

Artículo de Revisión

Nuevos agentes en el horizonte en cáncer gástrico avanzado

Dr. Ricardo Silva

Departamento de Oncología
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: rsilvam@alemana.cl

Resumen

El cáncer gástrico constituye una patología prevalente en Chile y el mundo. En el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada, el objetivo es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia con la menor toxicidad. Las alternativas de tratamiento se acotan en primera línea a quimioterapia y el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia en el grupo de pacientes con adenocarcinoma y amplificación de la proteína HER2. El uso de anticuerpos monoclonales anti VEGF como Ramucirumab es una alternativa en segunda línea a la progresión.

Los avances han sido discretos en el tiempo y son necesarias nuevas estrategias terapéuticas. La aplicabilidad de inmunoterapia como monoterapia o combinada muestra resultados promisorios en estudios fase I y II. El uso de anticuerpos monoclonales hacia *target* como la proteína de anclaje CLDN 18.2 muestra una interesante actividad asociada a quimioterapia en estudios fase II. Pequeñas moléculas como BBI608 que inhibe la transcripción génica conducida por Stat3 asociado a quimioterapia ha mostrado actividad promisoriosa en estudios fase Ib.

Modificar el microambiente tumoral es otra estrategia en estudio y es así como GS-5745, un anticuerpo monoclonal anti MMP-9, muestra actividad prometedora en estudios fase I. Todas aproximaciones actualmente en estudios fase III.

Abstract

Gastric cancer is a prevalent disease in Chile and the world. In the subgroup of patients with advanced disease, the goal is to improve the quality of life and prolong survival with less toxicity. Treatment options are dimensioned in first line chemotherapy and the use of trastuzumab in combination with chemotherapy in the group of patients with adenocarcinoma and amplification of the HER2 protein. The use of anti-VEGF monoclonal antibodies as ramucirumab is an alternative second line progression.

Progress has been discreet in time and new therapeutic strategies are needed. The applicability of immunotherapy as a monotherapy or in combination shows promising results in Phase I and II studies. The use of monoclonal antibodies to target protein as anchor CLDN 18.2 shows

an interesting activity associated with Phase II studies chemotherapy. BBI608 small molecule that inhibits gene transcription driven by Stat3 associated with chemotherapy has shown promising activity in phase Ib studies. Modifying the tumor microenvironment is another strategy study and GS-5745 and a monoclonal anti MMP-9 shows promising activity in Phase I studies. All approaches currently in phase III studies.

El cáncer gástrico constituye la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo. Las tasas de incidencia más alta están en Asia, Europa del Este y Sudamérica, las más bajas en Estados Unidos y África.

En Chile, constituye la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres y la primera en hombres, siendo una de las principales dificultades que muchos pacientes son asintomáticos y tienen enfermedad incurable al debut.

Como consecuencia, los objetivos del tratamiento en enfermedad avanzada son mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia con la menor toxicidad. En la actualidad y en base a evidencia fase III, las opciones terapéuticas son restringidas y se limitan al uso de quimioterapia y algunas terapias dirigidas como Trastuzumab (mAb – anti HER2) o Ramucirumab (mAb - anti VEGF) que han demostrado ser superior a solamente cuidados de soporte.

Sin embargo, a la fecha los avances han sido discretos y se hacen necesarias herramientas más efectivas para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado.

Una serie de estudios randomizados y metanálisis son la evidencia que soporta el beneficio de la quimioterapia sistémica en cáncer gástrico avanzado. Un metanálisis de varios estudios que compararon quimioterapia vs cuidados de soporte, demostró un significativo beneficio en OS a favor de quimioterapia (HR 0.37, 95% CI 0.24-0.55) que se traduce en una mejoría en supervivencia de 4.3 a 11 meses.

Varios son los agentes citotóxicos activos como Fluoropirimidinas, Taxanos, Platinos e Irinotecan. La recomendación es priorizar el uso combinado vs monoterapia, beneficio demostrado por un metanálisis que señala un HR para riesgo de mortalidad de 0.82 (95% CI 0.74-0.90) a favor de la combinación, pero que lamentablemente se traduce en tan sólo 1,5 meses de ventaja en supervivencia.

La emergencia en la identificación de *drivers* específicos,

como la amplificación de la proteína HER2, ha sido uno de los mayores aportes en los últimos años. Es así como el estudio Fase III ToGA, publicado el año 2010, que comparó el uso de quimioterapia estándar con cisplatino asociado a FU con o sin Trastuzumab demostró mejoría significativa en OS en la rama combinada a Trastuzumab (13.8 vs 11.1 meses).

Lamentablemente, la evidencia de estos datos sólo soporta el uso de esta combinación a un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada, ya que tan sólo un 7-22% de tumores gastroesofágicos tienen amplificada la expresión de esta proteína.

