

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/immune-based-advances-in-gastric-esophageal-and-gastroesophageal-junction-cancers/14481/>

Released: 11/15/2022

Valid until: 11/15/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

[www.reachmd.com](http://www.reachmd.com)

[info@reachmd.com](mailto:info@reachmd.com)

(866) 423-7849

---

## Immune-Based Advances in Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Junction Cancers

### Presentador:

Bienvenidos a CME en ReachMD. Esta actividad, llamada «Avances basados en el sistema inmune en cáncer gástrico, esofágico y de la unión gastroesofágica» es brindado por Prova Education.

Antes de comenzar, asegúrese de revisar las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

### Dr. Van Cutsem:

Las aprobaciones de inmunoterapia recientes para cáncer gástrico, esofágico y de la unión gastroesofágica [GE] han transformado el panorama del tratamiento. Ahora tenemos más opciones, y podemos lograr mejores resultados para algunos pacientes. ¿Sabe cómo incorporar regímenes recientemente aprobados e información a su práctica clínica?

Esto es CME en ReachMD. Soy Eric Van Cutsem y trabajo en Lovaina, Bélgica. Y hoy me acompañan la Dra. Elizabeth Smyth de Cambridge, RU y la Dra. Sunnie Kim de Colorado, EE. UU.

### Dra. Smyth:

Hola, gracias por recibirme hoy.

### Dra. Kim:

Hola. Gracias por invitarme hoy también.

### Dr. Van Cutsem:

Comencemos. Dra. Lizzy Smyth, para preparar el escenario para este curso organizado por capítulos, ¿qué necesitamos saber acerca de los principios de pruebas de biomarcadores?

### Dra. Smyth:

Los biomarcadores son realmente importantes en la oncología. Generalmente los dividimos en dos tipos: biomarcadores pronósticos que realmente nos están diciendo intrínsecamente cómo se podría comportar un tumor, y los biomarcadores predictivos que realmente nos dicen cómo responderá un tumor, por ejemplo, a un tratamiento en particular. Entonces, por ejemplo, podríamos tomar la IMS, o deficiencia de reparación de errores de emparejamiento, y este es un biomarcador pronóstico en pacientes con cáncer gástrico o de colon, en etapa temprana, extirpado porque estos pacientes tienen una buena supervivencia. Y también es un biomarcador predictivo porque predice que esos tumores responderán bien a los inhibidores de punto de control inmunitarios.

Cuando pensamos en una prueba de biomarcadores, generalmente pensamos en examinar el tumor. Por ejemplo, usando herramientas como inmunohistoquímica para las proteínas, o secuenciación NGS [secuenciación de próxima generación] tanto para genes simples o patrones, como IMS. También tenemos biomarcadores que están en línea germinal. Por ejemplo, la prueba de DPYD para toxicidad 5-FU o UGT1A1 para irinotecan.

Cuando pensamos acerca de los principios de pruebas de biomarcadores, queremos saber acerca de la sensibilidad de un

biomarcador. ¿Qué tan bueno es detectar que hay algo allí? ¿La especificidad, el valor predictivo positivo para la respuesta, por ejemplo, con PD-L1 o el valor predictivo negativo? Es decir, es un área compleja, pero realmente importante para predecir la supervivencia y la respuesta al tratamiento oncológico.

**Dr. Van Cutsem:**

Gracias, Lizzy. Dra. Kim, ¿qué nos puede decir acerca de la sobreexpresión de PD-L1 y HER2?

**Dra. Kim:**

Bueno, PD-L1 es una proteína que podemos teñir para el cáncer gástrico y esofágico. La puntuación que usamos es algo que se denomina puntaje positivo combinado [CPS]. Y esto está definido por la cantidad de células que tiñen PD-L1 en el tumor y las células inmunes divididas por la cantidad total de células tumorales viables, y eso se multiplica por 100. Y así es como se llega a la puntuación.

