

DESCUBRA COMO
os novos biomarcadores
podem ser essenciais
no tratamento
do câncer gástrico avançado

PD-L1

MSI

CLDN18.2

HER2

FGFR2b

CLIQUE PARA EXPLORAR

INÍCIO

BIOMARCADORES

CLDN 18.2

FGFR2b

HER2

MSI

PD-L1

RESUMO

REFERÊNCIAS



Apesar dos recentes avanços, ainda existem necessidades não atendidas no tratamento do câncer gástrico avançado e de junção gastroesofágica (G/JGE)

A taxa de sobrevida em 5 anos do CG metastático (CGm) é menor nos EUA* (~6%) em comparação com a taxa global† geral ($\leq 10\%$)¹⁻³.



SAIBA MAIS SOBRE O IMPACTO DO CÂNCER GÁSTRICO NO BRASIL E NO MUNDO

*18 áreas do SEER dos EUA (2011-2017), câncer gástrico avançado^{2,3}.
†Dados de sobrevida global (2018), câncer gástrico em estágio IV¹.



Apesar dos recentes avanços, ainda existem necessidades

Dados epidemiológicos adicionais



Para o Brasil, estima-se, para cada ano do triênio 2023-2025, 21.480 casos novos de câncer de estômago sendo 13.340 nos homens e 8.140 nas mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 12,63 a cada 100 mil homens e 7,36 a cada 100 mil mulheres²

Nos EUA, os pacientes com doença avançada ao diagnóstico provavelmente terão um prognóstico ruim, pois menos de 50% recebem terapia de segunda linha para CGm^{4,5}.

<50%

RECEBEM TERAPIA DE SEGUNDA LINHA

Mais de 1 milhão de novos casos de cânceres G/JGE foram diagnosticados no mundo inteiro em 2020, o que o torna o 5º câncer mais diagnosticado⁶.

5º

CÂNCER
MAIS
DIAGNOSTICADO

Mais de 769.000 pessoas morreram no mundo inteiro em 2020 devido a cânceres G/JGE, o que o torna o 4º câncer mais letal⁶.

4º

CÂNCER
MAIS
LETAL



Conforme surgem novos biomarcadores, mais formas de tratar os cânceres G/JGE avançado podem ser exploradas

NOVOS BIOMARCADORES

ajudam a identificar os subgrupos de pacientes com cânceres G/JGE previamente indefinidos:

- **A CLDN18.2 (Claudina 18.2)**, como um componente das junções oclusivas, tem um papel crítico na adesão epitelial entre células e na regulação de propriedades de barreira seletivas⁷⁻¹⁰
- **O FGFR2b (receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2b)** é uma variante splice do FGFR2, uma via de sinalização transmembrana que faz a intermediação de diversos comportamentos e processos celulares, como mitogênese, diferenciação, proliferação celular, angiogênese, e invasão^{11,12}

BIOMARCADORES ESTABELECIDOS

são utilizados nas decisões clínicas informadas:

- **O HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2)** está associado à ativação da sinalização celular que leva à progressão do ciclo celular, divisão e proliferação celular, motilidade, invasão e adesão descontroladas¹³
- **A MSI (instabilidade de microssatélites)** é caracterizada como alterações somáticas nas sequências de microssatélites que estão associadas à instabilidade genômica^{11,14}
- **O PD-L1 (ligante de morte programada 1)** pode se ligar ao receptor do checkpoint imunológico PD-1 (proteína de morte celular programada 1) que permite que os tumores escapem da vigilância imunológica¹⁵

DESCUBRA ONDE ESTIVEMOS E PARA ONDE VAMOS



Conforme surgem novos biomarcadores, mais formas de tratar os cânceres G/JGE avançado podem ser exploradas

NOVOS BIOMARCADORES

BIOMARCADORES ESTABELECIDOS



Linha do tempo das descobertas de biomarcadores¹⁶⁻²⁰

Em 2021, a ASCO reconheceu o perfil molecular no câncer gastrointestinal como Avanço do Ano



DESCUBRA ONDE ESTIVEMOS E PARA ONDE VAMOS



A maioria dos biomarcadores pode ser detectada utilizando testes padrão, como Imunohistoquímica (IHQ), que são amplamente aceitos

NOVOS BIOMARCADORES

CLDN18.2:
IHQ^{21*}

FGFR2b:
IHQ, NGS^{22,23*†}

PD-L1:
IHQ^{4*‡}

HER2:
IHQ, ISH, NGS^{4,24*§}

MSI/MMR:
PCR, NGS/IHQ^{4*}

IHQ= imuno-histoquímica; ctDNA= DNA tumoral circulante; ISH= hibridização in-situ; MMR= reparo de incompatibilidade; NGS= sequenciamento de nova geração;

[§]A expressão utiliza os testes de IHQ e PCR; 4,16,17 A amplificação utiliza os testes de ISH e NGS^{4,18,19}.

[†]Testes diagnósticos variáveis²⁰.

[#]Outros métodos de ISH (FISH=ISH fluorescente; SISH= ISH por prata; CISH=ISH cromogênica; DDISH= ISH de dupla cor e dupla fusão)¹⁹.

Os novos biomarcadores são altamente prevalentes entre os biomarcadores nos cânceres G/JGEm.

As estimativas da prevalência do biomarcador a partir de estudos selecionados estão relatadas abaixo. Os dados de prevalência podem variar entre os estudos devido a heterogeneidade tumoral, diferenças na população de pacientes, metodologia do teste, e testes diagnósticos utilizados^{13,26-28}.

NOVOS BIOMARCADORES

CLDN18.2²⁶
(alta expressão)^{||}

36%

FGFR2b²⁷
(positivo)

30%

BIOMARCADORES ESTABELECIDOS

PD-L1^{28,29}
(variável devido a múltiplos fatores)¹

CPS \geq 1: 67-73%
CPS \geq 5: 29-31%
CPS \geq 10: 16-18%

HER2¹³
(positivo)

22%

MSI³⁰
(MSI-alta)

4%

CPS= escore positivo combinado.

Coloração 2+/3+ na IHQ em \geq 75% das células tumorais

¹A prevalência do PD-L1 nos diferentes cortes do CPS ainda está sendo explorada. Os dados são de um ensaio randomizado controlado e de um estudo retrospectivo de registros médicos do mundo real^{28,29}.



