtipo relacionado con el VEB se asocia con el mejor pronóstico y el subtipo genéticamente estable se asocia con la peor supervivencia (33).

El **grupo Asiático de Investigación del Cáncer (ACRG)** también identificó cuatro subgrupos definidos molecularmente que difieren de los identificados por TCGA, aunque existe al menos cierta superposición (figura 5) (33) :

Un grupo de microsatélites estables (MSS)/EMT mesenquimal (15,3% de los casos) basado en la evidencia de EMT; este subtipo se presentó principalmente en una etapa avanzada, a una edad más temprana y con una histología difusa (>80 %), incluido un gran conjunto de carcinomas de células en anillo de sello que se siembran en el peritoneo con ascitis maligna (64 versus 15 a 24 % de los otros subtipos), y mostró pérdida de expresión de CDHG1. Este subtipo tuvo el peor pronóstico.

- 1. Un subtipo MSS/TP53 negativo (35,7%).**
- 2. Un subtipo positivo para MSS/TP53 (26,3%);** La infección por VEB fue más frecuente en este subgrupo.
- 3. Un subtipo inestable de microsatélites (22,7%);** esto ocurre predominantemente en una etapa temprana en la parte distal del estómago y mostró una histología principalmente intestinal.

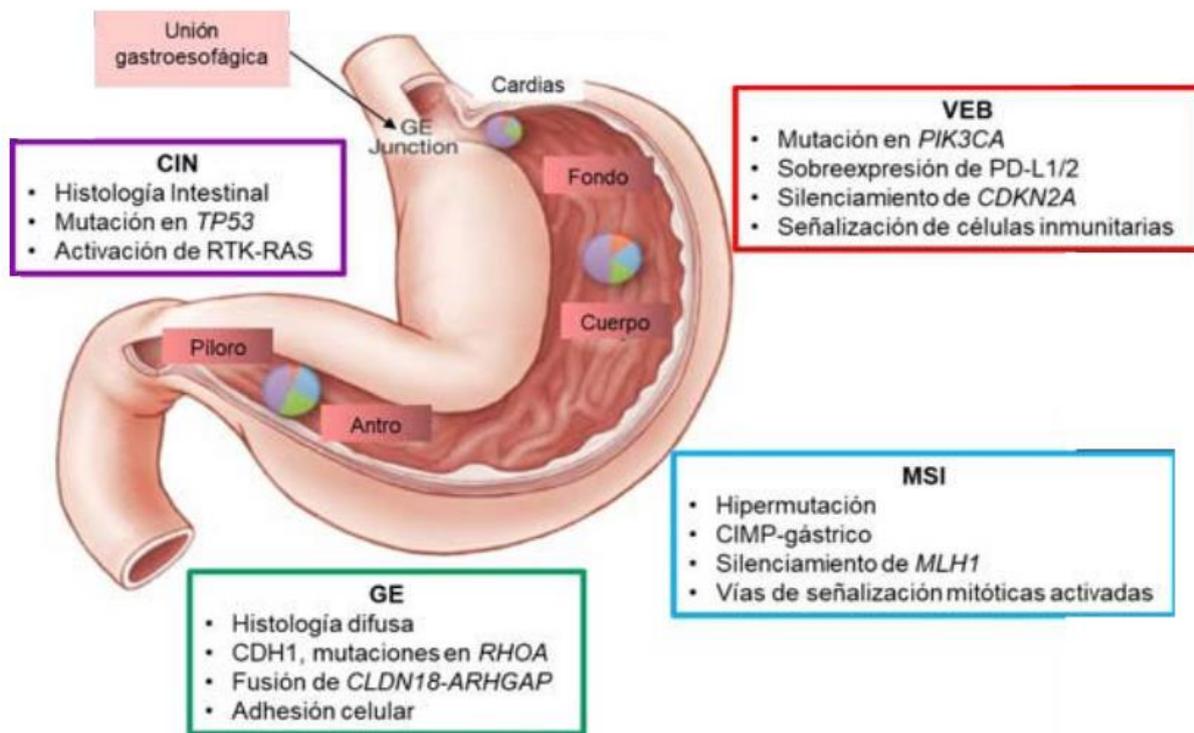


Figura 5. Principales características de los 4 subtipos moleculares de CG. Adaptado de: *TCGA Research Network*

Uno de los puntos más interesantes de esta clasificación es que los 4 grupos estaban muy relacionados con su supervivencia, unos hallazgos validados en tres estudios de cohortes independientes, incluyendo la cohorte del TCGA. El análisis de supervivencia llevado a cabo tras juntar los datos de las 4 cohortes, se demostró una asociación significativa entre la supervivencia y los subtipos del ACRG (figura 6). Cabe destacar que cuando se utilizaron los subtipos del TCGA en la cohorte del ACRG no se observaron diferencias en supervivencia (33).

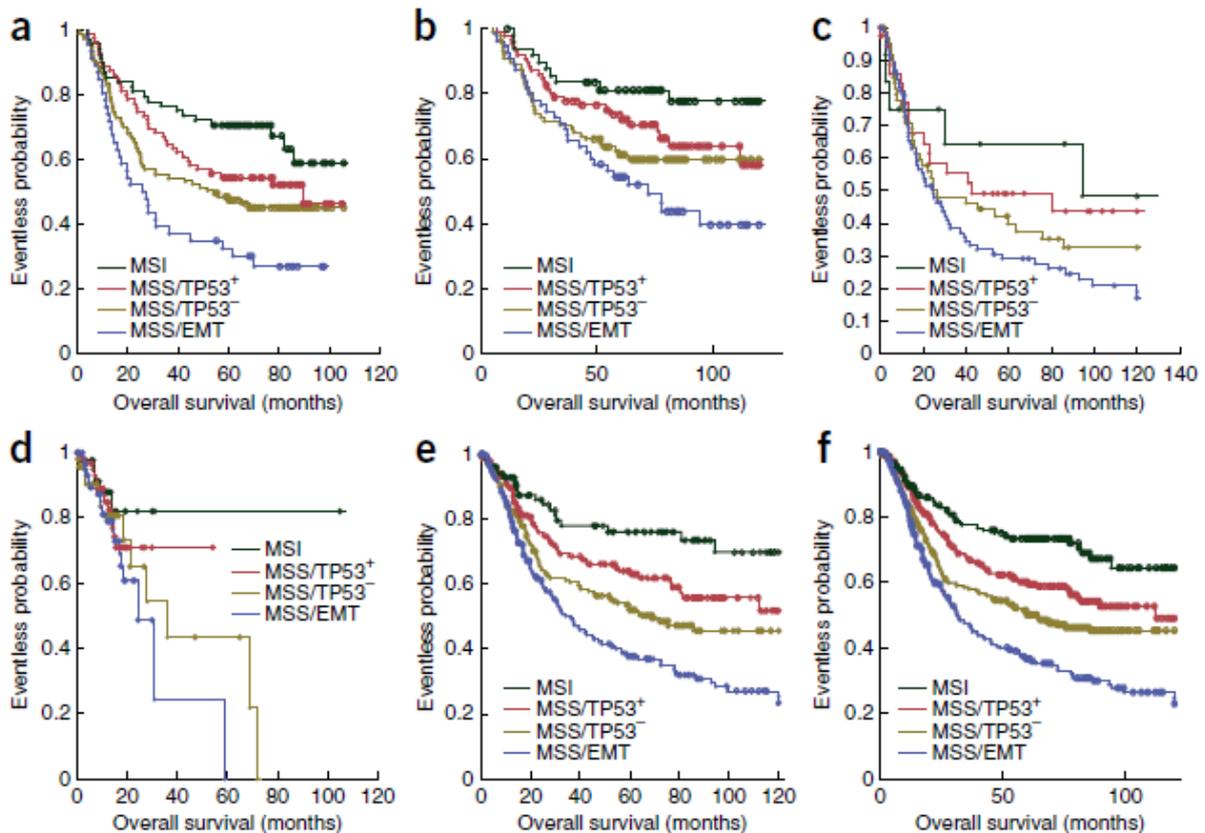


Figura 6. Asociación entre los subtipos moleculares de la ACRG y supervivencia. A) SG de los subtipos moleculares ACRG en la cohorte de CG del ACRG ($p < 0,001$). B) SG de los subtipos moleculares ACRG en la cohorte independiente SMC-2 ($n=277$). El test COX para tendencias mostró una $p < 0,001$. C) SG de los subtipos moleculares ACRG en la cohorte independiente de Singapur la GSE15459 ($n=200$). El test COX para tendencias mostró una $P < 0,001$. D) SG de los subtipos moleculares ACRG en la cohorte independiente del TCGA ($n=205$). El test COX para tendencias mostró una $p < 0,001$. E) Los datos combinados de la cohorte del TCGA y SMC-2. El test de COX para tendencias y el log-rank mostraron una $p < 0,001$. F) Los datos combinados de las 4 cohortes. El test de COX para tendencias y el log-rank mostraron una $p < 0,001$ (33)

1.7 SOBREEXPRESIÓN HER2

1.7.1 Estructura y función

HER2/neu o ErbB2 es un protooncogén que pertenece a la familia de las glicoproteínas HER, está constituida además por otros tres receptores identificados hasta la fecha que son EGFR (HER1), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). La ruta de señalización más conocida y mejor caracterizada de las iniciadas por la familia EGF cuando se activan es la vía Ras/Raf/ Erk/MAPK, que parece ser imprescindible para la proliferación celular y la vía PI3K/PTEN/Akt, la cual genera señales de supervivencia celular y previene la apoptosis.

El dominio extracelular del receptor contiene el lugar de unión al ligando, y el dominio intracelular consta de actividad tirosin quinasa. Para que la señal de transducción intracelular tenga lugar es necesario que se produzca la dimerización de estos receptores en la superficie de la célula, ya sea entre dos miembros diferentes de la familia (heterodimerización) o entre dos receptores HER iguales (homodimerización). El heterodímero HER2-HER3 es el que da lugar a la señalización mitogénica intracelular más intensa.

La activación de la vía MAPK conduce a la transcripción de genes que impulsan la proliferación celular, así como la migración, la diferenciación y la angiogénesis (figura 7) (49). La vía canónica de las MAPK se inicia con un estímulo extracelular en forma de factores de crecimiento que se unen y activan los receptores tirosin quinasa en la membrana celular. Los primeros intermediarios citosólicos que activan la cascada de fosforilación de la vía MAPK son las GTPasas de la familia RAS (HRAS, KRAS y NRAS entre otras), cuya función consiste en unir moléculas de GTP y defosforilarlas, proceso mediante el cual sufren un cambio en su conformación que les permite interactuar con otras proteínas.

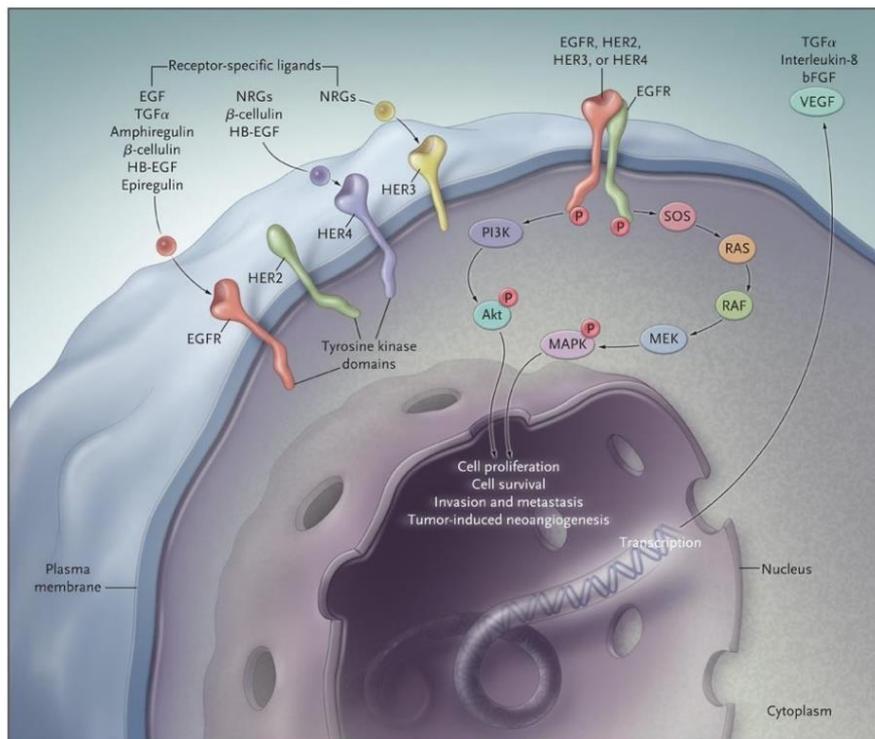


Figura 7. Vías de señalización clave activadas por los dímeros de la familia ErbB: vía de las MAPK, que estimula la proliferación, y vía de PI3K-AKT-mTOR, que promueve la supervivencia de las células tumorales, adaptado de Ciardiello et al (50).

1.7.2 Determinación de HER2

Se aconseja evaluar el **estatus HER2** en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado, recurrente o metastásico. La sobreexpresión de HER2 en cáncer gástrico se define como inmunohistoquímica (IHQ) de tres cruces o IHQ de dos cruces con hibridación fluorescente in situ (FISH) positivo, con tasas de 9-23% y 12-27% respectivamente (tabla 6). Esta sobreexpresión varía según el subtipo de Lauren, grado de diferenciación y ubicación tumoral, siendo más común en subtipo intestinal, moderadamente diferenciados y en la unión gastroesofágica (22). En el estudio de fase III ToGA, las tasas de positividad de HER2 variaron según el subtipo y la ubicación del adenocarcinoma (51). A diferencia del cáncer de mama, el impacto pronóstico de HER2 en cáncer gástrico no está claramente establecido, con estudios mostrando resultados mixtos mixta (52). Actualmente, su relevancia clínica principal es la selección de pacientes con tumores avanzados para terapia anti-HER2.

Tabla 6. Sistema de puntuación de Hoffman para interpretación de la sobreexpresión de HER2 mediante inmunohistoquímica

Score	Pieza quirúrgica	Biopsia	Sobreexpresión HER2
0	Sin reactividad o sin reactividad de membrana en <10% células tumorales.	Sin reactividad o sin reactividad de membrana en las células tumorales.	Negativo
1+	Reactividad de membrana débil o apenas perceptible en $\geq 10\%$ de las células tumorales; las células reaccionan solo en parte de su membrana.	Agrupación de células tumorales con una reactividad de membrana débil o apenas perceptible, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Negativo
2+	Reactividad de membrana completa, basolateral o lateral, de débil a moderada en $\geq 10\%$ de células tumorales.	Agrupación de células tumorales con una reactividad de membrana completa, basolateral o lateral, de débil a moderada, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Equívoco
3+	Reactividad de membrana completa, basolateral o lateral fuerte en $\geq 10\%$ de células tumorales.	Agrupación de células tumorales con una reactividad de membrana completa, basolateral o lateral fuerte, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Positivo

1.7.3 Mecanismos de resistencia a la terapia HER2

- **Pérdida de expresión de HER2:** una de las principales causas de la pérdida de eficacia de la terapia anti-HER-2 es la posible pérdida de sobreexpresión de HER2 durante el tratamiento. Esto se ha evidenciado en varios estudios en los que se comparaban biopsias pareadas basales y biopsias tras la primera progresión (53,54).
- **Mutaciones adquiridas en HER2:** son una causa potencial de resistencia adquirida al tratamiento, esto se ha observado en líneas celulares de cáncer gástrico con sobreexpresión de HER2 tratadas con trastuzumab. Las mutaciones descritas se localizaron en la porción central del dominio quinasa en la conformación activa de la proteína. Esta mutación afecta a la conformación del receptor de HER2 manteniendo su forma activa, provocando resistencia a la terapia anti-HER2 (55)
- **Heterodímeros de HER2:** como sabemos diferentes receptores tirosin quinasa como EGFR, HER3, HER4 e IGFR1/2 tienen la capacidad de formar heterodímeros con HER2 y activar la cascada de señalización de una forma similar a como lo harían los homodímeros de HER2 (56). Las interacciones y señalización cruzada entre HER2 y otros receptores tirosin quinasa pueden dar lugar a la resistencia a la terapia antiHER2. En caso de existir sobreexpresión de HER3 y EGFR, se promueve la formación de heterodímeros entre HER2-HER3 y HER2-EGFR, que favorecen la activación de la vía de señalización de HER2 (56–58). La formación de heterodímeros entre HER2-IGFR1 pueden dar lugar a la fosforilación y activación de HER2 a través de la estimulación de IGFR1 (59). Cabe destacar que la mayoría de este conocimiento proviene de los estudios de cáncer de mama, si bien sería ideal tener un mayor conocimiento de la interacción de HER2 con otros receptores tirosin quinasa de manera más específica para el cáncer gástrico.
- **Heterogeneidad de HER2:** Este concepto incluye la expresión de la proteína HER2 o alteraciones en el número de copias del gen HER2, suponiendo un reto para el tratamiento de nuestros pacientes. En el cáncer gástrico HER2 positivo la frecuencia de la heterogeneidad intratumoral del HER2 se registró entre un 45-

79% por IHQ y 23-54% por FISH(60). Otro de los puntos fundamentales es la heterogeneidad de la expresión de HER2 en el tumor primario y en las localizaciones metastásicas; considerándose esta una de las causas del fallo de la terapia antiHER2. Un estudio retrospectivo investigó la heterogeneidad en la expresión de HER2 entre el tumor primario y las localizaciones metastásicas. Se encontró una diferencia de un 11% al compararse el tumor primario con el ganglio linfático metastásico por IHQ y de un 7% si la comparación era por hibridación in situ. Sin embargo, al comparar la expresión de HER2 en el tumor primario con la metástasis a distancia fue de hasta un 20% (61). El estudio GASTHER1 demostró que hasta un 5,7% de los pacientes diagnosticados de CG avanzado inicialmente HER2 negativo en las localizaciones metastásicas tenían una expresión HER2 positiva (62).

- **Alteración de la señalización intracelular:** La unión de fármacos antiHER2 trastuzumab y/o pertuzumab al dominio extracelular de HER2 da lugar a la internalización y degradación del receptor. El lapatinib, es un inhibidor tirosin quinasa, se une de manera competitiva y reversible al sitio de unión del ATP en el dominio tirosin quinasa intracelular del receptor HER2 y EGFR, consiguiendo inhibir la fosforilación y activación de HER2156. Esto consigue inhibir las vías de transducción de señales de HER2 que incluye Ras/Raf/MEK/ERK y PI3K/Akt/mTOR. También se ha descrito que los CG HER2 positivos tratados con trastuzumab y lapatinib que presentaban una coamplificación de CCNE1 presentaban peores resultados clínicos (63). Otras vías de señalización alternativas que dan lugar a la resistencia a fármacos derivados de la presión clonal y que debemos tener presentes en el CG como son la vía HGF/MET, TGF- β /ZEB2 y de la familia receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) entre otros.
- **Microambiente inmune tumoral:** en el estudio fase II de cáncer de mama NeoSphere demostró que el sistema inmune puede modular la respuesta a los esquemas de quimioterapia que contienen trastuzumab y pertuzumab. El mayor beneficio de la combinación de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel se observó

en aquellos con una baja expresión de ciertos marcadores inmunes como MHC1 y CTLA4. También asoció la expresión de PD-L1 a la resistencia a ciertos anticuerpos antiHER2, siendo esto el germen para estudios posteriores que combinaron la terapia antiHER2 y los inhibidores de punto de control inmunitario (64).

1.7.4 Papel pronóstico y predictivo

A diferencia de lo que ocurre en el cáncer de mama, el significado pronóstico de HER2 en CG no está completamente establecido, ya que, aunque en algunos estudios se asocia con un pronóstico desfavorable, otros no han demostrado su valor pronóstico independiente (65)(66).

En la actualidad, su principal aplicabilidad en la práctica clínica es la selección de pacientes con tumores avanzados para tratamiento con terapia anti-HER2.

1.8 INMUNOTERAPIA

Los campos de la inmunología y la oncología han estado vinculados desde finales del siglo XIX, cuando el cirujano William Coley informó que una inyección de bacterias muertas podría provocar una respuesta tumoral (67). Desde entonces, los avances exponenciales en la comprensión de la vigilancia inmune y el crecimiento y desarrollo de tumores han dado lugar a amplios avances terapéuticos que se están estudiando muchos tipos de cáncer.

Una respuesta inmune citotóxica eficiente y específica contra un tumor requiere una interacción compleja y de rápida evolución entre varios tipos de células inmunes en el sistema inmunológico adaptativo e innato:

- **Los Linfocitos CD8+ y subclases Th1/Th2 de linfocitos T CD4+**, que inician la distinción entre antígenos propios y no propios, mediante el reconocimiento en la "sinapsis inmunitaria".

- **Las células asesinas naturales (NK)** no requieren la presentación de antígenos por parte del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para su actividad citotóxica. (68)
- **Las células T reguladoras (Treg) y células supresoras derivadas de mieloides (MDSC)**, inhiben en gran medida la actividad de los linfocitos T citotóxico (69). Las células Th17, subconjuntos de células T CD4+ que secretan IL-17, están implicadas en la autoinmunidad y el cáncer (70) (71)
- **Los macrófagos** se diferencian en al menos dos fenotipos diferentes: macrófagos M1, que liberan IF) gamma y son responsables de la fagocitosis, y macrófagos M2, que liberan citocinas como IL-4, IL-10, TGF- beta, y amortiguan las respuestas inflamatorias y fomentan la tolerancia (72)

El fenómeno más estudiado en la **vigilancia inmunológica** es la capacidad de los linfocitos T para distinguir antígenos propios de antígenos no propios, que son presentados por células presentadoras de antígenos (APC), como las células dendríticas. En general, la actividad citotóxica de una célula T CD8+ está regulada por la presencia y orientación espacial de un conjunto de receptores estimuladores e inhibidores cuya expresión está regulada por una gran cantidad de citoquinas. En conjunto, esta configuración a menudo se denomina "sinapsis inmune".

La teoría predominante sobre la **influencia del sistema inmunológico** en la progresión neoplásica se denomina "**inmunoedición del cáncer**", que se desarrolla en tres fases (figura 8) (73):

1. La **fase de eliminación** consiste en respuestas inmunes innatas y adaptativas a antígenos específicos asociados a tumores y se caracteriza por la función efectora de las células T, B y NK, que está mediada por citocinas como IFN alfa, IFN gamma e IL-12 (74).

2. La **fase de equilibrio** es un equilibrio entre la destrucción mediada por el sistema inmunitario adaptativo (p. ej., células T CD4+ y CD8+ activadas) y la persistencia de clones malignos raros.
3. El **escape inmunológico** describe la fase en la que los clones malignos han adquirido la capacidad de evadir el sistema inmunológico adaptativo.

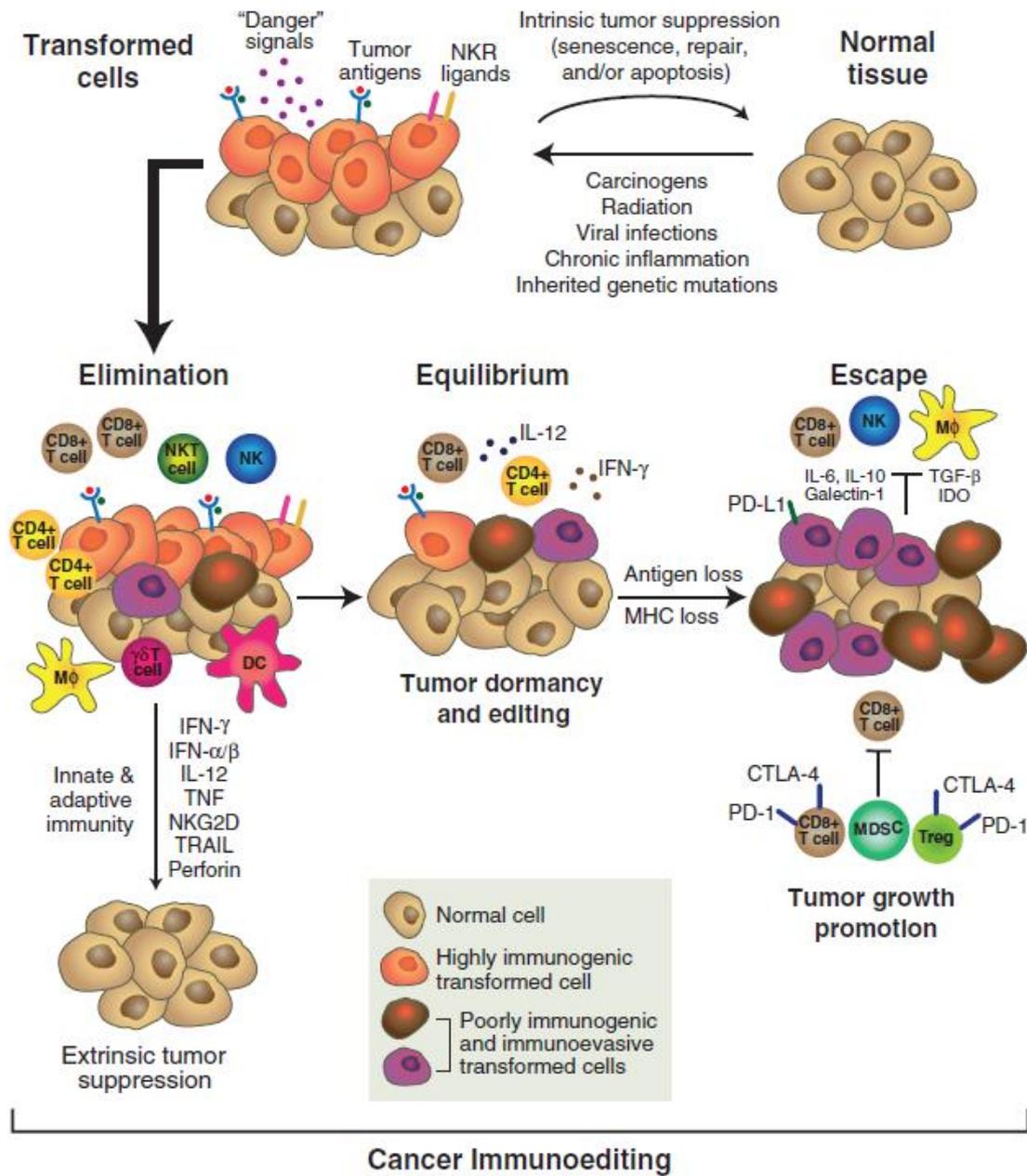


Figura 8. Concepto de inmunoedición del cáncer. Adaptado de: De Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. 2011; 29:235. Annual Reviews, <http://www.annualreviews.org>.

Existen **varios mecanismos propuestos para escapar de la vigilancia inmune**(75). Los mecanismos establecidos incluyen:

- **Pérdida o alteración de antígenos específicos o maquinaria antigénica** (76). Los tumores pueden perder la expresión principal del MHC clase 1 o la maquinaria intracelular necesaria para transportar los antígenos tumorales a la superficie del tumor para el reconocimiento de las células T (77,78)
- Los tumores pueden promover un **microambiente inmunotolerante** mediante la manipulación de citocinas (aumento de la secreción de IL-6, IL-10 y TGF-beta; consumo de IL-2) que estimulan la infiltración de células Treg, células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y otros tipos de células que inhiben la función de las células T citotóxicas (79). Luego, estas células pueden suprimir activamente la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ que de otro modo reconocerían antígenos tumorales.
- **Los tumores pueden regular positivamente la expresión de moléculas de puntos de control inmunológico**, como el PD-L1, que promueve el agotamiento de las células T periféricas (80)

La proteína de la **muerte celular programada 1 (PD-1)** es una proteína transmembrana expresada en células T, células B y células NK. Es una molécula inhibidora que se une a PD-L1, también conocido como B7-H1, y muerte celular programada 2 (PD-2) (B7-H2). PD-L1 se expresa en la superficie de múltiples tipos de tejidos, incluidas muchas células tumorales, así como células hematopoyéticas; PD-L2 está más restringido a células hematopoyéticas. La interacción PD-1:PD-L1/2 inhibe directamente la apoptosis de la célula tumoral, promueve el agotamiento de las células T efectoras periféricas y promueve la conversión de células T efectoras en células Treg (81). Células adicionales como las células NK, monocitos y células dendríticas también expresan PD-1 y/o PD-L1.

En general, **PD-1 y PD-L1/L2** están regulados positivamente en el contexto de citocinas proefectoras como IL-12 e IFN gamma, lo que destaca su papel como freno fisiológico de la función efectora T citotóxica desenfrenada (figura 9) (82).

PD-L1 es un biomarcador que se ha estudiado ampliamente en ensayos clínicos que evalúan inhibidores de puntos de control inmunológico. No existe un valor absoluto para PD-L1 que pueda asignarse a un paciente individual. Los umbrales que separan la expresión de PD-L1 "positiva" y "negativa" pueden variar mucho según el anticuerpo utilizado, los tejidos que se examinan para determinar la expresión de PD-L1 y el tipo de tumor. Además, PD-L1 a menudo se expresa de forma heterogénea; también es un marcador dinámico que puede cambiar en relación con las citoquinas locales y otros factores (83,84).