Sabemos que cuanto más alta es la puntuación, más probable es que los agentes de inmunoterapia tales como los inhibidores de PD-1, como nivolumab y pembrolizumab, sean eficaces. Hubo un estudio de primera línea para el cáncer gástrico y de la unión GE, CheckMate 649, que mostró que con un puntaje de PD-L1 de 5 o superior, nivolumab se asociaba en combinación con una quimioterapia en doblete con una tasa de supervivencia mejorada comparada con la quimioterapia sola. De manera similar, en el estudio KEYNOTE-590, vimos que la incorporación de pembrolizumab para la quimioterapia en doblete con un CPS de PD-L1 de 10 o superior estaba asociada con una supervivencia mejorada. Solo hay que tener en cuenta que estos dos estudios usaron diferentes ensayos de PD-L1, pero por lo general, cuanto más alta es la puntuación, mayor será la probabilidad de que haya una respuesta a la quimioinmunoterapia.

Con la sobreexpresión de HER2, esto se sobreexpresa en casi el 20 % de los cánceres gastroesofágicos. La sobreexpresión de HER2 es más alta en la unión gastroesofágica y la cardiogástrica comparado con cánceres gástricos más distales, y también lo vemos más sobreexpresado en el subtipo intestinal comparado con el subtipo difuso.

Curiosamente, hay un solapamiento considerable entre la expresión de PD-L1 y la sobreexpresión de HER2. En un estudio, fue del 85 %. Y eso hace que la combinación de inmunoterapias y terapias dirigidas a HER2 sean una combinación muy atractiva.

**Dr. Van Cutsem:**

Gracias. Todo esto es información muy importante y relevante. Aparte de eso, podemos decir que además de las pruebas para PD-L1 y HER2, las pruebas de IMS y EMS también son extremadamente importantes. Aunque, sin embargo, solo el 3 % de los pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico tienen un tumor de IMS alto o con deficiencias en la reparación de errores de emparejamiento. Esto es realmente importante porque también puede tener profundas implicaciones para opciones de tratamiento posteriores. Entonces, las pruebas de HER2, PD-L1 y IMS son importantes.

Y, en el futuro, podría haber algunos biomarcadores que aparezcan y se manifiesten porque ahora tenemos algunos agentes, de hecho, que están en investigación en cáncer gástrico que apuntan a pacientes con tumores que sobreexpresan FGFR. Y si estos ensayos en curso mostraran un efecto positivo de la incorporación del agente en cuestión en combinación con la quimioterapia, entonces tenemos que ampliar el panel de marcadores en los que realizamos pruebas. Así que esto es importante para el panorama futuro y las recomendaciones de tratamiento que queremos hacer.

Y en el Capítulo 2 hablaremos de recomendaciones actuales de tratamiento para cáncer gástrico, esofágico y de la unión GE metastásicos. Así que sigan atentos.

**Dr. Van Cutsem:**

Bienvenidos nuevamente. Estábamos hablando acerca de las pruebas de biomarcadores. Y ahora vamos a hablar del tratamiento enfocado en recomendaciones de las guías basadas en evidencias para cáncer gástrico, de la unión GE y esofágico metastásicos.

Entonces, Sunnie, ¿qué recomiendan las guías basadas en la evidencia para el tratamiento del cáncer gástrico y de la unión GE metastásicos?

**Dra. Kim:**

La primera diferencia que hago es entre cáncer HER2 positivo y cáncer HER2 negativo. Para los cánceres HER2 negativos, comenzamos con la quimioterapia en doblete, que es nuestra fluoropirimidina de referencia y un agente de platino. Y para tumores con una puntuación de PD-L1 superior, agregaríamos un inhibidor de PD-1 basado en CheckMate 649 y KEYNOTE-590 donde consideraron nivolumab y pembrolizumab, respectivamente.

Sabemos que cuánto más alta es la puntuación de PD-L1, mejor funciona la quimioinmunoterapia. En los EE. UU., la FDA aprobó agregar un inhibidor de PD-1 sin restricción; sin embargo, NCCN recomienda que se agregue un inhibidor de PD-1 para los tumores

según la puntuación de PD-L1. EMA [Agencia de medicina europea] tiene guías más estrictas donde solicitan una puntuación de PD-L1 de 5 o superior para cáncer gástrico y de la unión GE para agregar un inhibidor de PD-1. Y para cánceres esofágicos, una puntuación de PD-L1 de 10 o superior.

Para pacientes con enfermedad HER2 positivo en los EE. UU., la FDA aprobó agregar pembrolizumab a la quimioterapia además de trastuzumab. Y esto estuvo basado en resultados provisionales de KEYNOTE-811, que mostró una tasa de respuesta mejorada general con la incorporación de inmunoterapia. Todavía estamos esperando información sobre la supervivencia final de ese estudio.