BEM VINDO

Ao Cenário do Câncer Gástrico

CLIQUE EM UM BIOMARCADOR PARA DESCOBRIR MAIS

HER2

PD-L1

MSI

FGFR2b

CLDN18.2



CLDN18.2

Claudina18.2

A CLDN 18.2 é um novo biomarcador que pode ajudar a personalizar o tratamento dos pacientes com cânceres G/JGEm^{10,31}



As Claudinas são uma família de proteínas transmembrana^{7,19}:

As Claudinas são um componente importante das junções oclusivas epiteliais e endoteliais, que estão envolvidas no controle do fluxo de moléculas entre as células⁷⁻⁹.

As Claudinas estão presentes em todo o corpo, mas duas isoformas específicas da CLDN18 estão localizadas em determinados tipos de tecido:^{7,19}

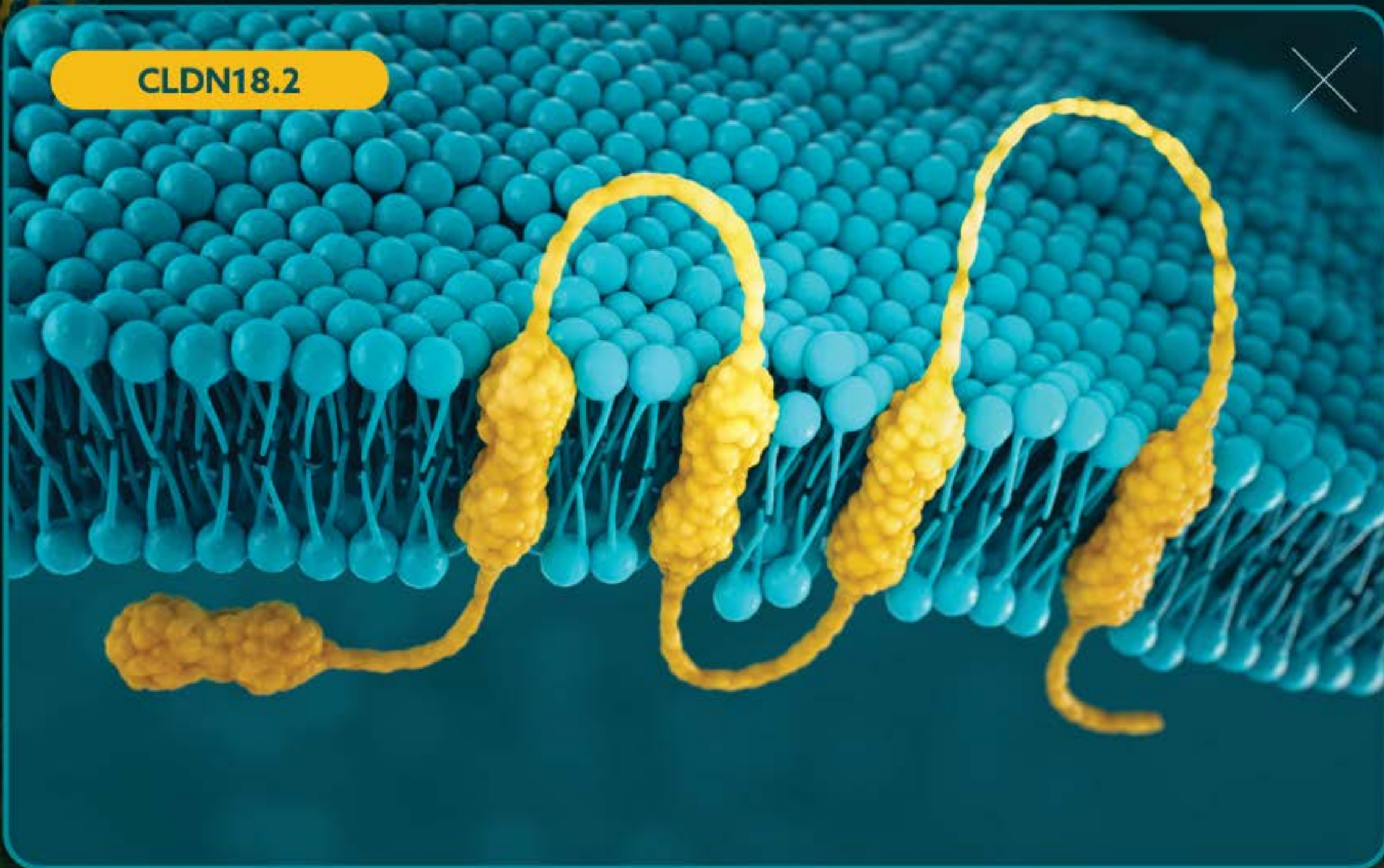
- A CLDN18.2 é a isoforma dominante nas células epiteliais gástricas saudáveis e normais
- A CLDN18.1 é a isoforma dominante no tecido pulmonar saudável e normal





As Claudinas são uma família de proteínas

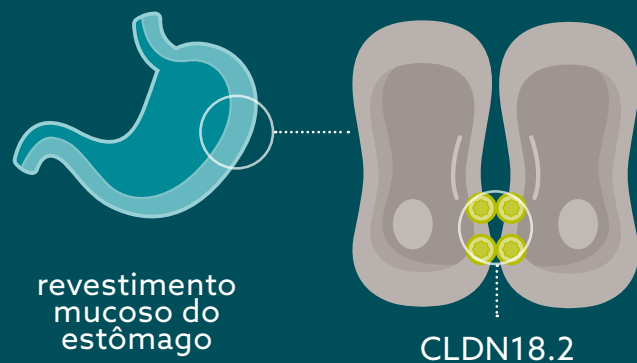
CLDN18.2





Estudos pré-clínicos demonstraram que a CLDN18.2 pode se tornar mais exposta e acessível aos anticorpos conforme os tumores gástricos se desenvolvem^{7,32,33}.

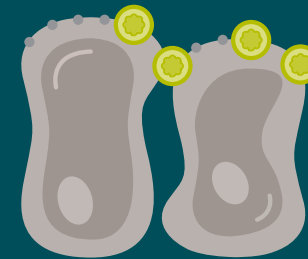
CONFINADA NO TECIDO SAUDÁVEL



Nas células epiteliais gástricas, normalmente a CLDN18.2 está oculta no complexo supramolecular da junção oclusiva^{7,9,32}.