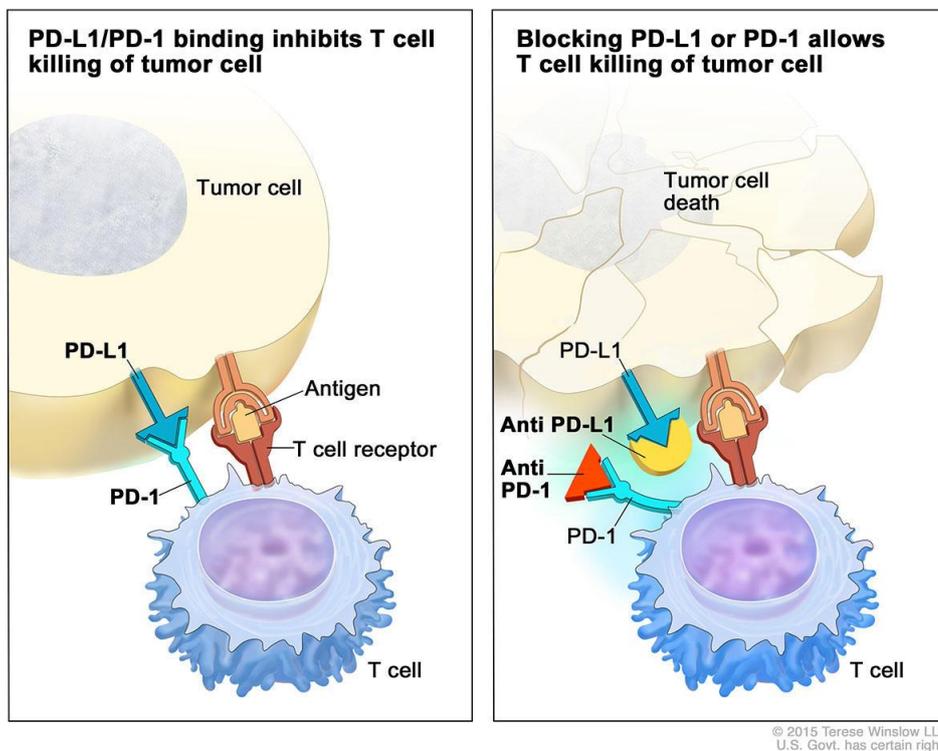


Figura 9. Mecanismo de acción de los inhibidores de PD-1 y PD-L1. Las células tumorales desarrollan PD-L1 para unirse con PD-1 en las células T, lo que evita que las células T destruyan las células tumorales (izquierda). Al bloquear la capacidad de PD-L1 para unirse a PD-1 con un PD-1 o un inhibidor de PD-L1, las células T pueden matar las células tumorales (derecha). PD-1 = proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1 = ligando 1 de muerte celular programada. Para el Instituto Nacional del Cáncer © 2015 Terese Winslow LLC, U.S. Govt. tiene los derechos

Se han validado **cuatro determinaciones de PD-L1, 22C3, 28e8, SP263, SP142**, en dos plataformas de IHC diferentes, Dako y Ventana, cada una de ellas con sus propios sistemas de puntuación. El anticuerpo 22C3 se ha utilizado durante el desarrollo de pembrolizumab en cáncer gástrico determinando PD-L1 por puntaje positivo combinado (CPS), definido

como expresión de PD-L1 en células tumorales, linfocitos y macrófagos dividido por el total de células tumorales y multiplicado por 100. El punto de corte de CPS en 10 parece correlacionarse con la respuesta a pembrolizumab aunque su utilidad es limitada y se necesitan otros biomarcadores. Por su parte, la falta de expresión de PDL-1 parece predecir la ausencia de beneficio en la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico que reciben pembrolizumab. El anticuerpo 28-8 se ha utilizado en los ensayos clínicos con nivolumab para evaluar la presencia de PD-L1 en las células tumorales sin asociarse con predicción de beneficio de la inmunoterapia. En particular, en el ensayo fase III CheckMate 649, el anticuerpo 28-8 identificó un CPS ≥ 5 en más del 60% de los pacientes, una proporción superior a la estimada con 22C3 en ensayos anteriores, que era $< 40\%$. La concordancia de 28-8 y 22C3 se ha confirmado en diferentes tipos de tumores. Sin embargo, el análisis de PD-L1 en cáncer gástrico puede ser más complejo por su heterogeneidad, algo que ya se conoce de la determinación de sobreexpresión de HER2 en esta neoplasia. Por tanto, se requieren más estudios y validaciones cruzadas para conocer el valor predictivo de PD-L1, la plataforma mejor para su determinación y el punto de corte.

1.9 TRATAMIENTO

Del total de cánceres gástricos, un 70% se presentan como irresecables en la evolución; de estos, un 20% corresponden a cánceres resecados con intención curativa que recaen, otro 20% a cánceres localmente avanzados irresecables sin metástasis al diagnóstico y un 30% a los que debutan con metástasis (figura 10) (35). Las recurrencias de los cánceres gástricos resecados con intención curativa se producen a nivel locorregional (54%), a distancia (51%), más de la mitad en hígado y 29% en peritoneo, aunque estos porcentajes varían en función del tipo de Lauren y del tratamiento perioperatorio (34).

Es por ello por lo que la **planificación del tratamiento de manera multidisciplinar** es imprescindible. Los miembros principales del **equipo multidisciplinar** deben incluir cirujanos, oncólogos médicos y médicos radioterapeutas, gastroenterólogos, radiólogos y patólogos.

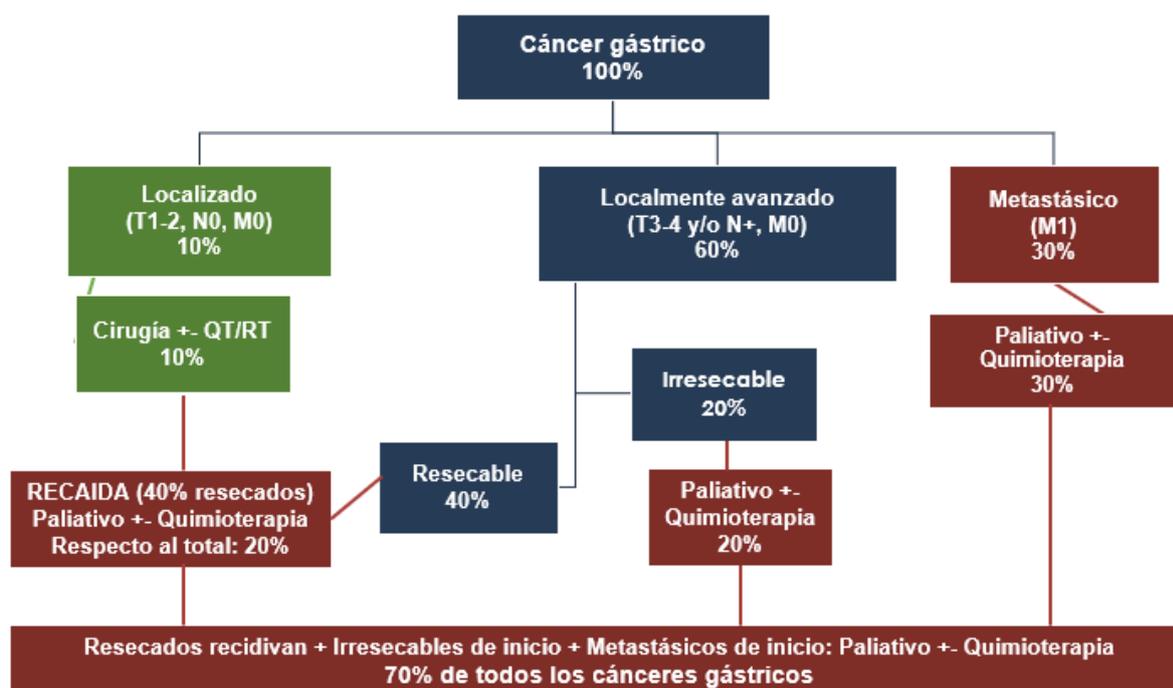


Figura 10. Enfermedad localizada/locorregional resecable

1.9.1 Tratamiento de la enfermedad localizada/potencialmente resecable

1.9.1.1 Cirugía

Aunque la cirugía es la modalidad de tratamiento potencialmente curativa, un porcentaje importante de pacientes, incluso en estadios iniciales, recae tras la resección quirúrgica, por lo que las modalidades de tratamiento combinadas se consideran el estándar de tratamiento para estadios $\geq T2N0M0$ (35).

Se aconseja que, en aquellas Unidades en las que el volumen de pacientes con cáncer gástrico es escaso, los pacientes sean referidos a una Unidad de referencia ya que los resultados pueden verse influenciados por la experiencia del cirujano.

Los equipos quirúrgicos experimentados generalmente consideran tumores no resecables los que invaden cabeza de páncreas, hilio hepático, mesocolon transversal, arteria mesentérica o aorta (85).

La extensión de la resección quirúrgica viene determinada por el estadio preoperatorio.

Estadio IA (T1 N0 M0): Los tumores T1 subsidiarios de **resección endoscópica** deben ser: bien-moderadamente diferenciados, ≤ 2 cm, confinados a la mucosa, sin ulceración, histología enteroide, sin evidencia de afectación ganglionar o infiltración linfovascular y con márgenes libres, ya que el riesgo de afectación ganglionar en estos casos es prácticamente nulo. El resto de los tumores T1 requieren cirugía, aunque la extensión de esta puede ser menor que en estadios más avanzados. En particular, la disección ganglionar puede limitarse a los ganglios perigástricos.

Estadios IB-III: Está indicada la gastrectomía radical si bien es cierto que la gastrectomía subtotal se puede llevar a cabo si es posible conseguir un margen proximal de al menos 5 cm (8 cm en los tumores difusos) entre el tumor y la UGE, por lo que es el procedimiento de elección en los tumores distales. Esta cirugía consigue unos resultados oncológicos similares a la gastrectomía total, pero con menos complicaciones posoperatorias. En el resto de los casos está indicada la gastrectomía total (85).

La extensión de la disección ganglionar sigue siendo un aspecto controvertido. Aunque no existe un acuerdo universalmente aceptado acerca del número mínimo de ganglios linfáticos necesarios para una estadificación precisa, se suele recomendar la resección de al menos 15 ganglios(85). Varios estudios han demostrado que el número de ganglios analizados se relaciona con la supervivencia tras la gastrectomía en los distintos estadios de la enfermedad(85).

La extensión de la linfadenectomía incluye D1 (extirpación de los ganglios linfáticos perigástricos a lo largo de la curvatura menor y mayor), D2 (extirpación de los ganglios linfáticos perigástricos y los que se encuentran a lo largo de las arterias gástricas izquierdas, hepáticas y esplénicas comunes, el hilio esplénico y tronco celiaco, asociado con pancreatomectomía y esplenectomía) y D2 modificada, que evita la pancreatomectomía y la esplenectomía.

Varios estudios observacionales y aleatorizados asiáticos han demostrado que la linfadenectomía D2 mejora la supervivencia global (SG) en comparación con la D1, estableciéndose como tratamiento estándar en los países asiáticos. No obstante, en los países occidentales incluyendo el estudio holandés, otro británico y un tercero italiano (36, (86) (87) no han demostrado un beneficio en SG con la linfadenectomía D2. Sin embargo, el ensayo italiano sugiere una tendencia a la mejora en supervivencia enfermedad-específica para los pacientes con tumores T2-T4 N+tratados mediante este procedimiento (87). El seguimiento 15 años del estudio holandés objetivó menos recidivas locorregionales y fallecimientos por cáncer tras una linfadenectomía D2, a expensas de un discreto incremento de la morbimortalidad posoperatoria(88). Se ha observado que la falta de adherencia al tratamiento prescrito en el grupo de la linfadenectomía D2 puede dificultar la obtención de diferencias significativas en SG entre ambos brazos.

En base a la evidencia descrita, se acepta que en los países occidentales la linfadenectomía D2 debe ser el estándar para pacientes con buena situación funcional, siempre que se realice en centros especializados, con un volumen elevado de pacientes y que cuenten con un equipo quirúrgico experto (85).

La pancreatectomía y esplenectomía profiláctica asociada a este tipo de linfadenectomía ya no se recomienda de forma rutinaria. Siguiendo estas recomendaciones, las tasas de morbilidad y mortalidad perioperatorias se han estabilizado en un 15 y 3%, respectivamente (85,87).

En el seguimiento a largo plazo (15 años) del estudio holandés se objetivaron menos recidivas locorregionales y fallecimientos por cáncer tras una linfadenectomía D2, aunque a expensas de un discreto incremento de la morbimortalidad postoperatoria (89).

En base a lo previamente descrito también en países occidentales la linfadenectomía D2 modificada se considera estándar, lo que ha disminuido la morbilidad y mortalidad perioperatorias.

1.9.1.2 Quimioterapia perioperatoria

Dos ensayos clínicos fase III europeos han establecido que la quimioterapia perioperatoria incrementa la SG en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de UGE resecable que habían recibido quimioterapia perioperatoria (90,91). El **estudio MAGIC**, aleatorizó a 503 pacientes con cánceres estadios II-III a cirugía versus cirugía + quimioterapia perioperatoria en base a epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo, ECF, 3 ciclos pre y 3 ciclos posoperatorios (90). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG fueron significativamente mejores en el grupo de la quimioterapia.

En un análisis post hoc mostró que los pacientes con inestabilidad de microsatélites tratados sólo con cirugía tuvieron una SG superior que aquellos sin IMS, SG no alcanzada vs 20.5 meses (HR: 0,42; IC 95%: 0,15-1,15; p = 0,09). Por el contrario, aquellos que recibieron cirugía y quimioterapia perioperatoria tuvieron los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia tuvieron peores resultados si tenían IMS, con una SG de 9,6 vs 19,5 meses si no presentaban MSI (HR: 2,18; IC 95%: 1,08-4,42; p = 0,03) (92).

El otro estudio es el **estudio francés ACCORD-07 (FNLCC/FFCD 9703)**, que obtuvo resultados similares. Incluyó 224 pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable se aleatorizaron a tratamiento quirúrgico con o sin quimioterapia perioperatoria (2-3 ciclos pre y 3-4 poscirugía) (91). Los pacientes tratados con quimioterapia perioperatoria consiguieron una tasa superior de R0, SLE y SG.

Los resultados de estos dos estudios muestran el beneficio de la quimioterapia perioperatoria en sujetos con disección ganglionar limitada (D0 o D1). La evidencia es insuficiente para determinar su efectividad en combinación con una linfadenectomía D2(90,91). En los 2 estudios, el procedimiento de la linfadenectomía era a elección del equipo quirúrgico. Así, en el estudio MAGIC, la tasa de linfadenectomía D2 fue del 27,9 y 30,3% en los brazos de quimioterapia perioperatoria y cirugía, respectivamente (90).

El **tercer estudio fase III europeo (EORTC 40954)** evaluó la quimioterapia preoperatoria (dos ciclos de cisplatino y 5-FU) frente a solo cirugía (93) El estudio fue

cerrado precozmente por bajo reclutamiento tras incluir 144 pacientes y no tuvo suficiente poder estadístico para encontrar diferencias en SG, si en resección R0.

Metaanálisis recientes concuerdan en que la quimioterapia perioperatoria/neoadyuvante consigue un beneficio estadísticamente significativo en términos de resección tumoral completa, SLE y SG, y no empeora significativamente las tasas de toxicidad grados 3-4, complicaciones o mortalidad posoperatoria en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de UGE localmente avanzado (94).

El **estudio de fase II-III alemán FLOT4-AIO** definió el régimen de quimioterapia perioperatoria óptimo al comparar FLOT (docetaxel, oxaliplatino, leucovorin y 5-FU, FLOT) con ECF/X (epirrubicina, cisplatino, 5FU o capecitabina) (tabla 7) (95). El ensayo clínico incluyó 716 pacientes con adenocarcinoma de esófago distal (24%), estómago (44%) y UGE (32%). El tratamiento preoperatorio se completó en un 93% con FLOT y 90% con ECF/X, pero menos de la mitad completaron el tratamiento posoperatorio. La tasa de respuestas completas patológicas (RCp) para FLOT vs. ECF/ECX fueron 16 vs. 6%; $p = 0,02$ (23% vs. 10% en los tumores intestinales y 3% vs. 3% en los difusos de Lauren, respectivamente). La tasa de resecciones fue del 85% vs. 74%; $p = 0,02$. La proporción de resecciones R0 fue mayor en el grupo FLOT vs. ECF/ECX (49% vs. 41%; $p = 0,025$). La mediana de SLE fue de 18 meses con ECF/ECX y 30 meses en el grupo FLOT (HR: 0,75, IC del 95%: 0,62-0,91; $p = 0,0036$). La SG fue mayor en el grupo con FLOT vs. ECF/ECX, 50 meses (38,33-no alcanzado) vs. 35 meses (27,35-46,26), HR: 0,77; IC del 95%: 0,63-0,94. A pesar de que en el fase II el mayor benefició se encontró en cánceres subtipo intestinal de Lauren, en el fase III no hubo diferencias entre subtipos histológicos ni en otros subgrupos preestablecidos, No se observaron diferencias significativas en la toxicidad grave o muertes por toxicidad entre ambos regímenes, aunque los perfiles de efectos secundarios variaron.

Dos ensayos clínicos asiáticos, ambos de fase III, PRODIGY (NCT01515748) y RESOLVE, confirmaron la superioridad de la quimioterapia perioperatoria frente a quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico localmente avanzado con gastrectomía D2 (96,97).

El **ensayo clínico español fase II NEOHX** evaluó la eficacia de capecitabina, oxaliplatino y trastuzumab perioperatorio (XELOX-T) (98) en pacientes con cáncer gástrico de la UGE resecables HER2+. Tras una mediana de seguimiento de 24,1 meses, la SLE a 18 meses fue del 71% (IC 95%, 53-83%) y tras 102 meses de seguimiento, la mediana de SG fue de 79,9 meses y la SG a 60 meses del 58% (IC 95%, 40-73%). Este estudio confirmó la actividad de trastuzumab asociado con XELOX en el contexto perioperatorio, a falta de un estudio fase III.

El ensayo fase II/III del grupo alemán AIO PETRARCA (NCT02581462) se cerró prematuramente tras la fase II que se expusieron en ESMO 2020 y no continuó con el estudio fase III (99). El estudio comparó FLOT perioperatorio frente al mismo régimen con trastuzumab y pertuzumab. La tasa de RCp mejoró trastuzumab/ pertuzumab (12% vs 35%; $p = 0,02$) y también la tasa de negatividad ganglionar patológica (39% vs 68%). La mediana de SLE fue de 26 meses con FLOT y no se alcanzó en el brazo experimental (HR 0,58, $p = 0,14$). Tras una mediana de seguimiento de 22 meses, la mediana de SG aún no se había alcanzado. Las tasas de SLE y SG a los 24 meses fueron del 54% [IC 95%, 38-71%] y del 77% [63-90%] con quimioterapia y del 70% [55-85%] y del 84% [72-96%] con quimioterapia y trastuzumab/pertuzumab, respectivamente. Se notificaron más acontecimientos adversos de grado 3 con quimioterapia y trastuzumab/pertuzumab frente a quimioterapia (85% frente a 75%), especialmente diarrea (41% frente a 5%) y leucopenia (23% frente a 13%).

El estudio de fase II internacional INNOVATION no alcanzó los criterios de eficacia para la combinación de quimioterapia con trastuzumab y pertuzumab. No obstante, la quimioterapia con trastuzumab presentó tasas de respuestas objetivas (ORR) favorables, especialmente con FLOT. Datos adicionales de seguimiento serán clave para evaluar la efectividad de este tratamiento (100).

No existe evidencia del beneficio de otras terapias dirigidas en el contexto perioperatorio (estudios fase III negativos con cetuximab, **SCOPE 1 y RTOG 0436** y con bevacizumab, MAGIC-B).

En base a los estudios descritos, la quimioterapia perioperatoria se considera el tratamiento estándar en muchos países europeos para pacientes con buena situación funcional y adenocarcinoma de UGE o estómago localmente avanzado ($\geq T2$ y/o N+) resecable. El esquema de quimioterapia de referencia es FLOT, 4 ciclos pre y 4 poscirugía, aunque cualquier doblete con un derivado de fluoropirimidina y platino es aceptable en los pacientes no aptos para una quimioterapia basada en docetaxel (95). La quimioterapia postoperatoria aporta beneficio incluso en pacientes con mala respuesta al tratamiento preoperatorio (ensayo EORTC VESTIGE, NCT03443856).

Tabla 7. Ensayos clínicos fase III con quimioterapia perioperatoria

Ensayos con quimioterapia Perioperatoria	MAGIC fase III	ACCORD-07 fase III	FLOT4-AIO fase III
Pacientes	503	224	716
País	Reino Unido, Países Bajos, Alemania, Brasil, Singapur y Nueva Zelanda	Francia	Alemania
Adenocarcinoma			
Esófago distal	11%	11%	24%
UGE	15%	64%	32%
Estómago	74%	25%	44%
Quimioterapia			
Cisplatino	Cada 21 días 60 mg/m ² día 1	Cada 28 días 100 mg/m ² día 1	Cada 14 días O 85 mg/m ² día 1
5-FU	200 mg/m ² /día x 21 días	800 mg/m ² /día días 1-5	2600 mg/m ² x 24 h
Epirubicina	50 mg/m ² día 1		D 50 800 mg/m ² día 1
Resección completa	79% vs. 70%	84% vs. 74%	85% vs. 74%
SLE	-	34% vs. 19%	30 meses vs. 18 meses
HR	0,66	0,65	0,75
IC del 95%	0,53-0,81	0,48-0,89	0,62-0,91
P	<0,001	0,003	0,0036
SG a cinco años	36% vs. 23%	38% vs. 24%	50 meses vs. 35 meses
HR	0,75	0,69	0,77
IC del 95%	0,60-0,93	0,50-0,95	0,63-0,94
P	0,009	0,02	

1.9.1.3 Quimioradioterapia (QRT) adyuvante

El **estudio americano del Intergroup SWOG 9008/INT-0116** analizó la QRT adyuvante con 5-FU en bolo y leucovorín (esquema McDonald) en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE estadios IB-IV M0 (según la clasificación AJCC de 1998) resecados de forma completa (101). Los resultados mostraron una reducción significativa en la recurrencia y mejoras en la SLE y la SG con QRT adyuvante. A largo plazo, estos beneficios se mantuvieron, aunque surgieron dudas sobre la eficacia en subtipos como en tumores difusos o tras linfadenectomía D2 y en base a la metodología. De hecho, la guía europea ESMO de 2022 ha retirado la QRT de las alternativas de tratamiento en cánceres resecables. La QRT posoperatoria se asocia además con alta toxicidad y solo el 64% completó el tratamiento.

En el **estudio III CALGB 80101**, la quimioterapia posoperatoria con ECF vs. 5-FU-leucovorín antes y después de radioterapia concomitante con 5-FU fue mejor tolerada pero no mejoró la SG a 5 años, 44% en ambos brazos, ni la SLE a 5 años, 37 vs. 39%; $p = 0,94$, respectivamente (102).

En el **estudio fase III coreano ARTIST**, no mostró beneficios con QRT en pacientes con cáncer gástrico estadios IB-IV M0 tras cirugía y linfadenectomía D2. Sin embargo, en pacientes con afectación ganglionar, la QRT mejoró la SLE (103). En el estudio de continuación, ARTIST 2 (NCT01761461), que evaluó QRT en pacientes con afectación ganglionar (N+), fue detenido por bajo reclutamiento y resultados preliminares negativos en cuanto a SLE (104).

Finalmente, en resección R1, un análisis retrospectivo del **estudio INT-0116** sugiere una mejoría significativa en la tasa de recidiva local y la SG con el uso de la QRT adyuvante tras la cirugía, hallazgo que ha sido confirmado en otras series retrospectivas(105).

Como conclusión, en base a los ensayos de fase III disponibles, la quimioterapia (5FU)-RT adyuvante, esquema de McDonald, podría ser una alternativa en pacientes con una cirugía subóptima(101). La QRT con ECF no es superior al esquema McDonald y la adición de quimioterapia y radioterapia a la quimioterapia adyuvante no se asocia con mejores resultados.

1.9.1.4 Quimioterapia adyuvante

Un **metaanálisis** que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados (3.838 pacientes) publicados antes de 2010 confirmó el beneficio de la quimioterapia adyuvante en SG (HR: 0,82; IC del 95%: 0,76-0,90; $p < 0,001$) y SLE (HR: 0,82; IC del 95%: 0,75-0,90; $p < 0,001$) (58). La SG a cinco años mostró un beneficio absoluto de casi el 6% con quimioterapia en todos los subgrupos evaluados (55,3 vs. 49,6%; HR: 0,82; IC del 95%: 0,76- 0,90; $p < 0,001$). Un segundo **metaanálisis de la Cochrane** que incluyó 34 estudios (7.824 pacientes) ha obtenido resultados similares, consiguiendo la quimioterapia adyuvante un beneficio significativo tanto en SLE (HR: 0,79; IC del 95%: 0,72-0,87) como en SG (HR: 0,85; IC del 95%: 0,80-0,90) (59). **Dos grandes estudios asiáticos fase III recientes, ACTS-GC y CLASSIC**, han confirmado que la quimioterapia adyuvante mejora la SG en linfadenectomía D2 lo que apoya los resultados del brazo con quimioterapia adyuvante, S1OX, del estudio ARTIST II (106),(107–110).

El **estudio de fase III japonés ACTS-GC** aleatorizó a paciente con cánceres estadio II (excepto T1)-III tratados con cirugía R0 y linfadenectomía D2 a recibir S1 adyuvante durante un año versus únicamente cirugía. La tasa de SG y de SLE a cinco años fue significativamente superior en el brazo de la quimioterapia adyuvante (108). Un segundo **estudio de fase III asiático, CLASSIC**, aleatorizó a pacientes con CG estadios II-IIIB tratados con linfadenectomía D2 y al menos 15 ganglios resecaados a cirugía sola vs. quimioterapia adyuvante, con esquema XELOX (111). La quimioterapia demostró un beneficio en SLE y SG (112). Los resultados de estos dos ensayos avalan el empleo de quimioterapia adyuvante tras una cirugía curativa con linfadenectomía D2, siendo el tratamiento estándar en países asiáticos.

En un **análisis post hoc del estudio CLASSIC**, se encontró un efecto pronóstico positivo de la MSI (HR: 0,30; IC 95%: 0,12-0,73; $p = 0,008$) y la expresión de PD-L1 (HR: 0,71; IC 95%: 0,51-0,99; $P = 0,044$) (tabla 8)(113). La quimioterapia adyuvante mejoró la SLE en el grupo con MSS (SLE a 5 años: 66,8% vs 54,1%; $p = 0,002$) y no en el grupo con MSI (SLE a 5 años: 83,9% vs 85,7%; $p = 0,931$). En el grupo MSS, los pacientes sin

expresión de PD-L1 obtuvieron un beneficio con la quimioterapia adyuvante pero no aquellos con expresión de PD-L1 (114).

Tabla 8. Ensayos clínicos fase III con quimioterapia posoperatoria

Estudio fase III Quimioterapia posoperatoria	Estudios ACTS-GC	Estudios CLASSIC
Pacientes	1.059	1.035
País	Japón	Corea del Sur, China y Taiwán
Quimioterapia	S1: 80-120 mg/día x 4 semanas, cada 6 semanas x 1 año	Oxaliplatino: 130 mg/m ² día 1 Capecitabina: 1.000 mg/m ² /12 horas x 14 días, cada 21 días x 8 ciclos
SLE a cinco años	65,4 vs. 53,1%	68 vs. 53%
HR	0,653	0,58
IC del 95%	0,54-0,79	0,47-0,72
P	-	<0,0001
SG a cinco años	71,7 vs. 61,1%	78 vs. 69%;
HR	0,669	0,66
IC del 95%	0,54-0,83	0,51-0,85
P	-	<0,0015

El potencial beneficio del **tratamiento quimioterápico secuencial** ha sido recientemente analizado en el ensayo de fase III japonés SAMIT en el que incluyeron 1.495 pacientes con cáncer estadios T4a-T4b tratados con linfadenectomía D2. Ni los tratamientos secuenciales (S1-paclitaxel, UFT-paclitaxel) ni UFT en monoterapia consiguieron mejorar la SLE respecto a S1 adyuvante(115).

1.9.1.5 Quimioterapia perioperatoria y radioterapia

El **estudio fase III holandés CRITICS** aleatorizó a 788 pacientes con cánceres en estadios IB-IVA resecables tratados con quimioterapia periperatoria (ECX/EOX) o quimioterapia preoperatoria (tres ciclos de ECX/EOX) con QRT (45 Gy y XP) adyuvante(116). No se encontraron diferencias en SG (41,3 vs. 40,9%; p = 0,99). La QRT se asoció con menor neutropenia grados 3-4 que la quimioterapia adyuvante (34 vs. 4%).

El **estudio fase III TOP-GEAR** aleatorizó a 752 pacientes con cánceres estadios T3-4 y/o N+ a quimioterapia perioperatoria (tres ciclos de ECF pre y tres poscirugías) vs. ECF x 2 y radioterapia concomitante con 5-FU preoperatorios y ECF x 3 posoperatorio. Los resultados preliminares demuestran que la QRT preoperatoria puede administrarse con seguridad a la gran mayoría de los pacientes (117). La toxicidad gastrointestinal grados 3-4 se produjo en el 32 (grupo ECF) y 30% (grupo de QRT) de los pacientes, mientras que la toxicidad hematológica se produjo en el 50 y 52%, respectivamente. Están pendientes los datos de eficacia.

En resumen, en pacientes tratados con quimioterapia perioperatoria, la adición de radioterapia posoperatoria no añade beneficio.

1.9.1.6 Inmunoterapia perioperatoria

El estudio francés fase II GERCOR/NEONIPIGA investigó la efectividad de nivolumab e ipilimumab como tratamiento neoadyuvante y adyuvante en 32 pacientes con adenocarcinoma gástrico y UGE dMMR/MSI-H resecable. 29 fueron operados y los otros 3 no por respuesta completa. Se logró una resección completa en todos los casos. De los operados, 17 (58.6%) alcanzaron una RCp. No hubo recaídas reportadas al final del estudio (118).

El estudio fase IIb/III DANTE, realizado por grupos alemán (AIO) y sueco (SAKK), comparó FLOT perioperatoria con y sin atezolizumab en 295 pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable, revelando resultados iniciales de la fase II en ASCO 2022 (119). La adherencia al tratamiento y las tasas de morbilidad y mortalidad fueron similares en ambos grupos. El grupo con atezolizumab mostró más resecciones completas y una mayor regresión del tumor, particularmente en pacientes con alta expresión de PD-L1 o tumores MSI-H.

En el congreso ESMO 2023, se expusieron los resultados del ensayo fase III Keynote (KN) 585, el cual no logró confirmar el objetivo de incrementó de la SLE con la adición de pembrolizumab a la quimioterapia perioperatoria, aunque se observó un incremento en

las RCp (120). Los resultados preliminares del ensayo fase III MATTERHORN, que evaluó durvalumab en combinación con quimioterapia esquema FLOT perioperatoria, confirmaron una mayor tasa de RCp con la inmunoterapia (121).

En conclusión, la inmunoterapia perioperatoria muestra efectividad en cánceres con IMS y posiblemente en cánceres con alta actividad inmunológica; sin embargo, su eficacia en cánceres sin selección específica aún necesita ser comprobada.

1.9.2 Tratamiento de la enfermedad locorregional irresecable y metastásica

En general, en pacientes con enfermedad avanzada, no se suele recomendar la resección del tumor primario, excepto en pacientes muy seleccionados tras una buena respuesta al tratamiento sistémico (122). En cánceres localmente avanzados irresecables de la UGE, la QRT radical podría ser una alternativa, asumiendo la similitud con el adenocarcinoma de esófago distal.

Se han publicado algunas series en la que se evidenciaban supervivencias prolongadas en pacientes seleccionados sometidos a metastasectomía hepática y pulmonar y a extirpación quirúrgica de tumores de Krukenberg o de metástasis peritoneales (123–125).

