

## **Dianas terapéuticas y anticuerpos monoclonales en cáncer gástrico**

González González María Guadalupe<sup>1\*</sup>, Díaz y Orea María Alicia<sup>1</sup>, Heredia Montaña Mónica<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología Experimental, Facultad de medicina de la Benemérita universidad autónoma de Puebla.

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Puebla, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

González González María Guadalupe, Díaz y Orea María Alicia, Heredia Montaña Mónica. Dianas terapéuticas y anticuerpos monoclonales en cáncer gástrico.

Artículo de revisión

Alianzas y Tendencias-BUAP. 2019, 4 (16): 1-14.

\*Autor por correspondencia. María Guadalupe González, Laboratorio de inmunología experimental, Facultad de medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Calle 13 sur #2702 Edificio Multi aulas 1 1 piso 4, laboratorio 426. Puebla, Puebla 72410, mguadalupe\_glez@hotmail.com , 2222295500.

**Recibido:** 04 diciembre 2019.

**Aceptado:** 28 diciembre 2019.



### **RESUMEN**

Fundamento: Los anticuerpos monoclonales son proteínas encargadas del reconocimiento específico de moléculas antigénicas que en las últimas décadas se han utilizado en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, entre

ellas el cáncer gástrico; sin embargo, aún no se tiene establecido un esquema terapéutico de primera línea con alguno de ellos. Se realizó una revisión de la literatura internacional en PubMed, SCOPUS y Medline de los artículos relacionados con el tratamiento del cáncer gástrico a base de anticuerpos monoclonales, utilizando las palabras claves, se incluyeron artículos en inglés, originales y revisiones, con no más de 10 años de antigüedad. Conclusión: existe una gran variedad de anticuerpos monoclonales que en diferentes estudios clínicos han demostrado tener un efecto favorable en la sobrevida y tasa de progresión de la enfermedad; sin embargo, algunos de ellos aún no han sido aprobados como tratamientos de primera línea para este padecimiento, debido a que faltan más evidencias sobre su seguridad y eficacia.

**Palabras clave:** Anticuerpos monoclonales, Cáncer gástrico, control inmunológico.

### **ABSTRACT**

Monoclonal antibodies are proteins responsible for the specific recognition of antigenic molecules, in recent decades they have been used in the diagnosis and treatment of various diseases, including gastric cancer; however, a first-line therapeutic scheme has not yet been established with any of them. A review of the international literature in PubMed, SCOPUS and Medline of the articles related to the treatment of gastric cancer based on monoclonal antibodies is performed, in which the keywords were used, including articles in English, originals and reviews, with no more than 10 years old. Conclusion: there are a wide variety of monoclonal antibodies that in different clinical studies have shown to have a favorable effect on the survival and rate of disease progression; however, some of them have not yet been approved as first-line treatments for this condition, due to the lack of more evidence about its safety and efficacy

**Keywords:** Monoclonal antibodies, Gastric cancer, immune control

## Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, se han realizado esfuerzos para mejorar el diagnóstico temprano e implementar opciones terapéuticas efectivas; sin embargo, sigue siendo una enfermedad con mal pronóstico, la mayor incidencia se encuentra en Asia, Europa del este y Sudamérica. Su fisiopatología es heterogénea y está relacionada con factores de riesgo como: infección por *H. pylori*, estilo de vida, herencia genética y alimentación [1]. La sobrevivencia de los pacientes con cáncer gástrico a 5 años es menor a 36%, algunas opciones de tratamiento (quimioterapia y radioterapia), se limitan a enfermedad avanzada y solo logran una sobrevivencia de 9-10 meses, presentando además una alta tasa de recidiva [1].

“La capacidad de las células cancerosas para evadir el sistema inmune es una de las características mortales de la mayoría de los tumores malignos” La progresión del tumor a metástasis se ve favorecida por la formación de enzimas, aumento de la motilidad y capacidad de invasión de las células tumorales apoyadas en el microambiente tumoral, así como la activación de la angiogénesis [2].

Existen diferentes antígenos que pueden convertirse en blancos para el control del cáncer gástrico. Por ello, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de las dianas terapéuticas y los anticuerpos monoclonales generados para el manejo de este padecimiento.

### Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son proteínas producidas por linfocitos B en respuesta a la presencia de un antígeno que desencadena una respuesta inmunológica. Están conformados por 4 cadenas de aminoácidos las cuales se dividen en dos pesadas y dos ligeras, idénticas y se unidas entre sí por puentes disulfuro. Cada una de las cadenas está formada por una porción variable encargada del reconocimiento del antígeno y una porción constante que lleva a cabo las funciones del anticuerpo. (Figura 1) [3,4].

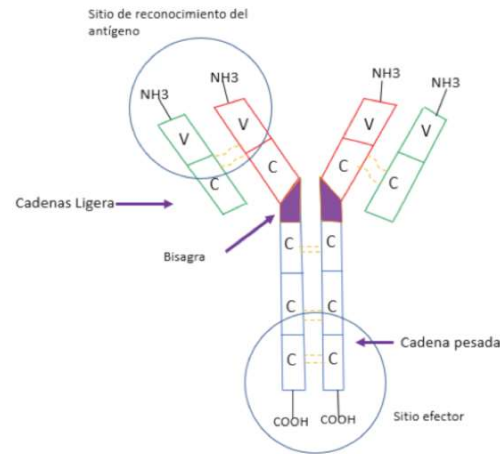


Figura 1. Estructura de un anticuerpo. (V) porciones variables, (C) porciones constantes, las líneas punteadas representan los puentes disulfuro.

Los anticuerpos secretados son proteínas globulares con un peso molecular aproximado de 150kDa, la cadena pesada tiene un peso de 50kDa y la ligera de 25 kDa [5].

La determinación del tipo de inmunoglobulina está dada por la región constante de la cadena pesada que puede variar entre 5 genes y expresar la clase del anticuerpo (IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) [6].