Y realmente, la decisión de que un paciente reciba tratamiento de segunda línea y posteriores está basado en el estado funcional. Como sabemos, muchos de estos pacientes pueden rechazarlo clínicamente, y entonces la decisión de darles un tratamiento de segunda línea está realmente basado en el estado funcional del paciente. Solo un debate acerca de qué esperar en términos de supervivencia con un tratamiento de segunda línea y posteriores. Las opciones para la enfermedad HER2 negativo incluye irinotecan; ramucirumab, que apuntan al VEGF-R2; paclitaxel o docetaxel; y recientemente trifluridina/tipiracil.

Para la enfermedad HER2 positivo, luego de que por un tiempo no se pudo tratar en forma exitosa a estos pacientes, tenemos trastuzumab/deruxtecan, que es el anticuerpo conjugado a fármaco. Y esta es una opción para los pacientes con enfermedad HER2 positivo en segunda línea y posteriores.

**Dr. Van Cutsem:**

Muchas gracias, Sunnie. Quedó claro. Y. Dra. Smyth, ¿qué nos arrojan los datos sobre el anticuerpo conjugado a fármaco dirigidos a HER2 o, en otras palabras, ACF?

**Dra. Smyth:**

Gracias, Eric. Bueno, creo que hay mucho entusiasmo en torno al ACF, particularmente al principio en el tratamiento de segunda línea, como acaba de mencionar Sunnie. Entonces para resumir, un ACF dirigido a HER2, por ejemplo, trastuzumab/deruxtecan, o T-DXd para resumir, es un anticuerpo similar al trastuzumab con quimioterapia adjuntado, en este caso deruxtecan, que se infiltra en la célula tumoral. Y tiene ocho moléculas de quimioterapia unidas a una sola molécula de trastuzumab. Así que tiene mucho efecto en el tumor, pero menos efecto sistémico, con suerte, para el paciente.

Y lo que vemos también con T-DXd es un efecto secundario: la quimioterapia se filtra en los tejidos circundantes dentro del tumor y también elimina células que no son HER2 positivas. Eso es realmente importante en el cáncer gástrico y esofágico con HER2 positivo porque sabemos que la expresión HER2 es heterogénea, lo que quiere decir que cada célula no expresa HER2.

Entonces los estudios que se han fijado en trastuzumab/deruxtecan hasta ahora son la serie de ensayos DESTINY. El primer ensayo que obtuvo una licencia en Asia y EE. UU. es DESTINY-Gastric01. En ese estudio, los pacientes que habían sido tratados previamente con quimioterapia y trastuzumab fueron asignados al azar a T-DXd o a la quimioterapia estándar. Y lo que vimos en ese estudio, que fue solo un estudio en Asia, fue que los pacientes tuvieron una tasa de respuesta de alrededor del 40 %, una supervivencia general promedio de 12 meses con T-DXd, que era considerablemente mejor que la quimioterapia. Así que eso nos lleva a la licencia asiática y estadounidense. Pero a menudo vemos respuestas diferentes en pacientes asiáticos que en pacientes no asiáticos en los ensayos de cáncer gástrico. Así que creo que esos resultados necesitaban ser validados en otro ensayo.

Entonces tenemos un estudio llamado DESTINY-Gastric02, del que hemos visto recientemente los resultados, un resultado actualizado en ESMO 2022. Y en ese estudio, teníamos pacientes no asiáticos. Se trataba de pacientes estadounidenses y europeos que fueron tratados previamente con quimioterapia y trastuzumab para cáncer gástrico HER2 positivo. Se les realizó una biopsia antes de ser tratados con trastuzumab/deruxtecan en este estudio no aleatorio. Y eso es importante porque sabemos que un tercio de los pacientes perdieron la expresión HER2 en su tumor luego de trastuzumab. Y creemos que probablemente tenga menos valor tratar a esos pacientes con una terapia dirigida con trastuzumab en el tratamiento de segunda línea.

Así que en DESTINY-Gastric02, en los resultados actualizados, vimos una tasa de respuesta del 42 %, y, nuevamente, una supervivencia promedio general de más de 12 meses, que es realmente excelente cuando se compara con el cuidado estándar actual, que es la quimioterapia o la quimioterapia y ramucirumab. No es un ensayo de registro en Europa. Tenemos un ensayo de registro en curso que es DESTINY-Gastric04 que compara el trastuzumab/deruxtecan con el tratamiento estándar, que es paclitaxel y ramucirumab. Así que actualmente se está reclutando. Y esperamos que esta sea una opción excelente para los pacientes en el futuro.