En el registro nacional AGAMENON, del que forman parte nuestros pacientes, 92 pacientes (5%) se sometieron a cirugía de metástasis, de peritoneo (29%), hígado (24%) y adenopatías a distancia (11%)(126). La SG fue de 16,7 meses para pacientes con cirugía de metástasis (IC 95%, 12,5-22,4) asociándose la metastasectomía con un incremento de la SG, HR: 0,70 (IC 95%, 0,53-0,92; p (Holm-Bonferroni) = 0,0473). La SLE a 1 y 3 años en cirugía R0 fue de 58% y 65%, respectivamente. El beneficio de la cirugía de metástasis no estuvo influenciado por el grado histológico ni por el subtipo de Lauren, pero sí se confirmó un mayor beneficio de las mestastasectomías en tumores HER2+ tratados con trastuzumab en primera línea.

El estudio fase III asiático REGATTA ha establecido que la gastrectomía en pacientes con enfermedad metastásica limitada no mejora la supervivencia (127).

En pacientes asiáticos con metástasis peritoneales hay estudios fase III que avalan el empleo de cirugía citorrreductora e HIPEC en pacientes seleccionados (128), pero no se dispone de este tipo de evidencia en población no asiática. Una serie francesa con 159 pacientes objetiva una SG con la cirugía e HIPEC de 9,2 meses, con una SG a cinco años del 13% en todos los pacientes y del 23% para aquellos con una cirugía citorrreductora completa (129). En el momento actual no puede recomendarse esta aproximación fuera del contexto de ensayos clínicos y, por tanto, hasta que no se disponga de más evidencia, tanto la gastrectomía como la metastasectomía o peritonectomía deben considerarse experimentales en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

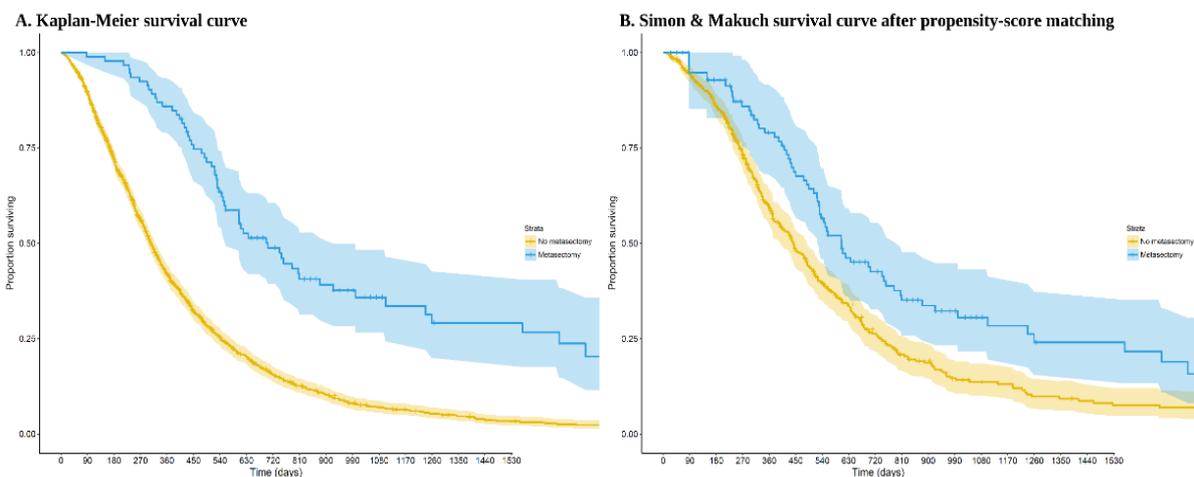


Figura 11. Curvas Kaplan-Meier (A) y Simon & Makuch (B) de supervivencia con (línea azul) o sin (línea amarilla) cirugía de metástasis

En pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable y/o metastásica con buen estado general y reserva funcional, se debe considerar la administración de quimioterapia, la cual ha demostrado mejorar la SG y la calidad de vida respecto al mejor cuidado de soporte (SG: 3-4 meses sin quimioterapia, 6-7 meses con mono quimioterapia y 7-12 meses con poliquimioterapia (Figura 12) (122). Se deben tener en cuenta factores como el estado general, las comorbilidades y la función orgánica al elegir el esquema de tratamiento.

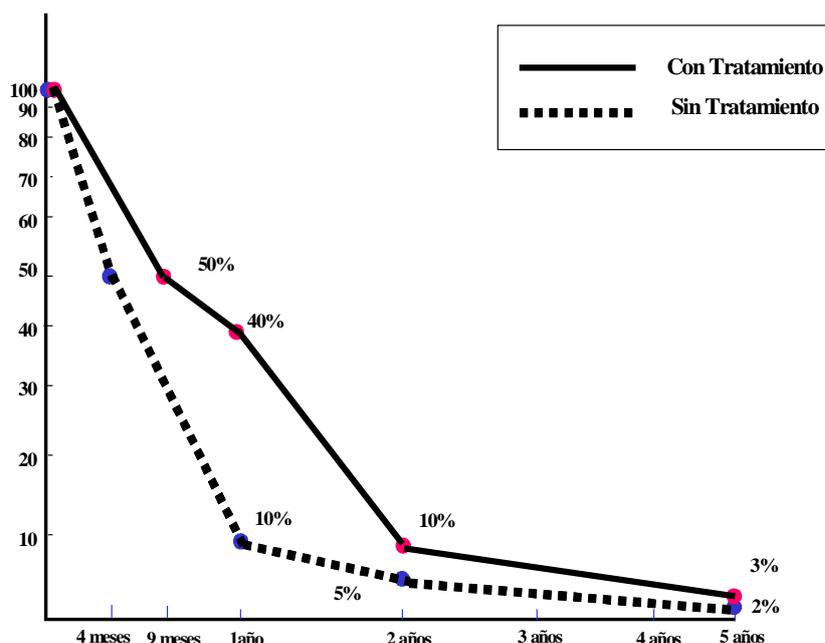


Figura 12. Supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago avanzado con y sin quimioterapia

1.9.2.1 Primera línea de tratamiento sistémico

Quimioterapia

Los citotóxicos que se consideran activos en cáncer gástrico son aquellos que en primera línea alcanzan un 20% TRO, como 5-FU, capecitabina, S1 cisplatino, oxaliplatino, docetaxel, paclitaxel, irinotecán, doxorubicina, epirubicina (130). Los esquemas usados en la actualidad se basan en combinaciones de estos (Fig. 13). Ningún estudio occidental ha confirmado suficientemente la actividad de mitomicina C, metotrexato o carmustina (BCNU), cuyos datos se basan en estudios antiguos asiáticos (130).

Los citotóxicos que muestran actividad intermedia, en torno a un 10% de TRO, son hidroxiurea, dacarbazina, clorambucilo, mecloretamina y etopósido (130). Sin embargo, su actividad se basa en estudios muy antiguos y no se ha confirmado en otros más recientes. Etopósido fue uno de los citotóxicos que recibió más atención en los años 80. La combinación de etopósido, doxorubicina y cisplatino reveló una RR en primera línea del 14%, que no se confirmó en estudios posteriores, 10% en segunda línea y 18% el etopósido oral.

Los citotóxicos considerados inactivos, aquellos con <10% de actividad en primera línea, son carboplatino, gemcitabina, pemetrexed, fludarabina, mitoxantrona, los alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, ifosfamida, actinomicina y los agentes alquilantes (130).

EL 5-FU es el fármaco que más actividad ha demostrado en cáncer gástrico, con una ORR del 20-30% en monoterapia y con escasa toxicidad, comparado con otros agentes (130). En la actualidad se asocia con otros citotóxicos, lo que logra incrementar un 17% la SG (HR: 0,39) respecto a 5-FU en monoterapia.

Cisplatino alcanza una actividad similar a la de 5-FU (TRO: 28%) en primera línea e, incluso, los primeros estudios en segunda línea, llevados a cabo por la EORTC y liderados por investigadores españoles, muestran una ORR del 18% (131). De este modo, se le considera el segundo fármaco más activo en cáncer gástrico (122).

Como combinaciones clásicas, esquemas de segunda generación, 5-FU y cisplatino (FP) y ECF demostraron mejores resultados que FAM (5-FU, adriamicina y mitomicina) y FAMTX (5-FU, adriamicina y metotrexato). Sin embargo, ningún estudio fase III ha comparado FP y ECF, por lo que no se conoce si alguno de los dos es superior. Con estos esquemas clásicos se consigue una ORR de 30-34%, una supervivencia libre de progresión (SLP) de 4-6 meses y una SG de 7-9 meses, y siguen siendo los esquemas de referencia con los que se comparan nuevas combinaciones.

En la actualidad, además de los dobletes de platino (cis/oxaliplatino, C/O) y fluoropirimidina (5-FU, capecitabina, S1, F, X, S) y los tripletes con epirubicina (E), los tripletes con docetaxel (D) y la asociación de fluoropirimidina e irinotecan I), esquemas de tercera generación, se consideran combinaciones de elección en primera línea, sin que exista un esquema que se pueda considerar estándar en el tratamiento del cáncer gástrico metastásico HER2-negativo (85).

En tumores que sobreexpresan HER2 se suele administrar el esquema del estudio fase III TOGA, cisplatino, fluoropirimidina y trastuzumab (23). De este modo, los esquemas de tercera generación (DCF, ECX, EOX, FLOT, FOLFOX, FOLFIRI, IFL, XELOX y

variedades de estos) alcanzan resultados muy similares a los de segunda generación (CF, ECF), con un perfil de efectos adversos diferente, que es lo que puede orientar a la elección de uno u otro. Los esquemas de primera línea exhiben una TRO de 30-45%, una SLP de 4-7 meses y una SG de 8-12 meses (85).

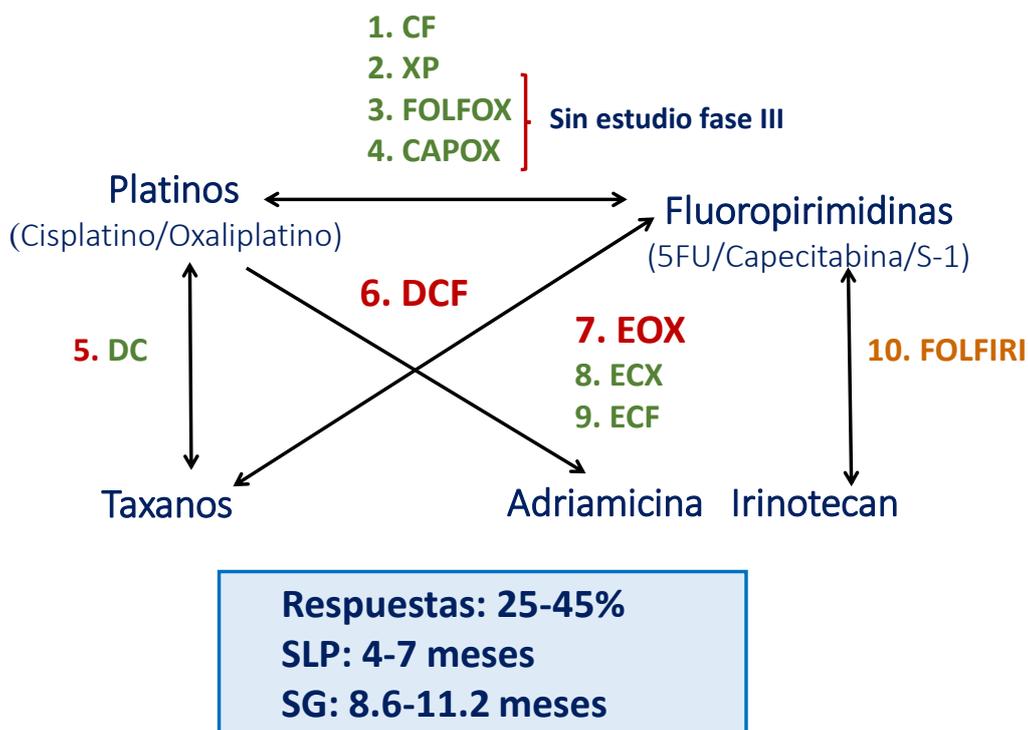


Figura 13. Esquemas de quimioterapia en primera línea de cáncer gástrico avanzado

En la actualidad no se puede considerar que ninguno de ellos sea claramente superior al resto, a pesar de que el esquema EOX es el que mejores resultados parece mostrar en SG, con un perfil de toxicidad relativamente favorable, pero los datos provienen de un estudio de no inferioridad, el ensayo fase III británico REAL-2, en el que, además de cánceres metastásicos, se incluyeron tumores localmente avanzados irreseccables (tabla 9) (132). Este estudio evaluó la eficacia de capecitabina y oxaliplatino como alternativas al 5-FU y cisplatino, comparando cuatro esquemas (tabla 9). La ORR y la SLE no difirieron significativamente entre los distintos esquemas y, dado que todas las combinaciones incluyeron epirubicina, este estudio no permite contestar a la pregunta de si las antraciclinas aportan en asociación con platino y fluoropirimidina. Respecto a la

toxicidad grados 3-4, la diferencia más importante de EOX frente a ECX fue la reducción, con el uso de oxaliplatino, en la tasa de neutropenia grados 3-4, síndrome palmo-plantar, alopecia y enfermedad tromboembólica. Por el contrario, la incidencia de náuseas no fue diferente, aunque sí hubo un aumento con oxaliplatino en tasa de diarrea, neuropatía periférica y letargia.

Tabla 9. Tabla de supervivencia global con los distintos esquemas de quimioterapia del estudio REAL-2

Comparación 2 x 2	SG 1 año (IC del 95%)	SG mediana	HR (IC del 95%)
5FU: ECF + EOF	39,4% (35,0-43,7)	9,6 meses	1
Capecitabina: ECX + EOX	44,6% (40,1-49,0)	10,9 meses	0,86 (0,75-0,99)
Cisplatino: ECF + ECX	40,1% (35,7-44,4)	10,1 meses	1
Oxaliplatino: EOX + EOF	43,9% (39,4-48,4)	10,4 meses	0,92 (0,80-1,05)
Régimen ITT			
ECF n = 263	37,7% (31,8-43,6)	9,9 meses	1
EOF n = 245	40,4% (34,2-46,5)	9,3 meses	0,95 (0,79-1,15)
ECX n = 250	40,8% (34,7-46,9)	9,9 meses	0,92 (0,76-1,11)
EOX n = 244	46,8% (40,4-52,9)	11,2 meses	0,80 (0,65-0,97)

Abreviaturas: E: epirubicina. C: cisplatino. F: 5-FU. HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confianza. O: oxaliplatino. SG: supervivencia global. X: capecitabina.

El ensayo clínico chino fase III EXELOX confirmó la no inferioridad del doblete XELOX frente al triplete con antraciclinas EOX en primera línea de adenocarcinoma gástrico IV siendo la SLP de 5 meses para XELOX vs. 5,5 para EOX (HR: 0,98, IC del 95%: 0,81-1,20; p de no inferioridad = 0,0028) (133). La toxicidad grado 3-4 fue mayor con EOX 72,5% frente a 42,2% con XELOX (p = 0,001) y también el deterioro de la calidad de vida fue mayor con el triplete frente al doblete.

A través de datos de práctica clínica del registro nacional de cáncer gástrico AGAMENON, y tras analizar un grupo de pacientes (1.002; 653 tratados con fluoropirimidina y platino y 349 con triplete basado en epirubicina), con una distribución bastante homogénea en sus características basales, ajustado a través del método *propensity score matching*, se concluyó que los tripletes basados en antraciclinas no eran

más eficaces que los dobletes de fluoropirimidinas y platinos. No se encontraron diferencias significativas en RR, SLP ni SG (134). La SG para los tripletes con epirubicina fue de 10,5 (IC del 95%: 9,70-12,30) vs. 9,9 meses para los dobletes con platino y fluoropirimidina (IC del 95%: 9,2-11,4); HR: 0,91 (IC del 95%: 0,76-1,083; $p = 0,226$) (Fig. 14). El uso de tripletes sí se asoció con elevada toxicidad y con mayor número de ingresos por toxicidad (31% de tripletes con antraciclina vs. 18% dobletes con platino y fluoropirimidina). Continúa siendo dudoso reservar el uso de tripletes con antraciclina para pacientes en los que la máxima respuesta tumoral se pueda traducir en un beneficio clínico relevante puesto que el estudio REAL-2 confirmó especialmente el incremento de SG y no de RR ni SLP. Posiblemente, en estos casos y en base a la evidencia científica, estudio fase III V325, se pueda plantear un triplete con docetaxel (135).

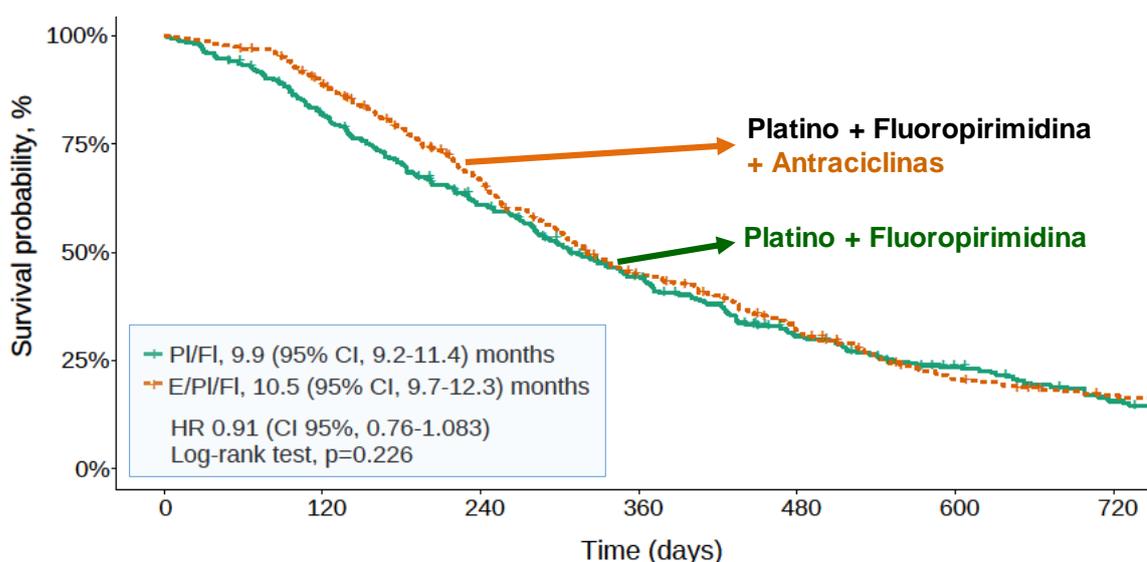


Figura 14. Curva Kaplan Meier de supervivencia para quimioterapia basada en tripletes con antraciclina versus dobletes de platino y fluoropirimidina (registro AGAMENON)

Por su parte, el esquema DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU, cada 21 días) es el único que ha demostrado, en el estudio fases II-III V325, su superioridad frente a CF, especialmente en ORR (37% vs. 25%; $p = 0,01$), también en tiempo a progresión (5,6 vs. 3,7 meses; HR:1,47; IC del 95%: 1,19-1,82; $p = 0,02$) y SG (9,2 vs. 8,6 meses; HR: 1,29; IC del 95%: 1,00-1,6; $p = 0,02$) (84). Estos resultados han sido muy cuestionados porque se producen a costa de una severa toxicidad que fue grado 3-4 del 69% en la rama de DCF, frente al 59% de CF. Las principales toxicidades grado 3-4 (DCF vs. CF) fueron:

neutropenia (82% vs. 57%), fiebre neutropénica (29% vs. 12%), estomatitis (21% vs. 27%), diarrea (19 vs. 8%) y astenia (19% vs. 14%). No hubo diferencias en muertes tóxicas entre los dos esquemas. En pacientes mayores de 65 años, la tasa de infección grave (grado 3-4) fue del 20% con el triplete con docetaxel, por lo que en esta población el beneficio todavía es más cuestionable. Además, hay que tener presente que la mayoría de los pacientes del estudio eran jóvenes (mediana 55 años) y casi todos tenían un estado general ECOG 0, lo que contrasta con los pacientes de la práctica asistencial, que son 15-20 años mayores, suelen estar en peor situación funcional y general, y con frecuencia tienen comorbilidad crónica o complicaciones tumorales. La ORR y SLP son parámetros valiosos en cáncer gástrico, por el impacto negativo que supone en funcionalidad y calidad de vida la progresión de un tumor tan agresivo. De hecho, un subestudio del protocolo V325 ha demostrado que la estrategia de añadir taxanos en primera línea realmente retrasa, a pesar de la toxicidad, el deterioro de estos dos parámetros o, dicho de otra forma, aumenta la SG con un impacto positivo en calidad de vida (136).

Varias modificaciones del esquema DCF han sido evaluadas posteriormente con el objetivo de mejorar su tolerabilidad. Un estudio fase II aleatorizado de 85 pacientes comparó un esquema de DCF modificado (mDCF) o el esquema DCF clásico con soporte de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) (83). mDCF resultó ser menos tóxico que DCF y se asoció con una mayor eficacia. La SLP fue 9,7 vs. 6,5 meses ($p = 0,02$) y la SG de 18,2 vs. 12,6 meses ($p = 0,007$) con mDCF vs. DCF, respectivamente. El uso de G-CSF profiláctico permite aumentar la seguridad del esquema con una reducción de un 27 a un 12% la neutropenia febril con la administración de este (137).

Finalmente, el ensayo fase III francés GASTFOX (FFCD-PRODIGE 51) ha confirmado mayor ORR, SLP, SG y mejor calidad de vida con mFLOT que con FOLFOX (138).

En relación con capecitabina, el estudio fase III asiático ML 17032, planteado con un diseño de no inferioridad, mostró que XP (cisplatino 1 y capecitabina) no era inferior a CF en SG, 10,5 vs. 9,3 meses (HR: 0,85; IC del 95%: 0,64-1,13; $p = 0,008$; margen de no inferioridad de 1,25) ni en SLE 5,6 vs. 5 meses (HR: 0,81; IC del 95%: 0,63-1,04; $p < 0,001$ vs. margen de no inferioridad de 1,25) (139). Ambos esquemas mostraron un perfil de

toxicidad similar, siendo los vómitos y la mucositis más frecuentes con CF y el síndrome mano-pie y la anemia con XP.

Irinotecán es otro fármaco interesante, aunque en el momento actual su uso está restringido mayoritariamente a pacientes frágiles o no candidatos a esquemas con platinos. Un estudio fase III francés confirmó que IFL es similar a CF, con ORR de 31,8 vs. 25,8%, SLP de 5 vs. 4,2 meses ($p = 0,088$) y SG de 9 vs. 8,7 meses, respectivamente (140). Dado que IFL es un esquema más cómodo y menos tóxico (excepto en diarrea), este régimen es una buena alternativa para pacientes frágiles con insuficiencia renal y otras comorbilidades que limiten el uso de cisplatino o antraciclina. Otro estudio fase III francés comparó FOLFIRI vs. ECX, encontrando que el tiempo a progresión, objetivo principal del ensayo, fue significativamente superior con FOLFIRI (5,1 vs. 4,2 meses; $p = 0,008$), sin objetivarse diferencias en cuanto a SG (9,5 vs. 9,7 meses; $p = 0,95$) o RR (39,2 vs. 37,8%). FOLFIRI fue mejor tolerado, siendo la tasa de toxicidad grado 3-4 de 69 vs. 84%; $p < 0,001$ (141).

En la actualidad, los dobletes o tripletes de quimioterapia con platino/fluoropirimidinas \pm antraciclinas/docetaxel constituyen la base del tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado (aGEC) o localmente avanzado y buena situación funcional. Por tanto, teniendo en cuenta la edad, situación funcional, comorbilidad, subtipo histológico, carga tumoral, expectativas, apoyo sociofamiliar y deseo del paciente, el esquema óptimo puede ser diferente. Así, las combinaciones de irinotecán pueden plantearse como una alternativa a los esquemas de platino en pacientes seleccionados (85,122).

1.9.2.2 Inmunoterapia

En primera línea disponemos de datos diversos estudios fase III con quimioterapia e inmunoterapia de los que destacaremos aquellos con mayor representación de población occidental, KN 589, y Checkmate-649 en aGEC HER-negativos (91-92) (tabla 10).

El estudio internacional Keynote-859 (NCT03675737) confirmó que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia basada en cisplatino y 5-FU u oxaliplatino y capecitabina aumenta significativamente la ORR, SLP y SG en comparación con la quimioterapia sola con un perfil de toxicidad tolerable y que los resultados son mejores a mayor expresión de PD-L1, ver tabla 10 (142). El objetivo primario fue la SG en toda la población, en los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 (78%) y CPS ≥ 10 (35%). El principal punto de controversia en relación con este estudio es la actividad en población con PD-L1 entre 1 y 5 que no se ha estudiado separada de aquella con CPS entre 6 y 10.

El estudio internacional CheckMate 649 (NCT02746796) confirmó que nivolumab incrementa la SG y SLP, asociado con quimioterapia, comparado con quimioterapia sola en pacientes con adenocarcinoma de esófago, estómago y UGE avanzado sin tratamiento previo y con un perfil de seguridad manejable (143). Los objetivos coprimarios fueron la SG y SLP en pacientes con adenocarcinoma con PD-L1 CPS ≥ 5 . Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (360 mg cada tres semanas o 240 mg cada dos semanas) o placebo y quimioterapia (CAPOX cada tres semanas o FOLFOX cada dos semanas). El estudio contó con un tercer brazo con nivolumab e ipilimumab. Se incluyeron 1.581 pacientes, 955 (60%) con PD-L1 CPS ≥ 5 . Con un seguimiento mínimo de doce meses, nivolumab y quimioterapia vs. quimioterapia mostró una mejora estadísticamente significativa de la SG, 14,4 vs. 11,1 meses (HR 0,71; IC del 98,4%: 0,59-0,86; $p < 0,0001$) y de la SLP, 7,7 vs. 6,1 meses (HR: 0,68; IC del 98%: 0,56-0,81; $p < 0,0001$) en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 CPS ≥ 5 . También se observó beneficio en SG en pacientes con tumores con PD-L1 CPS ≥ 1 , 14 vs. 11,3 meses (HR: 0,77; IC 99,3%, 0,64-0,92; $p = 0,0001$) y en la población total, 13,8 vs. 11,6 meses (HR: 0,80; IC del 99,3%: 0,68-0,94; $p = 0,0002$). La principal duda que plantea este estudio es el valor de PD-L1 CPS para la selección de pacientes puesto que, aunque se confirmó beneficio en todos los pacientes, este fue mayor en tumores con PD-L1 CPS ≥ 1 y ≥ 5 . Esto es especialmente importante si tenemos en cuenta que la población global y aquella con CPS ≥ 1 están enriquecidas en CPS ≥ 5 . Por otra parte, dado que el CPS ≥ 5 en la población general en diversos estudios ha sido $< 40\%$ y en este fue $> 60\%$ es cuestionable cómo extrapolar estos

resultados a la clínica. Además, PD-L1 podría ser un factor pronóstico puesto que la SG en el grupo con quimioterapia sola fue de 8, 8 mes (CPS ≥ 1) y 11,6 meses (CPS < 1).

En ASCO 2021 se presentaron los datos de subgrupos según CPS, mostrando falta de beneficio tanto en SG como en SLP para los pacientes con CPS < 1 y CPS < 5 . Sin embargo, la ORR se mantuvo en los subgrupos de pacientes con menor expresión de PDL-1.

Tabla 10. Ensayos fase III con quimioterapia e inmunoterapia en 1.ª línea

ENSAYO FASE III en 1.ª LÍNEA	KN 859	CM 649
	(QT-ICI vs. QT)	(QT-ICI vs. QT)
Población	Global	Global
Localización tumoral	Estómago y UGE	Estómago, UGE y esófago distal
Histología	Adenoca	Adenoca
Biomarcador	PD-L1-CPS ≥ 1 (78%) ≥ 10 (35%)	PD-L1-CPS ≥ 5 (60%)
Brazo control	QT (FP/CAPOX)	QT (FOLFOX/CAPOX)
Brazo experimental	QT + pembrolizumab	QT + nivolumab
Objetivo primario	SG ITT, PD-L1 ≥ 1 y ≥ 10	SLP y SG en CPS ≥ 5
N.º	1579	1.581
ORR	51 vs. 42% 52 vs. 43% (PD-L1 ≥ 1) 61 vs. 43% (PD-L1 ≥ 10)	58 vs. 46% 60 vs. 45% (PD-L1 ≥ 5)
SLP		
HR	0,72	0,77
Mediana	6,9 vs. 5,6 m	7,7 vs. 6,9 m
p	$p < 0,0001$ (PD-L1 ≥ 1)	NR
	0,62 (8,1 vs. 5,6 m) $< 0,0001$ (PD-L1 ≥ 10)	0,68 (7,7 vs. 6,1 m) $< 0,0001$ (CPS ≥ 5)
SG		
HR	0,73	0,8
Mediana	13 vs. 11,4 m	13,8 vs. 11,6 m
p	$< 0,0001$ (PD-L1 ≥ 1)	$< 0,0002$
	0,65 (15,7 vs. 11,8 m) $< 0,0001$ (PD-L1 ≥ 10)	0,71 (14,4 vs. 11,1) $< 0,0001$ (CPS ≥ 5)
ESMO-MCBS	4 (CPS ≥ 10) 3 (CPS ≥ 1) 1 todos	4 (CPS ≥ 5) 3 (CPS ≥ 1) 2 (todos)

Abreviaturas: Adenoca: adenocarcinoma. ESMO-MCBS: magnitud beneficio según la escala de la ESMO. ICI: inmunoterapia. HR: hazard ratio. m: meses. NR: no reportado. QT: quimioterapia. ORR: tasa de respuestas objetivas. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. UGE: unión gastroesofágica.

El ensayo internacional fase III KN-062 concluyó que pembrolizumab podría ser igual de activo y menos tóxico que la quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer gástrico o de UGE avanzado HER2-negativo PD-L1+ (CPS ≥ 1) (144). Este estudio también sugiere que el beneficio de pembrolizumab en monoterapia podría ser mayor en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 10 . Sin embargo, el ensayo no demostró un beneficio significativo con la adición de pembrolizumab a la quimioterapia vs. quimioterapia sola lo que pudo verse influido por la complejidad metodológica su diseño estadístico jerárquico

El estudio fase III JAVELIN Gastric 100 no demostró un incremento de la SG con avelumab de mantenimiento frente a quimioterapia continuada en población general ni en aquella PD-L1+ (145). Los pacientes sin progresión tras doce semanas de quimioterapia de primera línea con oxaliplatino y fluoropirimidina fueron asignados aleatoriamente 1:1 a avelumab 10 mg/kg cada dos semanas o a la continuación con quimioterapia. La SG fue de 10,4 meses frente a 10,9 meses y la tasa de SG a 24 meses fue del 22,1% frente al 15,5% (HR 0,91; IC del 95%: 0,74 a 1,11; $p = 0,18$) con avelumab frente a quimioterapia, respectivamente. En PD-L1 ≥ 1 ($n = 137$), la SG fue de 14,9 meses con avelumab frente a 11,6 meses con quimioterapia (HR 0,72; IC del 95%: 0,49-1,05). El estudio fase II PLATFORM testó el tratamiento de mantenimiento con durvalumab tras quimioterapia y tampoco encontró diferencias en SLP (objetivo principal) que fue de 3,2 vs. 4,7 meses (HR: 0,79; IC del 95%: 0,59-1,06, $p = 0,122$) ni en SG ni en función de CPS, para placebo vs. durvalumab, respectivamente (146).