Para realizar las funciones efectoras los anticuerpos pueden dividirse en dos porciones gracias a la digestión enzimática; una de las partes conformada por los dos brazos que presentan los sitios de unión a los antígenos y será denominada región Fab, y otro fragmento formado por la región constante de las cadenas pesadas encargada de la señalización inmune que recibe el nombre de porción cristalizada (Fc) [4,6].

Una de las funciones de los anticuerpos es el reconocimiento y contener a los diferentes patógenos que invaden a un organismo. Este reconocimiento de antígenos es mediado por las Regiones Determinantes de complementariedad (CDRs) ubicadas en la porción variable de un anticuerpo. Estas reconocen una región específica del antígeno llamado epítipo, los anticuerpos monoclonales difieren de los policlonales en la capacidad del anticuerpo para reconocer un solo epítipo del antígeno lo que le confiere mayor especificidad y presentan una selectividad por el antígeno blanco y por consiguiente una menor toxicidad y efectos adversos [6, 7].

Los anticuerpos que se han utilizado para el control de tumores malignos median la muerte celular a través de diversos mecanismos relacionados directamente con la función del antígeno diana, entre ellos el bloqueo de algunos receptores implicados en el crecimiento tumoral o angiogénesis, así como bloqueo de control de la respuesta inmunológica [6].

En 1975, Milstein y Kohler describieron la técnica para la producción *in vitro* de anticuerpos monoclonales. Dichos anticuerpos, por lo general del isotipo IgG, tienen la capacidad de permanecer estables en el suero con una mayor vida media, y activan (IgG1 e IgG3) predominantemente la toxicidad mediada por anticuerpos y por complemento [9].

En la actualidad, los anticuerpos monoclonales pueden ser utilizados en técnicas como citometría de flujo, clasificación de células, inmunoensayos, técnicas diagnósticas y enfoques terapéuticos [5].

#### **Dianas terapéuticas y anticuerpos monoclonales**

##### *Puntos de control inmunológico*

La respuesta inmunológica en pacientes con cáncer se ve influenciada por el microambiente tumoral y las células inmunológicas que lo conforman gracias a su interacción con moléculas expresadas en tejidos tumorales. Los inhibidores de los puntos de control inmune han sido importantes para el tratamiento del cáncer gástrico con lo que se espera mejore la sobrevida.

Un mecanismo implicado en la progresión del cáncer es la desregulación inmune la cual es inducida por el tumor creando un ambiente de inmunosupresión, y generando mecanismos como pérdida de la expresión de antígenos del tumor y expresión del ligando Fas (Fas-L) o CD200 [10].

CD200 es una proteína de membrana, con dos dominios extracelulares de IgG y una cola intracitoplásmica, que esta presente en linfocitos B y T generando señales por medio de la unión con receptores expresados en monocitos y células mieloides, las cuales tienen funciones inmunoregulatoras, CD200 y su receptor podrían ser una diana terapéutica en el cáncer gástrico a futuro [10].

En 2018, Zgodziński y colaboradores evaluaron la presencia de CD200+ y su receptor CD200R+ en 40 pacientes con cáncer gástrico avanzado sin tratamiento previo y 20 pacientes sanos como grupo control. Por medio de inmunofluorescencia identificaron las poblaciones de linfocitos en sangre periférica y su positividad para las moléculas estudiadas. En el grupo de cáncer gástrico los subgrupos de linfocitos T con expresión de CD200 fueron CD3+ (23.98%), CD4+ (13.56%), CD8+ (9.84%), los resultados fueron significativamente mayores que en el grupo control  $p < 0.00013$  [10].

La expresión de CD200R se presentó en la subpoblación de linfocitos T de la siguiente manera: CD3+ (19.49%), CD4+ (11.59%), CD8+ (4.98%), significativamente mayor que en el grupo control ( $p < 0.002$ ). Estos resultados sugieren que CD200 y CD200R podrían ser dianas terapéuticas para el control inmunológico en pacientes con esta enfermedad [10].

Los linfocitos T pueden ser activados mediante su receptor, complejo mayor de histocompatibilidad, e interacción con moléculas estimuladoras como el CD80 y CD86 que se encuentran en las células presentadoras de antígenos [8]. Con la activación de los linfocitos T, mediados por las señales mencionadas, se puede inducir una respuesta que lleve a la progresión del ciclo celular, mejoría de la supervivencia y de la diferenciación [8].

Existen puntos de control relacionados con la defensa del tumor a la respuesta inmunológica, entre ellos se encuentran el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1, mismos que limitan la proliferación de los linfocitos T como un mecanismo de defensa tumoral (Cuadro 1) [8].

Cuadro 1. Resumen de los principales anticuerpos monoclonales contra los puntos de control inmunológico.

Nombre	Ensayo clínico/año	Diana terapéutica	Utilidad
<i>Ipilimumab</i>	MDC010-20,2011	CTLA-4	Melanoma metastásico
<i>Tremelimumab</i>	Ralph, 2010	CTLA-4	Melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón y colorrectal.
<i>Nivolumab</i>	CHECKMATE 032, 2014 CHECKMATE 017, 2015 ATRACCTION-2 2017	PD-1	Cáncer renal, melanoma, linfoma.
<i>Pembrolizumab</i>	KEYNOTE-012 2017 KEYNOTE-061, 2018	PD-L1	Melanoma, 3ra línea Cáncer Gástrico.
<i>Avelumab</i>	JAVELIN JPN I 2018, JAVELIN JPN Ib 2018 JAVELIN gastric 300, 2019	PD-L1	Carcinoma de células de Merker, carcinoma urogenital.

*Antígeno 4 del linfocito T citotóxico*

CTLA-4 es un receptor que inhibe la activación de estas células; por lo tanto, su bloqueo conduce a la activación de las células T. Diversos anticuerpos anti-CTLA-4 se han generado, entre ellos ipilimumab y tremelimumab, como una alternativa para monoterapia en pacientes con cáncer gástrico [1].

En 2010, Ralph y colaboradores realizaron un ensayo clínico fase II utilizando tremelimumab como segunda línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de esófago y estomago metastásico [11]. Se evaluó la eficacia y seguridad clínica del tratamiento. Se estudiaron 18 pacientes con cáncer gástrico o esofágico en estadio avanzado, con tratamiento previo a base de cisplatino, se aplicó tremelimumab intravenoso, una dosis cada 90 días (1 ciclo); doce pacientes recibieron un solo ciclo, cinco pacientes 2 ciclos, un paciente recibió 11 ciclos. Los efectos adversos que se presentaron más comúnmente fueron prurito, erupción cutánea, eosinofilia, diarrea y fatiga. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 2.83 meses y la media de supervivencia global de 4.83 meses; la supervivencia a 12 meses fue del 33%; el recuento total de linfocitos no varío con el tratamiento; la respuesta al tratamiento se catalogó en respondedores y no respondedores, los pacientes con adecuada respuesta tuvieron una media de

supervivencia de 17.1 meses en comparación con 4.7 meses en los pacientes sin respuesta al tratamiento.

En otro ensayo clínico, Yung-Jue Bang evaluaron la eficacia de Ipilimumab en monoterapia con ipilimumab vs el tratamiento de soporte actual en cáncer gástrico (cisplatino + Flouropirimidina) [12]. En este estudio fase II se incluyeron 143 pacientes mayores de 18 años, con tratamiento previo a base de quimioterapia y evidencia de respuesta completa o parcial. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, un grupo recibió tratamiento con ipilimumab y otro grupo el tratamiento de soporte actual; 4 pacientes (7.8%) presentaron toxicidad, la supervivencia libre de progresión fue de 2.92 meses en pacientes tratados con ipilimumab y 4.9 meses en pacientes con tratamiento de soporte, por lo que el estudio no mostro mejoría en la supervivencia con ipilimumab(p<0.097). El porcentaje de supervivencia libre de enfermedad fue de 22.3% con ipilimumab vs 38.5% con tratamiento de soporte a los 6 meses, 10.6% vs 9.3% a los 12 meses, no se observó mejoría (p<0.034), la progresión de la enfermedad fue más frecuente en el grupo de ipilimumab.

*Proteína de muerte celular programada y su ligando (PD-1 y PD-L1)*

Algunos estudios han investigado la expresión de PD- 1 y su ligando PD-L1 en las células inmunológicas y tumorales encontrando que la expresión se relaciona con pronóstico negativo [8].

PD-1 tiene dos ligandos el PD-L1 presente en condiciones normales en las células inmunes efectoras y células tumorales, y, PD-L2 el cual se encuentra expresado en las células presentadoras de antígenos. La expresión de PD-L1 es mayor en las células inmunes y tumorales en tejido de pacientes con cáncer gástrico [13].

Gu Lihu y colaboradores realizaron un meta-análisis en 2017 con la finalidad de evaluar la expresión de PD-L1 y su relación con las características clínicas de los pacientes con cáncer gástrico [14]. Fueron seleccionados 15 estudios en los que se incluyeron un total de 3291 pacientes; la variación en los porcentajes de expresión de PD-L1 fueron: máximo 69.4%

y mínimo 14.32%, 11 estudios concluyeron que en aumento en la expresión está relacionada con un mal pronóstico en cáncer gástrico. El análisis de todos los estudios mostro un OR de 1.46 con un IC 95% y  $p=0.01$ , además, reportaron que los pacientes con mayor infiltración tumoral, invasión venosa y linfática, infección por virus Epstein Barr e inestabilidad de microsatélites presentan mayor sobre expresión de PD-L1, lo que sugiere que estos pacientes serían los principales candidatos para terapia dirigida anti-PD-L1.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal contra PD-1 aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer renal, melanoma y linfoma, se han realizado estudios en pacientes con cáncer gástrico teniendo como resultados efectos antitumorales positivos con adecuada tolerancia al tratamiento [1]. En 2017, Yoon-Koo y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fase 3 denominado ATTACTION-2 con el objetivo de determinar la seguridad y eficacia del Nivolumab en pacientes con tratamiento previo de cáncer gástrico avanzado con expresión de PD-L1 [15]. Se seleccionaron pacientes mayores de 20 años con cáncer gástrico avanzado o recurrente, refractario o intolerantes a la terapia estándar, que hayan recibido anteriormente dos o más regímenes de quimioterapia. Se incluyeron 493 pacientes de los cuales 330 fueron para el grupo tratado con Nivolumab y 163 para el grupo con placebo, en el grupo tratado con nivolumab la media de supervivencia fue de 26 meses comparado con el placebo de 14 meses, el riesgo de muerte fue menor en el grupo de nivolumab que el grupo placebo ( $p<0.0001$ ), la supervivencia a medio año fue de 46.1% en el grupo nivolumab y 34.7% el grupo placebo, el riesgo de progresión de la enfermedad fue menor en los pacientes tratados con nivolumab que en los tratados con placebo ( $p<0.0001$ ).

En 2018, Janjigian y colaboradores evaluaron en un ensayo clínico, CheckMate-032, la eficacia y seguridad del tratamiento con Nivolumab/ipilimumab en pacientes con cáncer gástrico refractario a la quimioterapia [16]. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos; uno fue tratado con la combinación nivolumab/ipilimumab, el segundo

grupo solo recibió nivolumab, en total se examinaron 160 pacientes (59 pacientes con nivolumab y 101 con nivoluman/ipilimumab a diferentes dosis), las tasas de respuesta fueron 12%; 24% en los grupos respectivamente, la respuesta se observó independientemente de la expresión de PD-L1, las tasas de supervivencia sin progresión de la enfermedad fueron 8, 17 y 10%. Nivolumab/ipilimumab demostraron actividad tumoral clínicamente significativa con respuesta duradera.

Pembrolizumab es un anti-PD-L1, el único hasta el momento aprobado para el tratamiento del cáncer gástrico en estadios avanzados como terapia de tercera línea [17]. Pembrolizumab fue avalado por la FDA para su utilización en cáncer gastrointestinal refractarios al tratamiento con quimioterapia.

Muro y colaboradores, en 2017, realizaron un ensayo clínico multicéntrico fase Ib, KEYNOTE-012, en 13 centros de investigación del cáncer, para evaluar la eficacia del tratamiento con pembrolizumab en pacientes con PD-L1 positivo y cáncer gástrico [18]. La población de estudio incluyo 39 pacientes con adenocarcinoma de estómago y de la unión esófago gástrica avanzados, recurrentes, con expresión de PD-L1 positiva o evidencia de metástasis, a estos sujetos se les administró pembrolizumab intravenoso cada 2 semanas por 24 meses, la respuesta al tratamiento se evaluó cada 8 semanas mediante tomografía computarizada, la media del seguimiento fue de 10.8 meses, los efectos adversos más comúnmente presentados fueron disminución del apetito, hipotiroidismo, prurito y artralgias. 53% de los pacientes presento disminución del tamaño de las lesiones, la duración media de la respuesta fue de 40 semanas, el promedio de supervivencia sin progresión fue de 1.9 meses, a los 6 meses se presentó una supervivencia de 26%, la supervivencia global fue de 11.4 meses.

El ensayo clínico fase III, KEYNOTE-061, se realizó una comparación entre el tratamiento con pembrolizumab vs plaquitaxel como terapia alternativa para el cáncer gástrico avanzado [19]. los grupos de pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir cada uno de los tratamientos,

participaron 592 pacientes, 296 en cada grupo, con un seguimiento de 7.9 meses, la supervivencia global media fue de 9.1 meses para pembrolizumab y 8.3 meses para plaquitaxel, la proporción de pacientes sobrevivientes a los 12 meses fue de 40% con pembrolizumab y 27% con plaquitaxel, a los 18 meses de 26% y 15% respectivamente, se presentó una duración de la respuesta con una media de 18 meses para pembrolizumab y 5.2 meses con plaquitaxel.

Otro anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es el Avelumab una Ig1 humana que inhibe la unión de PD-1 con su ligando, presenta tasas de eficacia y seguridad aceptables para el tratamiento de diferentes tumores, aceptado por la FDA para el manejo de carcinoma de células de Merkel y urogenital [1,7].

Toshihiko Dol y colaboradores realizaron el estudio clínico para tumores sólidos fase I JAVELIN JPN, en donde estudiaron el tratamiento con Avelumab en pacientes con estadio avanzado, que previamente fueron manejados con 1 o 2 esquemas de quimioterapia presentando progresión de la enfermedad, se incluyeron 40 pacientes con una edad media de 63 años, la media de seguimiento fue de 19.3 meses, se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en 12 pacientes (30%), los más frecuentes fueron prurito, pirexia y erupción cutánea, la duración de la respuesta fue de 2.8-17.7 meses, se presentó una reducción del tumor > 30% en 13.2% de los pacientes, la mediana de supervivencia global fue de 9.1 meses [20].

Posteriormente, Chung y colaboradores, realizaron el estudio JAVELIN JPN fase Ib para evaluar la seguridad y actividad clínica de Avelumab [21]. Se estudiaron 151 pacientes con cáncer gástrico avanzado con PD-L1 positivo, la media de seguimiento fue de 36 meses, los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, astenia, trombocitopenia y anemia, la tasa de control de la enfermedad fue de 29% y 57%, la supervivencia libre de progresión fue 6-12 semanas.

En un ensayo clínico aleatorio fase III, JAVELIN gastric 300, se comparó la eficacia de la quimioterapia vs el tratamiento de tercera línea con Avelumab en pacientes con cáncer gástrico, recurrente, no resecable, con evidencia de metástasis, que

hayan recibido dos esquemas de quimioterapia previo al estudio, se estudiaron 371 pacientes; 185 en el grupo de Avelumab y 186 en el de quimioterapia a base de paclitaxel e iridiotecan, 3 pacientes recibieron solo tratamiento de soporte convencional, la media del seguimiento fue de 10.6 meses, la media del control de la enfermedad fue de 4.6 meses para Avelumab y 5.0 meses para quimioterapia (p<0.81), la media de supervivencia global fue de 12.5 meses para Avelumab y 8.0 meses con quimioterapia, la supervivencia libre de progresión fue de 1.4 meses para Avelumab y 2.7 para quimioterapia (p>0.99) [22].

**Expresión de receptores**

Los receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) y receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también forman parte de las posibles dianas terapéuticas en el cáncer gástrico (Cuadro 2).

Cuadro 2. Principales anticuerpos monoclonales anti-receptores y sus características.

Nombre	Ensayos clínicos/ año.	Diana terapéutica	Utilidad
<u>Trastuzumab</u>	TOGA, 2010 GATSBY, 2017	HER2	Cáncer de mama y cáncer gástrico.
<u>Cetuximab</u>	EXTREME, 2008 EXPAND, 2009 DOCETUX, 2013	EGFR	Cáncer <u>colorrectal</u> <u>metastásico</u>
<u>Matuzumab</u>	REAL3, 2013	EGFR	Cáncer gástrico <u>metastásico</u>
<u>Bevacizumab</u>	AVAGAST, 2012 AVATAR, 2015	VEGF	Cáncer <u>colorrectal</u> <u>metastásico</u> .
<u>Ramurizumab</u>	RAINBOW, 2014 REGARD, 2014	VEGF	Cáncer gástrico <u>metastásico</u> , <u>colorrectal</u> cáncer

*Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2)*

HER2 es un receptor del factor de crecimiento epidérmico de la familia de tirosina-cinasa relacionado con diferenciación, desarrollo y apoptosis de las células [1]. Es una proteína de 185kDa, que es codificada por un gen localizado en el cromosoma 17q21 [1]. Este receptor se expresa en mayor cantidad en las células tumorales, lo cual se asocia con un mayor tamaño tumoral, invasión y metástasis, teniendo efectos

negativos sobre la supervivencia global. HER2 es un marcador de mal pronóstico y se encuentra sobre-expresado en diversos tipos de cáncer, entre ellos cáncer de mama, próstata, pulmón y ovario; así mismo se ha informado una tasa de expresión en pacientes con cáncer gástrico de 7-34% [23].

Uno de los anticuerpos monoclonales contra HER2 es el trastuzumab el cual ya ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama [23].

Los mecanismos implicados en la respuesta pueden ser la destrucción del receptor, la inhibición de su dimerización o la toxicidad mediada por anticuerpos con la participación de las células natural Killer [1].

Sawaki y colaboradores realizaron en un ensayo clínico aleatorizado fase III (TOGA) con sujetos japoneses con cáncer gástrico y de la unión esofagagástrica avanzado o con presencia de metástasis, con HER2 positivo [24]. El porcentaje de pacientes con sobreexpresión de este marcador fue 22.1%. Este estudio se centró en la evaluación de la eficacia del tratamiento combinado de quimioterapia con Trastuzumab en 101 pacientes (51 en el grupo de quimioterapia/trastuzumab, 50 en el grupo de quimioterapia sola). 54.9% (n=28) y 54.0% (n=27) de los pacientes del grupo de trastuzumab y quimioterapia sin trastuzumab fallecieron. La supervivencia global sin ajustar fue de 15.9 meses con trastuzumab vs 17.7 meses con quimioterapia. Se presentó progresión de la enfermedad en 43 pacientes (84.3%) con trastuzumab y 40 (80%) con quimioterapia, la tasa de respuesta objetiva fue de 64.4% y 58.5% con trastuzumab vs quimioterapia respectivamente.

En 2017, Thuss-Patience y colaboradores realizaron un estudio clínico aleatorizado fase 2/3, GATSBY, para evaluar la eficacia y seguridad de emtansina/trastuzumab vs tratamiento con taxano en pacientes con cáncer gástrico con tratamiento previo y HER2 positivo, la duración del seguimiento fue de 17.5 meses para trastuzumab y 15.4 meses para taxano [27]. El tratamiento con emtansina/trastuzumab no mostró superioridad en la supervivencia global, la cual fue de 7.9 meses para trastuzumab y 8.6 meses para taxano ( $p=0.86$ ), el

promedio de supervivencia sin progresión fue de 2.7 meses con trastuzumab y 2.9 meses para el grupo de taxano ( $p=0.31$ ). ABP 980 (Herceptin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal HER2 biosimilar a trastuzumab indicado en cáncer gástrico metastásico, mismo que ya ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos y Europa. Este anticuerpo presenta la misma estructura de aminoácidos que trastuzumab y por lo tanto el mismo mecanismo de acción a unirse al dominio extracelular de HER2. ABP 980 puede ser una alternativa al tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico y de mama [26].

#### *Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*

EGFR pertenece a la familia de los receptores de tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico y TGF- $\beta$ , la adhesión de estas moléculas con su receptor media la proliferación, apoptosis, metástasis y angiogénesis de las células tumorales, se ha encontrado una mayor expresión de EGFR en el 27-64% de los pacientes con cáncer gástrico, sin embargo, no se ha reportado una correlación con la incidencia de enfermedad avanzada, se han generado anticuerpos monoclonales contra EGFR los cuales incluyen el cetuximab, matuzumab y panitumumab [1].

Cetuximab fue evaluado en un estudio clínico fase II, DOCETUX, en combinación con cisplatino y docetaxel [27]. Los pacientes que participaron tenían diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados, sin tratamiento previo de la enfermedad, los cuales recibieron una aplicación inicial de cetuximab, y posteriormente aplicaciones semanales de cisplatino y docetaxel. Se reclutaron 72 pacientes, con edad media de 63 años, el 56.9% con adenocarcinoma de tipo intestinal, 76.4% con metástasis a distancia, la duración media del tratamiento fue de 10 semanas, la tasa de control de la enfermedad fue de 76.5% y el tiempo medio de respuesta de 6 semanas con una duración de 5 meses, la supervivencia global fue de 9 meses.

Otro estudio fase III aleatorio, realizado con cetuximab con o sin combinación con capecitabina o cisplatino (EXPAND), se evaluó la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado o

*Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)*

metastásico [28]. Este estudio incluyó 904 pacientes; 455 en el grupo manejado con capecitabina, cisplatino y cetuximab y 499 en el grupo control (sin cetuximab). La supervivencia a la progresión fue de 4.4 meses con cetuximab en comparación con 5.6 meses en el grupo control ( $p=0.32$ ), la media de seguimiento fue de 22.4 meses en los pacientes tratados con cetuximab y de 21 meses en el grupo control, estos resultados sugieren que añadir el anticuerpo monoclonal a la quimioterapia convencional no proporciona beneficio adicional.

Rao y Starling realizaron un estudio fase II añadiendo matuzumab al tratamiento con quimioterapia a base de epirubicina, cisplatino y capecitabina en pacientes con estadio avanzado o metástasis que no habían recibido tratamiento quimioterapéutico [29]. Se estudiaron 71 pacientes divididos en dos grupos; el primer grupo de 35 pacientes que recibió el tratamiento con el esquema de quimioterapia/matuzumab y un grupo de 36 pacientes que solo recibió el esquema de quimioterapia, el control de la enfermedad se presentó en 60% del grupo con matuzumab vs 75% del grupo sin el anticuerpo, la media de seguimiento para la supervivencia fue de 28.5 y 23 meses respectivamente. No se observó diferencia alguna en la media de supervivencia global, la cual fue de 9.4 en el grupo de matuzumab en comparación con 12.2 meses en el grupo control ( $p=0.945$ ).

De igual manera, Wadell y colaboradores realizaron un estudio clínico de fase III, REAL3, con panitumumab con combinación con epirubicina, oxaliplatino y capecitabina para el manejo de pacientes con cáncer gástrico [30]. Se incluyeron 553 pacientes, 494(89%) con enfermedad metastásica. La supervivencia global media fue de 8.8 meses en el grupo con panitumumab vs el grupo control en donde fue de 11.3. 46% (116) de los pacientes del grupo tratado con el anticuerpo monoclonal y 42% (100) del grupo control presentaron una respuesta completa o parcial ( $p=0.42$ ). La combinación con panitumumab fue asociada con mayor tasa de diarrea, mucositis y erupción cutánea, la adición de este anticuerpo al tratamiento convencional no presenta mejora en la supervivencia.

VEGF es un potente factor pro-angiogénico presente en las células malignas que participa en la estimulación de la migración, proliferación y supervivencia de las células de la microvasculatura aumentando la permeabilidad vascular y angiogénesis tumoral. Existen diversos anticuerpos monoclonales contra los receptores de VEGF [31].

Bevacizumab (anti-VEGF-A) se evaluó en un estudio clínico fase III, AVAGAST, en combinación con quimioterapia [32]. Se analizaron pacientes con cáncer gástrico metastásico, sin tratamiento previo, para recibir un esquema de quimioterapia /Bevacizumab vs quimioterapia/placebo, incluyeron 774 pacientes de los cuales 387 integraron el grupo con bevacizumab y 387 el grupo con placebo, se analizó la presencia de biomarcadores como neuropilina-1, VEGF-A, VEGF-1 y 2 en el 90% de los pacientes, los marcadores neuropilina 1 y VEGF-A, mostraron efectos potenciales en el pronóstico. El grupo con mayores niveles de estos marcadores presentó una supervivencia de 8.3 meses en comparación con los pacientes que tuvieron niveles bajos la cual fue de 12.9 meses, los pacientes que presentaron niveles altos de VEGF-A en suero fueron más susceptibles al tratamiento con Bevacizumab medido por la supervivencia global en comparación con los que presentaron niveles más bajos ( $p>0.07$ ). La supervivencia libre de progresión se incrementó en los pacientes tratados con bevacizumab vs los del grupo placebo ( $p=0.11$ ).

En 2015, Lin y colaboradores el estudio clínico aleatorizado fase III, AVATAR, para evaluar el efecto de bevacizumab/quimioterapia a base de cisplatino y capecitabina [33]. El estudio incluyó 102 pacientes con cáncer gástrico avanzado en el grupo con bevacizumab y 100 en el grupo con placebo con las mismas características (total 202). La media de seguimiento fue de 10.5 meses en el grupo placebo y 10 meses en el grupo bevacizumab, con una progresión de la enfermedad de 15% y 11%, respectivamente. La supervivencia global fue de 11.4 meses con placebo y 10.5 meses con el anticuerpo monoclonal ( $p=0.56$ ), mientras que la

supervivencia libre de progresión fue de 6.0 meses vs 6.3 meses, respectivamente ( $p=0.47$ ). Los autores concluyen que la adición de este anticuerpo al tratamiento convencional con quimioterapia no mejoro los resultados en la supervivencia global.

Por otra parte, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, REGARD, se ha evaluado la eficacia de Ramucirumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF en pacientes concáncer gástrico avanzado [34]. 355 pacientes los cuales por medio de aleatorización fueron asignados a dos grupos: un grupo con 238 pacientes que recibió tratamiento con Ramucirumab, y un grupo de 117 pacientes que recibió placebo. La supervivencia global media fue de 5.2 meses en el grupo de Ramucirumab vs 3.8 meses en el grupo placebo ( $p=0.042$ ). El tratamiento con Ramucirumab redujo 52% el riesgo de progresión de la enfermedad y muerte, la sobrevida sin progresión fue de 40.1% con Ramucirumab en comparación con 15.8% en los pacientes tratados con placebo, la tasa de control de enfermedad fue mayor en pacientes con Ramucirumab ( $p=0.036$ ). Este anticuerpo monoclonal demostró beneficios en la supervivencia en comparación con placebo.

En 2014, Wilke y colaboradores efectuaron un estudio fase III, RAINBOW, evaluaron la combinación de Ramucirumab con con paclitaxel vs placebo en pacientes con cáncer gástrico avanzado o con metástasis que recibieron tratamiento con quimioterapia de primera línea [35]. 665 pacientes se asignaron en dos grupos aleatoriamente: 330 tratamiento con Ramucirumab/paclitaxel y 335 con placebo/paclitaxel. La supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de Ramucirumab vs el grupo con placebo con una media de 9.6 meses vs 7.4 meses respectivamente ( $p=0.017$ ), teniendo como resultado que la combinación de Ramucirumab con paclitaxel mejora la sobrevida global.

El bloqueo de la vía VEGF puede presentar efectos inmunológicos, en animales ha demostrado que con la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial aumenta el reclutamiento y la infiltración de linfocitos T en el tumor, aumenta la expresión de linfocitos, la expresión de PD-

L1 y los linfocitos infiltrantes del tumor, mejorando los resultados clínicos [36].

Existe un efecto secundario con el bloqueo del receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial, el tumor es capaz de evitar la inhibición de la angiogénesis, con la activación del receptor del crecimiento de hepatocitos (MET). Harding y colaboradores realizaron un estudio utilizando un anticuerpo anti-MET, emibetuzumab. Emibetuzumab promueve la internalización del receptor MET y la pérdida de su expresión en la membrana. En este estudio se utilizó la combinación de emibetuzumab/ramuricimab en 97 pacientes con tumores sólidos, los efectos adversos más frecuentemente presentados fueron edema, fatiga y nauseas: los pacientes con expresión de MET aumentada mostraron aumento en la supervivencia respecto a los pacientes con baja expresión [36].

Hou y colaborados reportaron una sobreexpresión de c-MET en aproximadamente 50% de los pacientes con cáncer gástrico, lo cual se relaciona con la agresividad. Rilotumumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento de hepatocitos evitando la unión a c-MET, el cual en combinación con quimioterapia puede mejorar la sobrevida de los pacientes [37].

#### *Receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2)*

La expresión FGFR2 se encuentra en aproximadamente 5-10% de los pacientes con cáncer gástrico, y está relacionado con la proliferación y supervivencia de células tumorales. En 2018, Kimm y colaboradores realizaron un estudio utilizando el anticuerpo anti-FGFR2 (PRO-007) sobre líneas celulares de cáncer gástrico (KATO III y NCI-N87). PRO-007 redujo la viabilidad celular en la línea KATO III (positiva al receptor), pero no tuvo efecto con la línea NCI-N87 (negativa al receptor). Las células NCI-N87 fueron resistentes al tratamiento: Se observó también una inhibición en la proliferación celular, presuntamente por la disminución de AKT, PRO-007 podría ser un agente terapéutico potencias en pacientes con expresión positiva de FGFR2 [38].

### Otras dianas terapéuticas

En 2018, Osanai-Sasakawa publicaron un estudio sobre un anticuerpo monoclonal anti-ASCT2 para supresión del crecimiento celular tumoral, este anticuerpo está dirigido contra ASCT2 el cual es un transportador de aminoácidos y el principal transportador de glutamina, su aumento en la expresión se asocia con mal pronóstico en algunos tipos de cáncer; la glutamina es un aminoácido crítico en el crecimiento celular, la supervivencia y la proliferación [39].

Se ha reportado que las células tumorales presentan una alta demanda por la glutamina. Al realizar el bloqueo del receptor y disminuir la absorción de glutamina, y por lo tanto el crecimiento de células tumorales, se observó que el anticuerpo monoclonal suprime el crecimiento celular en las líneas celulares de cáncer gástrico, inhibe el crecimiento celular *in vitro*, el mecanismo por el que provoca la inhibición del crecimiento celular es por medio del estrés oxidativo, además, se identificó que el anticuerpo anti-ASCT2 causa citotoxicidad asociada a anticuerpos en el cáncer gástrico humano [39].

La neuropilina 1 (NRP-1) es un receptor que está implicado en procesos fisiológicos como desarrollo cardiovascular, angiogénesis, inmunidad, orientación neuronal y cáncer, se encuentra en células del endotelio vascular, células T reguladoras y células dendríticas, la inhibición de este receptor disminuye la angiogénesis, inhibe la proliferación del tumor, suprime el crecimiento de las células malignas [40].

Ding y colaboradores midieron el efecto del anticuerpo anti-NRPI-1 en líneas celulares de cáncer gástrico (BGC-823, SGC-7901, MKN-74) y en un modelo *in vitro*. Observaron la expresión del receptor en todas las líneas celulares, con predominio en la membrana y el citoplasma. Al analizar el efecto en la viabilidad y supervivencia de las líneas celulares no se encontraron efectos significativos sobre la viabilidad celular. En xenoinjertos en ratones nude, se observó que la administración de dosis repetidas del anticuerpo provocaba supresión del crecimiento tumoral, después de la aplicación de 7 dosis hasta 56.85% ( $p < 0.01$ ). Por lo tanto, los resultados

podrían indicar que el anti-NRPI-1 puede suprimir el crecimiento tumoral sin presentar toxicidad [40].

Existen receptores de antígenos quiméricos (CARs) responsables de la respuesta de las células T, estos están formados por un dominio extracelular, una cadena de reconocimiento del antígeno y un dominio transmembrana. Un anticuerpo anti-CARs, mAb-3H11, ha demostrado la capacidad de reconocimiento a las células de cáncer gástrico, así como alta especificidad y sensibilidad para la detección de micro metástasis. por lo que podría tener aplicación en el diagnóstico de cáncer metastásico [41].

En 2018, Sahin y colaboradores realizaron un estudio fase I con el anticuerpo Zolbetuximab (anti-claudina-18.2) para evaluar el efecto de la dosis en pacientes con enfermedad avanzada [42]. Se incluyeron 15 pacientes con edad media de 61.3 años, el 80% de los pacientes mostraron enfermedad progresiva. Por otra parte, Türeci y colaboradores en un estudio multicéntrico fase IIa evaluaron Zolbetuximab en pacientes con cáncer gástrico con expresión positiva de claudina-18.2. Se incluyeron 64 pacientes, donde la tasa de eficacia fue de 23%, la respuesta al tratamiento fue de 9%, los pacientes que presentaron respuesta a Zolbetuximab fue de 24.6 semanas.

La metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9), una proteína relacionada con la degradación y remodelación de la matriz extracelular, juega un papel importante en la activación o inactivación de los factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas. Shah y colaboradores realizaron un estudio fase I en donde se evaluó la monoterapia con Andecaliximab y en combinación con FOLFOX6 [44]. Se analizaron 41 pacientes, con una media de exposición al anticuerpo de 21 semana, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, neutropenia, fatiga, diarrea, trombocitopenia, la supervivencia libre de progresión fue de 47%, la permanencia de la respuesta fue de 8.4 meses para los tratados con andecaliximab y 9.3 con el tratamiento de primera líneas.

### **Metodología**

Se realizó una revisión de la literatura internacional en las bases de datos de PubMed, SCOPUS, Medline utilizando las palabras claves (cáncer gástrico, anticuerpos monoclonales, control inmunológico) para la identificación de artículos relacionados, los criterios para su inclusión en este estudio fueron: artículos en inglés, originales y revisiones de la literatura, con máximo 10 años de antigüedad.

### **Conclusión**

Existe una gran variedad de anticuerpos monoclonales con un efecto favorable en la sobrevida y tasa de progresión del cáncer gástrico. Sin embargo, algunos de ellos aún no han sido aprobados como tratamientos de primera línea debido a que faltan más evidencias sobre su seguridad y eficacia.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos la asesoría del departamento de posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, así como a CONACYT por su aportación económica.

### **REFERENCIAS**

[1] Afshari F, Soleyman-Jahi S, Keshavarz-Fathi M, et al. The promising role of monoclonal antibodies for gastric cancer treatment. *Immunotherapy*. 2019; 11(4):347-64. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0093>.

[2] Pento JT. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Anticancer Research*. 2017;37(11):5935-39. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12040>.

[3] Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, "Inmunología celular y molecular" 7º Ed. Elsevier Castellano, 2012. Anticuerpos y antígenos; 89-107.

[4] García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011; 26(5):301-6.

[5] Hanack K, Messerschmidt K, Listek M. Antibodies and selection of monoclonal antibodies. In *Adv Exp Med Biol*. 2016;917:11-22. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-32805-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32805-8_2).

[6] Parakh S, King D, Gan HK, et al. Current Development of Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Cancer Res*. 2020;214:1-70. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-23765-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-23765-3_1).

[7] Shepard HM, Phillips GL, Thanos CD, et al. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (London)*. 2017; 17(3):220-32. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-220>.

[8] Coutzac C, Pernot S, Chaput N, et al. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? *Cri Rev Oncol Hematol*. 2019;133:25-32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.007>.

[9] Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, et al. Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(5):615-22. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001>.

[10] Zgodziński W, Grywalska E, Surdacka A, et al. Surface CD200 and CD200R antigens on lymphocytes in advanced gastric cancer: A new potential target for immunotherapy. *Archives of Medical Science*. 2018; 14(6):1271-80. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73398>

[11] Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: A phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2010; 16(5):1662-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2870>

[12] Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(19):5671-78. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0025>

[13] Togasaki K, Sukawa Y, Kanai T, et al. Clinica efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies. *Onco targets and ther*. 2018;11:8239-50. <https://doi.org/10.2147/ott.s152514>.

[14] Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS*

ONE.2017;12(8):e0182692.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182692>.

[15] Kang YK, Boku N, Satoh T, 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; 390(10111):2461-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)

[16] Janjigian Y, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2836-44. <https://doi.org/10.1200/JCO>

[17] Kamath SD, Kalyan A, Benson AB. Pembrolizumab for the treatment of gastric cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*.2018;18(12):1177:87.<https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1526084>

[18] Muro K, Chung HC, Shankaran,V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):717-26. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)

[19] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, 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; 392(10142):123:33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1)

[20] Doi T, Iwasa, S, Muro K, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):817-27. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0903-1>

[21] Chung HC, Arkenau HT, Lee J, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal

junction cancer: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019; 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0508-1>

[22] Bang YJ, Yañez Ruiz E, van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Annals of Oncology*.2018;29(10):2052-60. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>

[23] Leal AD, Krishnamurthy A, Head L et al. Antibody drug conjugates under investigation in phase I and phase II clinical trials for gastrointestinal cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018;27:901-16. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1541085>

[24] Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: A subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer*. 2012;5(3):313-22. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0118-1>

[25] Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):640-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0)

[26] Kolberg H-C, Colleoni M, Santi P, et al. Totality of Scientific Evidence in the Development of ABP 980, a Biosimilar to Trastuzumab. *Targeted Oncology*. 2019 <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00675-z>

[27] Pinto C, di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *British Journal of Cancer*. 2009;101(8):1261-68. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605319>

- [28] Lordick F, Kang YK, Chung, HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): A randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):490-99. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5)
- [29] Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: A randomised, multicentre open-label phase II study. *Annals of Oncology*. 2010;21(11):2213-19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq247>
- [30] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2013; 14(6):481-89. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70096-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70096-2)
- [31] Hironaka S. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019;15:208-17. <https://doi.org/10.1111/ajco.13174>
- [32] Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(17):2119-27. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9824>
- [33] Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015;18(1):168-76. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0351-5>
- [34] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;383(9911):31-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)
- [35] Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1224-35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
- [36] Harding JJ, Zhu AX, Bauer TM, et al. A Phase Ib/II Study of Ramucirumab in Combination with Emibetuzumab in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(17):5202-11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-4010>
- [37] Hou W, Yuan Q, Yuan X, et al. A novel tetravalent bispecific antibody targeting programmed death 1 and tyrosine-protein kinase Met for treatment of gastric cancer. *Investigational New Drugs*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0689-3>
- [38] Kim, ST, Lee IK, Rom E, et al. Neutralizing antibody to FGFR2 can act as a selective biomarker and potential therapeutic agent for gastric cancer with FGFR2 amplification. *In Am J Transl Res*. 2019;11.
- [39] Osanai-Sasakawa A, Hosomi K, Sumitomo Y, et al. An anti-ASCT2 monoclonal antibody suppresses gastric cancer growth by inducing oxidative stress and antibody dependent cellular toxicity in preclinical models. *In Am J Cancer Res*. 2018;8.
- [40] Ding Y, Zhou J, Wang S, et al. Anti-neuropilin-1 monoclonal antibody suppresses the migration and invasion of human gastric cancer cells via Akt dephosphorylation. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(2):537-46. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6234>
- [41] Han H, Wang S, Hu Y, et al. Monoclonal antibody 3H11 chimeric antigen receptors enhance T cell effector function and exhibit efficacy against gastric cancer. *Oncology Letters*. 2018;15(5):6887-94. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8255>

- [42] Sahin U, Schuler M, Richly H, et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *European Journal of Cancer*. 2018;100:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.007>
- [43] Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Annals of Oncology*. 2019;30(9):1487-95. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz199>
- [44] Shah MA, Starodu, A, Sharma S, et al. Andecaliximab/GS-5745 alone and combined with FOLFOX6 in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: Results from a phase I study. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24(16):3829-37. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2469>