Reducción del crecimiento tumoral y vascular en modelos animales y la asociación de mal pronóstico con niveles séricos y tumorales elevados de VEGF en pacientes con adenocarcinoma gástrico, permitió entender la importancia de la señal VEGFR-2 como *target* terapéutico en cáncer gástrico avanzado. El estudio fase III REGARD trial, demostró un modesto pero significativo beneficio en supervivencia para Ramucirumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la activación del receptor VEGFR-2 comparándolo contra placebo. El beneficio en supervivencia global (5.2 versus 3.8 meses, HR 0.78 ; 95% CI 0.60-0.998) fue demostrado en 355 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzados, previamente tratados. Los esfuerzos por mejorar los datos existentes, conducen al desarrollo del estudio fase III RAINBOW, el cual propuso comparar la efectividad de la combinación de quimioterapia en base a taxol asociado a Ramucirumab o placebo. Beneficio en supervivencia fue también demostrado en 665 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzados, previamente expuestos a quimioterapia de primera línea. La mediana de supervivencia global fue significativamente mejor para la asociación de Ramucirumab y quimioterapia (9.6 versus 7.4 meses, HR 0.807, 95% CI 0.678-0.962).

El entendimiento de la relación entre el sistema inmune y cáncer, primero a través del modelo en melanoma, ha permitido explorar en forma acelerada el uso de inhibidores de checkpoint específicos en cáncer gástrico avanzado. La proteína PD-1 (Programmed Death 1 Protein) es el principal receptor *checkpoint* inmune expresado por células T activadas y los tumores malignos usan esta vía para evadir la vigilancia del sistema inmune. Así, la proteína PD-1 se fija a sus ligandos PD1-L1 y PD1-L2 expresados en la célula tumoral gatillando el consiguiente estado de inmunosupresión y evitando que el sistema inmune rechace la presencia

del tumor. Datos preclínicos sugieren que la expresión de PD-L1 está "upregulated" en cáncer gástrico posterior a la infección por *helicobacter pylori* resultando en una disminución de la proliferación de células T. Se estima en varios estudios, que la expresión de PD-L1 es detectada en más del 40% de muestras de tumores gástricos. El estudio fase Ib KEYNOTE-012 evaluó la seguridad y actividad de Pembrolizumab, un anticuerpo anti PD-1 en pacientes con expresión de PD-L1 y adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica. Se evaluaron 32 pacientes con enfermedad avanzada, de los cuales 85% habían recibido líneas de tratamientos previos, reportándose disminución en el tamaño de la lesiones target en hasta un 53% y respuestas objetivas (proporción de pacientes con respuesta completa y parcial) y persistentes en el tiempo en hasta un 23% de los pacientes. Los datos de KEYNOTE -012 Trial evidencian la potencial importancia de la vía PD-1 en cáncer gástrico mostrando datos de actividad antitumoral y seguridad en este grupo de pacientes. Varios estudios Fase II y Fase III que combinan Pembrolizumab y quimioterapia están en curso (KEYNOTE - 052 ; KEYNOTE -061 y KEYNOTE- 062).

Una de las más importantes señales coestimuladoras que restringe la óptima respuesta de las células T a la presencia de auto-antígenos es el receptor CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4 molecule). La unión de CTLA4 a un ligando de una célula presentadora de antígeno conduce a una menor expansión de células T. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se fija a CTLA4 y de esta forma incrementa la respuesta inmune bloqueando la interacción de CTLA4 con el receptor de la célula presentadora de antígeno. CHECKMATE 032 es un estudio Fase I/II que evaluó seguridad y eficacia del uso de Nivolumab (mAb anti PD-1) sólo o asociado a Ipilimumab (mAb anti-CTLA4) en pacientes con cáncer gástrico avanzado previamente tratados. En el grupo expuesto a la combinación de Nivolumab (1mg/kg) asociado a Ipilimumab (3mg/kg) se obtuvo tasas de respuesta objetiva (ORR: respuesta completa más respuesta parcial) en un 26% de los pacientes y tasa de control de enfermedad (ORR más enfermedad estable) en un 38%. CHECKMATE 032 pone en discusión la hipótesis que el doble bloqueo pudiera ser más activo, no excluyendo la importancia del perfil de toxicidad que es algo mayor para la combinación.

El estudio JAVELIN Fase Ib propuso evaluar actividad clínica y seguridad de Avelumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti PD-L1, en pacientes con cáncer gástrico y gastroesofágicos avanzados, basados en el nivel de

expresión de PD-L1. Avelumab mostró un aceptable perfil de seguridad y de actividad clínica, tanto respuesta objetiva como estabilización de enfermedad independiente del status de expresión de PD-L1 tumoral. Dato interesante lo constituye que la mediana de tiempo a la progresión fue mayor en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 (36 vs 11,6 semanas). Estos datos deben ser confirmados por estudios con diseño fase II y III.