En conclusión, la inmunoterapia (nivolumab/pembrolizumab) asociada a quimioterapia ha demostrado actividad en primera línea de aGEC, aunque el beneficio parece incrementarse con la expresión de PD-L1, sin conocerse el punto de corte, y qué plataforma es preferible para su determinación (142,143). En IMS la inmunoterapia sin quimioterapia podría ser la alternativa más eficiente (144).

1.9.2.3 Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico HER2+

Trastuzumab es el único fármaco antidiaria con actividad confirmada en primera línea de cáncer gástrico con sobreexpresión de HER2 (IHQ de tres cruces [3+] o de dos con FISH+). Los datos de eficacia de trastuzumab provienen del estudio más relevante hasta la fecha en lo referente a terapias dirigidas en cáncer gástrico avanzado, el estudio fase III ToGA, en el que se incluyeron 3.807 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE no previamente tratados (51). Un 22,1%, 594 pacientes que presentaban cánceres HER2+ fueron aleatorizados a recibir tratamiento con seis ciclos de cisplatino y 5-FU o capecitabina, o el mismo esquema de quimioterapia y trastuzumab, este último mantenido hasta la progresión de la enfermedad. Se objetivó un incremento estadísticamente significativo a favor del esquema con trastuzumab en ORR (47 vs. 35%; HR: 0,71; p = 0,0002), SLP (6,7 vs. 5,5 meses; HR 0,71; p = 0,0002) y SG 13,8 vs. 11,1 meses, HR: 0,74; IC del 95%: 0,60-0,91; p = 0,0046). En un análisis exploratorio preplaneado, el beneficio en SG con trastuzumab se incrementó especialmente en los pacientes con tumores con IHC 3+ o IHC 2+ y FISH+ (n = 446), 16 vs. 11,8 meses; HR: 0,65; IC del 95%: 0,51-0,83 (23). El perfil de eventos adversos fue similar en ambos brazos de tratamiento, sin objetivarse diferencias en la tasa de toxicidad grados 3-4 (68% vs. 68%) ni en los eventos adversos cardíacos (6% vs. 6%).

Varios estudios fase II han analizado la actividad de trastuzumab asociado con oxaliplatino y fluoropirimidina, mostrando resultados comparables a los del ensayo fase III ToGA con cisplatino. En un estudio asiático con 55 pacientes, la asociación de XELOX (capecitabina y oxaliplatino) con trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2+ mostró una SLP y una SG de 9,8 meses (IC del 95%: 7,0-12,6) y 21,0 meses (IC del 95%: 6,4- 35,7), respectivamente (147). El estudio español HerXo, promovido por la Fundación para el Progreso de la Oncología en Cantabria (FUPOCAN), confirmó una actividad de trastuzumab asociado con esquema de quimioterapia basado en oxaliplatino, XELOX, similar a la del TOGA con cisplatino con una SLP de 7,1 (IC del 95%: 5,5-8,7) y SG de 13,8 meses (IC del 95%: 10,1-17,4) (148).

El ensayo internacional fase III KN-811 comparó quimioterapia -trastuzumab con el mismo esquema junto con pembrolizumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2+ estadio IV (149). La ORR fue del 73% con pembrolizumab vs. 60% en la rama estándar con una tasa de control de la enfermedad de 92% y 87%, respectivamente. Tras un seguimiento de 38.4 meses, la SLP fue de 10 vs 8.1 meses (HR: 0,73; 0,61-0,87) a favor del brazo con pembrolizumab y de 10,9 vs. 7,3 meses (HR: 0,71; 0,59-0,86) en población con PD-L1 ≥ 1 . La SG fue de 20 vs 16,8 (HR: 0,84; 0,7-1,01) para pembrolizumab vs placebo y de 20 vs. 15.7 (HR: 0,81; 0,67-0,98) en población con PD-L1 ≥ 1 .

Respecto a otros agentes anti-HER2, el estudio fase III TRIO-013/LOGIC mostró beneficio en SLP, pero no en el objetivo primario, SG, en pacientes HER2+ tratados en primera línea con lapatinib y XELOX (150). En el estudio fase III JACOB, cuyos resultados se presentaron en ESMO 2017, la adición de pertuzumab a quimioterapia y trastuzumab falló en demostrar beneficios en SG en primera línea de tratamiento. La SG para el brazo con pertuzumab vs. placebo fue de 17,5 vs. 14,2 meses (HR: 0,84; IC del 95%: 0,71-1,00; p = 0,0565) (122).

Como conclusión, trastuzumab y pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina constituye el estándar de tratamiento en primera línea para pacientes con cáncer gástrico o de la UGE avanzado HER2+ con mayor actividad en cánceres con PD-L1 ≥ 1 . En estos cánceres estamos pendientes de los resultados de los ensayos fase III con trastuzumab-deruxtecan, dado que otros agentes anti-HER2+ no han confirmado actividad ni en primera ni en segunda línea, y tampoco existe evidencia de beneficio manteniendo trastuzumab más allá de la progresión (85,122).

1.9.2.4 Terapia dirigida distinta a antiHER2

Para pacientes sin sobreexpresión de ErbB2 se han ensayado combinaciones de quimioterapia con agentes biológicos con resultados favorables tan solo con zolbetuximab, inhibidor de la claudina 18.2 (CLDN18.2), en ensayos fase III mientras que con bemarituzumab (inhibidor de FGFR2) el ensayo publicado es un estudio de fase II y está en marcha el estudio fase III FORTITUDE-101 (151,152) (153).

En el estudio internacional GLOW se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico y de UGE avanzado, con una expresión de CLDN18.2 de moderada a fuerte en $\geq 75\%$ de las células tumorales (151). Se confirmó un beneficio clínico con CAPOX y zolbetuximab frente a CAPOX. La SLP, objetivo primario, fue de 8,21 vs. 6,80 meses (HR 0,69; IC del 95%: 0,54-0,87; p 0,0007) y la SG de 14,39 vs. 12,16 meses (HR: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96; p 0,118) para quimioterapia y zolbetuximab vs. quimioterapia, respectivamente. La adicción de zolbetuximab a quimioterapia incrementó la emesis que llegó a ser grado 3-4 en el 9% frente al 2% con solo quimioterapia.

En el estudio internacional SPOTLIGHT se incluyeron también pacientes con adenocarcinoma gástrico y de UGE avanzado y una expresión de CLDN18.2 de moderada a fuerte en $\geq 75\%$ de las células tumorales (152). Se confirmó un beneficio clínico con la adicción de zolbetuximab a mFOLFOX6. La SLP, objetivo primario, fue de 10,61 vs. 8,67 meses (HR: 0,75; IC del 95%: 0,59-0,94; p 0,0066) y la SG de 18,23 vs. 15,54 meses (HR: 0,75; IC del 95%: 0,6-0,94; p 0,0053) para quimioterapia y zolbetuximab vs. quimioterapia, respectivamente. La adicción de zolbetuximab a quimioterapia incrementó la emesis que llegó a ser grado 3-4 en el 16% frente al 6% con solo quimioterapia. En ambos estudios la ORR fue muy similar en el grupo con y sin zolbetuximab. Por su parte, la expresión de claudina 18.2 parece ser similar en todos los grupos moleculares y no tiene un papel pronóstico ni predictivo de respuesta a la quimioterapia. El estudio fase II ILUSTRO, en marcha, evalúa la adicción de inmunoterapia a quimioterapia y zolbetuximab en cánceres con PD-L1+. Por su parte, la emesis parece que podría reducirse incrementando el tiempo de infusión de zolbetuximab.

Los resultados del ensayo FIGHT con bemarizumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2- y FGFR2b+ (sobreexpresión que puede ser determinada por IHC) se presentaron en ESMO 2020 y se actualizaron en ASCO 2021 (153). Se confirmó un incremento de la SG que fue de 19,2 meses para FOLFOX6 y bemarituzumab vs. 13,2 meses FOLFOX6 (HR: 0,6; IC del 95%: 0,38-0,94). Los pacientes que mayor beneficio obtienen son aquellos con tinción en $\geq 10\%$ de las células tumorales, SG de 25,4 meses vs. 11,1 meses (HR: 0,41, IC del 95%: 0,23-0,74).

El resto de los estudios fases II-III con datos ya presentados no han logrado demostrar la superioridad de la adición de los distintos agentes biológicos a la quimioterapia:

- **Antiangiogénicos:** bevacizumab (estudio AVAGAST) (154); ramucirumab, aprobado en segunda línea, negativo el estudio en primera línea (NCT01246960) (155).
- **Anti-EGFR:** cetuximab (estudio EXPAND) o panitumumab (estudio REAL3) (156) (157).
- **Anti-MET:** rilotumumab (estudio RILO-MET) u onartuzumab (estudio MET- Gastric) (158) (159).
- **Inhibidor de las metaloproteasas estromales (MMP9): andecaliximab** (estudio GAMMA-1 (160). Es interesante comentar que, en el análisis de subgrupos, los pacientes >65 años se beneficiaron de la combinación. La hipótesis más plausible para este hallazgo es que con la edad, y en el contexto de enfermedades crónicas (artritis reumatoide, fibrilación auricular y apnea del sueño), aumentan los niveles de MMP9, por lo que es posible que este inhibidor sea activo en este grupo de edad.

1.9.2.5 Segunda línea de tratamiento

En pacientes con adecuado estado general y funcional, la segunda línea de tratamiento ha demostrado en varios estudios fase III que incrementó la SG y calidad de vida en comparación con el mejor tratamiento de soporte. Las principales opciones de tratamiento citotóxico incluyen paclitaxel, docetaxel e irinotecán, en función de los fármacos empleados en líneas previas (tabla 11) (85,122). En pacientes con un intervalo libre de progresión >3-4 meses tras la primera línea, se puede plantear retratamiento con el mismo esquema basado en platino y fluoropirimidinas utilizado previamente si la toxicidad residual, fundamentalmente la neuropatía, lo permite(85). El estudio fase III asiático WJOG 4007 no encontró diferencias en RR, SLP ni en SG tras progresión a platino

y fluoropirimidina entre paclitaxel e irinotecán y otro estudio fase III coreano tampoco las encontró entre docetaxel e irinotecán en segunda línea (tabla 11) (161,162). El estudio multicéntrico fase III inglés COUGAR-02 confirmó el beneficio de docetaxel comparado con placebo (tabla 11) (163). En este estudio en población occidental, la SG se sitúa en 5,2 meses con quimioterapia frente a los 3,6 meses en el grupo tratado con placebo (HR 0,67, IC 95%: 0,49-0,92; p=0,01).

Ramucirumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGFR2, ha demostrado actividad en dos ensayos clínicos fase III (tabla 11) (164,165). En el estudio REGARD, ramucirumab incrementó la SG respecto a placebo (5,2 vs. 3,8 meses; HR: 0,78; IC del 95%: 0,60-0,998; p = 0,047) (164). La incidencia de hipertensión arterial fue superior con ramucirumab que con placebo (16% vs. 8%), sin objetivarse diferencias entre los dos brazos en el resto de los eventos adversos, lo que lo convierte en una buena alternativa para pacientes frágiles tratables.

En el estudio RAINBOW, paclitaxel y ramucirumab comparado con paclitaxel mostró un beneficio significativo en ORR (28% vs. 16%; p = 0,0001); SLP (4,4 vs. 2,86 meses; p <0,0001) y SG (9,63 vs. 7,36 meses, HR: 0,807; IC del 95%: 0,68-0,96; p = 0,017) (165). La incidencia de neutropenia (41% vs. 19%), hipertensión (14% vs. 2%) y astenia (12% vs. 5%) grado ≥ 3 fue superior con el tratamiento combinado, sin observarse diferencias en el resto de las toxicidades. Con inmunoterapia, el estudio fase III KN-061, que comparaba pembrolizumab con paclitaxel, no cumplió su objetivo, pero los hallazgos deben ser tenidos en cuenta en futuros ensayos clínicos, como son la superioridad de la inmunoterapia en pacientes con ECOG 0 (análisis planificado) y una tendencia (análisis exploratorios no planificados) a una mayor SG en aquellos pacientes con un CPS ≥ 10 y con IMS (tabla 11) (166). En la actualidad, paclitaxel y ramucirumab se considera el esquema de tratamiento estándar en segunda línea en pacientes con buen estado general y reserva funcional (165).

Tabla 11. Ensayos clínicos fase III en segunda línea de tratamiento.

Tratamiento segunda línea	Paclitaxel+ramucirumab o placebo	Ramucirumab vs. placebo	Pembrolizumab vs. paclitaxel	
Estudio fase III	RAINBOW	REGARD	Keynote 061	
Pacientes	665	355	592	
País	Mundial	Mundial	Mundial	
Esquema	P: 80mg/m ² d 1, 8, 15 R: 8 mg/kg d 1, 15 c 4 sem	8 mg/kg c 2 sem	Pem: 200 mg c 3 sem	P: 80mg/m ² d 1, 8, 15 c 4 sem
RR	28%	3,4%	16%	14%
SLP (meses)	4,4 vs. 2,8	2,1 vs. 1,3	1,5	4,1
SG (meses)	9,6 vs. 7,3	5,2 vs. 3,8	9,1	8,3
Tratamiento segunda línea	Paclitaxel vs. irinotecán	Docetaxel vs. irinotecán vs. placebo		Docetaxel vs. placebo
Estudio fase III	WJOG 4007	Fase III coreano		COUGAR02
Pacientes	223	202		168
País	Japón	Corea		Inglaterra
Esquema	P: 80 mg/m ² d 1, 8, 15 c 4 sem I: 150 mg/m ² d 1, 15 c 4 sem	D: 60 mg/m ² c3 sem	I: 150 mg/m ² c 2 sem	75 mg/m ² c 3 sem
RR	20,9%	13,6%	10%	17%
SLP (meses)	3,6	2,3	-	-
SG (meses)	9,5	8,4	5,2	6,5
				3,6 vs. NR
				5,2 vs. 3,6

Abreviaturas: c: cada. sem: semanas. d: día. D: docetaxel. I: irinotecan. NR: no reportado. P: paclitaxel. R: ramucirumab. RR: tasa de respuestas. SLE: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

En segunda línea de tratamiento las terapias frente a HER2 ensayadas no han demostrado beneficio en los cánceres HER2+ en estudios fase III mientras que un ensayo asiático y otro occidental de fase II con trastuzumab-deruxtecan han obtenido resultados favorables (167,168). En el estudio fase III TyTAN con lapatinib en segunda línea no hubo diferencias en SG ni en SLP con la adición del agente anti-HER2 a la quimioterapia. La SG para lapatinib y paclitaxel vs. paclitaxel fue de 11 vs. 8,9 meses ($p = 0,1044$), y la SLP, de 5,4 vs. 4,4 meses, respectivamente. La ORR fue mayor para lapatinib y paclitaxel vs. paclitaxel (*odds ratio*: 3,85; $p = 0,001$)(169). Tampoco trastuzumab emtansina, TDM-1, mostró beneficio en segunda línea, estudio fases II/III GASTBY (170).

Trastuzumab-deruxtecan es un conjugado de anticuerpo-fármaco y está compuesto por un anticuerpo anti-HER2 unido a un inhibidor citotóxico de la topoisomerasa I (167,168). Un análisis primario del ensayo de fase II occidental DESTINY-Gastric 02 confirmó una ORR 38% (167). El ensayo fase II asiático DESTINY-Gastric01 comparó trastuzumab-deruxtecan con quimioterapia estándar tras progresión a platino, fluoropirimidina y trastuzumab, y confirmó una ORR del 51,3% vs. 14,3% ($p < 0,0001$) y una SG de 12,5 vs. 8,9 meses (HR: 0,60; IC del 95%: 0,42-0,86) en datos actualizados en ASCO 2021 respecto a la publicación de NEJM en 2020 (168). La toxicidad $\geq G3$ fue mayor en la rama de trastuzumab-deruxtecan (85,6% vs. 56,5%) con un 12,8% de enfermedad pulmonar intersticial, toxicidad que requiere una monitorización estrecha.

En una serie de 2.311 pacientes del registro español AGAMENON-SEOM los esquemas más usados en segunda línea fueron mono quimioterapia (56,9%), poliquimioterapia (15,0%), ramucirumab y quimioterapia (12,6%), reintroducción de platino (8,3%), trastuzumab + quimioterapia (6,1%) y ramucirumab (1,1%). La SLP y SG fue de 2,6 y 5,1 meses con mono quimioterapia; 3,4 y 6,3 meses con poliquimioterapia; 4,1 y 6,5 meses con ramucirumab y quimioterapia, y 4, 2 y 6,7 con la reintroducción de platino (171).

El estudio K-Umbrella Gastric Cancer, un ensayo coreano fase III, evaluó la efectividad de un tratamiento personalizado basado en cribado molecular frente al tratamiento estándar en 722 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2-negativo en segunda línea, después del tratamiento con platino y fluoropirimidina (172). Se examinaron varios biomarcadores (HER2, EGFR, c-MET, PTEN, VEB, PDL-1 [22C3], hMLH1/PMS2) mediante inmunohistoquímica y/o ISH. El brazo experimental combinó paclitaxel con afatinib para EGFR 2+/3+, inhibidor de PIK3D β para la pérdida de PTEN, nivolumab para dMMR/MSI-H o expresión de PD-L1/VEB, y ramucirumab si no se encontraba ninguna alteración. Tras 35 meses de seguimiento, no hubo mejoría en la SLP, con 4,1 meses en el grupo control y 3,7 meses en el experimental. Se observó una tendencia a mejorar la SG únicamente con inmunoterapia, siendo 10,6 frente a 8,87 meses en el tratamiento experimental versus el estándar. Los resultados indican que el beneficio de los tratamientos biológicos seleccionados por biomarcadores no está demostrado, quedando pendientes los resultados del estudio K-Umbrella GC-2 que incluye una gama más amplia de biomarcadores identificados por NGS.

1.9.2.6 Tercera línea de tratamiento

La agresividad del cáncer gástrico hace que pocos pacientes lleguen a una tercera línea con adecuado estado general y funcional (<30%) y, por tanto, que pocos sujetos sean candidatos a un tratamiento oncológico activo en este contexto. Los fármacos que han demostrado actividad en estudios fase III en tercera y sucesivas líneas son: TAS102 (estudio TAGS) (173) o nivolumab (estudio ATTRACTION-2) (174) (tabla 12).

En el estudio internacional TAGS la SG fue de 5,7 meses (IC del 95%: 4,8-6,2) en el grupo de trifluridina/tipiracilo (TAS102) y de 3,6 meses (3,1-4,1) en el grupo placebo (HR: 0,69, $p = 0,00058$) (131). Los eventos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en un 80% de pacientes tratados con quimioterapia y en el 58% en el grupo placebo. Los más frecuentes con trifluridina/tipiracilo fueron neutropenia (34%) y anemia (19%). En el estudio asiático ATTRACTION-2 se comparó nivolumab 3 mg/kg iv cada dos semanas vs. placebo (132). La SLP fue 1,61 vs. 1,45 meses, HR: 0,60 (IC del 95%: 0,49-0,75, $p < 0,0001$) y la SG 5,3 vs. 4,1 meses, HR: 0,62 (IC del 95%: 0,50- 0,76, $p < 0,0001$), respectivamente. La ORR con nivolumab fue 11%, con un beneficio clínico del 40% y el porcentaje de pacientes libres de progresión y vivos a seis meses del 20,2% y 46,1%, respectivamente. El beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1 con una SG para nivolumab vs. placebo en PD-L1 <1% de 6,1 vs. 4,2 meses y en PD-L1 $\geq 1\%$ de 5,2 vs. 3,8 meses, respectivamente. La toxicidad grados 3-4 relacionada con el tratamiento fue del 10%, con un 5% de estas de naturaleza inmune. En la actualidad, la inmunoterapia se ha posicionado en primera línea y su actividad en líneas sucesivas tras progresión a esquemas con inhibidores de PD-L1 se desconoce (140–142).

A pesar de que el estudio fase II con rivoceranib (apatinib) había mostrado unos resultados positivos en población asiática, estos no se confirmaron en el estudio fase III, internacional ANGEL, presentado en ESMO 2019 (175). No hubo diferencia entre rivoceranib y placebo en SG (5,78 vs. 5,13 meses; HR: 0,93; IC del 95%: 0,74-1,15; $p = 0,4850$). En cambio, rivoceranib mostró beneficio en SLP (2,83 vs. 1,77 meses; HR: 0,57; IC del 95%: 0,46-0,79; $p < 0,0001$), en RR (6,87% vs. 0%; $p = 0,0020$) y en control de la enfermedad (42,37% vs. 13,08%; $p < 0,0001$) en pacientes con lesiones medibles.

Además, en los pacientes tratados en ≥ 4 .ª línea, rivocecanib incrementó la SG y la SLP vs. placebo; SG, 6,43 vs. 4,73 meses; HR: 0,65; IC del 95%: 0,46-0,92; $p = 0,0195$ y SLP, 3,52 vs. 1,71 meses; HR: 0,38; IC del 95%: 0,27-0,53; $p < 0,0001$. El tratamiento fue bien tolerado. Si bien la OS no mejoró significativamente en la población general, la mayoría de los demás criterios de eficacia, incluida la OS en ≥ 4 .ª línea, sí se incrementaron, sugiriendo que rivocecanib tiene algún beneficio y es bien tolerado en pacientes con cáncer gástrico previamente tratados.

Regorafenib y pembrolizumab cuentan con estudios fase II positivos en pacientes refractarios, ensayos INTEGRATE y KN059, respectivamente. Pembrolizumab y nivolumab han confirmado su actividad en primera línea combinados con quimioterapia. El empleo de regorafenib en líneas sucesivas, dado su limitado beneficio asociado con una elevada toxicidad, debería limitarse al contexto de un ensayo clínico(85).

Finalmente, irinotecan podría ser una alternativa en líneas sucesivas sin que la adicción de ramucirumab haya mostrado beneficio en 3ª línea (estudio fase III RINDBERG).

Tabla 12. Ensayos clínicos fase III con quimioterapia, terapias dirigidas o inmunoterapia en tercera y sucesivas líneas.

3º y sucesivas líneas/ Estudio fase III	TOTAS TAS 102 vs placebo	ATTRACTION2 Nivolumab vs placebo	ANGEL Rivocecanib vs placebo
Pacientes	507	493	460
País	Internacional	Asia	Internacional
Esquema	35 mg/m ² !12h d1-5 y 8-12 cada 4 semanas vo	3 mg/kg cada 2 semanas iv	850mg/d vo
SLP (meses)	2,0 vs 1,8	1,61 vs 1,45	2,8 vs 1,8
HR	0,57	0,60	0,57
Valor p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
SG (meses)	5,7 vs 3,6	5,3 vs 4,1	5,8 vs 5,1
HR	0,69	0,62	0,93
Valor p	<0,0001	<0,0001	0,48

2.

Justificación

2. JUSTIFICACIÓN

El aGEC representa un desafío clínico significativo dado que es la tercera causa principal de muerte por cáncer a nivel mundial (176). A pesar de que la quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina mejora tanto la SG como la calidad de vida en comparación con el mejor cuidado de apoyo (BSC), su beneficio es limitado, especialmente en la primera línea de tratamiento (177), (178). Esto es evidente en la alta tasa de progresión de la enfermedad y en la SLP relativamente corta.

En el contexto de **neoplasias HER2+**, la terapia combinada de trastuzumab con platino-fluoropirimidina es el estándar de atención (179). El beneficio de la terapia de primera línea es limitado; con un 25-30% de pacientes con progresión de la enfermedad en su primera evaluación de respuesta (180) y una mediana de SLP de 4 a 7 meses (177). Además, aproximadamente la mitad de los pacientes son elegibles para recibir tratamientos de segunda línea (2L) la progresión (181,182).

Diversos fármacos, incluyendo irinotecan, paclitaxel y docetaxel, han mostrado **actividad limitada en etapa avanzada** (183,184). Ensayos recientes han puesto de relieve el papel de ramucirumab, solo o en combinación con paclitaxel, mejorando la SG y la calidad de vida (185), (186). Ambos estudios con ramucirumab han sido respaldados por análisis de calidad de vida, así como por datos del mundo real (187–189). Esto ha posicionado a ramucirumab como la estrategia recomendada de segunda línea, en combinación con paclitaxel o en monoterapia, en pacientes no candidatos a recibir quimioterapia (190).

A pesar de estos avances, la información sobre la evolución del uso y la eficacia de las diferentes opciones de **tratamiento de segunda línea en la práctica clínica** es limitada (191,192). Además, hay un interés creciente en pembrolizumab para subgrupos específicos, así como en la reintroducción de dobletes de platino-fluoropirimidina cuando el intervalo libre de tratamiento supera los tres meses (166,171,193,194). Del mismo modo, existen opciones de tratamiento con eficacia probada en el escenario de tercera línea donde

también existe la alternativa de usar agentes no utilizados en líneas anteriores como irinotecán (182,195,196).

Sin embargo, la eficacia de subsiguientes líneas de tratamiento y continuar con terapia anti-HER2 tras la progresión, a pesar de ser beneficiosa en el cáncer de mama metastásico, sigue siendo incierta en el aGEC HER2+ (197,198). Este vacío de conocimiento destaca la necesidad de investigar más a fondo las terapias dirigidas a HER2 en la segunda línea de tratamiento para el aGEC HER2+.

Los ensayos TyTAN y GATSBY no han mostrado beneficios significativos en la supervivencia con el uso de **lapatinib y ado-trastuzumab** respectivamente (197,198). Sin embargo, en pacientes con cáncer de mama metastásico, varios ensayos han mostrado beneficios de continuar con trastuzumab más allá de la progresión (199,200). No obstante, un pequeño estudio retrospectivo sugiere que la continuación de trastuzumab puede ser beneficiosa, un hallazgo que está pendiente de confirmación en ensayos de fase 3 más amplios (201).

Así mismo, los datos de actividad de **trastuzumab deruxtecan** basados en un ensayo de fase 2 están a la espera de confirmación en el estudio en curso de fase 3 (DESTINY-gastric04). Hasta la fecha, no ha habido estudios que comparen terapias dirigidas a HER2 con el tratamiento estándar actual de segunda línea, ramucirumab y quimioterapia, en aGEC HER2+.

La escasa representación de pacientes con tumores HER2+, 5,8% (n=39), en el ensayo de fase 3 RAINBOW en el que se evaluó la **actividad de ramucirumab y paclitaxel** y la falta de comparaciones directas entre terapias dirigidas a HER2 y el tratamiento estándar de segunda línea subrayan la importancia de este trabajo que se ha llevado a cabo como tesis.

En base a todo lo anteriormente expuesto, el objetivo de la tesis que se defiende es evaluar la **actividad de diferentes regímenes terapéuticos en aGEC HER2+ en segunda línea** y su comparación entre sí y con la efectividad en cánceres HER2-negativos basado en datos de un registro nacional de práctica clínica. Además, se estudian factores pronóstico en el contexto de la segunda línea.

3.

Objetivos

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal es efectuar una evaluación comparativa de la efectividad, analizando la supervivencia de los pacientes con aGEC a los que se administró dos modalidades de tratamiento de segunda línea, ramucirumab-paclitaxel frente a quimioterapia convencional, categorizados según el estado HER2.

Objetivos secundarios

1. Realizar un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes con aGEC categorizados según el estado HER2, previas al inicio de tratamiento sistémico de primera línea.
2. Realizar un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes con aGEC categorizados según el estado HER2, previas al inicio de tratamiento sistémico de segunda línea.
3. Analizar y comparar la toxicidad de paclitaxel-ramucirumab y los esquemas de tratamiento con quimioterapia convencional utilizando la escala de toxicidad CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).
4. Desarrollar un modelo pronóstico para pacientes con aGEC antes del inicio del tratamiento de segunda línea, que permita clasificarlos en función de su SLP y SG.

4.

Hipótesis

4. HIPÓTESIS

Se anticipa que la **combinación de paclitaxel y ramucirumab**, en comparación con la quimioterapia convencional, mostrará una superioridad tanto en SLP como en SG cuando se emplea como tratamiento de segunda línea para el aGEC. Además, se espera que esta superioridad sea independiente del estado de HER2.

Se prevé hallar similitudes en las **características basales** y en los esquemas de tratamiento de primera y segunda línea entre pacientes con aGEC HER2 positivos y negativos. Sin embargo, se anticipan diferencias en la localización del cáncer primario y en el uso de trastuzumab durante el tratamiento de primera línea en los casos de cánceres HER2 positivos.

Se anticipa que los **factores pronósticos** para pacientes con aGEC al inicio del tratamiento de segunda línea serán similares a aquellos identificados en la primera línea de tratamiento. Se espera que estos factores incluyan, entre otros, el estado general del paciente, la carga tumoral, la histología, y ciertos parámetros de laboratorio.

5.

Material y Métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

AGAMENON-SEOM, impulsado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), es un registro de cáncer de relevancia nacional que representa un esfuerzo colaborativo significativo en el ámbito de la oncología en España. Este proyecto está promovido por el grupo de evaluación de resultados y práctica clínica de la SEOM.

El registro abarca pacientes reclutados de manera consecutiva, incluyendo carcinoma escamoso y adenocarcinoma esofágico, así como adenocarcinoma de la UGE y gástrico de cualquier estadio y desde 2008.

El período de reclutamiento para este trabajo abarca desde el año 2016, año de la aprobación del esquema estándar en la actualidad en segunda línea, ramucirumab y paclitaxel hasta 2021, ofreciendo un espectro temporal que refleja las tendencias y cambios en el abordaje del cáncer esofagogástrico durante este período.

En este proyecto han participado activamente oncólogos médicos de 34 centros distribuidos por todo el territorio español. Este abanico de centros participantes asegura una recopilación de datos representativa a nivel nacional, cubriendo todas las Comunidades Autónomas excepto Extremadura. La contribución de cada centro ha sido crucial, proporcionando información detallada sobre las variables clínicas de cada paciente. El listado exhaustivo de los centros que han colaborado en este esfuerzo se encuentra detallado en la Tabla 13 del estudio.

El período de observación es hasta la fecha de último seguimiento registrado. Esta fecha corresponde al momento del deceso del paciente, si este ha ocurrido. En situaciones donde no se haya producido el fallecimiento, el seguimiento tiene una duración mínima de 3 meses.

