



# ESTÔMAGO: DOENÇA AVANÇADA



## AUTORES

Dr. Alexandre Jácome  
Dr. Celso Abdon Lopes de Mello  
Dr. Duilio Rocha Filho  
Dr. Gabriel Prolla  
Dr<sup>a</sup>. Renata D'Alpino Peixoto  
Dr. Rui F. Weschenfelder

### Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

---

## Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
AIO	<i>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i>
CDDP	cis-diamino-dicloro-platina
CISH	<i>Chromogenic in situ Hybridization</i> (hibridização cromogênica <i>in situ</i> )
CPS	<i>Combined positive score</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
FISH	<i>Fluorescent in situ Hybridization</i> (hibridização fluorescente <i>in situ</i> )
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
MSI	<i>Microsatellite instability</i>
NE	Nível de evidência
NTRK	<i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
QT	Quimioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SISH	<i>Silver in situ Hybridization</i> (hibridização com prata <i>in situ</i> )
VEGFR-2	<i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i>
VO	Via oral



# Estadiamento

Vide capítulo de doença localizada.



## Biomarcadores

### HER2

Todo paciente com câncer gástrico metastático e indicação de tratamento sistêmico deve ter o material tumoral avaliado para expressão de c-erb-B2. Avaliar esta expressão por imunohistoquímica. São considerados positivos tumores +3/+3. Casos +2/+3 devem ser confirmados por hibridização *in situ* (FISH, SISH ou CISH).

O material pode ser oriundo de biópsia endoscópica, percutânea ou de espécime cirúrgico. Caso sejam oriundos de biópsia, idealmente seis a oito fragmentos devem ser analisados. Os critérios de positividade são específicos para câncer gástrico. Se utilizados os critérios para câncer de mama, o índice de falsos negativos pode chegar a 50%<sup>1</sup>.

### PD-L1

A aprovação de pembrolizumabe no Brasil, em 3<sup>a</sup> linha, está associada à expressão de PD-L1 (CPS >1).

### MSI e NTRK

Auxiliam nas escolhas terapêuticas dos pacientes com doença metastática quando imunoterapia e larotrectinibe estão acessíveis aos pacientes com instabilidade de microssatélite ou gene de fusão NTRK, respectivamente.

# Tratamento

## 1ª linha

Fluoropirimidina + Platina	
<p><b>5-FU + CDDP</b> (NE I/FR A)</p> <p>5-Fluorouracil 1.000mg/m<sup>2</sup>/dia EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4</p> <p>Cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> EV D1</p>	A cada 4 semanas
<p><b>FOLFOX/FLO</b> (NE I/FR A)</p> <p>Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>5-Fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> EV (bólus) D1</p> <p>5-Fluorouracil 2.400mg/m<sup>2</sup> EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1</p>	A cada 2 semanas
<p><b>Capecitabina + CDDP</b> (NE I/FR A)</p> <p>Capecitabina 1.000mg/m<sup>2</sup> VO 12/12h D1 a D14</p> <p>Cisplatina 80mg/m<sup>2</sup> EV D1</p>	A cada 3 semanas
<p><b>CapOx</b> (NE I/FR A)</p> <p>Capecitabina 1.000mg/m<sup>2</sup> VO 12/12h D1 a D14</p> <p>Oxaliplatina 130mg/m<sup>2</sup> EV D1</p>	A cada 3 semanas
<p><b>FLOX</b> (NE V/FR C)</p> <p>Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> EV D1, D15 e D29</p> <p>Leucovorin 500mg/m<sup>2</sup> EV D1 semanal</p> <p>5-Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> EV (bólus) D1 semanal</p> <p>FLOX é um esquema aceitável para situações em que não exista disponibilidade de 5-Fluorouracil infusional ou capecitabina</p>	Por 6 semanas, a cada 8 semanas
Fluoropirimidina + Irinotecano	
<p><b>FOLFIRI</b> (NE I/FR A)</p> <p>Irinotecano 180mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>5-Fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> EV (bólus) D1</p> <p>5-Fluorouracil 2.400mg/m<sup>2</sup> EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1</p>	A cada 2 semanas

<b>Fluoropirimidina + Platina + Epirrubicina</b>	
<p><b>ECF</b> (NE I/FR B)</p> <p>Epirrubicina 50mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Cisplatina 60mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>5-Fluorouracil 200mg/m<sup>2</sup>/dia EV (bomba de infusão contínua) D1 a D21</p>	A cada 3 semanas
<p><b>EOF</b> (NE I/FR B)</p> <p>Epirrubicina 50mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Oxaliplatina 130mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>5-Fluorouracil 200mg/m<sup>2</sup>/dia EV (bomba de infusão contínua) D1 a D21</p>	A cada 3 semanas
<p><b>ECX</b> (NE I/FR B)</p> <p>Epirrubicina 50mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Cisplatina 60mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Capecitabina 625mg/m<sup>2</sup> VO 12/12h D1 a D21</p>	A cada 3 semanas
<p><b>EOX</b> (NE I/FR B)</p> <p>Epirrubicina 50mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Oxaliplatina 130mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Capecitabina 625mg/m<sup>2</sup> VO 12/12h D1 a D21</p>	A cada 3 semanas
<b>Fluoropirimidina + Platina + Docetaxel</b>	
<p><b>mDCF</b> (NE II/FR B)</p> <p>Docetaxel 40mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Cisplatina 40mg/m<sup>2</sup> EV D2</p> <p>Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>5-Fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> EV (bôlus) D1</p> <p>5-Fluorouracil 1.000mg/m<sup>2</sup>/dia EV (bomba de infusão contínua) D1 a D2</p>	A cada 2 semanas
<p><b>FLOT</b> (NE III/FR B)</p> <p>Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Docetaxel 50mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>Leucovorin 200mg/m<sup>2</sup> EV D1</p> <p>5-Fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> EV (bôlus) D1</p> <p>5-Fluorouracil 2.600mg/m<sup>2</sup> EV (bomba de infusão contínua) D1</p>	A cada 2 semanas

### Fluoropirimidina + Etoposídeo (NE I/FR B)

Etoposídeo 120mg/m<sup>2</sup> EV D1 a D3

Leucovorin 300mg/m<sup>2</sup> EV D1

5-Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> EV (bólus) D1

ELF é um esquema de exceção, para situações em que não seja viável a realização dos regimes acima.

### Trastuzumabe + QT (em caso de HER2 positivo)

#### Trastuzumabe

Trastuzumabe 8mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1) seguido de

Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (a partir do C2) a cada 3 semanas OU

Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1) seguido de

Trastuzumabe 4mg/kg EV D1 (a partir do C2) a cada 2 semanas

#### Associado a um dos seguintes esquemas (descritos acima)

5-FU + CDDP (NE I/FR A)

Capecitabina + CDDP (NE I/FR A)

FOLFOX (NE III/FR C)

CapOx (NE III/FR C)



#### Considerações e bases científicas para recomendações

Na maior parte do mundo, a combinação de uma platina com uma fluoropirimidina permanece como esquema padrão para câncer gástrico metastático. Não há evidência definitiva de que esquemas com 3 drogas citotóxicas sejam superiores aos esquemas com 2 drogas, mas certamente adicionam toxicidades. Por isso, os regimes de 3 drogas devem ser reservados para pacientes em boas condições clínicas. O estudo de fase III v325 comparou estas opções e mostrou pequena superioridade de DCF sobre o CF (SG 9,2 *versus* 8,6 meses;  $p=0,02$ ), às custas de muita toxicidade<sup>2</sup>. Estudos subsequentes de fase II com DCF atenuado (mDCF) e FLOT mostraram que três drogas podem oferecer taxas de resposta superiores e são alternativas para pacientes que necessitam desta estratégia<sup>3,4</sup>. Mais recentemente, um estudo chinês de fase III comparou mDCF com CF e mostrou superioridade de mDCF em termos de SG (10,2 *versus* 8,5 meses;  $p=0,0319$ )<sup>5</sup>.

O estudo de não-inferioridade REAL-2 randomizou pacientes para quatro combinações possíveis de epirrubina com cisplatina ou oxaliplatina e 5-fluoruracil infusional ou capecitabina (ECF, ECX, EOF e EOX). Os 4 braços se mostraram equivalentes, mas uma análise secundária sugeriu superioridade de EOX em termos de SG quando comparado com ECF (11,2 *versus* 9,9 meses;  $p=0,02$ )<sup>6</sup>.

No entanto, devido aos resultados de superioridade de FLOT *versus* ECF/ECX em QT perioperatória<sup>7</sup> e à não superioridade de 4 ciclos de ECX *versus* 2 ciclos de 5-FU + CDDP neoadjuvante em adenocarcinoma de esôfago<sup>8</sup>, o uso de epirrubina em esquemas de QT paliativa não é o preferencial e deve ser evitado.

FOLFIRI é uma opção em 1ª linha depois que um estudo francês de fase III comparou este esquema com ECX e não houve diferença em termos de SG (9,5 meses com FOLFIRI *versus* 9,7 meses com ECX;  $p=0,95$ )<sup>9</sup>. Em pacientes com recidiva precoce após exposição a um agente platinante no tratamento perioperatório, QT de 1ª linha baseada em irinotecano é comumente considerada.

Estudo do grupo AIO de fase III mostrou que oxaliplatina é menos tóxica que cisplatina quando combinadas com 5-fluorouracil infusional e leucovorin, mantendo mesmo benefício oncológico<sup>10</sup>.

Para pacientes com hiperexpressão de HER2, a adição de trastuzumabe a fluoropirimidina e platina (FP) aumenta SG e é o tratamento de escolha em 1ª linha (13,8 meses com FP + trastuzumabe *versus* 11,1 meses com FP;  $p=0,0046$ )<sup>11</sup>. Neste estudo, foram utilizados esquemas de cisplatina em associação com 5-fluorouracil ou capecitabina. A substituição de cisplatina por oxaliplatina na combinação com trastuzumabe foi avaliada em estudos de fase II e parece ser equivalente<sup>12,13</sup>.

Os protocolos que utilizam 5-fluorouracil infusional ou capecitabina são preferenciais em relação àqueles que utilizam fluorouracil em bôlus. Caso o bôlus seja a única alternativa disponível, favorecemos esquemas com duas drogas, com FLOX ou ELF<sup>14,15</sup>.

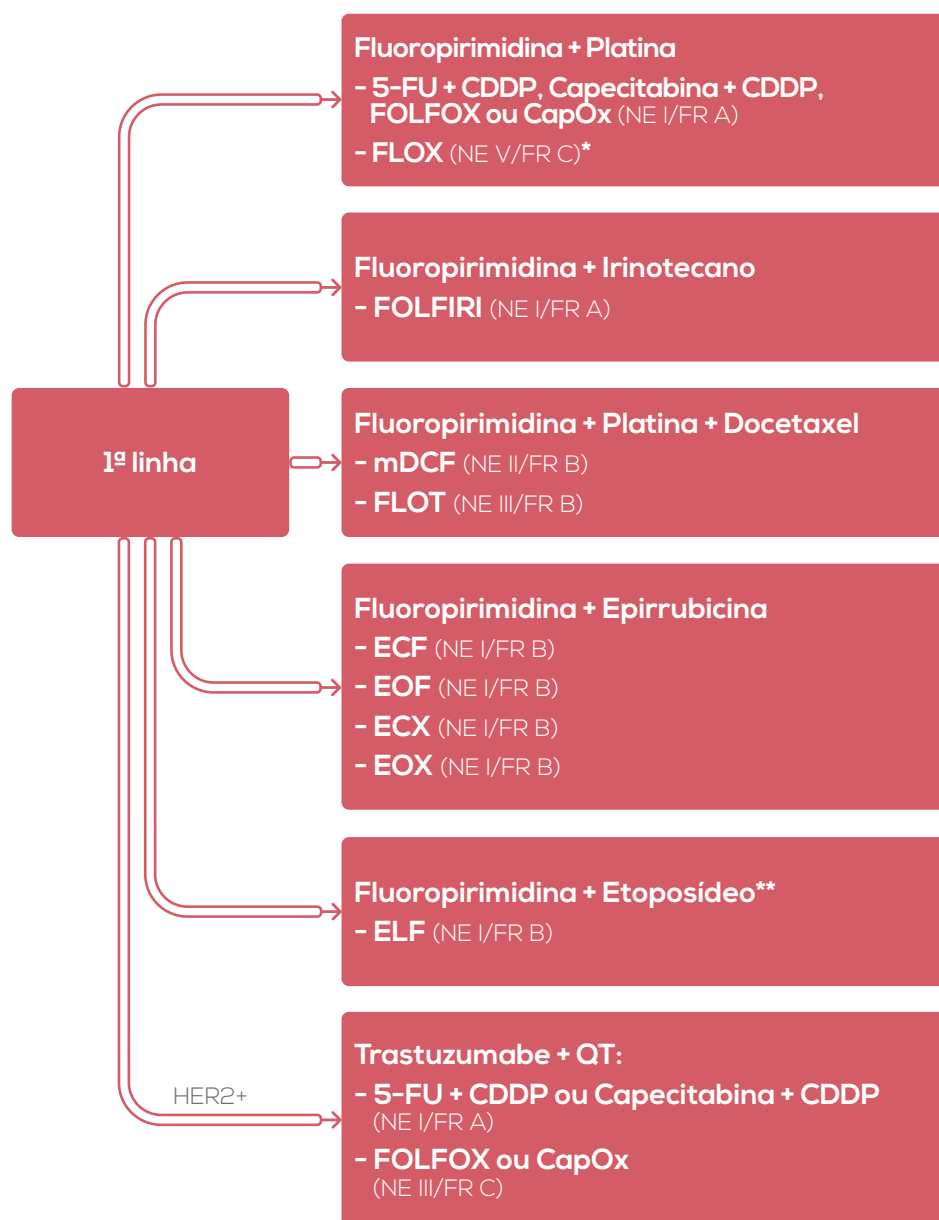
O estudo KEYNOTE-062 comparou pembrolizumabe *versus* QT *versus* QT e pembrolizumabe em pacientes com adenocarcinoma gástrico metastático PD-L1+ (CPS  $\geq 1$ ), sendo a comparação de pembrolizumabe *versus* QT de não-inferioridade. Apesar de pembrolizumabe ser estatisticamente não-inferior à QT em SG, até as curvas de sobrevida cruzarem a mediana, o uso de pembrolizumabe foi inferior à QT. A combinação de QT e pembrolizumabe não foi superior à QT isolada. Por este motivo, não se recomenda a utilização de pembrolizumabe em 1ª linha<sup>16</sup>.

Importante ressaltar que os estudos de doença metastática representam resultados quase que exclusivamente para pacientes com ECOG 0 ou 1; em geral, pacientes com ECOG 2 representam aproximadamente 10% dos casos.

Para pacientes com ECOG 3 ou 4, os cuidados exclusivos de suporte constituem a estratégia padrão. Porém, ainda que não haja evidências de ganho em sobrevida e risco importante de toxicidades em pacientes com baixo performance status, o tratamento sistêmico pode ser considerado nestes pacientes no caso de o baixo performance status ser resultante da própria doença.



## Fluxograma para tratamento de 1ª linha da doença metastática



\*FLOX é um esquema aceitável para situações em que não exista disponibilidade de 5-Fluorouracil infusional ou capecitabina

\*\*ELF é um esquema de exceção, para situações em que não seja viável a realização dos outros regimes

## 2ª linha

<b>Paclitaxel + Ramucirumabe (NE I/FR A)</b>	
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas
Ramucirumabe 8mg/kg EV D1 e D15	
<b>Paclitaxel monoterapia (NE I/FR A)</b>	
Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas
<b>Ramucirumabe monoterapia (NE I/FR A)</b>	
Ramucirumabe 8mg/kg EV D1 e D15	A cada 4 semanas
<b>Docetaxel monoterapia (NE I/FR A)</b>	
Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> EV D1	A cada 3 semanas
<b>Irinotecano monoterapia (NE I/FR A)</b>	
Irinotecano 125mg/m <sup>2</sup> EV D1 e D8 a cada 3 semanas, OU Irinotecano 150mg/m <sup>2</sup> EV D1 a cada 2 semanas, OU Irinotecano 300mg/m <sup>2</sup> EV D1 a cada 3 semanas	

\*Paclitaxel também pode ser administrado na dose de 175mg/m<sup>2</sup> EV D1 a cada 3 semanas



### Considerações e bases científicas para recomendações

Estudos de fase III em 2ª linha metastática mostraram que paclitaxel, docetaxel e irinotecano aumentam SG em relação ao suporte clínico, com resultado similares<sup>17-20</sup>.

Se disponível, ramucirumabe (inibidor de VEGFR-2) associado a paclitaxel semanal pode ser utilizado, pois aumentou, ainda que de forma modesta, a SG em comparação ao taxano isolado (9,6 *versus* 7,4 meses; p=0,017)<sup>21</sup>. Ramucirumabe em monoterapia também foi superior ao suporte clínico em 2ª linha (SG 5,2 *versus* 3,8 meses; p=0,047)<sup>22</sup>.

## 3ª linha

Tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq$  1): Pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas (NE III/FR A);

Tumores com fusão do gene NTRK: Larotrectinibe 100 mg VO 2x/dia continuamente (NE III/FR A).



### Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo de fase II KEYNOTE-059 mostrou que o tratamento com pembrolizumabe em pacientes com câncer gástrico PD-L1 positivo (CPS  $\geq$  1) que haviam progredido a pelo menos duas linhas de terapia sistêmica levou a taxa de resposta de 15%, com duração mediana de resposta de 16,3 meses<sup>23</sup>. Este estudo levou à aprovação da droga para o tratamento do câncer gástrico PD-L1 positivo politratado no Brasil.

Em pacientes com diferentes sítios primário e fusão do gene NTRK, o uso de larotrectinibe associou-se a uma taxa de resposta de 75%, com SLP em 1 ano de 55%<sup>24</sup>. Apesar de a fusão de NTRK ser excepcionalmente rara em tumores gástricos, sua pesquisa é recomendada para identificar eventuais candidatos à terapia com larotrectinibe.

### Fluxograma para tratamento de linhas subsequentes da doença metastática





## Referências

- 1.** Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010 Sep;457(3):299–307.
- 2.** Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4991–7.
- 3.** Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3874–9.
- 4.** Al-Batran S-E, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophago-gastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008 Nov;19(11):1882–7.
- 5.** Wang J, Xu R, Li J, Bai Y, Liu T, Jiao S, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016 Jan;19(1):234–44.
- 6.** Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36–46.
- 7.** Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 11;393(10184):1948–57.
- 8.** Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1249–60.

- 9.** Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 1;32(31):3520–6.
- 10.** Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1435–42.
- 11.** Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687–97.
- 12.** Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(4):482–8.
- 13.** Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer.* 2016 Feb 8;16:68.
- 14.** Jeong J, Jeung H-C, Rha SY, Im CK, Shin SJ, Ahn JB, et al. Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1135–40.
- 15.** Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(14):2648–57.
- 16.** Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs CS, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *JCO.* 2019 Jun 5;37(18\_suppl):LBA4007–LBA4007.

- 17.** Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306–14.
- 18.** Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513–8.
- 19.** Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophago-gastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):78–86.
- 20.** Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4438–44.
- 21.** Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224–35.
- 22.** Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31–9.
- 23.** Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, 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 10;4(5):e180013.
- 24.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 22;378(8):731–9.