La aplicabilidad y desarrollo de inhibidores de otros *checkpoints* está en desarrollo. Claudina (CLDN)18.2 es una proteína de anclaje de las uniones intercelulares, expresada en una amplia variedad de tumores malignos (70-90%), como cánceres de vía biliar, gástrico y mucinoso de ovario y que no está presente en tejidos sanos (excepto gástrico). IMAB362 es un anticuerpo monoclonal altamente específico para CLDN 18.2 y su acción está determinada por una variedad de mecanismos como citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC), citotoxicidad mediada por complemento (CDC) y en combinación con quimioterapia mediante la inducción de citocinas proinflamatorias y el incremento de la infiltración tumoral por linfocitos T. Un estudio fase II comparó el uso de IMAB362 asociado a quimioterapia con esquema EOX (Epirrubicina, Oxaliplatino y Xeloda) versus sólo quimioterapia con igual esquema. Los datos finales mostraron mejor supervivencia libre de progresión de 7.9 versus 4.8 meses (*end point* primario) y mejor supervivencia global de 13.2 versus 8.4 meses (*end point* secundario) a favor de la rama combinada a IMAB362, en pacientes con sobreexpresión de la proteína CLDN 18.2. Alentador es poder evaluar resultados en un estudio fase III.

En cáncer, muchas respuestas iniciales a terapias son lamentablemente seguidas de recaída, temprana o tardía, con la consiguiente resistencia a futuros tratamientos. Las células cancerígenas son altamente heterogéneas, incluso en un mismo individuo, en términos de potencial maligno, sensibilidad a drogas y su potencial para generar metástasis y recaída. La denominación de células cancerígenas hiper malignas ha derivado en la génesis de un concepto desarrollado de *Cancer Stem Cell* (CSC) cuya característica es ser altamente tumorigénicas, responsables del continuo crecimiento de células malignas, iniciadoras de metástasis y resistentes a quimioterapia y terapias *target*. Así nace la hipótesis que la inhibición de CSC puede ser efectiva en suprimir el desarrollo de metástasis y prevenir recaídas. La vía Stat3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) es crítica en mantener la viabilidad de CSC. BBI608 es una pequeña molécula que inhibe la transcripción

génica conducida por Stat3. El estudio BBI608-201 fase Ib/II fue diseñado para evaluar seguridad y efectividad en pacientes con cáncer gástrico y gastroesofágico avanzado expuestos al uso de BBI608 asociado a quimioterapia con taxol. Los resultados fueron atractivos con una 15% de respuestas objetivas (ORR) y 54% de tasa de control de enfermedad (DCR). Está actualmente en curso el estudio multicéntrico fase III en pacientes con adenocarcinoma gástrico y gastroesofágico avanzado, randomizado a BBI-608 (Napabucasin) más quimioterapia (taxol) versus quimioterapia sola como tratamiento de segunda línea.

El entendimiento de los actores involucrados en el microambiente tumoral y el constante estado inflamatorio como inhibidores de MMP9, constituye otra línea de investigación alentadora. MMP9 tiene múltiples roles en oncología, promoviendo la capacidad de invasión, angiogénesis, metástasis y la inflamación asociada a tumor. Así degrada y modela la membrana basal y matriz extracelular, estimula el desarrollo de señales paracrinas entre la célula tumoral y el estroma y además promueve un estado de inmunosupresión local disminuyendo el reclutamiento y activación de células T en el tumor. Un estudio Fase Ib evaluó seguridad y eficacia de la molécula GS-5745, un anticuerpo monoclonal anti MMP-9 que se fija a MM-9 e inhibe su actividad enzimática asociado a esquema de quimioterapia FOLFOX (5FU-LV + Oxaliplatino) en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado. Resultados de este estudio muestran tasas de respuesta objetiva de hasta un 55% en pacientes sin tratamientos previos y una media de duración en la respuesta de 10.6 meses. Está actualmente en curso el estudio Fase III.

Referencias

- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009;125 (3):666-673.
- 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. *Lancet Oncol*. 2016; Jun; 17(6): 717-26.
- Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4010).
- Chung HC, Arkenau H-T, Wyrwicz L, et al. Safety, PD-L1 expression, and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 45; abstr 167).
- Sahin U, Koslowski M, Dhaene K. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008;14 (23): 7624-34.
- Al – Batran S-E, Schuler MH, Zvirbulu Z, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA4001).
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144 (5): 646-674.
- Kayser J. The cancer stem cell gamble. *Science* 2015, 347 (6219): 226-229.
- Li Y, Rogoff HA, Keates S, et al. Suppression of cancer relapse and metastasis by inhibiting cancer stemness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 Feb 10 ; 112(6) : 1839-44.
- Hitron M, Stephenson J, Chi KN. A phase 1b study of the cancer stem cell inhibitor BBI608 administered with paclitaxel in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2530).
- Shah MA, Muro K, Shitara K, et al. The BRIGHTER trial: A phase III randomized double-blind study of BBI608 + weekly paclitaxel versus placebo (PBO) + weekly paclitaxel in patients (pts) with pretreated advanced gastric and gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS4139).
- Shah M, Starodub A, Wainberg ZA, et al. Results of a phase I study of GS-5745 in combination with mFOLFOX in patients with advanced unresectable gastric / GE junction tumors. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4033).
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17; (3):CD004064.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742):687-97.
- 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. *Lancet* 2014 Jan 4;383(9911):31-9.