La recopilación de información se realiza de forma retrospectiva, extrayendo datos de los registros médicos de los pacientes. Esto incluye detalles contenidos en la historia clínica, así como los resultados de exploraciones y pruebas complementarias disponibles en cada centro participante.

Tabla 13. Listado de Hospitales participantes.

N.º	Comunidad Autónoma	Hospital
1	Murcia	Hospital Morales Meseguer de Murcia
2	Murcia	Hospital Virgen de la Arrixaca
3	Valencia	Hospital Universitario de Elche
4	Madrid	Hospital Universitario Clínico San Carlos
5	Madrid	Hospital Universitario La Paz de Madrid
6	Madrid	Hospital Universitario Doce Octubre de Madrid
7	Madrid	Hospital Universitario Gregorio Marañón
8	Madrid	Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid
9	Madrid	Hospital Universitario Fundación Alcorcón
10	Castilla La Mancha	Hospital General Universitario de Ciudad Real
11	Castilla León	Hospital General Universitario de Salamanca
12	Cataluña	Hospital Universitario El Mar de Barcelona
13	Cataluña	Hospital Universitario Valle Hebrón de Barcelona
14	Cataluña	Hospital Universitario Clinic de Barcelona
15	Cataluña	Hospital Universitario San Pau de Barcelona
16	Cataluña	Hospital Universitario Parc Tauli de Sabadell
17	Cataluña	Instituto Catalan de Oncología (ICO) de Hospitalet de Llobregat
18	País Vasco	Hospital Universitario Galdakao-Usansolo
19	País Vasco	Hospital Universitario Donostia
20	Andalucía	Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
21	Andalucía	Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
22	Andalucía	Hospital Universitario Virgen de la Macarena
23	Canarias	Hospital Universitario de Canarias de Tenerife
24	Canarias	Hospital Universitario Insular de Gran Canaria de Las Palmas
25	Canarias3	Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Tenerife
26	Cantabria	Hospital Universitario Valdecilla de Santander
27	Aragón	Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza
28	Navarra	Complejo Hospitalario de Navarra de Pamplona
29	Baleares	Hospital Universitario Son Espases de Mallorca
30	Galicia	Complejo Hospitalario de Orense
31	Galicia	Hospital Universitario de A Coruña
32	La Rioja	Complejo Hospitalario San Millán, Logroño
33	Asturias	Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

5.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población seleccionada para este estudio incluye pacientes con adenocarcinoma de esófago distal, UGE y estómago metastásico confirmado histológicamente, que hayan recibido al menos un ciclo de poliquimioterapia en primera línea y hayan iniciado segunda línea.

A continuación, se enumeran los criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión

- Paciente adulto (≥ 18 años), diagnosticado de adenocarcinoma de esófago distal, UGE y estómago metastásico.
- El cáncer podría ser de cualquier subtipo histológico incluyendo aquellos casos con sobreexpresión de HER2.
- El paciente debe haber recibido al menos un ciclo de poliquimioterapia en primera línea de tratamiento y haberse seguido hasta progresión o fallecimiento.
- El paciente debe haberse tratado con un esquema de quimioterapia basado en la combinación de un fármaco de la familia de los platinos (cisplatino u oxaliplatino) y un fármaco de la familia de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina) a los que se pudo añadir un tercer quimioterápico, docetaxel o epirrubicina según práctica clínica del centro.
- Los cánceres HER2+ debían haberse tratado en primera línea con trastuzumab asociado con el esquema de quimioterapia elegido en el centro.
- El paciente debe haber recibido una segunda línea con quimioterapia, ramucirumab, ambos o una combinación de quimioterapia y trastuzumab según la práctica clínica del centro.
- El seguimiento debe ser de al menos 3 meses con información clínica, respuesta tumoral objetiva en técnica de imagen, tomografía computerizada, y analítica disponible en el centro durante dicho período. Se excluyen los pacientes con muerte precoz por cualquier causa que sí son incluíbles en el estudio.

Criterios de exclusión

- Paciente incluido en un ensayo clínico en primera o segunda línea.
- Pacientes de los cuales no se pueda obtener la información necesaria para completar la base de datos. Se excluyen los casos en los que, por cualquier motivo, no se disponga de la información necesaria para rellenar de manera adecuada la base de datos del estudio. Esto incluye situaciones donde la documentación clínica es incompleta, inaccesible, o no se dispone de detalles esenciales sobre el tratamiento o la evolución clínica del paciente.
- Pacientes cuyo seguimiento durante la segunda línea haya finalizado antes de 3 meses desde el primer ciclo de tratamiento sistémico, por motivos distintos al fallecimiento. Con esto se busca asegurar que se incluyan en el estudio solo aquellos pacientes con un seguimiento mínimo que permita evaluar de manera efectiva la respuesta al tratamiento.
- Pacientes que estando vivos en el momento del estudio no otorguen su consentimiento para participar en el estudio o ejerzan su derecho de rectificación y revocación. Este criterio es básico para proteger el respeto a la autonomía del paciente y porque el cumplimiento de los requisitos éticos es fundamental en la investigación clínica. El comité de ética de investigación de referencia ha eximido la necesidad de obtener el consentimiento informado por escrito por considerar el estudio un registro poblacional (ver apartado aspectos éticos, subapartado hoja de información y formulario de consentimiento).
- Pacientes tratados con monoquimioterapia en primera línea o con esquemas de quimioterapia en primera y segunda no acordes a los criterios de inclusión. Este criterio busca mantener una homogeneidad en los tratamientos evaluados y asegurar que los resultados del estudio sean aplicables a la población de interés definida por los criterios de inclusión.

5.3 TRATAMIENTO

El esquema de tratamiento sistémico con quimioterapia asociada o no con anticuerpo monoclonal, trastuzumab (primera línea) o ramucirumab (segunda línea), la intensidad de dosis y el número de ciclos los eligió el oncólogo médico que atendió al paciente en consulta.

Los **esquemas de quimioterapia administrados en primera línea** fueron:

1. Esquemas basados en 5-FU y oxaliplatino:

- **FLO** (5-FU perfusión continua, leucovorin, oxaliplatino): Oxaliplatino 85 mg/m² día 1, Leucovorin 200 mg/m² día 1, 5-FU 2600 mg/m² en perfusión continua durante 46 horas cada 2 semanas.
- **FOLFOX6** (5-FU bolo, 5-FU perfusión continua, leucovorin, oxaliplatino): Oxaliplatino 85 mg/m² día 1, Leucovorin 400 mg/m² día 1, 5-FU en bolo 400 mg/m² día 1, 5-FU 2400 mg/m² en perfusión continua durante 46 horas cada 2 semanas.
- **FUOX modificado** (5-FU perfusión continua, oxaliplatino): Oxaliplatino 85 mg/m² día 1, 5-FU 3000 mg/m² en perfusión continua durante 48 horas cada 2 semanas.

2. Esquemas basados en 5-FU y cisplatino:

- **FP3w** (5-FU, cisplatino cada 3 semanas): Cisplatino 75 mg/m² día 1, 5-fluorouracilo 750 mg/m² en perfusión continua durante 24 horas de los días 1 a 5 del ciclo cada 3 semanas.
- **FP4w** (5-FU, cisplatino cada 4 semanas FU): Cisplatino 100 mg/m² día 1, 5-fluorouracilo 1000 mg/m² en perfusión continua durante 24 horas de los días 1 a 5 del ciclo cada 4 semanas.

3. Esquemas basados en FU and irinotecan:

- FOLFIRI (FU bolo, FU IC, leucovorin, irinotecán): Irinotecán 180 mg/m² el día 1 + Leucovorin 400 mg/m² el día 1 + Flurouracilo 400 mg/m² el día 1 + Flurouracilo 2400 mg/m² en infusión continua durante 46 horas cada 2 semanas
- IFL (infusión continua FU, leucovorin, irinotecán): irinotecán 80 mg/m² el día 1 + leucovorin 500 mg/m² el día 1 + flurouracilo 2000 mg/m² infusión continua durante 24 horas a la semana durante 6 semanas seguidas de 1 semana de descanso cada 7

4. Esquemas basados en capecitabina y oxaliplatino:

- **CAPOX** (capecitabina y oxaliplatino): Oxaliplatino 130 mg/m² día 1, capecitabina 1000 mg/m² /12h del día 1 al 14 del ciclo cada 3 semanas.

5. Esquemas basados en capecitabina y cisplatino:

- **XP** (capecitabina y cisplatino): Cisplatino 85 mg/m² el día 1, capecitabina 1000 mg/m² /12h los días 1 a 24 del ciclo cada 3 semanas.

6. Esquemas basados en docetaxel, fluoroprimidina y platino:

- CF 3 semanas (docetaxel, cisplatino, fluorouracilo cada 3 semanas): Docetaxel 60 mg/m² el día 1 + Cisplatino 60 mg/m² el día 1 + Fluorouracilo 750 mg/m² en infusión continua durante 24 horas al día los días 1- 4 cada 3 semanas
- DCX (docetaxel, cisplatino, capecitabina): Docetaxel 75 mg/m² el día 1 + Cisplatino 75 mg/m² el día 1 + Capecitabina 750 mg/m²/12h los días 1-14 cada 3 semanas
- DOX (docetaxel, oxaliplatino, capecitabina): Docetaxel 75 mg/m² el día 1 + Oxaliplatino 100 mg/m² el día 1 + Capecitabina 750 mg/m²/12h los días 1-14 cada 3 semanas

- FLOT (FU IC, leucovorin, oxaliplatino, docetaxel): Oxaliplatino 85 mg/m² el día 1 + Leucovorin 200 mg/m² el día 1 + Flurouracilo 2600 mg/m² en infusión continua durante 46 horas + Docetaxel 50 mg/m² el día 1 cada 2 semanas

7. Esquemas basados en epirubicina, fluoroprimidina y platino:

- ECF (epirubicina, cisplatino, fluorouracilo): Epirubicina 50 mg/m² el día 1 + Cisplatino 60 mg/m² el día 1 + Fluorouracilo 200 mg/m² en infusión continua diaria cada 3 semanas
- ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina): Epirubicina 50 mg/m² el día 1 + Cisplatino 60 mg/m² el día 1 + Capecitabina 750 mg/m²/12h al día cada 3 semanas
- EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina): Epirubicina 50 mg/m² el día 1 + Oxaliplatino 130 mg/m² el día 1 + Capecitabina 750 mg/m²/12h al día cada 3 semanas
- EOF (epirubicina, oxaliplatino, fluorouracilo): Epirubicina 50 mg/m² el día 1 + Oxaliplatino 130 mg/m² el día 1 + Flurouracilo 200 mg/m² en infusión continua diaria cada 3 semanas

En **cánceres con sobreexpresión de HER2**, a criterio del oncólogo médico, se asoció trastuzumab.

En **segunda línea**, se administraron los siguientes esquemas terapéuticos:

1. Irinotecan
2. docetaxel
3. paclitaxel en monoterapia
4. paclitaxel y ramucirumab
5. ramucirumab en monoterapia
6. retratamiento con fluoropirimidina y platino

El **esquema ramucirumab y paclitaxel (RAM-PAC)** consistió en una dosis de ramucirumab de 8 mg/kg los días 1 y 15 y paclitaxel a 80 mg/m² administrado los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días.

En algunos casos el trastuzumab se mantuvo en segunda línea, es decir, más allá de progresión a primera línea.

De cada esquema terapéutico se recogió la dosis y fecha de cada ciclo, el motivo de suspensión y las causas de retraso o reducción de dosis.

5.4 VARIABLES

Los datos fueron registrados en un sitio web (**www.agamenonstudy.com**), el cual está equipado con una serie de filtros y un sistema de consultas para garantizar la fiabilidad de los datos y controlar la ausencia e inconsistencia de estos.

Este sitio web ha sido diseñado específicamente para facilitar la recopilación y gestión de datos en el estudio AGAMENON-SEOM. La estructura del sitio permite a los investigadores y colaboradores ingresar información de manera segura y eficiente.

Para asegurar la integridad y precisión de los datos recopilados, **el sitio web incluye mecanismos avanzados de verificación**. Estos filtros son esenciales para identificar y corregir cualquier error o discrepancia que pueda surgir durante el proceso de ingreso de datos. Además, el sistema de consultas permite realizar búsquedas detalladas y específicas dentro de la base de datos, facilitando el análisis y la interpretación de la información.

Para complementar estas medidas tecnológicas, se implementó un **sistema de seguimiento tanto telefónico como en línea** (PJF). Este sistema de monitoreo está diseñado para ofrecer asistencia adicional a los usuarios del sitio web y para verificar la coherencia y completitud de los datos. El seguimiento telefónico permite resolver dudas o problemas que puedan surgir durante el registro de datos, mientras que el monitoreo

en línea proporciona una forma rápida y eficiente de comunicación y solución de problemas.

Este enfoque integral asegura que la base de datos de AGAMENON-SEOM sea un recurso fiable y valioso para los investigadores, mejorando así la calidad y la utilidad de la información recopilada para el estudio del cáncer esofágico, de la unión gastroesofágica y gástrico.

Para cada caso se recogen unas 200 variables distintas dentro de **diez categorías o pestañas**:

- 1. Elegibilidad**
- 2. Reclutamiento**
- 3. Cáncer**
- 4. Laboratorio**
- 5. Comorbilidades**
- 6. Tratamiento de 1ª línea**
- 7. Toxicidad de primera línea**
- 8. Eficacia y seguimiento**
- 9. Segunda línea**
- 10. Tercera y sucesivas líneas**

Variables descriptivas

Se recogieron variables descriptivas incluyendo:

- **Características basales del paciente** como raza, sexo, edad, estado general de acuerdo a la escala ECOG (202), comorbilidades, síntomas al inicio de cada línea, tratamiento sintomático, estado nutricional.
- **Características del tumor** como la localización, datos patológicos, moleculares extensión y localización de las metástasis. La clasificación según la ubicación del tumor primario se evaluó localmente como se realiza de forma rutinaria en cada centro, y no se realizó ninguna revisión centralizada
- **Datos analíticos o de laboratorio** del hemograma, bioquímica y marcadores tumorales.
- **Tratamiento en primera y segunda línea**, esquema, dosis, fechas.
- **Motivo del oncólogo para la elección del esquema** de tratamiento seleccionado.
- **Respuesta al tratamiento.**
- **Toxicidad** de acuerdo con los criterios CTCAE v4.0.
- **Líneas terapéuticas sucesivas.**
- **Otros tratamientos oncológicos** como cirugía del primario y/o las metástasis, radioterapia
- Seguimiento hasta el deceso.

Variables resultado

- **Supervivencia libre de progresión**, definida como el intervalo de tiempo desde el inicio de primera línea hasta la progresión por criterios RECIST 1.1 (203), la muerte o el último seguimiento; censurando a los sujetos sin ningún evento en el último seguimiento.

- **Supervivencia global**, se definió como el tiempo desde el inicio de la primera línea hasta el fallecimiento por cualquier causa; censurando a los sujetos vivos en el último seguimiento.

Evaluación de la respuesta y toxicidad

La determinación de la efectividad antitumoral se basó en las evaluaciones tumorales objetivas hechas por el investigador según los **criterios RECIST** (versión 1.1, 2009) revisados de evaluación unidimensional. Las decisiones del investigador sobre el tratamiento también estuvieron basadas en estos criterios.

La **toxicidad** se clasificó de acuerdo con los criterios CTCAE v4.0, vigentes en el momento de la recogida de datos.

5.5 FACTORES PRONÓSTICOS

Para nuestro análisis hemos tenido en cuenta los factores pronósticos del nomograma AGAMENON publicado en el año 2017 en la revista Br J Cancer (204). Estos factores incluyen el estado general ECOG, número de localizaciones metastásicas, metástasis óseas, ascitis, grado histológico y cociente neutrófilo-linfocito (NLR). Además, se añadieron como variables adicionales la localización del tumor, el valor de albumina previo al inicio de la quimioterapia, y el subtipo histológico de Lauren.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó de acuerdo con las **guías de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki**, y fue **aprobado por el Comité de Ética de Investigación de todas las Comunidades Autónomas y hospitales participantes**, siendo el **comité del Principado de Asturias el de referencia** (aprobación nº 2020.342, 22/09/2020).

Fue clasificado como un estudio observacional no postautorización (no-EPA) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (10/06/2020).

Todos los participantes aún vivos en el momento de la recopilación de datos proporcionaron el consentimiento informado por escrito.

Consideraciones generales

Toda la información relativa al paciente fue tratada de forma **estrictamente confidencial**. El paciente sólo era identificado por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rigió por la **Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal** (BOE-A-2018-16673), así como el **Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD)**.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Principado de Asturias que actuó como comité de referencia nacional (Anexo 1).

Fue clasificado como un estudio postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (06/10/2014) (Anexo 2).

Evaluación riesgo-beneficio

Puesto que se trata de un estudio epidemiológico y observacional, el presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el enfoque y manejo al que se someterían siguiendo la práctica clínica habitual.

Hoja de información y formulario de consentimiento

El consentimiento informado por escrito se exime al tratarse de un registro poblacional con casos retrospectivos de una patología en la que muchos pacientes habrán fallecido en el momento de su inclusión (Anexo).

Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio estos se recogieron, explotaron y publicaron anonimizados y agregados. El código del estudio se genera aleatoriamente para cada paciente y únicamente para este registro y no guarda vinculación con ningún número de referencia de ese paciente.

Sólo tienen acceso a la base de datos donde se recogen las variables, el equipo coordinador e investigador. Además, podrían acceder si lo requiriesen, el comité de ética de la investigación y las autoridades sanitarias pertinentes.

A los datos de los pacientes de cada centro puede acceder el investigador del centro y su equipo de colaboradores. Estos, previa a la incorporación al proyecto han firmado un acuerdo de colaboración en el que se comprometen a una participación rigurosa y una confidencialidad sobre los datos.

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento, ni el seguimiento, ya que se limita a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro.

Almacenamiento de datos

La base de datos se gestiona mediante una plataforma online (<http://www.agamenonstudy.com/>) que dispone de múltiples herramientas y filtros para garantizar la fiabilidad y consistencia de los datos, así como para minimizar datos perdidos, realizándose también monitorización telefónica y online periódicas.

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó acorde a los estadísticos habitualmente empleados en el ámbito de la oncología.

Se evaluó la distribución de múltiples variables en los grupos comparados a fin de comprobar si éstas están balanceadas en la muestra analizada.

Se realizó un **análisis descriptivo**, expresando las variables cuantitativas con la media y la desviación típica o mediana y percentiles. En cuanto a las variables cualitativas se han comparado mediante el test de χ^2 .

Para el **análisis de supervivencia** se considera lo siguiente:

- **Tiempo de supervivencia:** tiempo de vida transcurrido desde que el sujeto ingresa al estudio y la ocurrencia del evento de interés (muerte) o el tiempo en que se detiene el estudio.
- **Censura:** aquella observación en que el evento de interés no ha ocurrido al momento de terminar el periodo de observación. La censura puede ocurrir por término del estudio, pérdida de seguimiento, salida del estudio por muerte por causa ajena al estudio, o por otra razón.
- El **seguimiento o periodo de observación** es definido por fecha de inicio y por fecha de cierre; las fechas son diferentes para cada individuo, pues los pacientes se incorporan en momentos diferentes.

La **efectividad** se midió como supervivencia calculada como el intervalo desde el inicio de la primera línea de quimioterapia hasta la muerte por cualquier causa (SG) o hasta la progresión o la muerte (SLP).

La **SLP y SG** se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante el estadístico de Log-Rank para evaluar diferencias en las estimaciones.

En el **análisis de la supervivencia**, el estimador de Kaplan–Meier es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia (205). Este estimador tiene en cuenta la censura y admite una representación gráfica por medio de una función escalonada que representa la probabilidad de que uno de los miembros de la población viva, entendiendo supervivencia como el tiempo hasta el evento, más allá de un tiempo determinado. Existen métodos estadísticos que permiten comparar distintas curvas de Kaplan–Meier como el test Log-Rank

El **test Log-Rank** es un estadístico que permite comparar las distribuciones de supervivencia de dos poblaciones (206). Es una prueba no paramétrica que puede usarse en presencia de datos censurados. Compara las estimaciones de la función de riesgo de dos grupos en cada unidad de tiempo en que ocurre un evento. Se construye comparando el número observado y esperado de sucesos en uno de los grupos en cada uno de esos momentos y agrupando los resultados para obtener un valor global. Es importante tener en cuenta que este método da a todos los cálculos el mismo peso, independientemente del momento en que se produce un evento. Este test se basa en las mismas suposiciones que la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, es decir, que la censura no está relacionada con el pronóstico, las probabilidades de supervivencia son las mismas para los sujetos reclutados al principio y al final del estudio, y los eventos ocurrieron en los momentos especificados. Las desviaciones de estas suposiciones son más importantes si se satisfacen de manera diferente en los grupos que se comparan, por ejemplo, si la censura es más probable en un grupo que en otro.

Para estudiar los factores pronósticos se utilizó el **modelo de los riesgos proporcionales de Cox** cuyo objetivo es averiguar los riesgos que afectan a la supervivencia de una población de sujetos (206). El modelo de Cox expresa la función de riesgo instantáneo de muerte (evento) en función del tiempo y de las diferentes variables planteadas. El modelo busca estimar la relación entre los riesgos de muerte entre dos grupos de individuos expuestos a factores distintos. Para ello parte de una hipótesis fundamental: que los riesgos son proporcionales. El cociente que se obtiene es independiente del tiempo. Al utilizar la regresión de Cox es necesario verificar que se

cumple dicha hipótesis. Para ello es necesario comprobar que el efecto de cada variable es constante en el tiempo.

El modelo de los riesgos proporcionales de Cox se especificó con las siguientes covariables: régimen terapéutico (RAM-PAC vs quimioterapia), terapia previa en primera línea, subtipo HER2 (positivo vs negativo), número de sitios metastásicos (\leq vs >2), relación neutrófilo-linfocito (RNL), metástasis óseas, subtipo Lauren (intestinal vs difuso), grado histológico (1 vs otros) y estado funcional (ECOG-PS \leq vs >1). Los criterios para la selección de estos factores fueron teóricos, basados en la revisión bibliográfica y en consulta con los investigadores del registro AGAMENON-SEOM, y no se basaron en los resultados observados en esta muestra.

Para estimar el efecto basado en el subtipo HER2, se evaluó la interacción entre la terapia y esta variable, y se obtuvieron los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) para cada subgrupo. La alternativa bayesiana del modelo de Cox se utilizó bajo la misma especificación y con prioris débilmente informativos para todas las covariables (normal \sim media=0, desviación estándar=10) para cuantificar la incertidumbre. El objetivo de estas versiones bayesianas fue evaluar la hipótesis de la direccionalidad del efecto (probabilidad de que RAM-PAC mejore el pronóstico con CRI <1).

Se eligió como **método de imputación múltiple** para los valores perdidos, el emparejamiento predictivo de medias mediante ecuaciones encadenadas (207). Todas las evaluaciones estadísticas fueron de dos caras y los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con R.

Los análisis se realizaron utilizando el software estadístico R v4.05, incluidas las bibliotecas rms y brms.

6.

Resultados

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

La base de datos contiene 3088 pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado, de los cuales 552 cumplen con los criterios de elegibilidad para este estudio (Figura 15, diagrama de flujo).

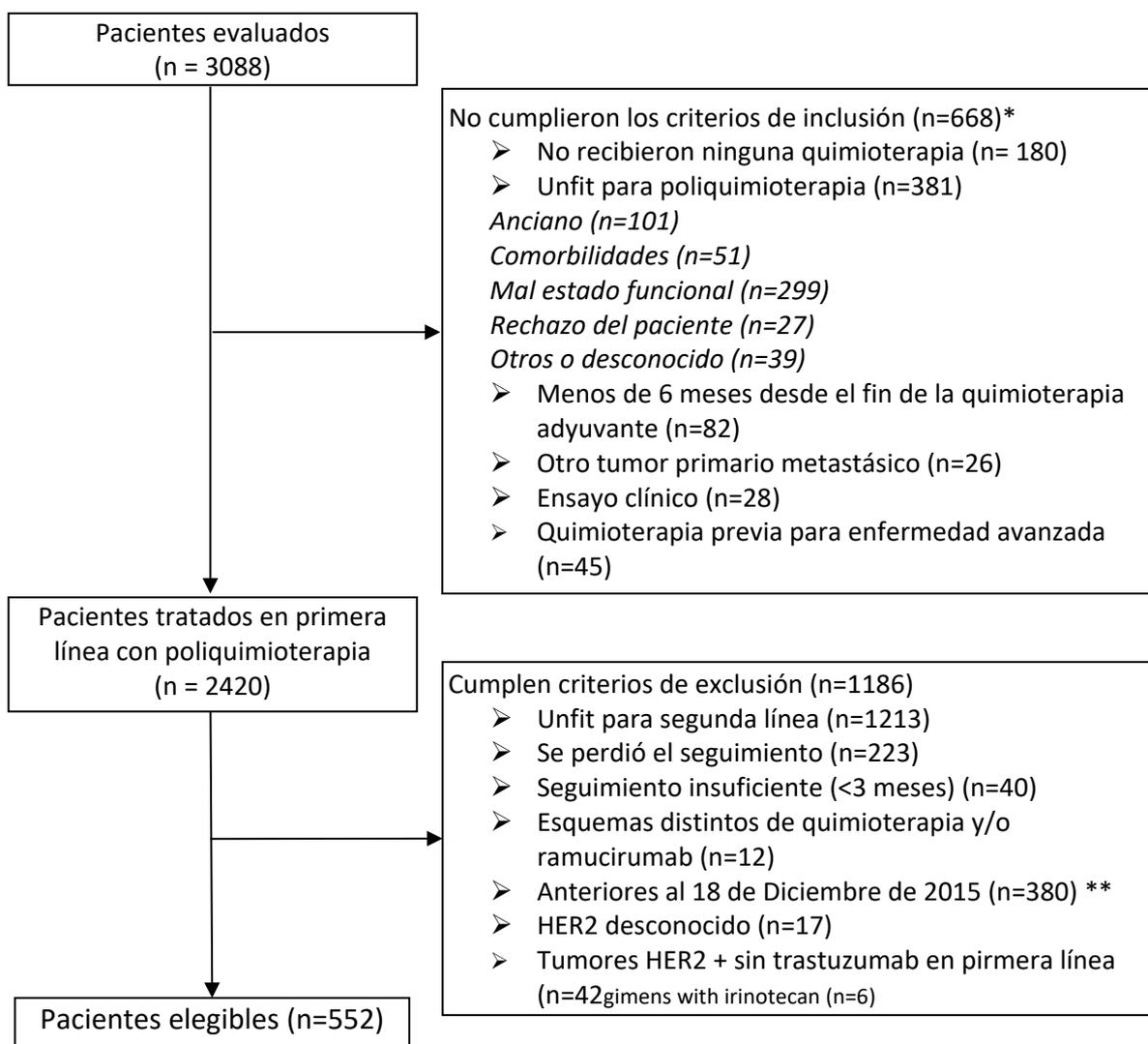


Figura 15. Diagrama de flujo

* Las categorías no eran mutuamente excluyentes

** Fecha en la que ramucirumab obtuvo la indicación en España

De estos, 204 (36,9%) recibieron RAM-PAC y 348 (63,0%) recibieron otros esquemas de quimioterapia de segunda línea. Dentro de esta cohorte, hay 403 sujetos (73,0%) con aGEC HER2-negativo y 149 (26,9%) con aGEC HER2+. Todos los pacientes con neoplasia HER2+ recibieron terapia basada en trastuzumab como primera línea.

La tabla 14 muestra las características de los pacientes antes de iniciar el tratamiento sistémico de primera línea según el estado de HER2.

La edad media fue de 63 años, siendo la mayoría hombres (70%) sin diferencias entre las poblaciones HER2+ y HER2-negativas. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus, presente en el 13,5% de los casos, seguida por enfermedades cardiovasculares (10,4%) y enfermedad vascular periférica (7,9%).

El sitio primario de **tumor** más común fue el estómago (76%), aunque es importante destacar la mayor frecuencia de neoplasias en la unión gastroesofágica en el cáncer HER2+ frente al HER2-negativo (25% vs 12%). También existen diferencias entre los dos grupos según la clasificación de Lauren, con un mayor número de tumores intestinales en HER2+ frente a HER2-negativo (58% vs 31%), y una relación inversa en el tipo difuso, con un porcentaje más alto en tumores HER2-negativos (44%) que en HER2+ (14%). Así mismo, la localización en UGE fue más frecuente en cánceres HER2+ (24,8%) que en HER2-negativos (12,4%). Por el contrario, hubo más neoplasias grado 3 entre los tumores HER2-negativos (60,4%) que en los HER2+ (33,7%).

El **tratamiento de primera línea** más frecuente fue un doblete de quimioterapia basado en platino/fluoropirimidina (72%), con un uso menos frecuente del triplete de quimioterapia basado en platino/fluoropirimidina y antraciclina (15%) o un régimen basado en docetaxel (6%, n=34). Todos los pacientes con cáncer HER2+ recibieron trastuzumab asociado con quimioterapia en primera línea.

Al 27% de los pacientes se les había resecaado el tumor primario, llegando esta cifra al 30% en pacientes con cánceres HER2- negativo y al 20% en HER2+.

Tabla 14. Características basales de los pacientes en primera línea.

Características basales	Todos, N (%) N= 552 (100%)	HER2-negativo, N (%) N= 403 (100%)	HER2+, N (%) N= 149 (100%)
Sexo, hombres	388 (70,2)	271 (67,2)	117 (78,5)
Edad, mediana (rango)	63 (20-86)	63 (20-85)	63 (20-86)
Comorbilidades (índice de Charlson)			
Diabetes mellitus	75 (13,5)	57 (14,1)	18 (12,1)
Enfermedad vascular crónica	56 (10,4)	43 (10,7)	13 (8,7)
Enfermedad vascular periférica	44 (7,9)	34 (8,4)	10 (6,7)
Enfermedad tromboembólica previa	37 (6,7)	25 (6,2)	12 (8,1)
COPD	30 (5,4)	25 (6,2)	5 (3,4)
Localización tumoral			
Esófago	45 (8,1)	29 (7,2)	16 (10,7)
UGE	87 (15,7)	50 (12,4)	37 (24,8)
Estómago	420 (76,0)	324 (80,4)	96 (64,4)
Subtipo de Lauren			
Intestinal	211 (38,2)	125 (31,0)	86 (57,7)
Difuso	200 (36,2)	179 (44,4)	21 (14,1)
Mixto	20 (3,6)	14 (3,5)	6 (4,0)
NA	121 (21,9)	85 (21,1)	36 (24,2)
Grado histológico			
1	50 (12,2)	26 (8,6)	24 (23,1)
2	139 (34,1)	94 (31,0)	45 (43,3)
3	218 (53,5)	183 (60,4)	35 (33,7)
NA	145	100	45
Complicaciones relevantes al inicio de 1ª línea	31 (5,6)	25 (6,2)	6 (4,0)
Cirugía del tumor primario	151 (27,3)	121 (30,0)	30 (20,1)
Tratamiento de 1ª línea			
Oxaliplatino y fluoropirimidina	304 (55,0)	179 (51,4)	125 (61,3)
Cisplatino y fluoropirimidina	95 (17,2)	64 (18,4)	31 (15,2)
Basado en Antraciclinas	84 (15,2)	49 (14,1)	35 (17,2)
Basado en Docetaxel	34 (6,1)	26 (7,5)	8 (3,9)
Irinotecan t fluoropirimidina	9 (1,6)	6 (1,7)	3 (1,5)
Otros	26 (4,7)	24 (6,9)	2 (1,0)
Trastuzumab en 1ª línea	149 (26,9)	0	149 (100)

6.2 CARACTERÍSTICAS BASALES ANTES DE LA SEGUNDA LÍNEA

De los 403 pacientes con **aGEC HER2-negativo**, el 64% (n=259) fue tratado con quimioterapia y el 36% (n=144) con RAM-PAC en la segunda línea (2L).