Ela atua para regular as propriedades de barreira seletivas e contribuir para a adesão epitelial entre células⁷⁻¹⁰.

EXPOSTA A ANTICORPOS NA TUMORIGÊNESE



A transformação maligna leva a rupturas de polaridade e perda da estrutura^{32,33}. Como resultado, a CLDN18.2 pode ficar mais exposta e acessível a anticorpos^{7,32,33}.

RETIDA DURANTE A TRANSFORMAÇÃO



A presença da CLDN18.2 é mantida ao longo de toda a transformação maligna, tanto no sítio tumoral primário quando na doença metastática^{7,33}.

Embora não esteja presente em tecidos saudáveis além das células epiteliais gástricas, a **CLDN18.2** também pode estar superexpressa nos tumores de esôfago, pâncreas, pulmão e ovário⁷.



Detectar a presença de CLDN 18.2 permite explorar novas opções personalizadas de tratamento

Enquanto aproximadamente 70% dos cânceres G/JGEm expressam a CLDN18.2 (em qualquer nível), estudos recentes demonstram que 38,4 dos pacientes com câncer G/JGEm são CLDN18.2 positivos (alta expressão)^{26a}.



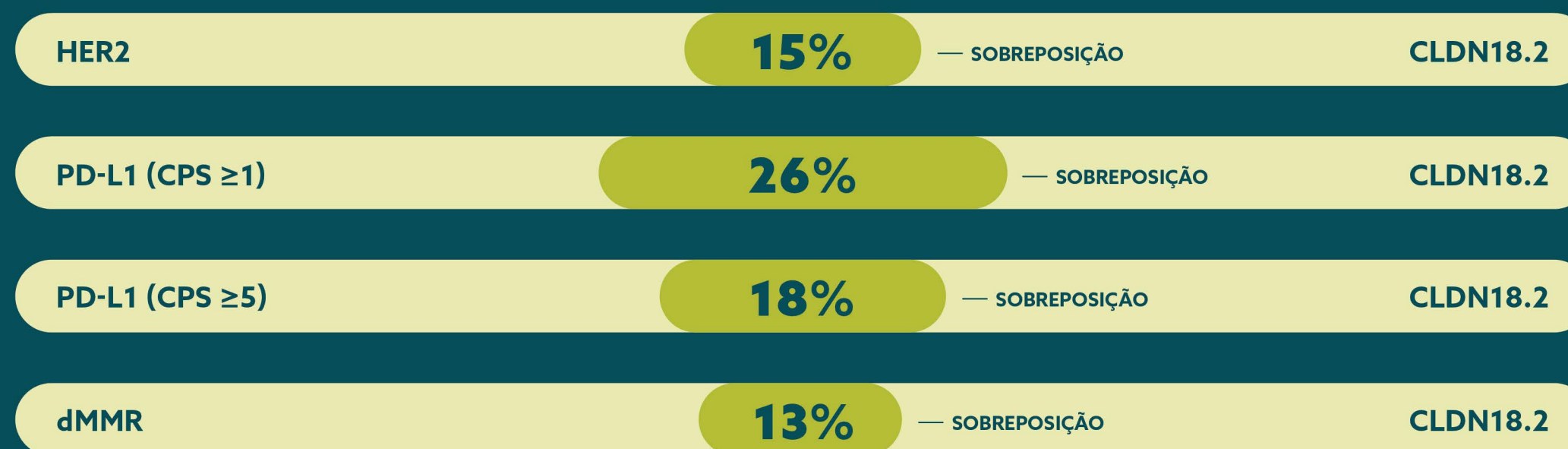
- Alta expressão: Coloração 2+/3+ na IHQ em $\geq 75\%$ das células tumorais^{26a}
- Entre os biomarcadores do CG/JGEm, a CLDN18.2+ é altamente prevalente
- A detecção da CLDN18.2 pode ser feita com métodos de coloração na IHQ, assim como com muitos outros biomarcadores²¹



Poucos pacientes com câncer G/JGEm que são CLDN18.2+ (alta expressão) também têm teste positivo para outros biomarcadores^{26b}.

Ao avaliar a relação entre a CLDN18.2 e outros biomarcadores, dados sugerem que há uma sobreposição limitada.

Em um estudo de mundo real de uma única instituição*, as amostras de CLDN18.2+ (alta expressão) também foram positivas para os seguintes biomarcadores^{26b}:



*A população do estudo foi limitada a 350 pacientes caucasianos com CG/JGEm, dos quais 117 pacientes apresentavam alta expressão da CLDN18.2. O FGFR2b não foi avaliado nesse estudo.

A CLDN18.2 é expressa em tumores do tipo difuso e intestinais²¹.

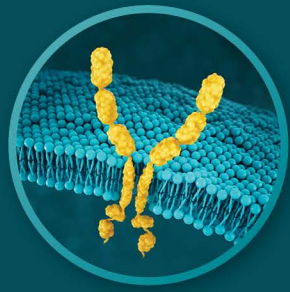
- Os tumores com histologia difusa, observados com maior frequência nos EUA e em outros países ocidentais, estão associados a um prognóstico pior do que aqueles com histologia intestinal³⁴



FGFR2b

Receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2b

O FGFR2b é um novo biomarcador que introduz outra maneira de identificar um subgrupo de pacientes com cânceres G/JGEm¹²



A sinalização do FGFR desempenha um papel fundamental em muitos processos biológicos, mas também oferece informações importantes sobre como o câncer pode se desenvolver^{35,36}

- O FGFR2 (receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2) é um receptor tirosina quinase que desempenha um papel no desenvolvimento das células normais³⁶
- A variante splice FGFR2b é expressa em diversos tipos de células epiteliais onde os tumores podem começar a se desenvolver (incluindo cânceres de pâncreas, mama, endométrio, colo do útero, pulmão e colorretais)^{36,37}
- O FGFR2b pode estar associado ao estágio T mais alto (tamanho do tumor e qualquer disseminação no tecido adjacente) e estágio N mais alto (extensão da metástase nodal)^{12,38}

A positividade do FGFR2b pode ser observada em 30% dos cânceres G/JGEm²⁷.