También tenemos estudios en curso en el tratamiento de primera línea que están explorando combinaciones de T-DXd con diferentes fármacos quimioterapéuticos e inmunoterapias diferentes, con la intención de avanzar hacia el ensayo de primera línea en el futuro.

**Dr. Van Cutsem:**

Toda esta información es muy importante. Y entonces muestra que el campo se está moviendo y, de hecho, muestra que los

biomarcadores son muy importantes para las pruebas de HER2 y de PDL. Hay puntos de vista ligeramente diferentes, como ya se sabe, entre lo que los oncólogos europeos o lo que EMA ha aprobado al menos para los inhibidores de puntos de control para nivolumab, pero un contenido más restringido en comparación con el contenido más amplio de EE. UU. Y de alguna forma, las investigaciones futuras nos ayudarán a aclarar algunos de estos aspectos en este marco. Y eso es importante. Y con eso también podemos hacer nuestras recomendaciones y guías de NCCN o ESMO para los agentes dirigidos a HER2. Y Lizzy también mencionó algunos aspectos importantes de trastuzumab/deruxtecan.

También tenemos la información en pacientes con HER2 positivo de pembrolizumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia, que muestran claramente una tasa mayor de respuesta en el estudio KEYNOTE-811. Este no ha sido aprobado todavía en Europa; está aprobado en los EE. UU. Estamos esperando los resultados finales para ver la SLP [supervivencia libre de progresión] y la SG [supervivencia general] de KEYNOTE-811 mirando la efectividad de trastuzumab/pembrolizumab en combinación con quimioterapia comparado con trastuzumab y quimioterapia solas en este marco.

Y también hay un par de nuevos agentes dirigidos a HER2 que pueden ayudarnos a dar forma a estos algoritmos de tratamiento. Así que gracias por compartir esta información importante.

En el capítulo 3, hablaremos de consideraciones futuras sobre el tratamiento. Así que sigan atentos.

**Dr. Van Cutsem:**

Para aquellos que recién se unen, están escuchando CME en ReachMD. Soy Eric Van Cutsem desde Lovaina, Bélgica. Y hoy me acompañan la Dra. Lizzy Smyth de Cambridge, RU y la Dra. Sunnie Kim de Colorado, EE. UU. Estamos hablando de avances basados en la inmunología, en el cáncer gástrico, esofágico y de la unión gastroesofágica.

Así que bienvenidos nuevamente. Ahora que hemos hablado de las recomendaciones de tratamiento, pongamos nuestra atención en el futuro y consideremos lo que nos espera a nosotros y a nuestros pacientes con cáncer gástrico, esofágico y de la unión GE.

Entonces, Dra. Kim, ¿hacia dónde vamos con los tratamientos inmunooncológicos?

**Dra. Kim:**

Es un momento muy emocionante. Ahora que hemos tenido diversos estudios de primera línea y adyuvantes que muestran el beneficio de la inmunoterapia, hay una serie de estudios en progreso que exploran primero las combinaciones con IO y luego, por supuesto, los agentes de inmunoterapia realmente novedosos.

En el ámbito de las combinaciones con agentes conocidos, mencionó FGFR2b; el anticuerpo bemarituzumab apunta a eso. Se está estudiando el bemarituzumab en combinación con un inhibidor de punto de control y quimioterapia en el tratamiento de primera línea. En otros objetivos como el HER2, está el tucatinib que es un inhibidor de moléculas pequeñas del HER2, que también se está estudiando en combinación con la quimioinmunoterapia. Hemos recibido algunos datos preliminares sobre la seguridad y la eficacia de un inhibidor de la tirosina quinasa, el lenvatinib, en combinación con quimioinmunoterapia. Parecía ser tolerable y con cierta acción prometedora, pero por supuesto tendremos que ver cómo resulta el estudio a gran escala.

Y luego hay otro fármaco, DKN-01, que se enfoca en la vía de señalización Wnt. Eso también se está estudiando en combinación con la quimioinmunoterapia.