Por su parte, de los 149 pacientes con **aGEC HER2+**, el 60% (n=89) y el 40% (n=69) recibieron quimioterapia y RAM-PAC en 2L, respectivamente (**Tabla 15**).

La mayoría de **los pacientes** presentaba un buen estado general, especialmente aquellos sujetos con aGEC HER2+ tratados con RAM-PAC (ECOG PS 0-1, 81%). No hubo diferencias en peso, estado nutricional o síntomas al inicio de la 2L, siendo los más frecuentes la anorexia (30%, n=170), el dolor (28%, n=155) y la caquexia (9%, n=52). El número medio de medicamentos crónicos por paciente fue de cuatro fármacos, incluyendo dos para control de síntomas.

La mayoría de **los cánceres** tenía uno o dos sitios metastásicos (32% y 39%, respectivamente), con ligeras variaciones en el patrón de diseminación según HER2. Así, los ganglios linfáticos (58,5%) seguidos del hígado (41,9%) fueron los sitios metastásicos más frecuentes en la serie completa, con metástasis peritoneales (29,9%) más frecuentes en tumores HER2-negativos y un mayor tropismo por el pulmón en aGEC HER2+ (28,5%).

Las **variables de laboratorio** mostraron medianas y rangos similares en los grupos, excepto por el CEA, que fue más alto en pacientes con aGEC HER2+.

En **toda la población**, RAM-PAC fue la **terapia** más utilizada como 2L (37%, n=204), seguida de la monoterapia con paclitaxel (28%, n=155), irinotecan (11%, n=61), FOLFIRI (10%, n=54) y docetaxel (5%, n=28).

En los pacientes con **aGEC HER2-negativo** tratados con quimioterapia, el 44% recibió paclitaxel, el 17% irinotecan, el 19% FOLFIRI y el 19% docetaxel.

En los pacientes con **aGEC HER2+** tratados con quimioterapia, los porcentajes que recibieron paclitaxel, irinotecán, FOLFIRI y docetaxel fueron del 45%, 18%, 6% y 18%, respectivamente. Dieciocho pacientes (3.2%) se sometieron a **cirugía de las metástasis**, 17 de ellos durante la primera línea.

El número medio de **líneas de tratamiento** recibidas fue de dos en 326 pacientes (59%), tres en 157 pacientes (30%) y >3 en 59 pacientes (11%), sin diferencias entre pacientes con aGEC HER2-negativo y HER2+ (p=0,41).

Tabla 15. Características basales al comienzo de la 2ª línea.

Características basales	Todos, N (%) N= 552 (100%)		HER2-negativo, N (%) N= 403 (100%)		HER2+, N (%) N= 149 (100%)	
	Todos	RAM-PAC, N (%) N=144 (100)	QT, N (%) N=259 (100)	RAM-PAC, N (%) N=60 (100)	QT, N (%) N=89 (100)	
2L Tratamiento	Todos	RAM-PAC, N (%) N=144 (100)	QT, N (%) N=259 (100)	RAM-PAC, N (%) N=60 (100)	QT, N (%) N=89 (100)	
Sexo, hombres	388 (70,2)	95 (66,0)	176 (68,0)	46 (76,7)	71 (79,8)	
Edad, mediana (rango)	63 (20-86)	59 (20-83)	65 (30-85)	62 (31-81)	64 (23-86)	
ECOG-PS (2L)						
0	85 (15,4)	31 (21,5)	23 (8,9)	18 (30,0)	13 (14,6)	
1	344 (62,3)	84 (58,3)	171 (66,0)	35 (58,3)	54 (60,7)	
2	120 (21,7)	29 (20,1)	63 (24,3)	7 (11,7)	21 (23,6)	
3	3 (0,5)	0	2 (0,8)	0	1	
Peso, mediana (rango)	65 (34-140)	66 (40-110)	65 (34-140)	64,5 (40-100)	66 (40-106)	
Pérdida peso (Kg) en 3 meses, mediana (rango)	2,2 (0-24,4)	2,0 (0-17,6)	2,0 (0-20)	3,4 (0-15,1)	2,6 (0-24,4)	
IMC, mediana (rango)	23,3 (13,4-47,3)	23,2 (14,5-37,9)	23,2 (13,5-47,3)	23,5 (13,5-33,8)	23,6 (15,2-34,2)	
Evaluación nutricional						
No realizada	281 (50,9)	69 (47,9)	131 (60,6)	33 (55,0)	48 (53,9)	
Bien nutrido	113 (20,4)	27 (18,8)	55 (21,2)	13 (21,7)	18 (20,2)	
Malnutrido	158 (28,6)	48 (33,3)	73 (28,2)	14 (23,3)	23 (25,8)	
Intervención nutricional						
No realizada	345 (62,5)	83 (57,6)	164 (63,3)	42 (70,0)	56 (62,9)	
Antes de 2L	179 (32,4)	57 (39,6)	78 (30,1)	16 (26,7)	28 (31,5)	
Al inicio de 2L	28 (5,0)	4 (2,8)	17 (6,6)	2 (3,3)	5 (5,6)	
Síntomas						
Anorexia	170 (30,0)	40 (27,8)	96 (37,1)	28 (46,7)	44 (49,4)	
Dolor	155 (28,0)	37 (25,9)	76 (29,3)	18 (30,0)	24 (27,0)	
Caquexia	52 (9,4)	16 (11,1)	25 (9,7)	4 (6,7)	7 (7,9)	
Estenosis GI alta	50 (9,0)	11 (9,0)	25 (9,7)	2 (3,3)	10 (11,2)	
Sub/oclusión intest.	37 (6,7)	17 (11,8)	18 (6,9)	2 (3,3)	0	
Número de sitios metastásicos						
1	176 (31,8)	40 (28,8)	96 (37,1)	17 (28,3)	23 (25,8)	
2	217 (39,3)	62 (43,1)	98 (37,8)	21 (35,0)	36 (40,4)	
3	100 (18,1)	32 (22,2)	40 (15,4)	11 (18,3)	17 (19,1)	
4	59 (10,6)	10 (6,9)	25 (9,7)	11 (18,3)	13 (14,6)	

Características basales	Todos, N (%)		HER2-negativo, N (%)		HER2+, N (%)	
	N= 552 (100%)		N= 403 (100%)		N= 149 (100%)	
Sitios metastásicos						
Hígado	231 (41,9)	49 (34,0)	94 (36,3)	34 (56,7)	54 (60,7)	
Ganglios no resecaados	323 (58,5)	76 (52,8)	157 (60,6)	35 (58,3)	55 (61,8)	
Ganglios a distancia	277 (50,1)	62 (43,1)	141 (54,4)	36 (60,0)	38 (42,7)	
Peritoneo	282 (51,1)	87 (60,4)	145 (56,0)	22 (36,7)	28 (31,5)	
Ascitis	165 (29,9)	57 (39,6)	85 (32,8)	10 (16,7)	13 (14,6)	
Pulmón	106 (19,2)	28 (18,1)	43 (16,6)	18 (30,0)	19 (21,3)	
Hueso	66 (13,8)	23 (16,0)	32 (12,4)	9 (15,0)	12 (13,5)	
Carga tumoral hepática						
<25%	111 (45,6)	24 (49,0)	49 (49,5)	10 (27,8)	28 (47,5)	
25-50%	103 (42,3)	21 (42,9)	40 (40,4)	18 (50,0)	24 (40,7)	
51-75%	23 (9,4)	4 (8,2)	8 (8,1)	4 (11,1)	7 (11,9)	
>75%	6 (2,4)	0	2 (2,0)	4 (11,1)	0	
Ninguna	309	95	160	24	30	
Laboratorio						
Hemoglobina	11,9 (5,9-17,8)	12,0 (8,1-15,0)	11,8 (6,8-15,5)	12,1 (7,9-15,3)	11,1 (7,9-17,8)	
Neutrofilos	4320 (390-114000)	4155 (1020-18600)	4225 (790-11400)	3710 (1000-12100)	4795 (1500-22400)	
Linfocitos	1500 (200-12200)	1475 (400-4450)	1490 (400-5240)	1650 (250-3940)	1330 (540-3220)	
NLR	3 (0,5-11)	2,8 (0,7-15)	3,1 (0,5-11)	2,31 (0,6-48,4)	3,5 (0,5-21)	
Plaquetas	228000 (1630-801000)	229550 (83000-620000)	224500 (74000-75700)	215000 (91000-456000)	233000 (114000-620000)	
LDH	270 (18-15386)	285 (18-2346)	228 (100-2456)	314 (101-2547)	268 (123-1742)	
Fosfatasa alcalina	108 (17-2136)	122 (17-1139)	101 (32-1400)	108 (40-1842)	106 (33-1270)	
Bilirrubina	0,5 (0-6,3)	0,5 (0-2,2)	0,5 (0-2,8)	0,6 (0,2-2,6)	0,5 (0-3,7)	
Albumina	3,8 (1,6-4,6)	3,8 (2-4,6)	3,8 (1,6-5,2)	4 (2,6-7,1)	3,9 (2-4,1)	
Sodio	140 (124-143)	140 (124-147)	140 (126-150)	140 (127-146)	140 (124-145)	
Potasio	4,3 (2,7-6)	4,3 (3,3-6)	4,3 (2,8-5,9)	4,3 (3,3-5,4)	4,3 (3,2-6)	
CEA	5,3 (0-11113)	4,2 (0,5-11113)	4,3 (0-1345)	19,7 (0,6-60010)	12 (0,9-930)	
Número de fármacos	4 (0-18)	4 (0-18)	4 (0-14)	4 (0-12)	3 (0-13)	
Número de fármacos para control síntomas	2 (0-10)	2 (0-10)	2 (0-10)	2 (0-7)	2 (0-10)	
Tratamiento de 2L						
RAM-PAC	204 (36,9)	144 (100)	-	60 (100)	-	
Paclitaxel	155 (28,0)	-	115 (44,4)	-	40 (44,9)	
Irinotecan	61 (11,0)	-	45 (17,4)	-	16 (18,0)	
FOLFIRI	54 (9,7)	-	49 (18,9)	-	5 (5,6)	
Docetaxel	28 (5,0)	-	49 (18,9)	-	16 (18,0)	
Otra QT	50 (8,4)	-	39 (15,1)	-	12 (13,5)	

6.3 EFECTIVIDAD

Con un seguimiento medio de 34 meses, se detectaron 530 eventos de progresión (96%) y 487 de muerte (88%).

La mediana de SLP en segunda línea fue de 3,0 meses (IC 95%, 2,8-3,2) y la SG en 2L, de 5,7 meses (IC 95%, 5,2-6,3) (Figura 16).

El patrón de progresión fue como nuevas lesiones en el 31% (n=164), o crecimiento de lesiones previas en el 69% (n=366).

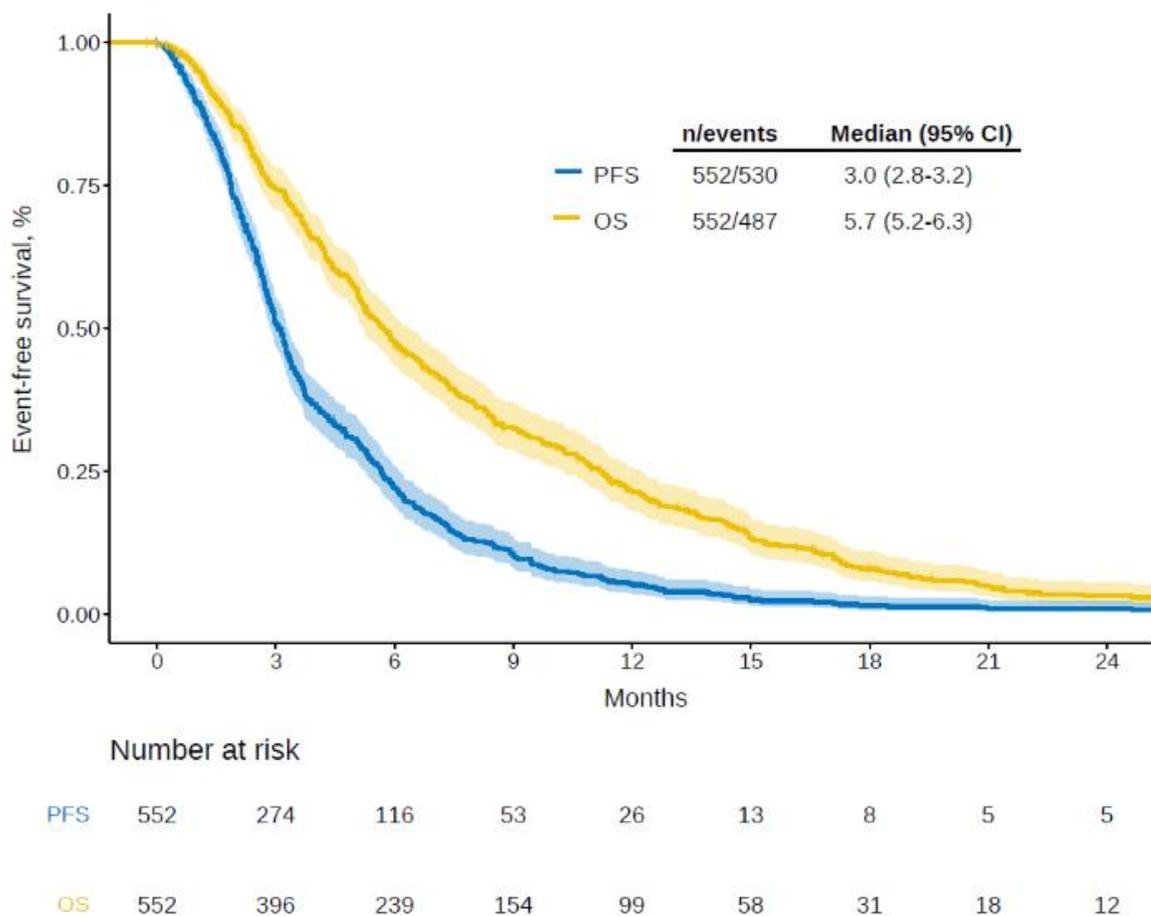


Figura 16. SLP y SG en 2L

En la **muestra completa** (n=552), RAM-PAC en comparación con quimioterapia se asoció con un aumento en la **SLP**, con una HR de 0,64 (IC 95%, 0,53-,.78), p<0,0001.

Las **figuras 17A y 17B** muestran la SLP estratificada por tratamiento en base al estado de HER2. En HER2-negativo, la SLP mediana con RAM-PAC vs quimioterapia fue de 3,5 (IC 95%, 3,2-4,7) vs 2,8 meses (IC 95%, 2,6-3,1), respectivamente (HR 0,67, IC 95%, 0,54-0,83, p=0,0004).

En **aGEC HER2+**, la SLP mediana con RAM-PAC vs quimioterapia fue de 4.7 (IC 95%, 3,3-5,9) vs 2,7 meses (IC 95%, 2,5-3,1), respectivamente (HR 0,57, IC 95%, 0,40-0,82, p=0,0031).

El test de interacción no encontró evidencia de que el beneficio con RAM-PAC vs quimioterapia fuera diferente en base al estado de HER2 (p=0,459).

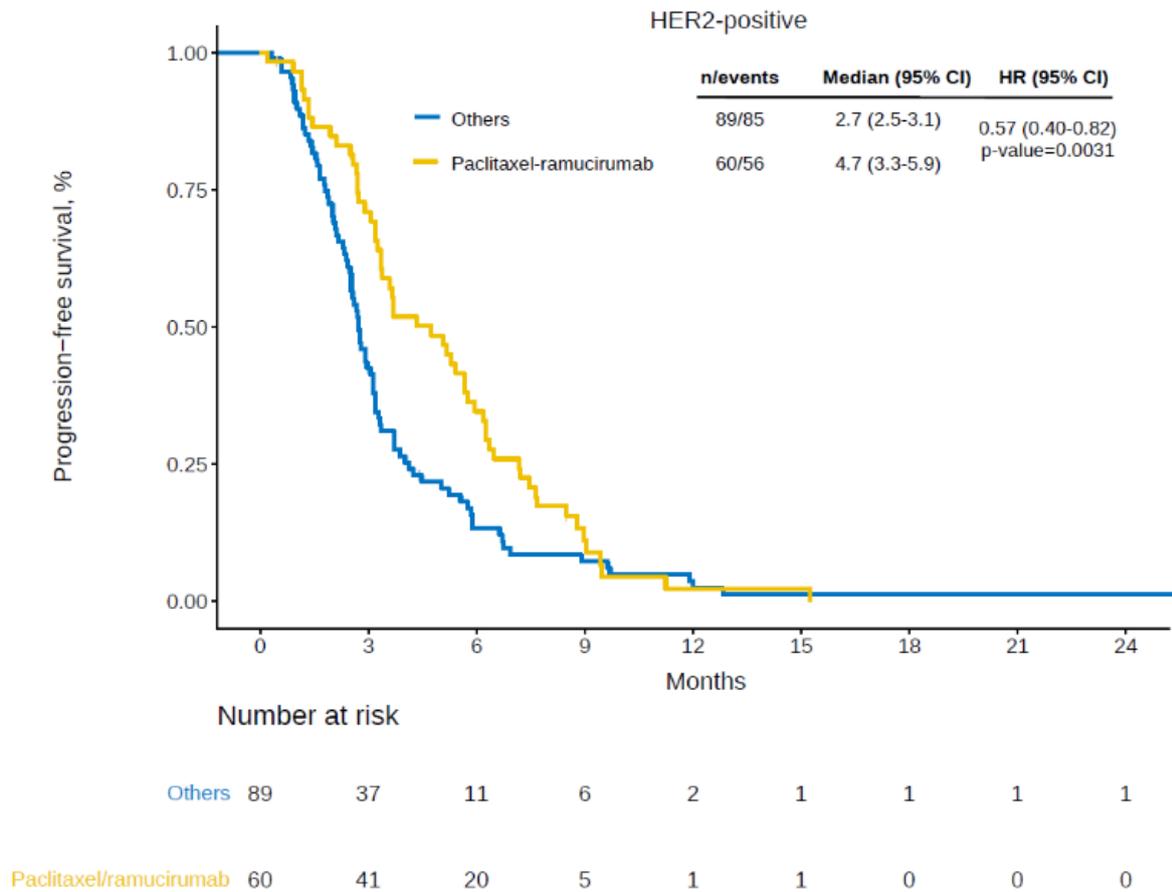


Figura 17A. SLP estratificada por tratamiento en cánceres HER2+

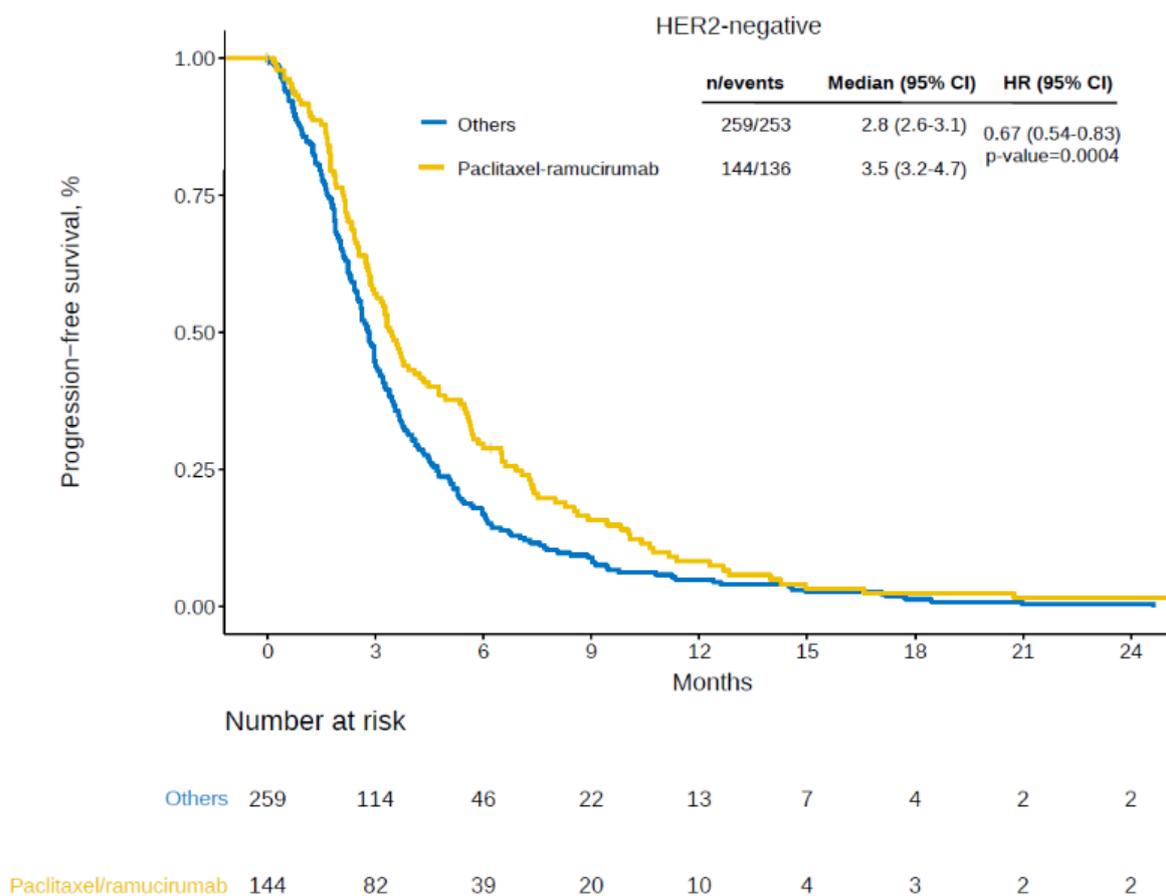


Figura 17B. SLP estratificada por tratamiento en cánceres HER2-negativo

En **toda la serie**, RAM-PAC aumentó la **SG** sobre otros regímenes de quimioterapia con una HR de 0,68 (IC 95%, 0,55-0,83), p=0,0002.

Las **figuras 18A y 18B** representan la SG estratificada por tratamiento basado en HER2.

En **HER2-negativo**, la mediana de SG con RAM-PAC vs quimioterapia fue de 6,6 (IC 95%, 5,7-8,5) vs 5 meses (IC 95%, 4,2-5,7), respectivamente (HR 0,67, IC 95%, 0,53-0,85, p=0,0007).

En **aGEC HER2+**, la mediana de SG con RAM-PAC vs quimioterapia fue de 7,4 (6,1-12) vs 5,6 meses (IC 95%, 5,1-8), respectivamente (HR 0,70, IC 95%, 0,53-1,04, p=0,083).

El test de interacción no encontró evidencia de diferencias en base al estado de HER2 en SG (p=0,822).

En la versión bayesiana de este análisis, ajustando por las mismas variables, la probabilidad posterior de beneficio con RAM-PAC en aGEC HER2+ (HR<1) fue del 83%.

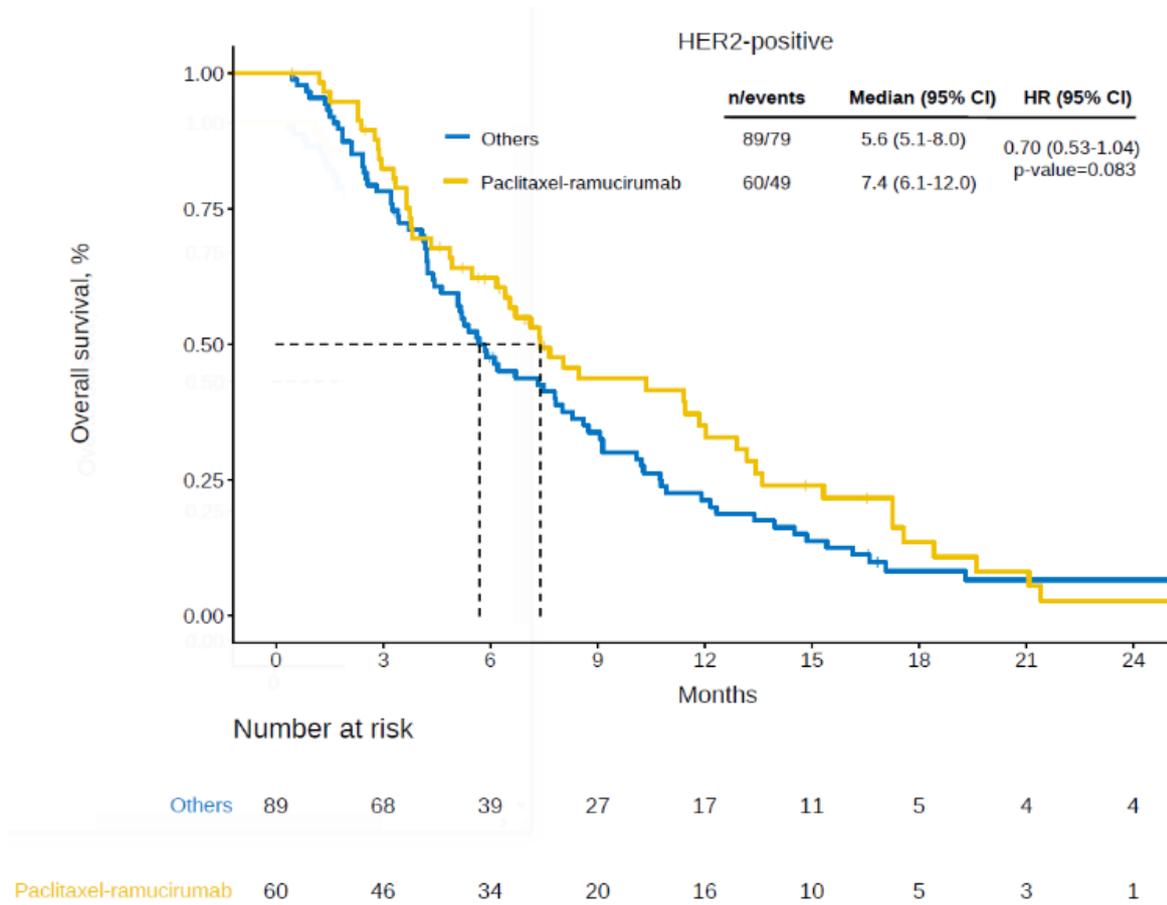


Figura 18A. SG estratificada por tratamiento en cánceres HER2+

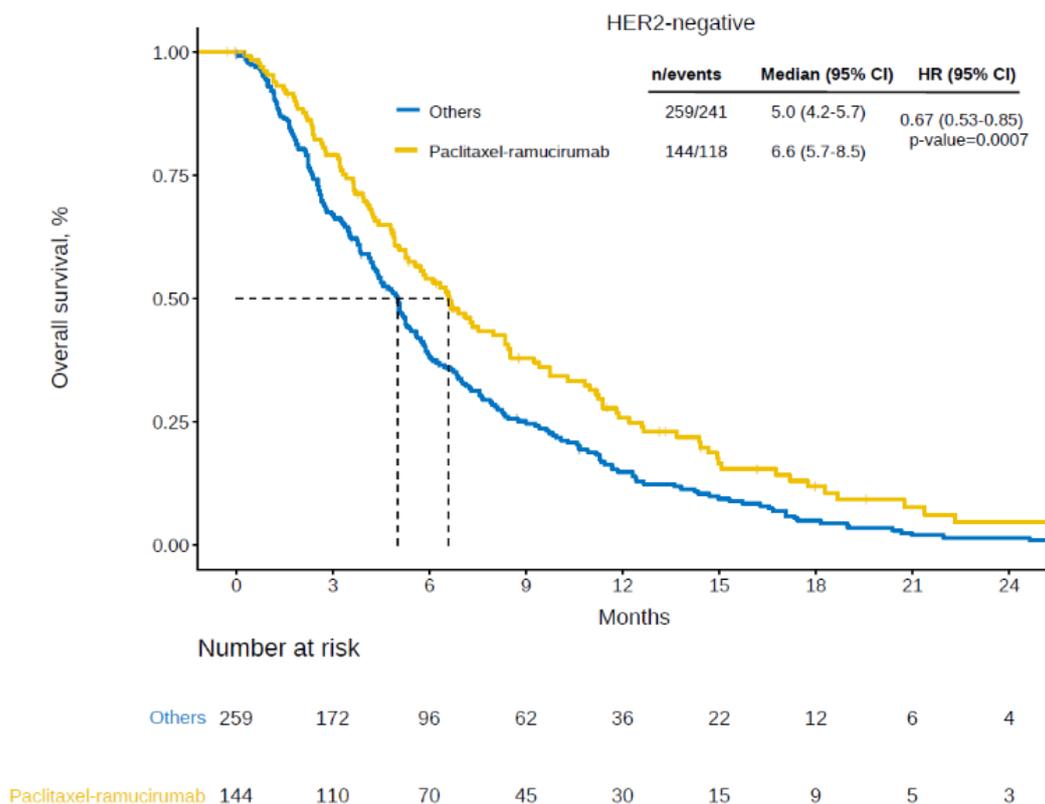


Figura 18B. SG estratificada por tratamiento en cánceres HER2-negativo

La tomografía computarizada para la **evaluación de la respuesta** se realizó cada 6-8 semanas en 149 pacientes (27%), cada 9-12 semanas en 274 pacientes (50%), > 12 semanas en 59 pacientes (11%) y no se realizó debido a deterioro clínico o muerte temprana en 70 pacientes (12%).

La **tasa de respuesta objetiva** (TRO) en 2L fue del 12% (n=62), y la estabilización ocurrió en el 19% (n=105) con una tasa de control de la enfermedad (respuestas y estabilización) del 31%.