30%

Positividade do FGFR2b: superexpressão (IHQ) e/ou amplificação do gene por ctDNA (NGS)

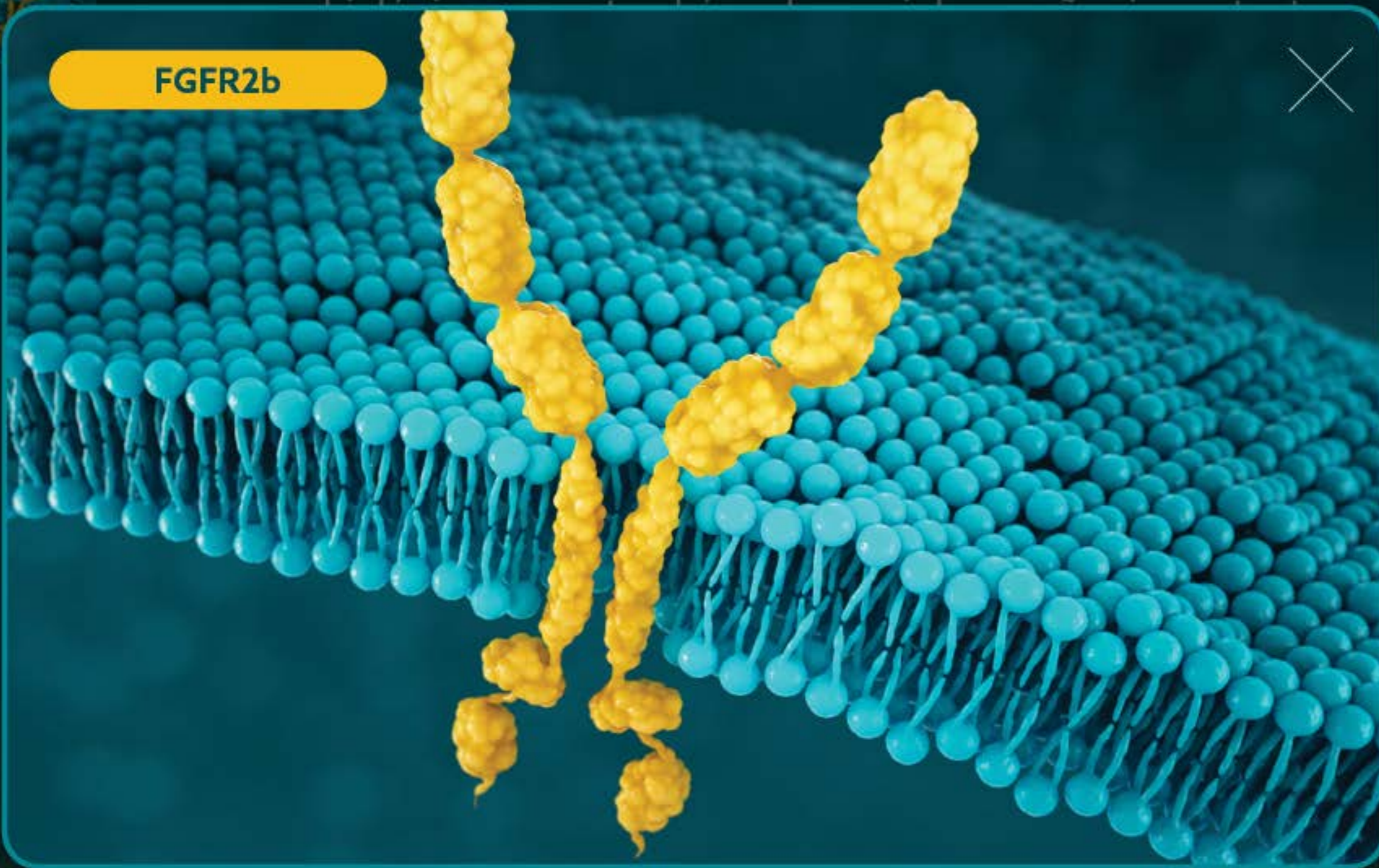
A detecção do **FGFR2b** pode ser feita com os **seguintes testes**^{22,23}:

- Superexpressão do FGFR2b utilizando IHQ²²
- Amplificação do gene do FGFR2 por ctDNA utilizando NGS^{22,23}



A sinalização do FGFR desempenha um papel fundamental em muitos

FGFR2b





HER2

Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2

O HER2 foi o primeiro biomarcador utilizado para guiar as decisões clínicas nos cânceres G/JGEm¹¹



O HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) é um receptor tirosina quinase que é superexpresso e/ou amplificado nos cânceres G/JGEm¹¹

O HER2 é um proto-oncogene que está envolvido nas vias de sinalização, o que leva a crescimento e diferenciação celular²⁴.

- Estudos demonstraram que o HER2 está presente em diversos cânceres, incluindo nos tumores colorretais, de ovário, próstata, pulmão, gástrico e de junção gastroesofágica²⁴
- Quando o HER2 está superexpresso e/ou amplificado, pode levar ao crescimento celular descontrolado e tumorigênese¹³
 - Porém, os mecanismos que levam à amplificação do gene permanecem desconhecidos³⁹

A positividade do HER2 tem sido relatada em 22% dos cânceres G/JGE avançados¹³

22%

Positividade do HER2: superexpressão (IHQ+) e/ou amplificação do gene (FISH positivo)

Em um estudo com população brasileira, aproximadamente 19% dos pacientes com câncer gástrico apresentaram status de HER2 positivo⁴⁰.

A detecção do HER2 pode ser feita com IHQ, métodos de ISH e NGS e geralmente está mais associada aos tumores intestinais^{4,13,24*}.