En términos de hacia dónde vamos, se ha hablado mucho de los anticuerpos biespecíficos, especialmente en las neoplasias hematológicas, y también es un área creciente de evaluación en el cáncer gástrico y esofágico. Los anticuerpos biespecíficos se unen a dos antígenos diferentes en forma simultánea. Por ejemplo, tenemos un anticuerpo biespecífico dirigido a Claudin 18.2, que es un biomarcador muy prometedor, como se mencionó anteriormente, que puede estar sobreexpresado en el cáncer gástrico. Y luego otra parte se dirige a 4-1BB, que es un estimulador potente de células T y NK, con lo que se espera que produzca un efecto antitumoral fuerte. En este momento, esto se está investigando en ensayos clínicos.

Y luego la terapia con células CAR-T en tumores sólidos se está convirtiendo en una realidad, por fortuna. CAR significa receptor quimérico de antígenos, y consiste en alterar nuestras propias células T para que reconozcan una proteína de interés. Y en el caso de una presentación reciente en ASCO, también estaba dirigida a Claudin 18.2. Vimos cierta seguridad y eficacia inicial para esta terapia. Y la tasa de respuesta inicial fue prometedora, de casi un 60 %. Pero esto fue solo en unos pocos pacientes. Así que tendremos que ver como resulta eso en el futuro. Pero en general, estamos viendo muchos ensayos con combinaciones de fármacos de inmunoterapia conocidos, y luego más formas novedosas de dirigirnos al sistema inmunitario.

**Dr. Van Cutsem:**

Esta información es muy interesante, Sunnie. Lizzy, ¿qué más tiene para agregar sobre las nuevas indicaciones?

**Dra. Smyth:**

Creo que Sunnie habló de la mayoría de las indicaciones. Creo que es realmente importante que entendamos con estas combinaciones nuevas, por ejemplo, FGFR2b, Claudin 18, y enfoques de segunda generación como TIGIT, cuál es el contexto inmune de esos tumores. Entonces, por ejemplo, al usar un inhibidor de PD-1 con un inhibidor de FGFR, ¿es necesario que el tumor sea FGFR2b y PD-L1 positivo para obtener una eficacia máxima? Y creo que eso es importante, especialmente cuando probablemente estemos considerando terapias de doble anticuerpo en el futuro que tienen también una toxicidad financiera.

Así que considero que la etapa principal está bien cubierta allí. Lo que realmente me entusiasma es trasladar esto al tratamiento de los estadios más tempranos. Actualmente, utilizando quimioterapia perioperatoria y cirugía, curamos al 50 % de nuestros pacientes, como máximo. Pero queremos mejorar.

Ha habido una serie de estudios que combinaron los inhibidores de puntos de control con la quimioterapia. Los primeros resultados de estos los hemos visto en el estudio AIO DANTE que combinó atezolizumab y FLOT. Y lo que vimos fue que las respuestas patológicas completas mejoraron en los pacientes, como era de esperar, cuyos tumores tenían PD-L1 en niveles altos. Así que estamos esperando una serie de estudios diferentes. Por ejemplo, KEYNOTE-585, una cohorte más grande de AIO DANTE, que ahora pasará a la fase 3, y el estudio MATTERHORN. Por lo tanto, estos van a orientar nuestra práctica en el marco perioperatorio en el futuro.

El otro grupo de pacientes que me entusiasma especialmente son aquellos con tumores de IMS. Creo que deberíamos ver un ensayo de registro en primera línea para una opción sin quimioterapia, por ejemplo, quizás con un anticuerpo PD-1, CTLA-4. Están surgiendo nuevas combinaciones, pero también tumores de IMS operables. Hemos visto los resultados del estudio NEONIPIGA, que fue un estudio francés en el cual los pacientes con tumores de IMS operables fueron tratados con nivolumab e ipilimumab neoadyuvantes; el 60 % de esos pacientes tuvieron una respuesta patológica completa. Esos pacientes se sometieron a cirugía. Pero el paso siguiente es realmente si esos pacientes necesitaban someterse a una operación o no. Y eso se evaluará en ensayos en el futuro. Así que se trata de un grupo de pacientes en el que podríamos, de hecho, pasar a una opción sin cirugía, lo cual es muy emocionante.

**Dr. Van Cutsem:**

Muchas gracias. Así que el mensaje final es que, realmente, como sociedad tenemos que invertir en investigación para entender mucho mejor el rol de estos diferentes biomarcadores, el rol de estos agentes diferentes con el fin de mejorar el resultado para los pacientes. Y como ya mencionó Lizzy, trasladar esto también desde las líneas de tratamiento tardías hacia un marco neoadyuvante y perioperatorio, porque si puede demostrarse que en este marco estos agentes dirigidos aumentan la eficiencia de la quimioterapia perioperatoria en combinación con una operación, entonces podremos curar a más pacientes.

Y el cáncer gástrico sigue siendo un problema muy frecuente. Realmente tenemos que mejorar las tasas de supervivencia globales, y para eso necesitamos curar a más pacientes. Y el conocimiento en profundidad se obtiene invirtiendo en la investigación y al aumentar el conocimiento en profundidad, nos ayudará a lograrlo realmente.

Así que en el capítulo 4, hablaremos de consideraciones regionales en las pruebas y los tratamientos. Así que sigan atentos.

**Dr. Van Cutsem:**

Bienvenidos nuevamente. Recién vimos lo que el futuro le depara al cáncer gástrico, de la unión GE y esofágico. Ahora hablemos acerca de cómo son las pruebas y los tratamientos en las diferentes regiones. Y es bueno que tenemos un panel internacional ya que voy a hacerle la primera pregunta a Lizzy de Cambridge, RU. ¿Cómo varía la incidencia global de estos tipos de cáncer?

**Dra. Smyth:**

Bueno. Esa es una pregunta muy interesante. Si pensamos en el cáncer gástrico en general, este es un cáncer que es muy común en Asia oriental. Y por esa razón, los pacientes en Asia oriental, por ejemplo, Japón y Corea, se someten con frecuencia a pruebas de detección del cáncer gástrico. Y este tipo de cáncer se detecta en forma temprana y los pacientes se someten a una cirugía en esos países.

En cambio, donde trabajo, y quizás donde usted trabaja, Eric, el cáncer gástrico es menos común que el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, o tumores de la unión GE. Así que tiene una epidemiología y etiología diferentes. Sabemos que se asocia con un estilo de vida más occidental y, por ejemplo, el esófago de Barret y el reflujo, el 70 % de lo que veo son adenocarcinomas de la unión gastroesofágica. Desafortunadamente, por el momento, no lo detectamos, aunque estamos avanzando en el desarrollo de herramientas de detección que no sea la endoscopia. Por ejemplo, Cytosponge puede usarse en una consulta de medicina general.

Así que no es tanto la histología lo que difiere según la región, sino la localización del cáncer. Y la localización del cáncer influye realmente en el diagnóstico y en el tratamiento. Entonces cuando vemos tumores en países occidentales, países no asiáticos, estos tumores de la unión gastroesofágica, desafortunadamente tienden a detectarse bastante tarde porque no contamos con esos programas de detección temprana. Los pacientes acuden con disfagia, se someten a una endoscopia y, lamentablemente, solo un 50

% de esos pacientes pueden someterse a una cirugía potencialmente curativa. Muchos de nuestros pacientes son diagnosticados en una etapa tardía.

En términos de la variabilidad de las pruebas, no estoy segura de que debamos ver una variabilidad en las pruebas. Vemos efectivamente una variación en lo que se refiere a la situación de licencias, por ejemplo la FDA frente a EMA y frente a Japón, Corea y otros países asiáticos. Pero creo que la biología subyacente de todos estos tipos de cáncer es muy similar. Si pensamos en el adenocarcinoma gástrico, no en el tipo difuso, sino realmente en el subtipo cromosómicamente inestable, el tipo intestinal, como Sunnie mencionó anteriormente, es realmente un espectro biológico entre el esófago inferior, la unión GE y esos cánceres gástricos. Así que los cromosómicamente inestables, la mayoría de ellos son p53 mutante, vemos que casi el 20 % son positivos para HER2, aunque eso es más común en la unión gastroesofágica. Vemos que entre el 3 % y el 5 % de los cánceres gástricos avanzados presentan deficiencias en la reparación de errores de emparejamiento. Aunque eso es más común en tumores distales, también está presente en tumores de la unión gastroesofágica. Así que incluso para esos cánceres de la unión gastroesofágica, necesitamos hacer una prueba para detectar deficiencias en la reparación de errores de emparejamiento.

Y no me consta que existan grandes diferencias en la puntuación de PD-L1 entre pacientes asiáticos y no asiáticos. Entonces si tuviera un mensaje, el mensaje sería que los cánceres gástricos son más comunes en Asia oriental, aunque probablemente constituyan entre el 40 % y el 50 % de los tumores en Europa. Los tumores de la unión gastroesofágica son más comunes en Europa occidental, los EE. UU., Australia, pero las pruebas de biomarcadores deberían ser universales.

**Dr. Van Cutsem:**

Gracias, Lizzy. Todos los aspectos son muy interesantes. Sunnie, ¿puede explayarse más en la variabilidad de histología por regiones que acaba de mencionar Lizzy?

**Dra. Kim:**

Al igual que en Europa, muchos de los cánceres gastroesofágicos que trato se encuentran principalmente en la unión GE. Y mucho de esto se debe, por desgracia, a estos hábitos occidentales, la obesidad, GERD (enfermedad de reflujo gastroesofágico). No vemos muchos casos de cáncer de células escamosas en los EE. UU., ya que estos suelen estar asociados con el tabaquismo y el consumo de alcohol, y el tabaquismo ha perdido popularidad en los EE. UU. Pero al ejercer mi profesión en los EE. UU., me consta que es una población muy diversa. Veo pacientes de todo el mundo, y dependiendo en qué ciudad se ejerza, la mayoría de mis pacientes, de hecho, son de Asia oriental y del centro de Sudamérica. Y esos pacientes suelen padecer cáncer gástrico más distal.

Y una cosa que quería mencionar es que se habló de la variabilidad de las pruebas. Coincido en que las pruebas no deberían ser variables. Las pruebas de MMR, HER2 y PD-L1 son bastante comunes. Creo que es importante que realmente nos enfoquemos en asegurarnos de que capturemos a los pacientes que tienen tumores con deficiencias en MMR, ya que recientemente se ha aprobado en la UE el uso de pembrolizumab para el cáncer gástrico con IMS alto con deficiencias en la reparación de errores de emparejamiento. Esto ya fue aprobado en los EE. UU., y esto es para pacientes elegibles para tratamientos de segunda línea y posteriores. Y en este estudio, descubrimos que los pacientes con cáncer gástrico con deficiencias en MMR, tenían una tasa de respuesta del 30 % en tratamientos de segunda línea y posteriores, que es bastante notable comparado con la quimioterapia estándar o la quimioterapia más ramucirumab en segunda línea. Así que es importante identificar a estos pacientes tan pronto como sea posible así se les puede ofrecer inmunoterapia.

Lo bueno es que con estas aprobaciones de quimioinmunoterapia de primera línea, es de esperar que estemos captando a muchos de estos pacientes, pero, en realidad, estas aprobaciones de inmunoterapia probablemente deberían trasladarse al tratamiento de primera línea para el cáncer gástrico con deficiencias en MMR e IMS alto.

**Dr. Van Cutsem:**

Gracias. Bueno, esta ha sido sin duda una conversación fascinante. Y podemos resumirlo con un par de ideas claves. En primer lugar, todos los oncólogos deben comprender la importancia de las pruebas de biomarcadores en estos tipos de cáncer. Las pruebas de IMS, EMS, HER2 y PDL son importantes. Están apareciendo otros biomarcadores, y vemos todo un nuevo arsenal de nuevos agentes – agentes dirigidos a HER2, incluso agentes oncológicos– que podemos utilizar y que mejoran el resultado de los pacientes con enfermedad metastásica. Y ojalá, después de todo esto, veamos algunos estudios también en la enfermedad resecable en etapas más tempranas. Así que es evidente el progreso para los pacientes con cáncer gástrico, esofágico y de la unión GE.

Desafortunadamente, ya no tenemos más tiempo, así que quiero agradecer a nuestra audiencia por escuchar y agradecerle a ustedes, Dra. Lizzy Smyth y Dra. Sunnie Kim, por acompañarme y compartir sus valiosos conocimientos. Un placer hablar hoy con ustedes.

**Dra. Kim:**

Bueno, muchas gracias por invitarme. Fue un gran debate.

**Dra. Smyth:**

Gracias por convocarme. Fue una charla realmente interesante acerca del cáncer gástrico y gastroesofágico. Espero volver a verlos pronto.

**Presentador:**

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad es proporcionada por Prova Education.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visite [ReachMD.com/Prova](https://ReachMD.com/Prova). Gracias por escuchar.