La tabla 16 ilustra la ORR en base a la estrategia de 2L y el estado de HER2.

En **aGEC HER2-negativo**, la ORR y la tasa de control de la enfermedad fueron del 17% y 38% para RAM-PAC vs 7% y 26% para quimioterapia, respectivamente.

En **aGEC HER2+**, la TRO y la tasa de control de la enfermedad fueron del 28% y 47% para RAM-PAC vs 9% y 24% para quimioterapia, respectivamente.

Tabla 16. Tasa de respuesta estratificada por tratamiento y estado de HER2.

Tasa de respuesta	Todos (N=552)	HER2- negativo (N=403)		Her2+ (N= 149)	
		RAM-PAC, N (%) N= 144 (100)	Otros, N (%) N= 259 (100)	RAM-PAC, N (%) N= 60 (100)	Otros, N (%) N= 89 (100)
Tratamiento					
Respuesta completa	5 (0,9)	1 (0,7)	2 (0,8)	1 (1,7)	1 (1,1)
Respuesta parcial	61 (11,0)	23 (16,0)	15 (5,8)	16 (26,7)	7 (7,9)
Enfermedad estable	105 (19,2)	31 (21,5)	50 (19,3)	11 (18,3)	13 (14,6)
Progresión de la enfermedad	363 (65,7)	84 (58,3)	186 (71,8)	30 (50,0)	63 (70,8)
No disponible	18 (3,2)	5 (3,5)	6 (2,3)	2 (3,3)	5 (5,6)

6.4 TOXICIDAD

En términos de seguridad, **RAM-PAC** estuvo asociado con más efectos adversos relacionados con la actividad antiangiogénica de ramucirumab que la quimioterapia. Entre estos destacaron la hipertensión (23% frente a 1%, grado 3-4 en 2% frente a 0%), el sangrado (21% frente a 10%, grado 3-4 en 2% frente a 4%), la proteinuria (9% frente a 2%, grado 3-4 en 2% frente a 0%), la trombosis (6% frente a 3%, grado 3-4 en 4% frente a 1%) y la perforación gastrointestinal (3% frente a 0%, grado 3-4 en 1% frente a 0%), respectivamente (**Tabla 17**).

RAM-PAC frente a quimioterapia también presentó más neutropenia (44% frente a 21%, grado 3-4 en 19% frente a 7%), trombocitopenia (17% frente a 8%, grado 3-4 en 2% frente a 0%) y neuropatía (55% frente a 34%, grado 3-4 en 3% frente a 2%), respectivamente.

La diarrea fue más frecuente con **quimioterapia** frente a RAM-PAC, 28% frente a 21% con poca diarrea de grado 3-4, 2% frente a 1%, respectivamente.

Tabla 17. Toxicidad.

EFFECTOS ADVEROS	RAM-PAC: N=204, %	Otros: N=348, %
Hipertensión		
0	76,6	98,6
1	13,9	0,9
2	7,0	0,6
3	2,0	0
4	0,5	0
Proteinuria		
0	91,5	98,3
1	6,5	1,7
2	1,5	0
3	0,5	0
Hemorragia		
0	79,1	90,1
1	14,4	4,3
2	4,0	1,2
3	2,0	3,8
4-5	0,5	0,6
Perforación gastrointestinal		
0	97,0	99,7
1	1,5	0,3
2	0,5	0
3	0,5	0
4-5	1	0
Trombosis		
0	94,0	97,4
1	0	0
2	1,5	1,4
3	4,0	1,2
4	0,5	0
Anemia		
0	42,3	39,1
1	36,3	35,5
2	17,4	15,7
3	3,0	9,3
4-5	1,0	1,2
Neutropenia		
0	56,2	78,8
1	14,9	10,1
2	10,0	4,3
3	12,4	4,1
4	6,5	2,6
Trombocitopenia		
0	82,6	91,9
1	12,4	6,1
2	3,0	1,7
3	1,5	0,3
4	0,5	0

EFECTOS ADVEROS	RAM-PAC: N=204, %	Otros: N=348, %
Nauseas		
0	53,7	54,4
1	35,8	36,2
2	9,5	8,1
3	1,0	1,2
Vómitos		
0	77,1	73,6
1	15,9	17,4
2	5,5	5,8
3	1,5	3,2
Diarrea		
0	79,1	72,2
1	15,9	21,2
2	4,0	4,6
3	1	2,0
Estomatitis		
0	75,1	76,2
1	15,9	17,1
2	7,0	5,5
3	2,0	1,2
Fatiga		
0	75,1	76,2
1	15,9	17,1
2	7,0	5,5
3	2,0	1,2
Toxicidad cutánea		
0	88,6	93,3
1	10,4	5,8
2	0	0,6
3	1	0,3
Neuropatía periférica		
0	45,3	66,4
1	32,8	22,6
2	18,9	9,0
3	3	1,4
NA	0.5	0,6
Alopecia		
0	53,7	57,1
1	24,4	18,8
2	16,9	18,0
NA	5,0	6,1

6.5 FACTORES PRONÓSTICO PARA SLP Y SG

Los **modelos pronósticos para la SLP y la SG se muestran en la Figura 19A y B**, respectivamente.

La terapia con RAM-PAC (HR 0,64, IC 95% 0,53-0,78), un ECOG-PS >1 (HR 1,87, IC 95% 1,5-2,33), una carga hepática de la enfermedad del 25-50% frente a ninguna (HR 1,38, IC 95% 1,06-1,79), el subtipo difuso de Lauren (HR 1,36, IC 95% 1,11-1,67) y un NLR de 4,2 frente a 1,9 (HR 1,04, IC 95% 1-1,07) se asociaron con la **SLP** (Figura 19A).

Para la **SG**, un ECOG-PS >1 (HR 1,89, IC 95% 1,5-2,37), una carga hepática de la enfermedad del 25-50% (HR 1,37, IC 95% 1,04-1,80) o del 51-75% (HR 1,81, IC 95% 1,13-2,90) y el subtipo difuso de Lauren (HR 1,42, IC 95% 1,14-1,76) fueron variables asociadas con un peor pronóstico.

El **tratamiento con RAM-PAC** frente a quimioterapia (HR 0,69, IC 95% 0,55-0,83) y < 2 sitios metastásicos (HR 0,78, IC 95% 0,63-0,96) se asociaron con una mejor SG.

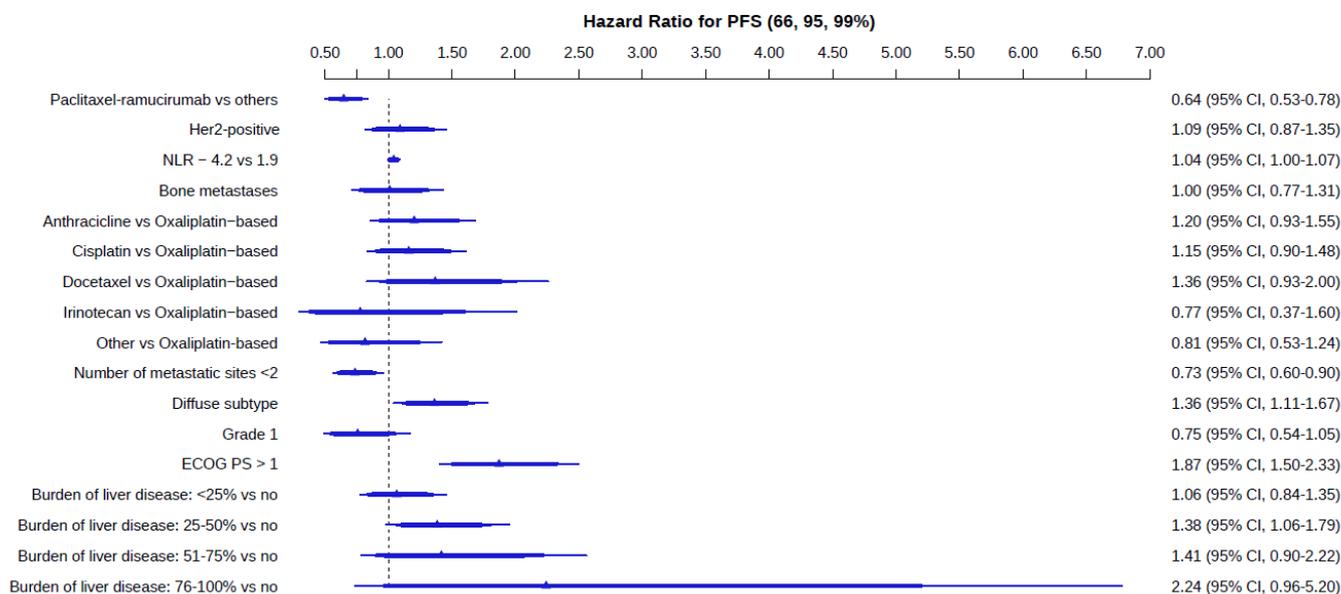


Figura 19A. Modelo pronóstico de SLP

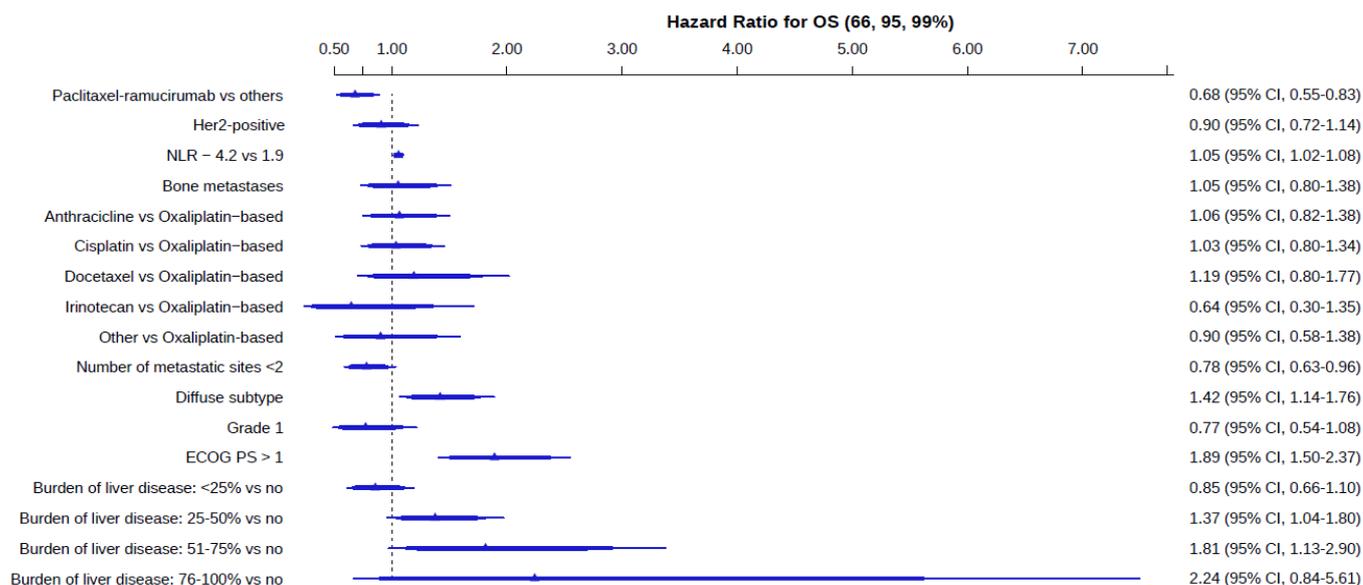


Figura 19B. Modelo pronóstico de SG

Abreviaturas: NLR, relación neutrófilos/linfocitos; ECOG PS, Estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este. Nota: los regímenes de quimioterapia son los administrados en primera línea.

Dentro de la múltiples variables evaluadas, es notable que los pacientes con un estado funcional ECOG 2 muestran una tendencia hacia un mayor beneficio en la SG cuando son tratados con el régimen **RAM-PAC** en comparación con la quimioterapia administrada como agente único, presentando medias de supervivencia de 4,9 meses frente a 2,7 meses, respectivamente (HR 0,7; IC 95%: 0,46-1,07; p = 0,09). Si bien este hallazgo no alcanza la significancia estadística, sugiere una potencial mejora en la SG mediante la utilización de la combinación RAM-PAC en este subgrupo de pacientes con un estado funcional deteriorado (Figura 20).

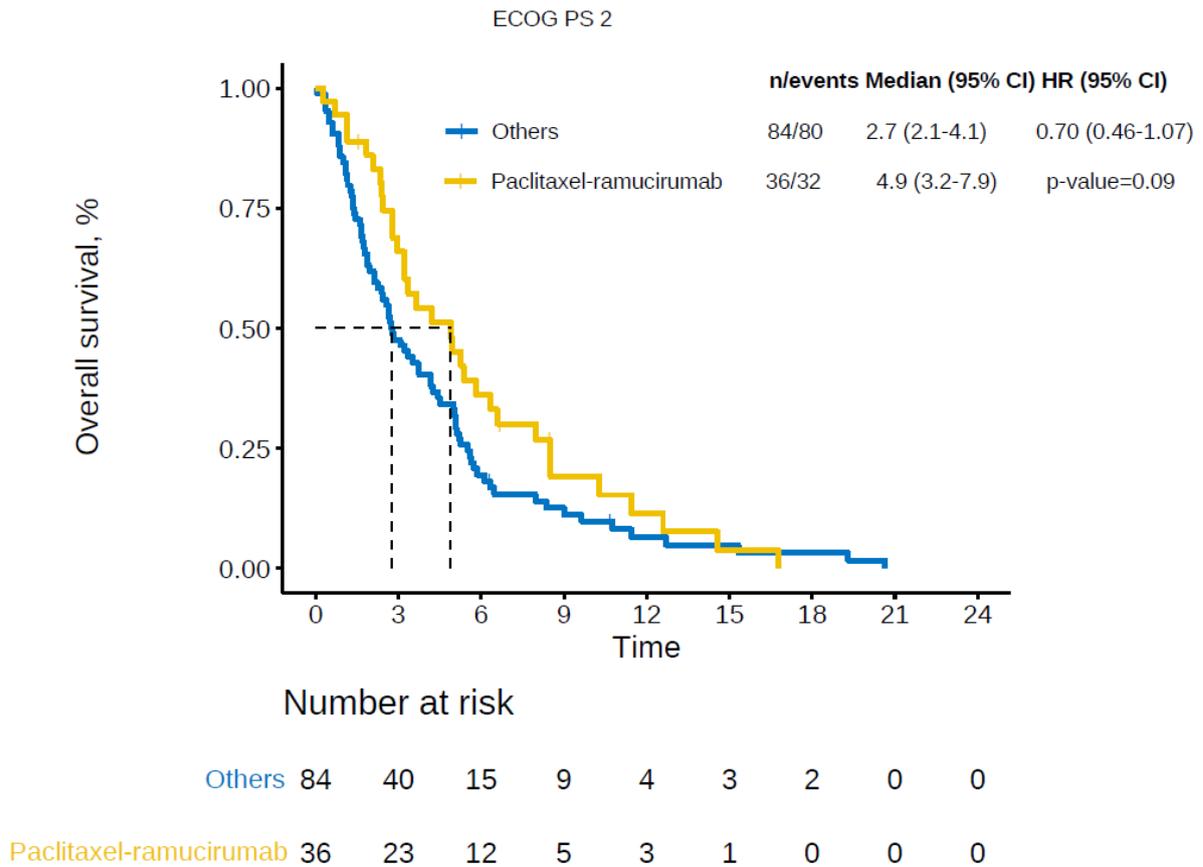


Figura 20. SG estratificada según ECOG

Dentro de las variables analizadas, destaca que en pacientes con tumores de morfología difusa, se evidencia una inclinación hacia una mejora en la supervivencia global al administrar el esquema terapéutico que incluye **RAM-PAC** en contraposición a la monoterapia con quimioterapia, observándose una SG de 5.2 meses frente a 3.8 meses, respectivamente (HR 0,79; IC 95%: 0,58-1,08; p=0,1). Si bien este hallazgo tampoco alcanza significación estadística, sugiere un posible beneficio en SG con el uso combinado de paclitaxel y ramucirumab en este grupo de pacientes con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso (Figura 21).

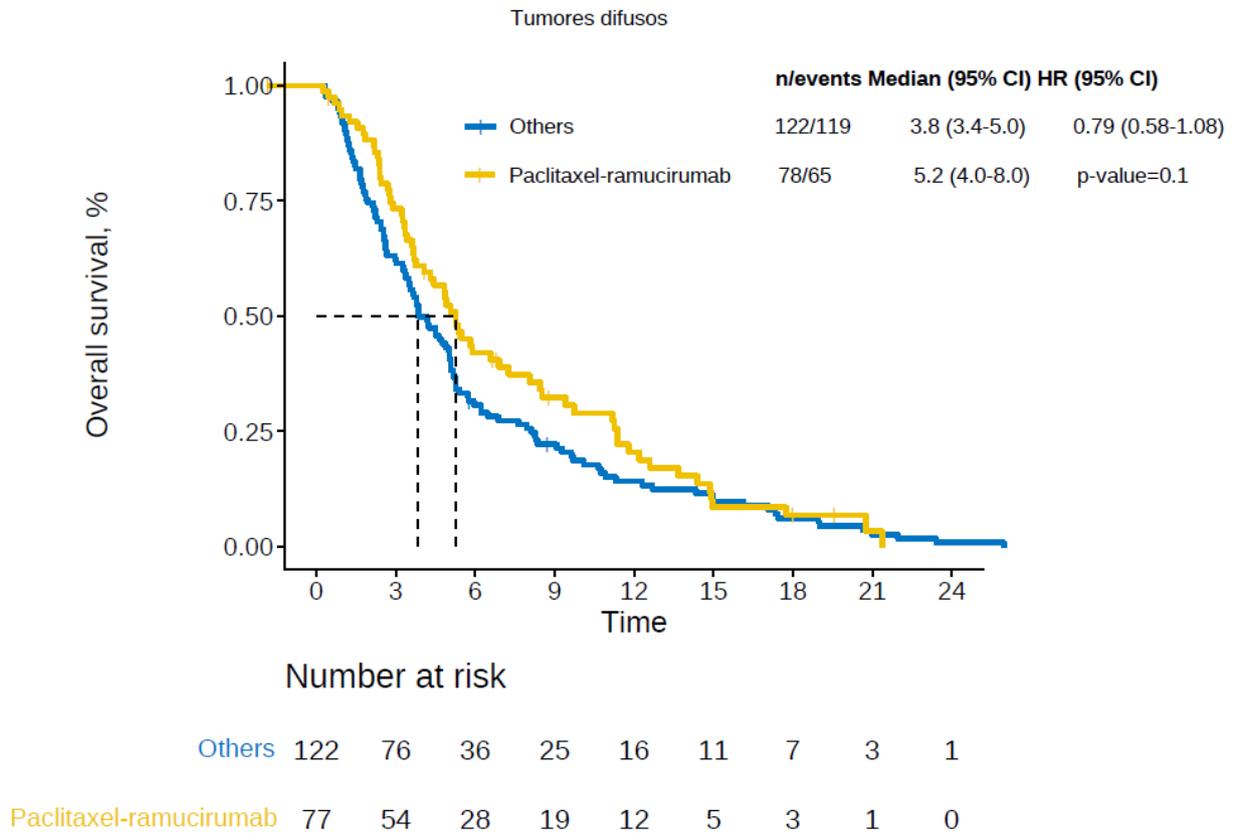


Figura 21. SG estratificada según subtipo histológico

Entre los pacientes con desnutrición (índice de masa corporal, IMC, <20), se percibe una inclinación hacia un beneficio mayor con la administración de **quimioterapia** en monoterapia en comparación con la combinación de RAM-PAC. En este colectivo, la SG registrada fue de 5 meses para la quimioterapia frente a 3,7 meses para RAM-PAC (HR 1,39, IC 95%: 0,80-2,43, p=0,2). Aunque este resultado no logra significancia estadística, sugiere un potencial beneficio de la quimioterapia en monoterapia en términos de SG en pacientes desnutridos, subrayando la importancia de evaluar el estado nutricional al considerar las alternativas terapéuticas (Figura 22).

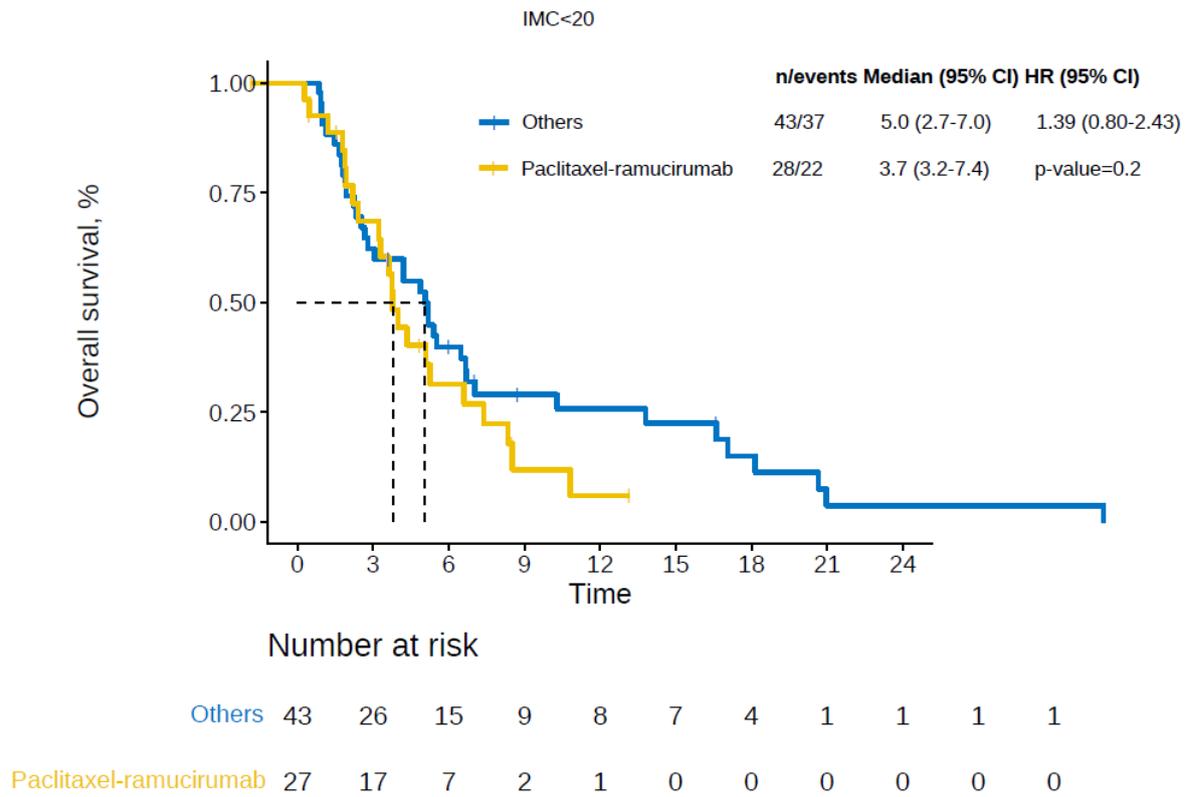


Figura 22. SG estratificada según IMC.

7.

Discusión

7. DISCUSIÓN

En nuestro análisis, basado en datos del mundo real del registro AGAMENON-SEOM, hemos confirmado que **el régimen de ramucirumab y paclitaxel supera a la quimioterapia estándar** en términos de TRO, SLP y SG. Este hallazgo es significativo independientemente del estado de HER2 del aGEC.

El punto de partida de este estudio es la falta de claridad sobre la terapia óptima después de la progresión del cáncer tras el tratamiento inicial con trastuzumab y quimioterapia en primera línea. Actualmente, **no hay ensayos clínicos de fase 3 que demuestren beneficios de continuar con la inhibición de HER2** más allá de la primera línea en aGEC HER2+ (169,170). Los estudios DESTINY-gastric02 (167) y DESTINY-gastric04 (168), que están evaluando trastuzumab deruxtecan como una posible opción de terapia dirigida en segunda línea, aún están en curso o son de fase 2.

Ante esta incertidumbre, la práctica clínica actual después de la progresión a trastuzumab y quimioterapia en pacientes con aGEC HER2+ sigue el mismo enfoque que en el aGEC HER2- negativo (85,165,208). **Ramucirumab y paclitaxel es el régimen más recomendado**, apoyado por un sólido nivel de evidencia. El ensayo de fase 3 RAINBOW destacó el aumento significativo en la SG con ramucirumab y paclitaxel en comparación con paclitaxel solo, estableciéndolo como el nuevo estándar de segunda línea para el aGEC en progresión (165).

No obstante, es importante señalar que el ensayo RAINBOW presentó una **infrarrepresentación de pacientes con cánceres HER2+**, constituyendo solo el 5,8% de los participantes, en contraste con el 26,9% en nuestro estudio. El análisis del subgrupo con aGEC HER2+ en RAINBOW no mostró diferencias significativas en los beneficios observados a nivel global con ramucirumab y paclitaxel (209). Esta discrepancia subraya la persistente incertidumbre y ha influido en la selección del brazo de control en el ensayo DESTINY-gastric02, dejándolo a discreción del investigador (167).

Este estudio que se presenta como tesis aporta un respaldo significativo a la **efectividad de ramucirumab y paclitaxel frente a la quimioterapia en segunda línea** para el tratamiento del aGEC, independientemente del estado de HER2. Esto se basa en la serie más amplia publicada de pacientes occidentales en un contexto de vida real. Mediante el modelado bayesiano, se sugiere que la hipótesis más plausible es la superioridad de ramucirumab y paclitaxel tanto en aGEC HER2+ como negativo. A pesar de que la evidencia estadística no es concluyente, con una probabilidad posterior de beneficio ($HR < 1$) del 83%, estos resultados son consistentes con otros estudios en la literatura.

Por ejemplo, el **estudio observacional coreano KCSG-ST19-16**, que incluyó 994 pacientes y evaluó ramucirumab y paclitaxel en segunda línea, observó que la tasa de respuesta objetiva podría ser mayor en pacientes con cánceres HER2+ (23%) en comparación con aquellos HER2-negativos (15%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,025$). A pesar de esto, la SLP (4,3 frente a 3,7 meses, $p = 0,054$) y la SG fueron comparables entre ambos grupos (9,8 frente a 10,1 meses, $p = 0,564$) (210).

De manera similar, los hallazgos de esta tesis concuerdan con los del **estudio observacional italiano RAMoss**, que incluyó 150 pacientes tratados con ramucirumab y paclitaxel (211). En este estudio, se observó una SLP y una SG de 4,4 y 7,9 meses, respectivamente, en pacientes con aGEC HER2+ que supusieron 45 casos. Estos datos se asemejan a los de nuestra serie, donde se reportaron una SLP de 4,7 meses y una SG de 7,4 meses en los 60 pacientes con aGEC HER2+.

Los resultados de la tesis que se presenta son comparables a los del **estudio observacional RAMIS español**, con 297 pacientes tratados con ramucirumab y paclitaxel. En este estudio, se reportaron una SLP y una SG de 4,9 (IC 95%, 3,5-7,4) y 9,7 meses (IC 95%, 7,4-22,7), respectivamente, en los 43 pacientes con aGEC HER2+ (212). Estos hallazgos refuerzan la consistencia y relevancia de nuestros resultados en el contexto más amplio de la investigación sobre el aGEC.

A pesar de la concordancia de nuestros datos con otras series y el estudio RAINBOW, se destaca una variación de 2 meses en la SG, siendo en el estudio realizado para esta tesis de aproximadamente 7 meses y de 9,7 meses en el estudio RAINBOW. Esta disparidad podría atribuirse a la inclusión, en nuestro análisis, de un 21.7% de pacientes con un ECOG 2, una categoría que fue excluida en el estudio RAINBOW.

En relación con la **aplicabilidad** de nuestros hallazgos, es esencial considerar varios aspectos clave. En primer lugar, a diferencia de otros estudios enfocados exclusivamente en pacientes con aGEC (estómago y UGE), nuestro estudio incluye un 10,7% de pacientes con **adenocarcinomas esofágicos avanzados HER2+**. Un estudio previo del registro AGAMENON-SEOM ha mostrado que el adenocarcinoma esofágico avanzado comparte numerosas características clínico-patológicas, factores pronósticos y resultados de tratamiento con el adenocarcinoma gástrico y de la UGE del subtipo intestinal de Lauren (213). Además, el análisis molecular de *The Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA) respalda la similitud entre el adenocarcinoma de esófago y el gástrico (214). Esto se refleja también en la tendencia actual de los ensayos de fase 3 con inmunoterapia, que agrupan los casos por histología (adenocarcinoma esofagogástrico avanzado) en lugar de por ubicación (143,144).

En segundo lugar, cabe destacar que, a diferencia del ensayo de fase 3 RAINBOW, nuestro estudio incluyó un 11,7% de pacientes con aGEC HER2+ tratados con RAM-PAC que tenían un **estado funcional deficiente (ECOG 2)**. Este porcentaje es similar al reportado en los estudios observacionales RAMoss (11,3%) y RAMIS (9,4%) lo que reflejan la práctica clínica habitual. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de esta muestra, no es posible realizar una evaluación precisa del efecto en este subgrupo. Es importante considerar que estos pacientes generalmente tienen un peor pronóstico, lo cual debe ser tenido en cuenta al tomar decisiones terapéuticas (211,212).

En tercer lugar, es relevante mencionar que los pacientes de nuestro estudio provienen de un período anterior al uso generalizado de la **inmunoterapia** en la práctica clínica en el contexto de la primera línea de enfermedad avanzada. Aunque aún no existen evidencias definitivas sobre cómo el tratamiento previo con inhibidores de puntos

de control inmune afecta la eficacia de ramucirumab y paclitaxel, los datos preliminares sugieren que los resultados de supervivencia con ramucirumab y paclitaxel podrían ser superiores tras la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia, con o sin trastuzumab (215,216).

Nuestro estudio ha logrado identificar una serie de **factores pronósticos** que podrían ser de utilidad para la selección de terapias en segunda línea. Entre estos, destacan el estado funcional del paciente, la carga tumoral (evidenciada por la presencia de metástasis hepáticas y el número de sitios metastásicos), el subtipo Lauren difuso y la relación neutrófilo-linfocito. Estos factores pronósticos ya se conocían en el contexto de la primera línea, pero existen menos estudios que lo respalden en segunda línea. Así, nuestros hallazgos en su mayoría concuerdan con los reportados en estudios previos, aunque con algunas diferencias. Se destaca una tendencia hacia un mayor beneficio en la SG en pacientes con ECOG 2 tratados con la combinación de ramucirumab y paclitaxel en comparación con la quimioterapia en monoterapia. Asimismo, se observa una posible asociación beneficiosa entre la combinación de paclitaxel y ramucirumab y la SG en pacientes con tumores de tipo histológico difuso, aunque estos hallazgos no alcanzan significancia estadística. Por otro lado, hemos encontrado una tendencia hacia resultados más favorables con la quimioterapia en monoterapia en pacientes con desnutrición (IMC <20) en comparación con la combinación de paclitaxel y ramucirumab. Aunque estos resultados no son estadísticamente significativos, sugieren la importancia de considerar estado nutricional al tomar decisiones terapéuticas en el contexto de la segunda línea. Estos indicios, aunque preliminares, resaltan la necesidad de investigaciones adicionales para explorar el impacto potencial de la terapia combinada en subgrupos específicos de pacientes, así como la importancia de considerar, no solo el estado general ECOG sino también la condición nutricional en la toma de decisiones terapéuticas.