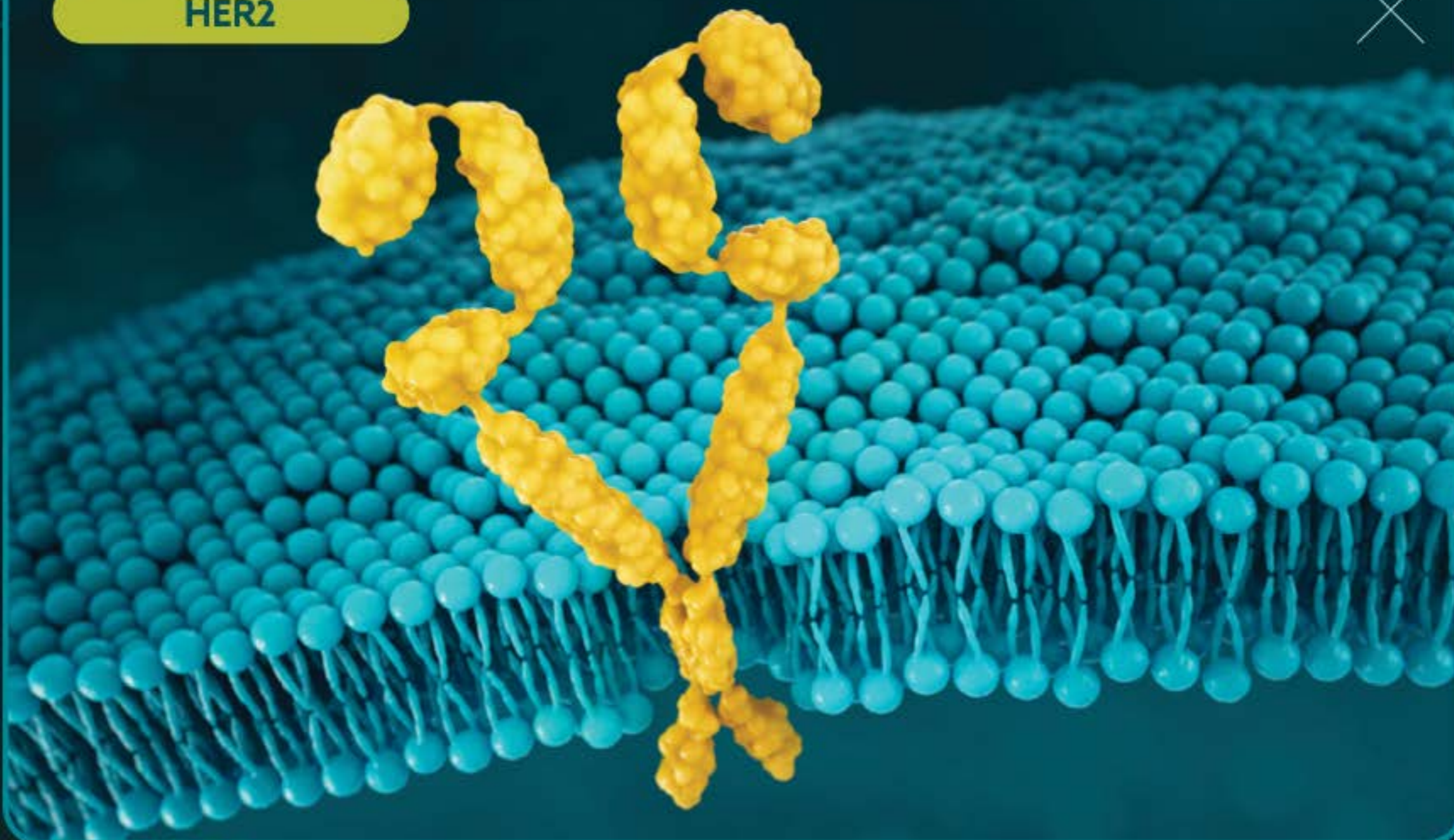
- As diretrizes recomendam iniciar com a IHQ e seguir com os métodos de ISH quando a expressão for 2+ (equivoca)⁴
 - Os métodos de ISH incluem hibridização in-situ fluorescente (FISH), hibridização in-situ por prata (SISH), hibridização in-situ cromogênica (CISH), hibridização in-situ de dupla cor e dupla fusão (DDISH)^{4,24}
- Resultados positivos (3+) ou negativos (0 ou 1+) da IHQ não exigem outras testagens via ISH⁴

*A IHQ/ISH deve ser considerada primeiro, seguida das testagens de NGS adicionais conforme apropriado.⁴



O HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) é um

HER2

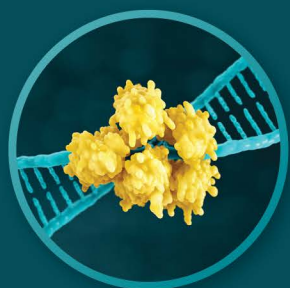




MSI

Instabilidade de Microssatélites

A MSI/MMR é um biomarcador estabelecido que pode ser encontrado em uma ampla variedade de tipos de tumores sólidos, incluindo os cânceres G/JGEm¹⁴



A MSI está associada a instabilidade genômica e a maior suscetibilidade ao desenvolvimento de tumores¹¹

Os microssatélites são sequências repetidas de nucleotídeos no DNA¹⁴

- A instabilidade de microssatélites (MSI) é causada quando o sistema de reparo de incompatibilidade (MMR) do DNA não funciona adequadamente¹⁴
 - Essa perda impede o reparo e a correção normais do DNA, permitindo a ocorrência das incompatibilidades¹⁴
 - Os tumores com $\geq 30\%$ de expressão de microssatélites instáveis são denominados MSI-high (MSI-H), enquanto os tumores com 10-29% de expressão são considerados MSI-low¹¹
- A MSI é encontrada com maior frequência no câncer colorretal, gástrico e de endométrio, mas também pode ser encontrada em muitos outros tipos de câncer¹⁴

A MSI-H tem sido relatada em 4% dos cânceres de G/JGEm³⁰

4%

MSI-H

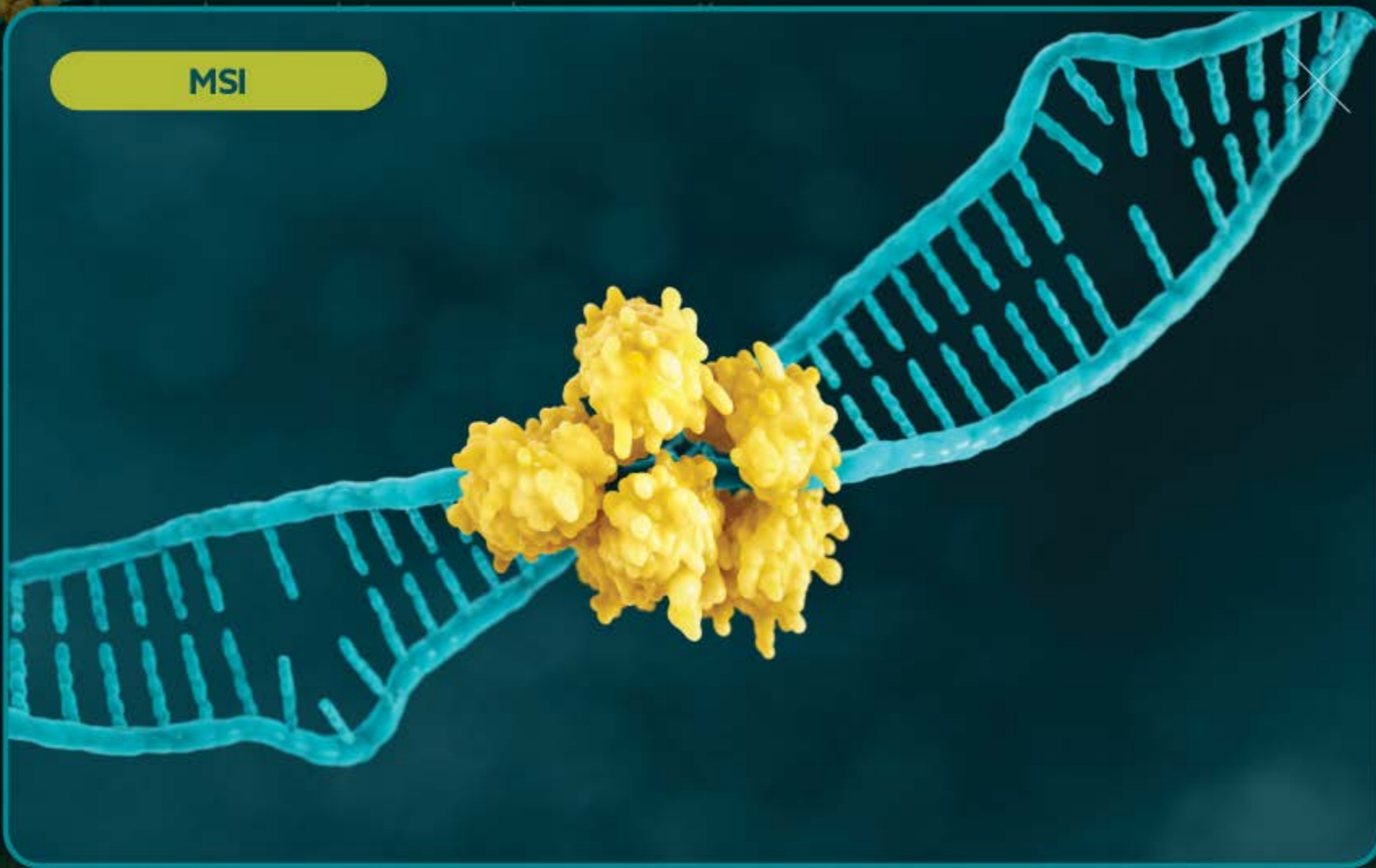
A detecção da MSI/MMR normalmente é avaliada com vários métodos⁴

- A expressão do gene da MSI pode ser detectada via testagem molecular baseada em PCR e NGS
- A expressão da proteína do MMR pode ser analisada via IHQ



A MSI está associada a instabilidade genômica e a maior suscetibilidade

MSI

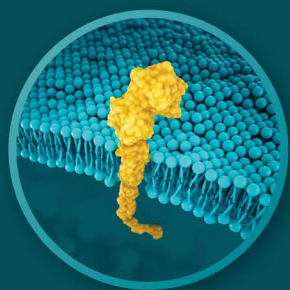




PD-L1

Ligante de morte programada 1

Entre os biomarcadores nos cânceres G/JGEm, o PD-L1 é um dos mais recentes a serem utilizados na tomada de decisão clínica¹⁸



O PD-L1 (ligante de morte programada 1) é uma proteína transmembrana que pode ser expressa em várias células tumorais e/ou células do sistema imunológico⁴¹

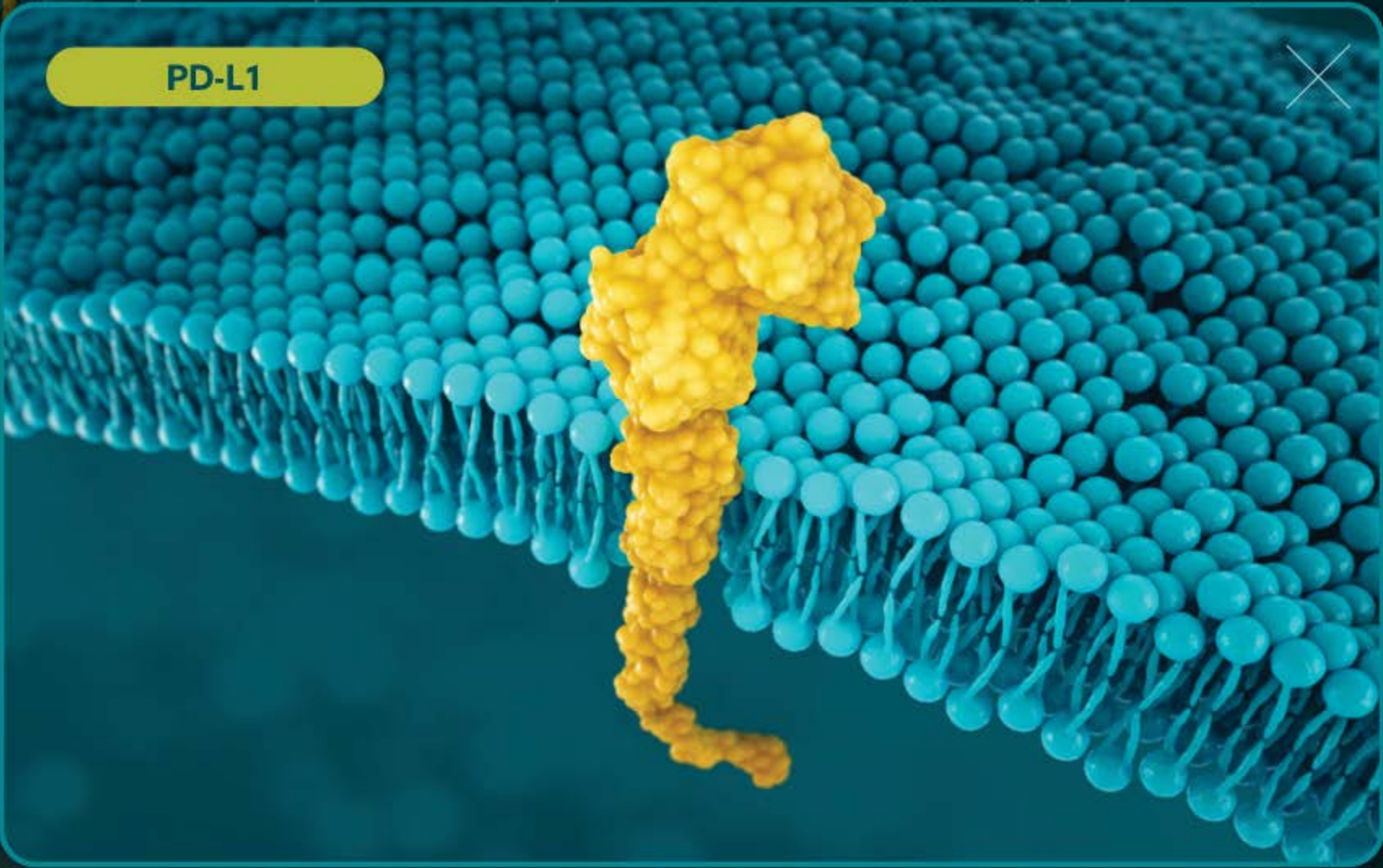
- Ao se ligar ao PD-1, o PD-L1 atua como uma molécula inibitória da célula T, levando à evasão da célula do sistema imunológico e à subsequente sobrevivência da célula tumoral⁴¹
- A expressão do PD-L1 tem sido detectada em diversos tumores, incluindo os cânceres de pulmão, cólon, ovário e gástrico⁴²
- Entretanto, o processo celular da expressão pode não ser sempre o mesmo em todo o corpo²⁵
 - Diversos estudos demonstraram níveis discordantes do PD-L1 no tumor primário versus lesões metastáticas²⁵





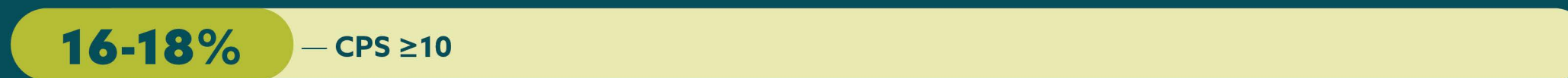
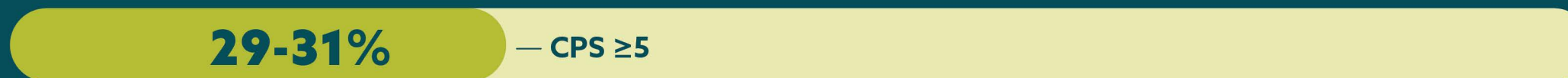
O PD-L1 (ligante de morte programada 1) é uma proteína

PD-L1





A prevalência do PD-L1 tem sido relatada para diferentes valores de positividade em vários estudos^{28,29*†}



CPS= escore positivo combinado.

*A população do estudo foi limitada a 592 pacientes com câncer localmente avançado ou câncer G/JGEm que apresentaram progressão da doença após a terapia de primeira linha com platina e fluoropirimidina²⁹.

†O estudo analisou 56 amostras das biópsias naive de terapia de pacientes alemães com adenocarcinoma gástrico primariamente não-metastático²⁸.

- As variações na prevalência podem ocorrer devido a diversos fatores, como heterogeneidade do tumor e metodologia do teste (incluindo diferenças na população de pacientes, técnicas de coloração, algoritmos de pontuação, e testes diagnósticos)^{25,43}
- Os níveis de expressão também podem variar durante a progressão da doença, visto que o PD-L1 é impactado pelas alterações na resposta imunológica²⁵

A expressão do PD-L1 é **detectada utilizando IHQ**⁴



Os painéis diagnósticos iniciais que incluem a testagem de biomarcadores ajudam a identificar um perfil mais preciso do paciente, e levam a uma decisão clínica melhor embasada

As diretrizes para os cânceres G/JGEm apoiam o uso dos biomarcadores para ajudar a mapear o melhor caminho pra os pacientes^{4,44}.

- As Diretrizes da ASCO incluem o uso de imuno-histoquímica (IHQ) e de hibridização in-situ (ISH) para detectar os biomarcadores clinicamente relevantes⁴⁴
- As diretrizes de Prática Clínica em Oncologia do NCCN (NCCN Guidelines[®]) recomendam a testagem de biomarcadores no diagnóstico e testes abrangentes de biomarcadores⁴



A testagem de biomarcadores fornece informações mais precisas sobre os cânceres G/JGEm, conforme mais biomarcadores são descobertos.

Os métodos de coloração na IHQ padrão podem detectar uma ampla variedade de biomarcadores novos e estabelecidos

- A IHQ pode detectar CLDN18.2, FGFR2b, HER2, MMR, PD-L1^{14,21,22}
- No câncer G/JGEm, outros métodos de testagem podem ser utilizados para detectar determinados biomarcadores, por exemplo: NGS para FGFR2, ISH/NGS para HER2* e PCR/NGS para MSI^{14,22-24}

*A IHQ/ISH deve ser considerada primeiro, seguida das testagens de NGS adicionais conforme apropriado⁴.

Em diversos estudos clínicos, a testagem de biomarcadores revelou uma alta prevalência de novos biomarcadores

- 38,4% dos pacientes com câncer G/JGEm eram CLDN18.2 positivos (alta expressão)^{26a}
- 30% dos cânceres G/JGEm apresentaram positividade do FGFR2b²⁷

A prevalência dos biomarcadores estabelecidos tem sido relatada em vários estudos:

- HER2 positivo em 22% dos cânceres G/JGE avançados¹³
- MSI-H em 4% dos cânceres G/JGEm³⁰
- PD-L1 em diferentes valores de positividade: 67-73% CPS ≥ 1 , 29-31% CPS ≥ 5 e 16-18% CPS ≥ 10 ^{28,29}

Conforme a pesquisa sobre biomarcadores avança, a nossa visão sobre a população de pacientes se expande, revelando mais informações sobre o cenário dos cânceres G/JGEm, o que auxilia as decisões clínicas informadas.



REFERÊNCIAS

1. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancermedalscience* (Epub) 11-26-2018.
2. INCA 2023 <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: stomach cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Acessado em 23-07-2021.
4. Citado com a autorização das diretrizes do NCCN [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)] for Gastric Cancer V.2.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Todos os direitos reservados. Acessado em 12-01-2022. Para ver a versão mais recente e completa da diretriz, visite [NCCN.org](https://www.nccn.org). O NCCN não faz garantias de nenhum tipo com relação a seu teor, uso ou aplicação e se isenta de qualquer responsabilidade por sua aplicação ou uso de qualquer forma.
5. Barzi A, Hess LM, Zhu YE, et al. Real-world outcomes and factors associated with the second-line treatment of patients with gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma. *Cancer Control* (Epub) 05-06-2019.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
7. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7624-34.
8. Dottermusch M, Krüger S, Behrens HM, Halske C, Röcken C. Expression of the potential therapeutic target claudin-18.2 is frequently decreased in gastric cancer: results from a large Caucasian cohort study. *Virchows Arch* 2019;475(5):563-71.
9. Coati I, Lotz G, Fanelli GN, et al. Claudin-18 expression in oesophagogastric adenocarcinomas: a tissue microarray study of 523 molecularly profiled cases. *Br J Cancer* 2019;121(3):257-63.
10. Li J, Zhang Y, Hu D, Gong T, Xu R, Gao J. Analysis of the expression and genetic alteration of CLDN18 in gastric cancer. *Aging (Albany NY)* 2020;12(14):14271-84.
11. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: current topics and future perspective. *World J Gastroenterol* 2018;24(26):2818-32.
12. Ahn S, Lee J, Hong M, et al. FGFR2 in gastric cancer: protein overexpression predicts gene amplification and high H-index predicts poor survival. *Mod Pathol* 2016;29(9):1095-103.
13. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18(3):476-84.
14. Baudrin LG, Deleuze JF, How-Kit A. Molecular and computational methods for the detection of microsatellite instability in cancer. *Front Oncol* (Epub) 12-12-2018.
15. Kawazoe A, Shitara K, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of 22C3 PD-L1 expression with mismatch repair, Epstein-Barr virus status, and cancer genome alterations in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;22(1):69-76.



REFERÊNCIAS

16. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312(5994):513-6.
17. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260(5109):816-9.
18. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192(7):1027-34.
19. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. Claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol* 2001;21(21):7380-90.
20. Matsunobu T, Ishiwata T, Yoshino M, et al. Expression of keratinocyte growth factor receptor correlates with expansive growth and early stage of gastric cancer. *Int J Oncol* 2006;28(2):307-14.
21. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(5):609-19.
22. Catenacci DVT, Tesfaye A, Tejani M, et al. Bemarituzumab with modified FOLFOX6 for advanced FGFR2-positive gastroesophageal cancer: FIGHT Phase III study design. *Future Oncol* 2019;15(18):2073-82.
23. Jogo T, Nakamura Y, Shitara K, et al. Circulating tumor DNA analysis detects FGFR2 amplification and concurrent genomic alterations associated with FGFR inhibitor efficacy in advanced gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(20):5619-27.
24. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: an update. *World J Gastroenterol* 2016;22(19):4619-25.
25. Meng X, Huang Z, Teng F, Xing L, Yu J. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2015;41(10):868-76.
- 26a. Shitara K et al. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16_suppl, 4035-4035.
- 26b. Pellino A, Brignola S, Riello E, et al. Association of CLDN18 protein expression with clinicopathological features and prognosis in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *J Pers Med* (Epub) 10-26-2021.
27. Ooki A, Yamaguchi K. The beginning of the era of precision medicine for gastric cancer with fibroblast growth factor receptor 2 aberration. *Gastric Cancer* 2021;24(6):1169-83.
28. Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, et al. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021;24(5):1115-22.
29. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer* (Epub) 09-01-2021.
30. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013. Errata em: *JAMA Oncol* 2019;5(4):579.
31. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Prognostic impact of Claudin 18.2 in gastric and esophageal adenocarcinomas. *Clin Transl Oncol* 2020;22(12):2357-63.



REFERÊNCIAS

32. 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. *Ann Oncol* 2019;30(9):1487-95.
33. Rohde C, Yamaguchi R, Mukhina S, Sahin U, Itoh K, Türeci Ö. Comparison of Claudin 18.2 expression in primary tumors and lymph node metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(9):870-6.
34. Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of gastric cancer treatments: east vs. west. *J Gastric Cancer* 2012;12(2):55-62. Errata em: *J Gastric Cancer* 2012;12(4):262.
35. Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutation related syndromic craniosynostosis. *Int J Biol Sci* 2017;13(12):1479-88.
36. Kurban G, Ishiwata T, Kudo M, Yokoyama M, Sugisaki Y, Naito Z. Expression of keratinocyte growth factor receptor (KGFR/FGFR2 IIIb) in human uterine cervical cancer. *Oncol Rep* 2004;11(5):987-91.
37. Matsuda Y, Ueda J, Ishiwata T. Fibroblast growth factor receptor 2: expression, roles, and potential as a novel molecular target for colorectal cancer. *Patholog Res Int (Epub)* 06-04-2012.
38. National Cancer Institute. NCI dictionary of cancer terms: TNM staging system. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tnm-staging-system>. Acessado em 07-09-2021.
39. Vicario R, Peg V, Morancho B, et al. Patterns of HER2 gene amplification and response to anti-HER2 therapies. *PLoS One (Epub)* 06-15-2015.
40. Vieira, F.M.A.C., Victorino, A.P.O.S., Cubero, D.I.G. et al. Treatment Patterns Among Patients with Metastatic and/or Unresectable Gastric Cancer in Brazil. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2019; (50) 780793.
41. Wu Y, Chen W, Xu ZP, Gu W. PD-L1 distribution and perspective for cancer immunotherapy-blockade, knockdown, or inhibition. *Front Immunol (Epub)* 08-27-2019.
42. Qing Y, Li Q, Ren T, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:901-9.
43. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27-40.
44. Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41(8):747-95.



Para mais informações, visite o site <https://www.cancergastrico.com.br/> ou contate um representante Astellas