Por su parte, los estudios observacionales realizados en Corea y España han aportado factores pronósticos adicionales específicos de su población. El **estudio coreano KCSG** destacó la importancia de la fosfatasa alcalina y los niveles de albúmina, mientras que el **estudio español RAMIS** señaló la relevancia de la enfermedad no mensurable en estudios

de imagen (210), (212). Además, tanto el estudio coreano como el español han identificado la ascitis como un factor pronóstico relevante. Estos factores adicionales, identificados en diferentes contextos geográficos y demográficos, subrayan la diversidad y complejidad en la evaluación de pronóstico en aGEC (210,212,217).

Este estudio presenta varias **limitaciones**. La primera y más destacada es su **naturaleza observacional y retrospectiva**, sumado a que la elección del tratamiento fue determinada por el criterio del investigador, sin una aleatorización. Aunque se ha realizado un esfuerzo por controlar los principales factores de confusión, no se puede eliminar completamente el riesgo de sesgo de confusión residual. Esto es especialmente relevante dado que el número de eventos es relativamente bajo, lo que limita el número de covariables que el modelo puede incluir de forma fiable. No obstante, es relevante señalar que nuestros resultados son consistentes con los hallazgos del ensayo de fase 3 RAINBOW para cada subtipo de HER2 y grupo terapéutico (165,209). Este carácter retrospectivo ha impedido hacer estudios de calidad de vida que en el contexto de 2L y con un beneficio estadísticamente significativo pero limitado aportarían información adicional para la toma de decisiones terapéuticas. La segunda limitación radica en **la agrupación de diferentes esquemas de quimioterapia en segunda línea** debido a la diversidad de pautas utilizadas, lo cual impide determinar si alguna de estas pautas tiene ventajas específicas sobre las demás. Esta limitación es relativa, ya que hasta la fecha ningún ensayo clínico de segunda línea ha logrado demostrar la superioridad de un régimen de quimioterapia sobre otro (162,218). De hecho, en el ensayo clínico Destiny-gastric02 de segunda línea con tratuzumab deruxtecan en aGEC HER2+, la elección del comparador quedó a criterio del investigador (167).

Como **fortalezas**, es importante destacar que estos resultados obtenidos del análisis del registro español de cáncer esofagogástrico AGAMENON-SEOM, en relación con la efectividad del tratamiento de segunda línea con ramucirumab y paclitaxel frente a quimioterapia en aGEC, son consistentes con los previamente publicados en este mismo contexto, tanto en poblaciones occidentales como orientales. En esta, que es hasta ahora la serie más amplia publicada para una población occidental, se ha demostrado que

ramucirumab y paclitaxel es superior a la quimioterapia en términos de SLP, SG y tasa de respuesta, y esto es independientemente del estado de HER2, el estado general y el subtipo histológico de Lauren. Estos hallazgos respaldan la elección de ramucirumab y paclitaxel como el tratamiento estándar de segunda línea en aGEC y en pacientes sin contraindicaciones, independientemente del estado de HER2, y justifican su uso como brazo de control en futuros ensayos clínicos en este ámbito. Más aún, considerando que ninguna otra asociación entre quimioterapia y un agente biológico ha superado los resultados de monoquimioterapia en segunda línea.

8.

Conclusión

8. CONCLUSIÓN

Conclusión principal

En pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado del registro AGAMENON-SEOM, el tratamiento de segunda línea con la combinación de ramucirumab y paclitaxel demostró resultados superiores en comparación con la quimioterapia convencional independientemente del estado de HER2. Esta superioridad se observó en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta objetiva.

Conclusiones secundarias

1. Los pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado HER2 positivo presentaron una mayor incidencia de neoplasias en la unión gastroesofágica y una prevalencia más alta del subtipo intestinal, mientras que en los pacientes con cáncer HER2-negativos predominó el tipo difuso.
2. Previo a inicio de segunda línea de tratamiento, la mayoría de los pacientes presentaba metástasis en uno o dos sitios, siendo los ganglios linfáticos y el hígado los más afectados. Las metástasis peritoneales fueron más comunes en tumores HER2-negativos.
3. El tratamiento con paclitaxel-ramucirumab se asoció con un perfil de toxicidad atribuible al agente antiangiogénico ramucirumab, incluyendo mayor incidencia de hipertensión, sangrado, proteinuria, trombosis y perforación gastrointestinal, así como un aumento en neutropenia, trombocitopenia y neuropatía, en comparación con la quimioterapia convencional. La diarrea fue más frecuente en el grupo de quimioterapia convencional. Ramucirumab-paclitaxel

4. El modelo pronóstico identificó que un deterioro del estado general, una mayor carga tumoral (particularmente en el hígado y por número de sitios metastásicos), el subtipo difuso de Lauren y un aumento en la relación neutrófilo-linfocito están asociados con un peor pronóstico.

9.

Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar;61(2):69–90.
2. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Aug 10;40(3):250–60.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016 Jan 1;25(1):16–27.
4. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett*. 1998 Dec;102–103:227–34.
5. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer*. 1993 Dec 2;55(6):891–903.
6. Zhu AL, Sonnenberg A. Is Gastric Cancer Again Rising? *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46(9):804–6.
7. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan 13;76(2):182–8.
8. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, et al. Molecular Classification of Gastric Cancer: A New Paradigm. *Clinical Cancer Research*. 2011 May 1;17(9):2693–701.
9. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003 Jan;56(1):1–9.

10. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1–241.
11. Watari J. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5461.
12. Takeno S. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: A review. World J Gastroenterol. 2014;20(38):13734.
13. Tricker AR. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. Eur J Cancer Prev. 1997 Jun;6(3):226–68.
14. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1599–600.
15. Sinha DN, Abdulkader RS, Gupta PC. Smokeless tobacco-associated cancers: A systematic review and meta-analysis of Indian studies. Int J Cancer. 2016 Mar 15;138(6):1368–79.
16. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Molecular Pathology. 2000 Oct 1;53(5):255–61.
17. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, Ushiku T, Sakuma K, Ishikawa S, et al. CpG Island Methylation Status in Gastric Carcinoma with and without Infection of Epstein-Barr Virus. Clinical Cancer Research. 2006 May 15;12(10):2995–3002.
18. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Jan;21(1):20–38.

19. Cheng KS, Tang HL, Chou JW, Yu CJ, Tsou SS, Chou FT. The Clinical Features and Prognosis of Gastric Remnant Carcinoma after Treatment. *ISRN Gastroenterol.* 2011 Oct 30;2011:1–3.
20. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):e60–70.
21. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):361–74.
22. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):583–92.
23. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg.* 1979 Nov;138(5):703.
24. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology.* 1986 Jun;27(6):558–9.
25. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg.* 1992 Dec;79(12):1364–6.
26. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1995 Jul 6;333(1):32–41.
27. Fonseca Sánchez E, Soto de Prado D. Lecciones de Oncología Clínica. 3^o. Cruz Hernández, editor. Madrid: Grupo Aula Médica; 2004. 350–361 p.
28. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12(1):6–22.

29. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Feb 6;2015(2).
30. Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro- <sc>D</sc>-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012 Nov 15;118(22):5481–8.
31. Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. *Clin Radiol*. 2013 Mar;68(3):251–5.
32. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov G V., Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013 Jul 16;499(7457):214–8.
33. 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 May 20;21(5):449–56.
34. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–9.
35. Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, et al. Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer With Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013 Sep;145(3):554–65.
36. Nishizawa T, Nakano K, Harada A, Kakiuchi M, Funahashi SI, Suzuki M, et al. DGC-specific *RHOA* mutations maintained cancer cell survival and promoted cell migration via ROCK inactivation. *Oncotarget*. 2018 May 1;9(33):23198–207.
37. Nakayama I, Shinozaki E, Sakata S, Yamamoto N, Fujisaki J, Muramatsu Y, et al. Enrichment of *CLDN18 - ARHGAP* fusion gene in gastric cancers in young adults. *Cancer Sci*. 2019 Apr 4;110(4):1352–63.

38. Yao F, Kausalya JP, Sia YY, Teo ASM, Lee WH, Ong AGM, et al. Recurrent Fusion Genes in Gastric Cancer: CLDN18-ARHGAP26 Induces Loss of Epithelial Integrity. *Cell Rep*. 2015 Jul;12(2):272–85.
39. Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*. 1998 Jun 29;141(7):1539–50.
40. Morin PJ. Claudin proteins in human cancer: promising new targets for diagnosis and therapy. *Cancer Res*. 2005 Nov 1;65(21):9603–6.
41. Swisshelm K, Macek R, Kubbies M. Role of claudins in tumorigenesis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Apr 25;57(6):919–28.
42. Resnick MB, Konkin T, Routhier J, Sabo E, Pricolo VE. Claudin-1 is a strong prognostic indicator in stage II colonic cancer: a tissue microarray study. *Mod Pathol*. 2005 Apr;18(4):511–8.
43. Sanada Y, Oue N, Mitani Y, Yoshida K, Nakayama H, Yasui W. Down-regulation of the claudin-18 gene, identified through serial analysis of gene expression data analysis, in gastric cancer with an intestinal phenotype. *J Pathol*. 2006 Apr;208(5):633–42.
44. Cheung ST, Leung KL, Ip YC, Chen X, Fong DY, Ng IO, et al. Claudin-10 expression level is associated with recurrence of primary hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005 Jan 15;11(2 Pt 1):551–6.
45. Singh P, Toom S, Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol*. 2017 May 12;10(1):105.
46. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*. 1986 Jun 27;232(4758):1644–6.

47. Fleisher AS, Esteller M, Wang S, Tamura G, Suzuki H, Yin J, et al. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res.* 1999 Mar 1;59(5):1090–5.
48. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Järvinen HJ, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut.* 2007 Jul;56(7):926–33.
49. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 Feb;2(2):127–37.
50. Ciardiello F, Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine.* 2008 Mar 13;358(11):1160–74.
51. Bang YJ, 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.* 2010 Aug 28;376(9742):687–97.
52. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer.* 2012 Jun 15;130(12):2845–56.
53. Seo S, Ryu MH, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer.* 2019 May;22(3):527–35.
54. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1919–27.

55. Arienti C, Zanoni M, Pignatta S, Del Rio A, Carloni S, Tebaldi M, et al. Preclinical evidence of multiple mechanisms underlying trastuzumab resistance in gastric cancer. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18424–39.
56. Choi B, Cha M, Eun GS, Lee DH, Lee S, Ehsan M, et al. Single-molecule functional anatomy of endogenous HER2-HER3 heterodimers. *Elife*. 2020 Apr 8;9.
57. Sergina N V., Rausch M, Wang D, Blair J, Hann B, Shokat KM, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature*. 2007 Jan 7;445(7126):437–41.
58. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, Guix M, Dugger T, Engelman JA, et al. Human Breast Cancer Cells Selected for Resistance to Trastuzumab *In vivo* Overexpress Epidermal Growth Factor Receptor and ErbB Ligands and Remain Dependent on the ErbB Receptor Network. *Clinical Cancer Research*. 2007 Aug 15;13(16):4909–19.
59. Bender LM. Her2 cross talk and therapeutic resistance in breast cancer. *Frontiers in Bioscience*. 2008;Volume(13):3906.
60. Lee HE, Park KU, Yoo SB, Nam SK, Park DJ, Kim HH, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1448–57.
61. Yoon Cho E, Park K, Do I, Cho J, Kim J, Lee J, et al. Heterogeneity of ERBB2 in gastric carcinomas: a study of tissue microarray and matched primary and metastatic carcinomas. *Modern Pathology*. 2013 May;26(5):677–84.
62. Park SR, Park YS, Ryu MH, Ryoo BY, Woo CG, Jung HY, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1). *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:42–50.

63. Kim ST, Banks KC, Pectasides E, Kim SY, Kim K, Lanman RB, et al. Impact of genomic alterations on lapatinib treatment outcome and cell-free genomic landscape during HER2 therapy in HER2+ gastric cancer patients. *Annals of Oncology*. 2018 Apr;29(4):1037–48.
64. Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T, Im YH, Bianchi GV, Tseng LM, et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Annals of Oncology*. 2015 Dec;26(12):2429–36.
65. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes—A systematic review. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2845–56.
66. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol*. 2010;32(1–2):57–65.
67. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Jan;(262):3–11.
68. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol*. 2015;6:202.
69. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. *Immunol Rev*. 2014 May;259(1):245–58.
70. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest*. 2015 Sep;125(9):3356–64.
71. van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jan;11(1):47–55.

72. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, Van Ginderachter JA, Raes G. Functional Relationship between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression. *Front Immunol.* 2014;5:489.
73. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011 Mar 25;331(6024):1565–70.
74. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science.* 2014 May 9;344(6184):641–5.
75. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015 Dec;35 Suppl:S185–98.
76. Donia M, Andersen R, Kjeldsen JW, Fagone P, Munir S, Nicoletti F, et al. Aberrant Expression of MHC Class II in Melanoma Attracts Inflammatory Tumor-Specific CD4+ T- Cells, Which Dampen CD8+ T-cell Antitumor Reactivity. *Cancer Res.* 2015 Sep 15;75(18):3747–59.
77. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell.* 2015 Jan 15;160(1–2):48–61.
78. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2016 Sep 1;375(9):819–29.
79. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget.* 2015;6(12):9669–78.

80. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):568–71.
81. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2009 Dec 21;206(13):3015–29.
82. Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med*. 2013 Aug 28;5(200):200ra116.
83. Robert C, Long G V, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320–30.
84. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
85. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):236–44.
86. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999 Mar;79(9–10):1522–30.
87. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):23–31.

88. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):439–49.
89. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):439–49.
90. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2006 Jul 6;355(1):11–20.
91. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2011 May 1;29(13):1715–21.
92. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1197–203.
93. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Dec 10;28(35):5210–8.
94. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Assessing the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Invest.* 2014 Jul 3;32(6):272–84.

95. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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. *The Lancet*. 2019 May;393(10184):1948–57.
96. Kang YK, Yook JH, Park YK, Lee JS, Kim YW, Kim JY, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Sep 10;39(26):2903–13.
97. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1081–92.
98. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, Izquierdo-Manuel M, Salud A, Martínez E, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Jun 29;83(6):1175–81.
99. Al-Batran S, Haag GM, Ettrich TJ. Final results and subgroup analysis of the PETRARCA randomized phase II AIO trial: Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl_4).
100. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab

- plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer*. 2019 Dec 24;19(1):494.
101. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *New England Journal of Medicine*. 2001 Sep 6;345(10):725–30.
102. Zhu W guo, Xua D fu, Pu J, Zong C dong, Li T, Tao G zhou, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiotherapy and Oncology*. 2012 Sep;104(3):361–6.
103. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Oct 1;33(28):3130–6.
104. Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37(15_suppl):4001–4001.
105. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The Prognostic Significance of an R1 Resection in Gastric Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr 4;21(4):1107–14.

106. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Sep 2;
107. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov;357(18):1810–20.
108. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Nov 20;29(33):4387–93.
109. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jan;379(9813):315–21.
110. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1389–96.
111. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jan;379(9813):315–21.
112. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1389–96.

113. Choi YY, Kim H, Shin SJ, Kim HY, Lee J, Yang HK, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer. *Ann Surg*. 2019 Aug;270(2):309–16.
114. Choi YY, Kim H, Shin SJ, Kim HY, Lee J, Yang HK, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer. *Ann Surg*. 2019 Aug;270(2):309–16.
115. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshino S, Takahashi M, Takiguchi N, et al. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):886–93.
116. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EPM, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer*. 2011 Aug 2;11:329.
117. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug;24(8):2252–8.
118. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):255–65.
119. Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Homann N, Schenk M, Lindig U, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients

- receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 1;40(16_suppl):4003–4003.
120. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. LBA74 Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Annals of Oncology*. 2023 Oct;34:S1316.
121. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Molena D, Muro K, et al. LBA73 Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. *Annals of Oncology*. 2023 Oct;34:S1315–6.
122. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005–20.
123. Markar SR, Mackenzie H, Mikhail S, Mughal M, Preston SR, Maynard ND, et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England. *Gastric Cancer*. 2017 Mar;20(2):379–86.
124. Shiono S, Sato T, Horio H, Chida M, Matsuguma H, Ozeki Y, et al. Outcomes and prognostic factors of survival after pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jan;43(1):e13-6.
125. Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, Cipollari C, Vittimberga G, Framarini M, et al. Krukenberg Tumors of Gastric Origin: The Rationale of Surgical Resection and

- Perioperative Treatments in a Multicenter Western Experience. *World J Surg.* 2016 Apr;40(4):921–8.
126. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echavarría I, Sánchez Cánovas M, Aguado G, Gallego J, et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Aug;44(8):1191–8.
127. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, 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 Mar;17(3):309–18.
128. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun;18(6):1575–81.
129. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2370–7.
130. Garrido M, Fonseca PJ, Vieitez JM, Frunza M, Lacave AJ. Challenges in first line chemotherapy and targeted therapy in advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Aug;14(8):887–900.
131. Lacave AJ, Wils J, Diaz-Rubio E, Clavel M, Planting A, Bleiberg H, et al. cis-Platinum as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma. A phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1985 Nov;21(11):1321–4.

132. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36–46.
133. Zhu X, Huang M, Wang Y, Feng W, Chen Z, He Y, et al. XELOX doublet regimen versus EOX triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: An open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase III trial (EXELOX). *Cancer Commun*. 2022 Apr 25;42(4):314–26.
134. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Sánchez Cánovas M, Hernández R, Pericay C, et al. Anthracycline-based triplets do not improve the efficacy of platinum-fluoropyrimidine doublets in first-line treatment of advanced gastric cancer: real-world data from the AGAMEMON National Cancer Registry. *Gastric Cancer*. 2018 Jan;21(1):96–105.
135. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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 Nov 1;24(31):4991–7.
136. Ajani JA. Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen. *Cancer*. 2008 Sep 1;113(5):945–55.
137. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, 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 Nov 20;33(33):3874–9.
138. Zaanan A, Bouche O, de la Fouchardiere C, Samalin-Scalzi E, Le Malicot K, Pernot S, et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic

- gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. *Annals of Oncology*. 2023 Oct;34:S1318.
139. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, 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 Apr;20(4):666–73.
140. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel 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 Aug;19(8):1450–7.
141. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, 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 Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3520–6.
142. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Nov;24(11):1181–95.
143. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27–40.

144. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1571.
145. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, Özgüroğlu M, Ryu MH, Muntean AS, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol.* 2021 Mar 20;39(9):966–77.
146. Fong C, Patel B, Peckitt C, Bourmpaki E, von Loga K, Begum R, et al. Maintenance durvalumab after first-line platinum-based chemotherapy in advanced oesophago-gastric (OG) adenocarcinoma: Results from the PLATFORM trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021 May 20;39(15_suppl):4015–4015.
147. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(4):482–8.
148. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, Izquierdo-Manuel M, Salud A, Martínez E, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jun;83(6):1175–81.
149. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2023 Oct;
150. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, 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 Feb 10;34(5):443–51.
151. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023 Aug 31;29(8):2133–41.
152. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1655–68.
153. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Yamaguchi K, Qin S, Lee KW, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jan 20;39(3_suppl):160–160.
154. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, 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 Oct 20;29(30):3968–76.
155. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, Firdaus I, Philip PA, Cohn AL, 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 Dec;27(12):2196–203.
156. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, 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 May;14(6):490–9.
157. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, 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 May;14(6):490–9.
158. Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran SE, Ilson DH, 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 Nov;18(11):1467–82.
159. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma. *JAMA Oncol.* 2017 May 1;3(5):620.
160. Shah MA, Bodoky G, Starodub A, Cunningham D, Yip D, Wainberg ZA, et al. Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Andecaliximab With mFOLFOX6 as First-Line Treatment in Patients With Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma (GAMMA-1). *Journal of Clinical Oncology.* 2021 Mar 20;39(9):990–1000.
161. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 10;31(35):4438–44.
162. Kang JH, Lee S II, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing

- chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513–8.
163. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):78–86.
164. 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 Jan 4;383(9911):31–9.
165. 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 Oct;15(11):1224–35.
166. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2018 Jul;392(10142):123–33.
167. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023 Jul;24(7):744–56.
168. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419–30.

169. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2039–49.
170. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):640–53.
171. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One*. 2020 Jul 31;15(7):e0235848.
172. Lee CK, Kim HS, Jung M, Kim H, Bae WK, Koo DH, et al. Open-Label, Multicenter, Randomized, Biomarker-Integrated Umbrella Trial for Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: K-Umbrella Gastric Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2023 Oct 26;JCO2300971.
173. 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):1437–48.
174. 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. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10111):2461–71.
175. Kang YK, Kang WK, Di Bartolomeo M, Chau I, Yoon HH, Cascinu S, et al. Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib) + best supportive

- care (BSC) vs placebo + BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥ 2 prior chemotherapy regimens. *Annals of Oncology*. 2019 Oct;30:v877–8.
176. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
177. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Aug 29;
178. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016 Sep;27:v38–49.
179. Bang YJ, 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. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9742):687–97.
180. 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 Jul;4(7):501–10.
181. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306–14.

182. Kang JH, Lee S il, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 1;30(13):1513–8.
183. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist*. 2019 Jan 1;24(1):18-e24.
184. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Dec 10;31(35):4438–44.
185. 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 Oct;15(11):1224–35.
186. 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. *The Lancet*. 2014 Jan;383(9911):31–9.
187. di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, Petrillo A, Berenato R, Laterza MM, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol*. 2018 Apr 27;13(2):227–34.

188. Paulson AS, Hess LM, Liepa AM, Cui ZL, Aguilar KM, Clark J, et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. *Gastric Cancer*. 2018 Sep 3;21(5):831–44.
189. Jung M, Ryu MH, Oh DY, Kang M, Zang DY, Hwang IG, et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer*. 2018 Sep 9;21(5):819–30.
190. Muro K, van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology*. 2019 Jan;30(1):19–33.
191. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One*. 2020 Jul 31;15(7):e0235848.
192. Choi IS, Kim JH, Lee JH, Suh KJ, Lee JY, Kim JW, et al. A population-based outcomes study of patients with metastatic gastric cancer receiving second-line chemotherapy: A nationwide health insurance database study. *PLoS One*. 2018 Oct 22;13(10):e0205853.
193. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4138–48.
194. Okines AFC, Asghar U, Cunningham D, Ashley S, Ashton J, Jackson K, et al. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology*. 2010;79(1–2):150–8.
195. 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):1437–48.
196. 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. *The Lancet.* 2017 Dec;390(10111):2461–71.
197. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):640–53.
198. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of *HER2* -Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN—A Randomized, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 Jul 1;32(19):2039–49.
199. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 Sep 1;25(25):3853–8.
200. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 Apr 20;27(12):1999–2006.
201. Palle J, Tougeron D, Pozet A, Soularue E, Artru P, Leroy F, et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric

- adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Oncotarget*. 2017 Nov 24;8(60):101383–93.
202. Paulson AS, Hess LM, Liepa AM, Cui ZL, Aguilar KM, Clark J, et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. *Gastric Cancer*. 2018 Sep 3;21(5):831–44.
203. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
204. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, Hernández R, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multicenter prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer*. 2017 Jun 6;116(12):1526–35.
205. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958 Jun;53(282):457–81.
206. Msaouel P, Jimenez-Fonseca P, Lim B, Carmona-Bayonas A, Agnelli G. Medicine before and after David Cox. *Eur J Intern Med*. 2022 Apr;98:1–3.
207. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011 Feb 20;30(4):377–99.
208. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019 Jan 1;30(1):19–33.
209. De Vita F, Borg C, Farina G, Geva R, Carton I, Cuku H, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study. *Future Oncol*. 2019 Aug;15(23):2723–31.

210. Kim BJ, Jee HJ, Rha SY, Han HS, Ryu MH, Park SH, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as a second-line treatment in HER2-positive gastric cancer: subgroup analysis of a nationwide, real-world study in Korea (KCSG-ST19-16). *Gastric Cancer*. 2022 May 11;25(3):609–18.
211. Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, Petrillo A, Berenato R, Laterza MM, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol*. 2018 Apr 27;13(2):227–34.
212. Longo F, Jorge M, Yaya R, Montes AF, Lago NM, Brozos E, et al. Real-life use of ramucirumab in gastric cancer in Spain: the RAMIS study. *Future Oncol*. 2021 May;17(14):1777–91.
213. Alvarez-Manceñido F, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Arrazubi V, Hernandez R, Cano JM, et al. Is advanced esophageal adenocarcinoma a distinct entity from intestinal subtype gastric cancer? Data from the AGAMENON-SEOM Registry. *Gastric Cancer*. 2021 Jul 2;24(4):926–36.
214. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017 Jan 4;541(7636):169–75.
215. Sasaki A, Kawazoe A, Eto T, Okunaka M, Mishima S, Sawada K, et al. Improved efficacy of taxanes and ramucirumab combination chemotherapy after exposure to anti-PD-1 therapy in advanced gastric cancer. *ESMO Open*. 2020 Jul;5(4):e000775.
216. Kankeu Fonkoua LA, Chakrabarti S, Sonbol MB, Kasi PM, Starr JS, Liu AJ, et al. Outcomes on anti-VEGFR-2/paclitaxel treatment after progression on immune checkpoint inhibition in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2021 Jul 15;149(2):378–86.
217. Jung M, Ryu MH, Oh DY, Kang M, Zang DY, Hwang IG, et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in

gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer*. 2018 Sep 9;21(5):819–30.

218. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Dec 10;31(35):4438–44.

10.

Anexos

ANEXO 1. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	N-1, S3.19 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo

Oviedo a martes, 22 de septiembre de 2020

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 2020.342, titulado: "Estudio AGAMENON: Registro Español de Cáncer Esofagogástrico", Investigador Principal PAULA JIMENEZ FONSECA, Hospital Universitario Central de Asturias.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado Estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este Estudio.

Le saluda atentamente.

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO
Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias

CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Central de Asturias

Dirección General de Calidad,
Transformación y Gestión del
Conocimiento

N-1, S3.19

Avda. de Roma, s/n
33011 Oviedo

D. GONZALO SOLIS SANCHEZ, PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS,

En dichas reuniones se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

1º El CEIm DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95). Asimismo se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los estudios en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y cumple con la legislación española, así como las normas ICH y Buenas Prácticas Clínicas.

2º La composición actual del CEIm DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS es la siguiente:

Presidente:

- GONZALO SOLÍS SANCHEZ (FEA AGC Pediatría (Sº de Neonatología) HUCA)

Vicepresidente:

- LUIS SANCHEZ ALVAREZ (Coord. Prog. Vacunas Área III. Farmacéutico AP H. San Agustín - Unidad de Innovación - Hospital Universitario Central de Asturias)

Secretario:

- MAURICIO TELENTI ASENSIO (FEA. AGC Ud Enf. Infecciosas Sº Microbiología HUCA)

Vocales:

- SALVADOR TRANCHE IPARAGUIRRE (Esp. Medicina Familiar y Comunitaria (Médico Clínico). HUCA)
- GLORIA MANSO RODRIGUEZ (Prof Titular de Universidad. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud)
- EMILIA ROMERO DE SAN PÍO (Diplomada en Enfermería. Unidad de Cuidados Intensivos. HUCA)

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias

CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Central de Asturias

Dirección General de Calidad,
Transformación y Gestión del
ConocimientoN-1, S3.19
Avda. de Roma, s/n
33011 Oviedo

- BEATRIZ BRAÑA MARCOS (Dirección General de Cuidados, Humanización y Atención Sociosanitaria)
- ELENA DIAZ GARCÍA (Licenciada en Derecho - Servicios Centrales del SESPA)
- CONSTANTINO GONZÁLEZ QUINTANA (Doctor en Filosofía (Jubilado))
- PABLO HERRERO PUENTE (FEA. Unidad de Gestión Clínica de Urgencias. HUCA)
- MANUEL JAVIER VALLINA VICTORERO (FEA Sº Angiología y Cirugía Vascul ar del Hospital de Cabueñes)
- ADONINA TARDÓN GARCÍA (En representación de la Universidad de Oviedo)
- LUCÍA VELASCO ROCES (FEA UGC de Farmacia. HUCA)
- ALFREDO CASTILLO TRUJILLO (Servicio de Oncología Médica del HUCA)
- CONCEPCIÓN NICOLÁS GARCÍA (Servicio de Hematología del HUCA)
- LETICIA GONZALEZ BLANCO (Servicio de Psiquiatría)
- MIGUEL MALDONADO FERNANDEZ (Servicio de O.R.L. del HUCA)
- MARIA BELEN FUENTES MENENDEZ (Medicina Familiar y Comunitaria)
- GUADALUPE MARTIN ORTIZ (Servicio de Medicina Intensiva del HUCA)
- BELEN PRIETO GARCIA (Servicio de Bioquímica del HUCA)
- RUBEN MARTIN PAYO (UNIOVI)

Que en caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Oviedo 22 de septiembre de 2020

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO

Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
del Principado de Asturias



ANEXO 2. CLASIFICACIÓN Y APROBACIÓN DE LA AEMPS



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. ALBERTO CARMONA BAYONAS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **6 de octubre de 2014**, por **D. ALBERTO CARMONA BAYONAS**, para la clasificación del estudio titulado **Evaluación de factores pronósticos y esquemas de tratamiento del adenocarcinoma gástrico metastásico en la práctica clínica.** con código **EFPA-AGA-2014-01..** y cuyo promotor es **D. Alberto Carmona Bayonas.**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D. ALBERTO CARMONA BAYONAS
SERVICIO ONCOHEMATOLOGÍA
HOSPITAL MORALES MESEGUER
C/ MARQUES DE LOS VELEZ S/N
30008 - MURCIA**

Fecha: 9 de octubre de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO AGAMENON

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “Evaluación de factores pronósticos y esquemas de tratamiento del adenocarcinoma gástrico metastásico en la práctica clínica.” con código EFP-AGA-2014-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 25692 / RG 66573
Fecha: 10/10/2014 13:23:15

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁵⁾

Madrid, a 9 de octubre de 2014

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacovigilancia y Farmacovigilancia

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID