

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances presentes y futuros en el tratamiento del cáncer esofagogástrico

Present and future advances in the treatment of esophagogastric cancer

Carlos E. Bonilla^{1,2}, Vaneza Ávila^{2,3}, Paola Jiménez^{1,2}, Alejandro González^{2,4}, Felipe Canro^{2,3}, Jesús García-Foncillas^{5,6}

1. Unidad Funcional de Tumores Gastrointestinales, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
3. Unidad Funcional Asistencial Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
4. Unidad Funcional Asistencial Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
5. División de Oncología Traslacional; Instituto de Investigación Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.
6. Departamento de Oncología; Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, España.

Resumen

El cáncer esofagogástrico es un problema de salud pública a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad principalmente en países de ingresos medios y bajos con aumento importante en lugares con estilos de vida occidental. A pesar de los avances significativos en la última década en relación con biomarcadores y tratamiento, persiste con cifras de supervivencia bajas, lo que indica la necesidad de estrategias de medicina de precisión en terapia dirigida molecularmente. Esta revisión analiza el panorama actual de diagnóstico con perfil molecular y tratamiento en los diferentes escenarios de enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica en cáncer esofagogástrico y los desafíos de los avances a futuro de desarrollo y evolución de nuevos biomarcadores y objetivos terapéuticos emergentes como las técnicas quirúrgicas, el progreso de la radioterapia, terapia dirigida, génica e inmunoterapia, que aumentan la esperanza en el tratamiento y abordaje de estas enfermedades.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
cbonilla@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2313

Palabras clave: Cáncer gástrico; Cáncer de esófago; Unión esofagogástrica; Tratamiento; Avances.

Abstract

Esophagogastric cancer is a global public health problem. It continues to be one of the leading causes of mortality, mainly in low- and middle-income countries, with a significant increase in places with Western lifestyles. Despite the advances that have increased in the last decade concerning biomarkers and treatment, low survival rates persist. This indicates the need for precision medicine strategies in molecularly targeted therapy. This review analyzes the current panorama of diagnosis with molecular profiling and treatment in the different scenarios of early, locally advanced, and metastatic disease in esophagogastric cancer and the challenges of future advances in the development and evolution of new biomarkers and emerging therapeutic targets such as surgical techniques, the progress of radiotherapy, targeted therapy, gene therapy and immunotherapy, which increase hope in the treatment and approach of these diseases.

Keywords: Gastric cancer; Esophageal cancer; Esophago-gastric junction; Treatment; Advances.

Introducción

Los cánceres de estómago y esófago son causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; sumados representan la cuarta causa más frecuente de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, con cerca de 1.7 millones de casos nuevos y 1.3 millones de muertes al año (1). En Colombia son un importante problema de salud pública: el cáncer gástrico (CG) es, de acuerdo con diversas fuentes, la primera causa de muerte por cáncer en el país (2,3). El cáncer esofagogástrico (CEG) se considera en general de mal pronóstico y las cifras de supervivencia a largo plazo siguen siendo bajas. En Estados Unidos, al tener en cuenta todos los estadios, la supervivencia específica a 5 años es de 21,7 % para cáncer de esófago (CE) (4) y de 35,7 % para CG (5).

El progreso de los tratamientos en esta enfermedad comparado con el de otros cánceres ha sido lento, sin embargo, en la última década se presentaron avances gracias a la aplicación de diferentes ciencias “ómicas”, la identificación de nuevos biomarcadores, el refinamiento de técnicas quirúrgicas, la evolución de la radioterapia y el desarrollo de nuevos tra-

tamientos como terapias dirigidas (blanco), terapia inmunológica y terapia génica, que hacen pensar en un futuro alentador. En esta revisión se presentan algunos de los avances recientes y potenciales avances futuros en el tratamiento del CEG.

Diagnóstico y biomarcadores

Cuando se habla de CE se hace referencia habitualmente a dos patologías principales que son los subtipos escamocelular (EE) y adenocarcinoma (6). El primero sigue siendo mayoritario a nivel mundial, pero el segundo ha tenido un incremento progresivo debido a su asociación con factores de riesgo que hacen parte de lo que se ha llamado un estilo de vida occidental que incluye reflujo gastroesofágico, obesidad, ingesta de alimentos procesados y sedentarismo (6,7). En CG, más del 90% de casos corresponden a adenocarcinomas y cerca del 10% a tumores poco frecuentes como los de estirpe neuroendocrina, mesenquimal, melanomas y linfomas. Las clasificaciones histológicas más utiliza-

das en adenocarcinoma son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (subtipos tubular, papilar, poco cohesivo incluyendo los de células en anillo de sello, mucinosos y mixtos) (8) y la clasificación de Lauren (subtipos intestinal, difuso y mixto) (9).

Aunque las clasificaciones histológicas continúan vigentes, pues los diferentes subtipos tienen factores de riesgo, características clínicas, patológicas y pronósticas diferentes, en la actualidad se considera necesario realizar estudios adicionales que permitan definir mejor el pronóstico y el tratamiento de los pacientes (11-14) y poder acercarse cada vez más a la promesa de una medicina de precisión. La incorporación de nuevas tecnologías y de diferentes ciencias “ómicas” como la genómica, transcriptómica, metabolómica, proteómica, entre otras, junto con la biología computacional y la informática, ha permitido profundizar el conocimiento de la enfermedad e identificar biomarcadores pronósticos y predictivos de sensibilidad o de resistencia

a algunos tratamientos. El mejor conocimiento de la enfermedad y de sus características moleculares ha permitido la aparición de consensos de clasificación molecular como los del Atlas de Genoma en Cáncer (TCGA) (15,16) y el del Asian Cancer Research Group (ACRG) (17).

La clasificación del TCGA propone 4 subtipos molecularmente distintos en CG: adenocarcinoma asociado a Virus de Epstein Barr (VEB), adenocarcinoma asociado a alta inestabilidad microsatelital (MSI-H), adenocarcinoma genómicamente estable (usualmente asociado al subtipo histológico difuso) y el adenocarcinoma con inestabilidad cromosómica (CIN, asociado con subtipo intestinal) (16). En tanto, la clasificación asiática caracterizó 4 subtipos de adenocarcinoma: asociado a MSI-H, estable en microsatélites (MSS) con TP53+, MSS con TP53(-), MSS con transición epitelio mesénquima (TEM).

La **Figura 1** presenta las clasificaciones moleculares del TCGA y del ACRG.

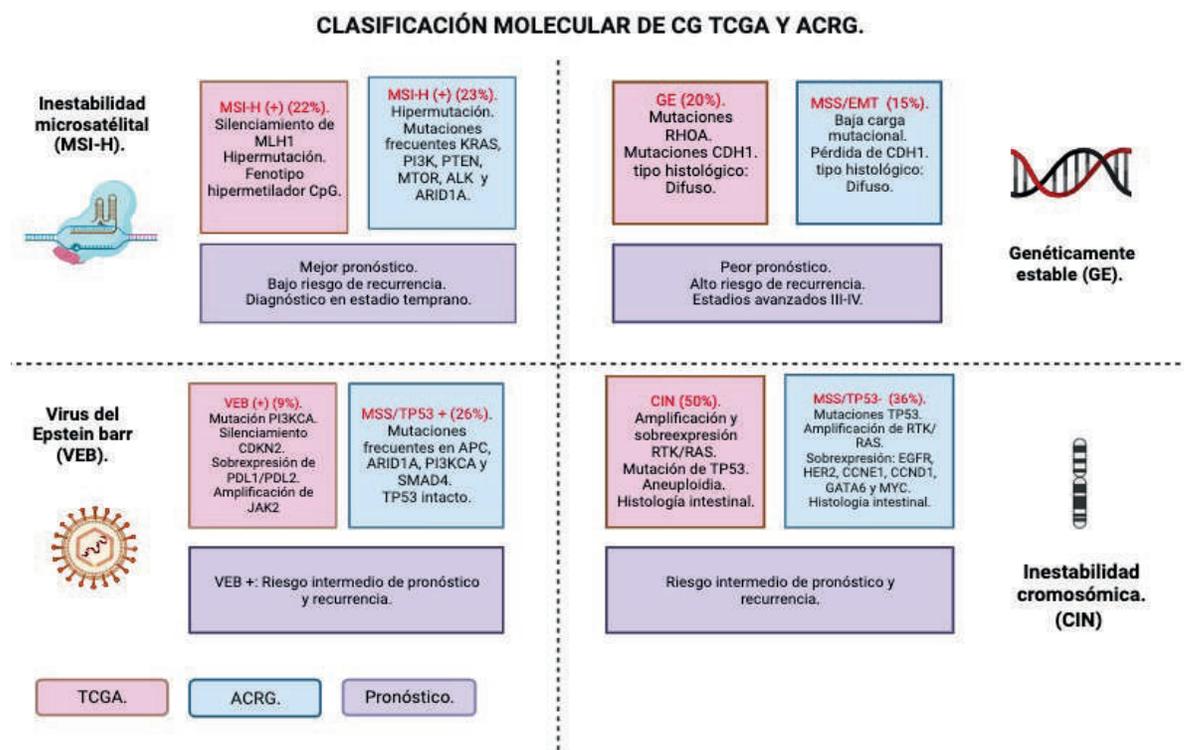


Figura 1. Clasificaciones moleculares de CG según el TCGA y el ACRG.

En CG se han identificado múltiples biomarcadores que pueden ser útiles para definir el pronóstico y predecir respuesta o resistencia a ciertos tratamientos, como por ejemplo la sobreexpresión o amplificación del Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), la inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o la deficiencia del sistema de reparación de emparejamiento erróneo (d-MMR), la expresión de PD-L1, la Claudina-18, el VEB, el receptor de factor de crecimiento fibroblástico 2b (FGFR), el receptor neurotrópico de la quinasa para la tropomiosina (NTRK) entre otros. Otros biomarcadores como la carga mutacional tumoral (TMB por sus iniciales en inglés) o la expresión de LAG-3 se encuentran en estudio y aún no han sido validados como factores pronósticos o predictivos en CG (18). La identificación de estos biomarcadores es uno de los avances más importantes en el conocimiento de la enfermedad en la última década,

pues algunos tratamientos indicados por biomarcador han permitido mejorar los desenlaces de eficacia. En la **Figura 2** se presenta el impacto de diferentes terapias indicadas por biomarcador en la reducción de riesgo relativo de muerte en CG.

Cirugía

La cirugía sigue siendo considerada como el pilar del tratamiento potencialmente curativo en CEG no metastásico. El objetivo de la cirugía en estos casos es lograr una resección completa con márgenes quirúrgicos negativos o R0, pues el grado de resección quirúrgica es uno de los factores pronósticos más importantes en CEG (19). La historia de la cirugía en CEG se remonta al año 1877 cuando Vincenz Czerny, profesor de la Universidad de Heidelberg, realiza la primera esofagectomía (20) y a 1881 cuando Theodore Billroth, de la Escuela

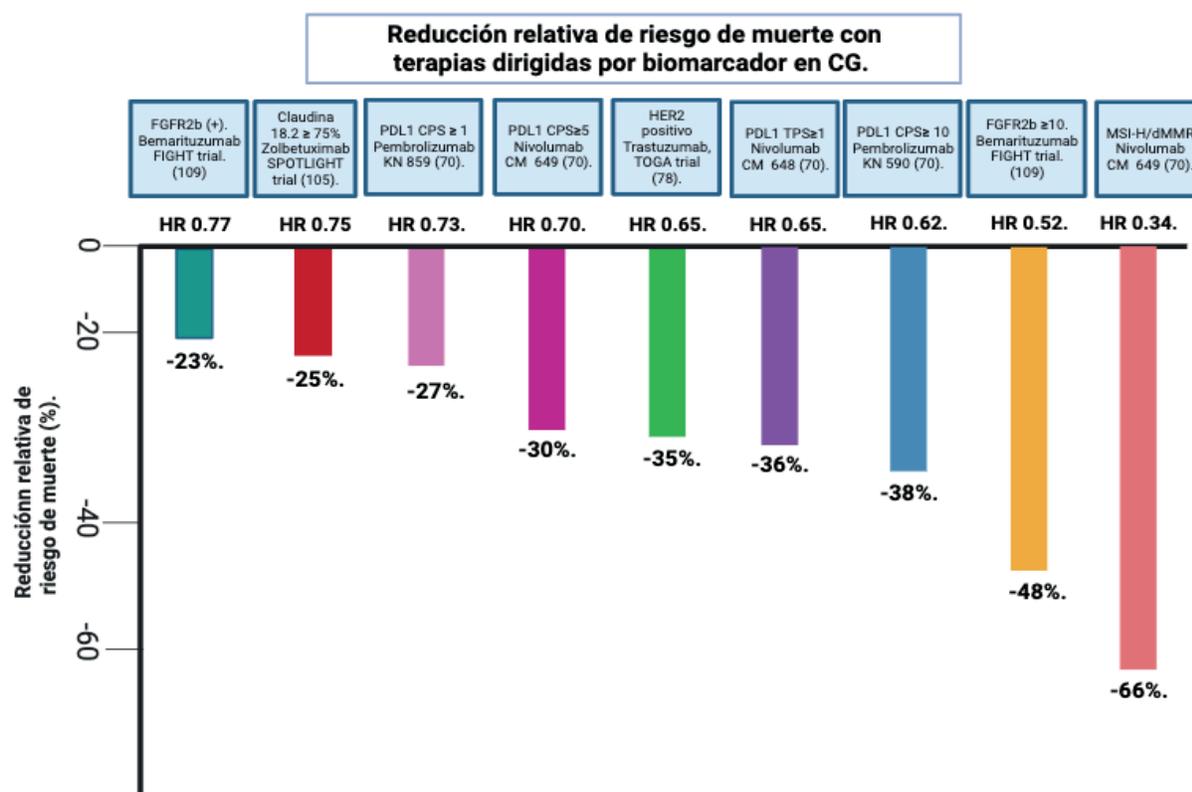


Figura 2. Reducción relativa del riesgo de muerte con terapias dirigidas por biomarcador en CG.

Quirúrgica de Viena, realiza la primera gastrectomía exitosa (21). Desde entonces, las técnicas quirúrgicas han ido evolucionando, pasando de ser máximamente a mínimamente invasivas.

Cirugía endoscópica

Un avance quirúrgico importante ha sido el desarrollo de técnicas de cirugía endoscópica en bloque para resección de la mucosa (REM) o disección submucosa (DEM) de CEG, altamente eficaces en pacientes seleccionados. En CE se puede contemplar cirugía endoscópica en carcinomas en estadios *in situ*, T1a (compromiso hasta mucosa) y algunos T1b superficial (compromiso hasta la parte más superficial de la submucosa ó sm1, profundidad de invasión < 500 um) sin ulceración, ni compromiso nodal ni invasión linfovascular. En histología adenocarcinoma no hay evidencia que permita recomendar consistentemente REM o DES, pero en general las guías recomiendan la REM en lesiones pequeñas y DES en lesiones > 15mm (11). En CG la cirugía endoscópica está indicada en tumores Tis y T1a (confinados a mucosa), con grados de diferenciación 1 a 2, de hasta 2 cm de diámetro mayor, sin ulceración. Se han descrito algunos criterios expandidos en los que se han ampliado. Hay algunos criterios expandidos como: grados 1-2 sin ulceración y de cualquier diámetro; grados 1 a 2 con ulceración y diámetro de hasta 3 cm; grado 3 sin ulceración y diámetro de hasta 2 cm; y tumores sm1 < 500 um (12).

Cirugía mínimamente invasiva

En CE estadios T2 a T4a sin compromiso a distancia se han descrito varias técnicas quirúrgicas como la esofagectomía radical transtorácica de Ivor Lewis modificada (toracotomía derecha y laparotomía) para CE distal, la esofagectomía de McKeown (toracotomía derecha seguida de laparotomía y anastomosis cervical) para CE torácico medio y superior, la esofagectomía transhiatal

(laparotomía y anastomosis cervical) para CE distal en pacientes frágiles (23). En CG localizado o localmente avanzado el manejo quirúrgico es la gastrectomía radical que puede ser total o subtotal (especialmente en tumores distales y siempre que se aseguren bordes libres) y una disección ganglionar que puede ser D1 extendida o D2 en centros altamente especializados (9). Aunque en múltiples centros el abordaje quirúrgico sigue siendo mayoritario, los abordajes mínimamente invasivos con laparoscopia o asistidos por robot están ganando terreno, pues algunos estudios han demostrado desenlaces oncológicos similares a las técnicas abiertas con mayor seguridad y menores complicaciones postoperatorias (24-26).

A su vez, dentro de los abordajes mínimamente invasivos, la gastrectomía robótica respecto a la laparoscópica parece asociarse con menores pérdidas de sangre durante la cirugía, menor dolor postoperatorio, recuperación más rápida y menor tiempo de estancia hospitalaria (27,28), pero con algunas desventajas como mayor tiempo operatorio, mayores costos y disponibilidad limitada solo a centros muy especializados (28). En pacientes con CG estadio IB o mayor que se consideren potenciales candidatos quirúrgicos se recomienda laparoscopia estadificatoria para descartar carcinomatosis oculta radiológicamente y en casos de enfermedad avanzada o con sospecha de carcinomatosis peritoneal se podría considerar también laparoscopia para definir el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) que cuantifica la extensión de la carcinomatosis (12).

Cirugía peritoneal

La citorreducción peritoneal con o sin quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) puede tener también un papel en el manejo de carcinomatosis peritoneal por CG, pudiendo mejorar la supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, requiere una enfermedad confinada a peritoneo y un ICP menor al de otras patologías en las que se realiza este procedimiento. Algunos estudios de

cáncer gástrico han sugerido un punto de corte de ICP < 12 y otros estudios han encontrado mejores resultados con un punto de corte < 7 (29,30).

Gastrectomía en enfermedad avanzada

En presencia de enfermedad avanzada irresecable o metastásica, clásicamente los pacientes se consideraban por fuera de cualquier estrategia de resección gástrica, sin embargo, algunos pacientes bien seleccionados (especialmente aquellos con enfermedad metastásica a un sólo órgano) podrían beneficiarse de gastrectomía paliativa o de una gastrectomía de conversión (después de manejo sistémico inicial). El ensayo clínico fase III REGATTA que ofreció gastrectomía paliativa como manejo inicial en enfermedad metastásica no encontró beneficio de supervivencia con la cirugía (31), no obstante, otros ensayos clínicos como el FLOT-3 (32), análisis de bases de datos (33) y metaanálisis de estudios observacionales (34) sugieren que en pacientes seleccionados, con enfermedad metastásica limitada, el manejo de gastrectomía después de un manejo sistémico inicial puede mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes. Otra potencial ventaja de la gastrectomía en el contexto paliativo es que puede disminuir los riesgos de obstrucción, perforación y sangrado y además, es un procedimiento seguro, con tasas de complicaciones similares a las de otros procedimientos netamente paliativos que no buscan impactar la supervivencia como la gastroyeyunostomía (35).

Cirugía de resección de metástasis en CEG

La resección de las metástasis en pacientes con CEG avanzado es una estrategia que ha ganado popularidad para aquellos pacientes con enfermedad oligometastásica, definida como el compromiso metastásico hasta de 1 órgano con ≤ 3 metástasis, o metástasis a 1 estación ganglionar extra-regional (36). Hay evidencia creciente que sugiere que estos

pacientes pueden beneficiarse de procedimientos como metastasectomía hepática (37) y pulmonar (38), aunque de esta última la evidencia es menor.

Quimioterapia citotóxica

Los agentes de quimioterapia citotóxica en CEG tuvieron una época de especial desarrollo entre los años 1970's y los primeros años del 2000, cuando se documentó el beneficio de medicamentos que aún hoy en día siguen siendo parte fundamental del armamentario terapéutico como las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina), platinos (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel) e irinotecán (39). Desde entonces, los nuevos desarrollos en agentes citotóxicos han sido escasos y los avances en este campo han consistido en realizar combinaciones con varios agentes citotóxicos o con terapia blanco o inmunoterapia.

En CE operable o potencialmente operable se aconseja usualmente una terapia multimodal con quimiorradioterapia concomitante seguida de cirugía (protocolo CROSS) (40) o en histología de adenocarcinoma podría brindarse quimioterapia perioperatoria: antes y después de cirugía (protocolo FLOT-4) (41). No se han demostrado diferencias de supervivencia de una estrategia frente a otra, pero en el ensayo NeoAegis se encontró que la quimiorradioterapia neoadyuvante CROSS *versus* quimioterapia sola, mejora las tasas de regresión tumoral, probabilidad de enfermedad N0, de respuesta patológica completa y de tasas de resección R0 (42). Un metaanálisis de datos individuales publicado no encontró diferencias estadísticamente significativas, pero sí una tendencia de mayor supervivencia global (SG) que parece favorecer a la quimiorradioterapia (43).

En enfermedad irresecable se sigue considerando como un estándar la quimiorradioterapia concomitante definitiva, con dosis mayores de radioterapia y más tiempo de quimioterapia, con 5-fluorouracilo más cisplatino (44), 5-fluorouracilo más oxaliplatino (FOLFOX) (45) o el llamado CROSS extendi-

do con 6 semanas de carboplatino y paclitaxel junto radioterapia (46). En CG no metastásico resecable se tienen como opciones de tratamiento: la quimioterapia perioperatoria (antes y después de cirugía) siendo de elección el protocolo FLOT-4 con 5-fluorouracilo, oxaliplatino y docetaxel (41) ó la cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante con capecitabina y oxaliplatino (47) ó con capecitabina y cisplatino (48). No hay claridad de cuál abordaje (quimioterapia perioperatoria o cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante) es el ideal. Solo se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados que han intentado resolver esta pregunta: el ensayo RESOLVE mostró que la estrategia de quimioterapia perioperatoria se asoció con mejoría de las tasas de resección R0 y de la SLE a 3 años, en pacientes con CG estadio T4a con ganglio positivo, o T4b, pero están pendientes datos de SG (49). El estudio PRODIGY mostró que la estrategia perioperatoria mejoró la SLE a 3 años y la tasa de resección R0 en pacientes con tumores T2-T3 con ganglio positivo o pacientes con tumores T4 (50). En conclusión, ambos abordajes son aceptables en la medida que se pueda asegurar una resección R0.

En CEG metastásico se prefieren dupletas de quimioterapia (fluoropirimidinas y platinos), combinadas con agentes de terapia dirigida o de inmunoterapia en quienes tienen biomarcadores predictivos de respuesta a ellos (8,9). Para segunda línea de tratamiento en CG metastásico no candidatos a terapia dirigida, el manejo estándar actual es la combinación de paclitaxel más ramucirumab (51) o la combinación de 5-fluorouracilo con irinotecán y ramucirumab (52). En pacientes con CG metastásico y al menos 2 líneas de tratamiento previo para la enfermedad avanzada, trifluridina/tipiracilo (TAS-102) demostró en un ensayo fase III *versus* placebo, mejoría en desenlaces de SG, supervivencia libre de progresión (SLP) y beneficio clínico con respecto a placebo, constituyéndose en uno de los pocos avances de quimioterapia citotóxica en los últimos años (53). La vía de administración de medicamentos citotóxicos es otro avance a considerar. Estudios pequeños han sugerido un potencial efecto beneficioso de la quimioterapia

intraarterial en pacientes con CG metastásico en desenlaces como la SG, TRG y paliación de algunos síntomas como la obstrucción (54,55).

La quimioterapia vía intraperitoneal se ha evaluado en varios escenarios de CG. El más estudiado es la quimioterapia peritoneal hipertérmica (HIPEC) después de una citorreducción peritoneal completa, que en algunos estudios se ha asociado con mejoría de los desenlaces de supervivencia (56), sin embargo, por la calidad de la evidencia, y teniendo en cuenta que la mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en Asia y no han sido replicados en otras latitudes, la mayoría le sigue considerando un abordaje experimental. Otras potenciales indicaciones de quimioterapia intraperitoneal en estudio son: tratamiento neoadyuvante en CG irresecable o con resecabilidad limítrofe (57) y el tratamiento adyuvante después de cirugía curativa en pacientes con CEG de alto riesgo (especialmente aquellos con tumores T4) en los que parece disminuir el riesgo de recaída (58,59).

Una técnica novedosa y promisoriosa es la administración intraperitoneal presurizada de aerosoles de quimioterapia (PIPAC), que empieza a mostrar resultados en los escenarios neoadyuvante, adyuvante, en carcinomatosis limitada junto a citorreducción peritoneal (60) y también en el escenario netamente paliativo de carcinomatosis extensas estudios sugieren que puede mejorar la SG y reducir la necesidad de paracentesis y de hospitalizaciones (61).

Inmunoterapia con inhibidores de puntos de chequeo inmunológico (ICI)

Una de las características del cáncer es la evasión de respuesta inmune por parte de las células tumorales, por lo que restaurar la inmunidad antitumoral puede ser una forma efectiva de tratamiento (62-66). La inmunoterapia antitumoral se describió en medicina desde finales del siglo XIX con la llamada toxina de Coley, pero la introducción de tratamientos inmunológicos anticáncer con evidencia

científica de eficacia y toxicidad en múltiples tipos tumorales ocurre hacia finales de la década del 2010 con el advenimiento de los ICI. Estos medicamentos inhiben puntos de control negativo (inhibitorios) del linfocito T, lo cual puede resultar en estimulación del mismo para iniciar una respuesta antitumoral (67).

Los ICI han sido uno de los avances más notables en el tratamiento sistémico de pacientes con CEG en los últimos años. Ellos comprenden varios tipos de agentes como inhibidores del receptor CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) como ipilimumab o tremelimumab, inhibidores del PD-1 (programmed cell death 1 receptor) como pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab, sintilimab, tislelizumab, camrelizumab ó retifanlimab y los anticuerpos inhibidores del PD-L1 (ligando de PD-1) como atezolizumab, avelumab o durvalumab, y los inhibidores de LAG-3 (lymphocyte activation gene-3) como relatlimab, tebotelimab y favezelimab (68).

Los ICI, con algunas excepciones, han demostrado eficacia en diferentes líneas de tratamiento de CEG avanzado en múltiples ensayos clínicos fase I a III (69,70). Con algunas excepciones, los ICI han mejorado la SG y las tasas de respuesta global (TRG), especialmente en aquellos con pacientes con expresión de PD-L1 en inmunohistoquímica (con puntos de corte y plataforma variable en los diferentes estudios) y en quienes presentan inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación por emparejamiento erróneo (d-MMR) (70). Por ejemplo, en CE un tumor con puntaje de proporción (TPS) ≥ 1 para nivolumab o un puntaje combinado (CPS) ≥ 10 para pembrolizumab, y en CG un CPS ≥ 5 para nivolumab, y un CPS ≥ 1 o ≥ 10 para pembrolizumab, permite seleccionar una población que se beneficia más de la adición de ICI al tratamiento, con una reducción del riesgo relativo de muerte cercana al 35% (71). En población de CG metastásico con MSI-H o d-MMR el beneficio es aún mayor: en el metaanálisis de Pietrantonio y cols., la adición de ICI se asoció a una reducción del riesgo relativo de

muerte del 66% (72). La expresión del Virus Epstein Barr (VEB) también parece definir un subgrupo de pacientes con CG con muy buena respuesta a ICI, pero como es un hallazgo infrecuente, no se ha cuantificado el impacto sobre la reducción de riesgo relativo de progresión o muerte. En estudios pequeños se reporta que en presencia de VEB los ICI obtienen TRG de entre 20 y 100 % (73).

La gran mayoría de estudios de ICI se han realizado en pacientes con HER2 negativo o no conocido, pero un ensayo clínico fase III recientemente reportó datos de un análisis interino planificado, encontrando que la combinación de quimioterapia + trastuzumab + pembrolizumab con respecto al tratamiento convencional de quimioterapia + trastuzumab mejoró la TRG (74,4% vs. 51,9%) (74). Aunque los resultados finales están pendientes, los datos a la fecha se han considerado tan robustos que llevaron a la aprobación temprana de esta indicación por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y recibió una recomendación positiva para aprobación por parte del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la European Medicines Agency (EMA) en Europa.

En enfermedad no metastásica, el estudio Check-Mate-577 mostró que pacientes con CE localizado que habían recibido quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía y que en la patología quirúrgica tenían algún grado de enfermedad residual activa, el nivolumab adyuvante duplicó la mediana de SLE (22,4 vs. 11,0 meses), con HR de 0,69 (IC95 % 0,56 - 0,86), con datos de SG pendientes (75). En la neoadyuvancia el estudio fase II NEONIPIGA mostró que en pacientes con CEG con MSI-H / dMMR, el tratamiento neoadyuvante con ICI (nivolumab + ipilimumab) logró tasas de respuesta patológica completa de 59 % (76). Este es un hallazgo muy importante porque podría indicar, con estudios confirmatorios futuros, la posibilidad de que un subgrupo de pacientes pueda ser curados sin requerimientos de cirugía ni radioterapia ni citotóxicos.

Hay varios ensayos clínicos fase II y III en curso de ICI como parte de un tratamiento de quimio-

rradioterapia definitiva en CE o con quimioterapia en contexto neoadyuvante o adyuvante. De resultar positivos, es posible que en los próximos años los ICI se incorporen al manejo de pacientes con CEG no metastásico (71). Están en estudio otras estrategias de combinación de ICI junto a otros agentes de quimioterapia, terapias blanco, antiangiogénicos o varias formas de inmunoterapia. En la **Figura 3** se presentan algunos de los principales estudios con ICI en CEG en diferentes líneas de tratamiento.

Terapia dirigida Anti-HER-2

El HER2 es un proto-oncogen que se encuentra amplificado o sobreexpresado en cerca del 20 % de pacientes con adenocarcinoma gástrico, especialmente en aquellos de subtipo intestinal (77). El trastuzumab, primer anticuerpo monoclonal anti-

HER2, se usa en pacientes con CG HER2 positivo (aquellos con sobreexpresión o amplificación) desde el año 2010 después de la publicación del ensayo fase III ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) en primera línea de enfermedad metastásica. En estos pacientes la adición de trastuzumab a la quimioterapia convencional de primera línea redujo el riesgo relativo de morir un 35% comparado con la quimioterapia sola (78). Sin embargo, los datos de inhibición de HER2 no son tan robustos como en cáncer de mama, pues otras terapias antiHER2 como lapatinib y pertuzumab no lograron beneficio significativo (79,80).

Se han evaluado algunos conjugados droga anticuerpo (ADC) con terapia antiHER2 con resultados disímiles: trastuzumab emtansina (T-DM1) tuvo resultados negativos en segunda línea de tratamiento de enfermedad metastásica (81), pero trastuzumab deruxtecán en el ensayo clínico DESTINY GASTRIC-01 demostró mejoría de la SG,

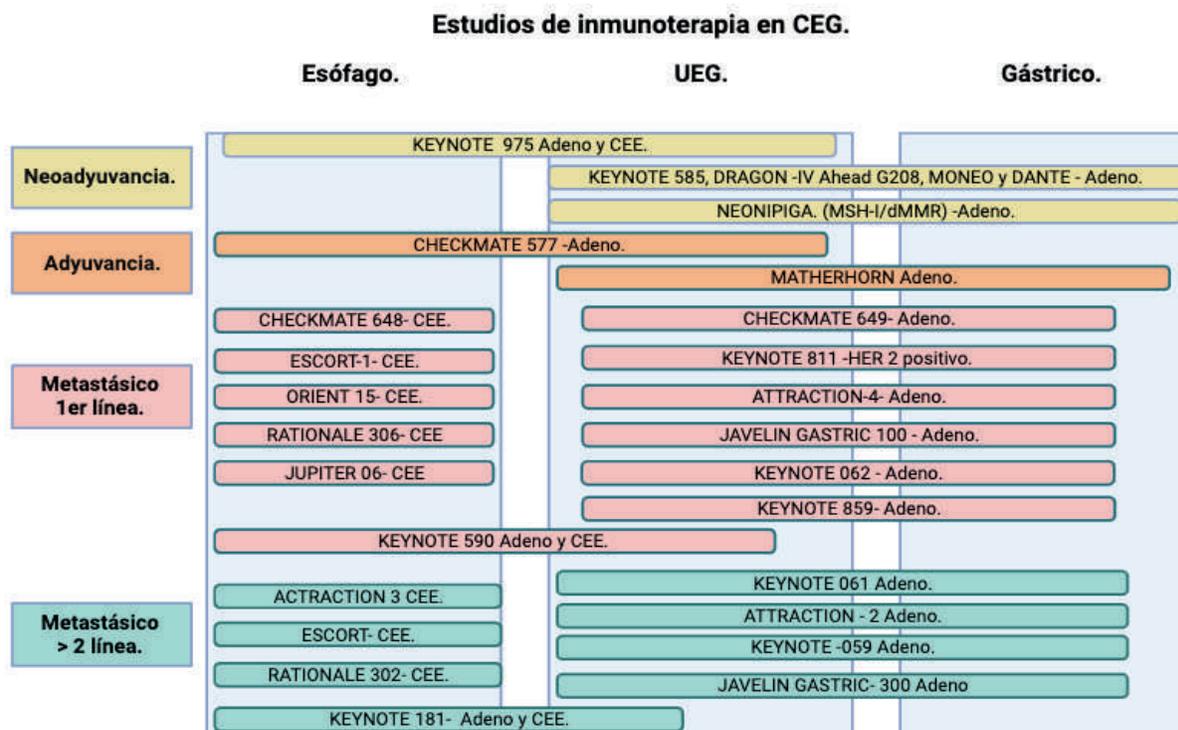


Figura 3. Principales estudios de inmunoterapia (ICI) en CEG.

SLP y TRG en pacientes con adenocarcinoma gástrico HER2 positivo y al menos 2 líneas de tratamientos previos (82). Están en curso otros estudios con trastuzumab deruxtecán como el DESTINY GASTRIC-04 y el DESTINY GASTRIC-03 para segunda y primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada, respectivamente (83).

En la enfermedad localizada no es tan claro el beneficio de las terapias antiHER2 en desenlaces de supervivencia, pero algunos estudios como PETRARCA e INNOVATION sugieren que la adición de terapia antiHER2 puede mejorar la TRG, un desenlace que puede ser importante para mejorar las tasas de resección R0. Está en curso el estudio EPOC2003 con trastuzumab deruxtecán en neoadyuvancia (84).

Hay otras terapias antiHER2 en estudio en CG como inhibidores de tirosina quinasa (afatinib, neratinib, piritonib, tucatinib), otros anticuerpos antiHER2 como el Margetuximab en combinación con anti-LAG 3 (tebotelimab) y otros tratamientos como linfocitos T con receptores quiméricos para antígenos (CAR-T) y vacunas para tratar la resistencia a los antiHER2 en CG en progresión (85).

Tratamientos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Los CEG tienen altos niveles de VEGF y citoquinas pro-angiogénicas y por tal motivo los antiangiogénicos han sido evaluados, con resultados conflictivos (86). Bevacizumab, un anticuerpo contra el VEGF tuvo resultados negativos en dos ensayos de fase III (87,88). El Ramucirumab, un anticuerpo contra el dominio extracelular del receptor tipo 2 del VEGF (VEGFR2) mostró mejoría de la SG en monoterapia en el estudio REGARD (89) o añadido a paclitaxel en el estudio RAINBOW (90) para segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica. En el estudio RAMIRIS la combinación de ramucirumab con quimioterapia FOLFIRI (5-fluorouracilo e irinotecán) demostró ser tan activa como la de paclitaxel y podría ser de especial

utilidad en pacientes con neuropatía previa o quienes han recibido previamente taxanos (91). En la actualidad la combinación de ramucirumab más quimioterapia (taxano o FOLFIRI), se considera el estándar de manejo de segunda línea para la mayoría de los pacientes con CG metastásico (8), sin que se hayan validado a la fecha biomarcadores de respuesta para este tratamiento.

Sin embargo, la eficacia de ramucirumab no ha podido ser demostrada en otros contextos; en primera línea de la enfermedad metastásica el ensayo fase III RAINFALL fue negativo (92) y en la neoadyuvancia aunque mejoró la TRG, no logró mejorar la SG en el ensayo RAMSES/FLOT7 (93). Actualmente hay otros estudios con ramucirumab en curso, como son las combinaciones con ICI o con TAS-102 (94).

El apatinib o rivoceranib es un inhibidor del VEGFR2 de tipo tirosina quinasa, aprobado recientemente en China como tercera línea de manejo en pacientes con CG avanzado, en monoterapia o en combinación con paclitaxel (95).

El Regorafenib es un inhibidor multiquinasa oral que ha reportado resultados favorables en monoterapia versus placebo en 3a línea de tratamiento en CG avanzado en el estudio fase III INTEGRATE IIa y está en curso el ensayo INTEGRATE IIB que evalúa la combinación de regorafenib + nivolumab (régimen REGONIVO) versus quimioterapia convencional (96). Lenvatinib es otro inhibidor multiquinasa que tiene estudios en curso de combinación con pembrolizumab para primera y segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica (97,98). Un potencial beneficio adicional de los antiangiogénicos es el posible efecto sobre el microambiente tumoral, cambiando de un estado inmunosupresor a uno inmunoactivo, por lo que son promisorias las combinaciones de estos agentes con ICI (99).

Tratamiento de las fusiones del NTRK

Los genes NTRK 1 a 3 codifican proteínas de los receptores neurotrópicos de la tropomiosina (TRKA, TRKB y TRKC), las cuales desempeñan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso. Las fusiones en los genes NTRK producen una sobreexpresión de las proteínas TRK que llevan a transformación oncogénica que ha sido descrita en diferentes cánceres adultos y pediátricos (100). En pacientes con fusiones NTRK, la terapia dirigida con larotrectinib o entrectinib ha mostrado beneficios en estudios de fase I y II, por lo que la FDA los aprobó como terapia agnóstica (para tumores con la alteración molecular independientemente del sitio de origen). No hay una comparación directa entre larotrectinib y entrectinib, pero en una comparación indirecta larotrectinib parece tener mejores resultados de SG y SLP con respecto a entrectinib (101). Un subestudio de 34 pacientes con tumores gastrointestinales del ensayo NAVIGATE con larotrectinib, reportó TRG de 33 %. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que las alteraciones de NTRK en CEG son muy infrecuentes y por tanto los datos en estas enfermedades, muy escasos. En el estudio NAVIGATE sólo se incluyó un paciente con CE y uno con CG (102).

Tratamiento anti-Claudina 18.2

Las claudinas son una familia de al menos 27 proteínas transmembrana que hacen parte de las uniones estrechas en la región apical de la membrana basolateral de las células del epitelio gástrico. Las alteraciones de la claudina 18.2 juegan un papel importante en la carcinogénesis del CEG y se ha constituido en biomarcador y objetivo terapéutico (103). El zolbetuximab (o claudiximab) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 específico para CDLN 18.2, que al unirse a la superficie de las células tumorales promueve la citotoxicidad celular y mediada por complemento (103). Los ensayos clínicos fase II FAST e ILUSTRO reportaron

datos promisorios del Zolbetuximab junto a quimioterapia de primera línea en pacientes con CG con expresión de Claudina 18.2 (104,105). Los ensayos de fase III SPOTLIGHT y GLOW confirmaron que en pacientes con adenocarcinoma esofagagástrico y sobreexpresión moderada a fuerte de claudina 18.2 ($\geq 75\%$) la adición de Zolbetuximab a quimioterapia mejora SG, SLP y TRG en primera línea de tratamiento de la enfermedad irreseccable o metastásica (105,106).

Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR)

La familia de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) está constituida por 4 receptores (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 y FGFR-4). La activación a nivel de su dominio tirosina quinasa estimula las vías RAS-RAF y PIK3CA - AKT que se relacionan con la proliferación y supervivencia celular. En CEG se han descrito varias alteraciones en FGFR como la mutación de FGFR1, la amplificación o fusiones del FGFR2 y los reordenamientos de FGFR3 (107). Hay múltiples inhibidores de FGFR que incluyen inhibidores multiquinasa (anlotinib, dovitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib y ponatinib), pan-inhibidores de FGFR (futibatinib, erdafitinib, rogaritinib), inhibidores FGFR1 a 3 (pemigatinib, infigratinib), algunos de ellos con estudios preclínicos y clínicos en fases tempranas en CG (108). En el ensayo clínico fase II FIGHT, Bemarituzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido al dominio extracelular del FGFR-2b, demostró que en CEG metastásico HER2 negativo con expresión de FGFR-2b de 2++ o 3++ en $\geq 10\%$ de células tumorales, su adición a quimioterapia de primera línea puede mejorar la SG y tiene una tendencia de mejor SLP (109). Los estudios fase III están en curso.

Anticuerpos conjugados con medicamentos (ADCs)

Los ADC son biofármacos conjugados compuestos por un anticuerpo dirigido contra un antígeno tumoral, un fármaco con carga útil citotóxica y un enlazador (linker). Esta combinación, en teoría podría resultar en un tratamiento más selectivo y eficaz sobre células tumorales. En CEG se han realizado estudios de ADC usando como dianas: EGFR, HER-2, HER-3, claudina 18.2 y mucina-1 (110). Como se mencionó previamente en el apartado de HER2, T-DM1 no mostró beneficio en 2a línea de tratamiento para CG metastásico, pero trastuzumab deruxtecán (T-DXd), otro ADC anti-HER2 ha venido presentando datos positivos en pacientes pretratados y está en estudio para líneas anteriores (112).

Otros ADC antiHER2 con estudios en curso son el disitamab vedotin (RC-48) que tiene un IgG1 antiHER2 con un enlazador de valina-citrulina y un inhibidor de microtúbulos y el trastuzumab duocarmicina (SYD985) que en fase preclínica de varios tumores sólidos mostró mejor actividad que T-DM1 (112, 113). El futuro en este campo incluye la evaluación de la combinación de ADC antiHER2 con ICI, la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta y el desarrollo de ADC más avanzados y con nuevas tecnologías (114).

Anticuerpos biespecíficos (AcsBs)

Los AcsBs son macromoléculas proteicas derivadas de anticuerpos que se unen simultáneamente a epítopes independientes en dos antígenos diferentes, lo cual causa un “doble bloqueo” que busca mejorar los efectos anti-cáncer que puede brindar el bloqueo sencillo de un anticuerpo monoclonal convencional (115,116). Este tipo de anticuerpos pueden ejercer sus mecanismos antitumorales por varios mecanismos principales: 1) Unión de células inmunológicas y células de cáncer, para redireccionar la citotoxicidad. 2) Promover funciones de las células inmunes como expansión de células T

y liberación de granzimas y perforinas. 3) Bloqueo simultáneo de dos dianas tumorales. 4) Facilitar la formación de complejos proteicos con ADCs (117). En CEG están en estudio algunos AcsBs como terapia única o en combinación con otros anticuerpos monoclonales (incluyendo ICI) o con citotóxicos, como por ejemplo Zanidatamab (se une a dos dominios diferentes del HER2), enocutuzumab (unión a HER2 y HER3), Cadonilimab (unión a PD-1 y CTLA-4), Catumaxomab (unión a dos dominios diferentes del HER2), Zenocutuzumab (unión a HER2 y HER3), el Cadonilimab (unión a PD-1 y CTLA-4), el Catumaxomab (unión a CD3 del linfocito T y a EpCAM de la célula tumoral), MEDI-565 (unión a antígeno carcinoembrionario de las células tumorales y al CD3 de linfocitos T), MCLA-129 (unión a EGFR y a MET), entre otros (118,119).

Terapia con virus oncolíticos (VOs)

Los VOs son virus que tienen la capacidad de reconocer, infectar y lisar células tumorales sin afectar células no neoplásicas. Pueden ser virus nativos o genéticamente modificados para mejorar la selectividad tumoral, limitar su patogenicidad y aumentar su inmunogenicidad (120). Los VOs se derivan de virus ADN o ARN de cadena sencilla o doble y han tenido especial desarrollo en melanoma, gliomas, carcinoma de nasofaringe, cáncer de vejiga y cáncer de pulmón (121). Los mecanismos de acción de los VOs incluyen: 1) Replicación selectiva dentro de la célula tumoral con lisis directa. 2) Liberación de antígenos para inducción de inmunidad sistémica antitumoral por inmunidad innata vía citotóxica LT CD8+, Toll-like-receptor, TNF α e INF, con activación de células presentadoras de antígeno e inmunidad adaptativa con activación de CD4+. 3) Expresión de genes suicidas inductores de apoptosis con TNF, TRAIL, TNF- α y citosina desaminasa. 4) Como sistema de introducción de genes exógenos en la célula tumoral (122). En CEG se han realizado experimentos con VOs modificados a partir de vectores de herpes simplex virus tipo 1 (HSV1), herpes

virus tipo 2 (HSV2), adenovirus, reovirus, ecovirus, virus vaccinia y virus de la enfermedad de Newcastle, entre otros (123).

El campo del tratamiento con VOs ha progresado de forma importante y por tal motivo tiene cada vez mayor interés y reconocimiento científico. Aunque se ha logrado mejorar la selectividad y seguridad de estos tratamientos, aún se requiere trabajar para mejorar su eficacia. El futuro en este campo traerá más ensayos clínicos y la evaluación de combinaciones de VOs con agentes de quimioterapia convencional, radioterapia o ICI.

Terapia con CAR-T (linfocitos T con receptores quiméricos para antígenos)

Es un tipo de inmunoterapia que utiliza ingeniería genética para optimizar la actividad antitumoral de los linfocitos T (124). El procedimiento inicia con aislamiento de células T del paciente y luego son modificadas por medio de vectores virales para introducirles un receptor quimérico para antígenos (CAR), para que el linfocito T tenga la capacidad de reconocer ciertos antígenos específicos asociados al tumor y posteriormente las células CAR son infundidas al paciente (124). En CEG se han encontrado como potenciales antígenos específicos susceptibles de terapia CAR-T: HER-2, antígeno carcinoembrionario, MUC1, EpCAM, claudina 18.2, NKG2D, FOLR1 (receptor de ácido fólico alfa) y mesotelina (124).

Sus principales limitaciones son el alto costo del uso de células T autólogas, un largo proceso de producción, la heterogeneidad de antígenos tumorales en tumores sólidos y la presencia de un microambiente inmunosupresor por linfocitos T exhaustos y células inmunes reguladoras (Linfocitos Treg, macrófagos y neutrófilos asociados a tumor) (124). Ya hay resultados de algunos ensayos clínicos fase I en pacientes con CEG pretratados, con resultados interesantes (125,126). En tumores sólidos aún se consideran experimentales pero muy promisorias.

Infusión de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)

Los TILs son células mononucleares inmunes que infiltran el microambiente tumoral. Fue descrito en 1982 por S. Rosenberg, quien aisló TILs en un modelo murino con adenocarcinoma de colón y demostró en laboratorio que combinaciones de ciclofosfamida con IL-2 más TILs podían brindar tasas de respuesta del 50 al 100 % (127). El método de aislamiento de TILs se hace a partir de tejido con tumor; se realiza un proceso de segmentación con enzimas como colagenasas, ADNasa, hialuronidasa. Luego se estimula la producción TILs *in-vitro* con un protocolo de expansión rápida con altas dosis de IL-2, anti-CD3 y células mononucleares de sangre periféricas de soporte; posteriormente se aíslan los TILs y previa linfodepleción son infundidos (entre 10 y 150 billones) junto con dosis altas de IL-2 (128). Los TILs a diferencia de CAR-T son células policlonales que pueden superar la heterogeneidad tumoral y la evasión inmune convirtiéndose en una nueva terapia con perspectivas interesantes en tumores sólidos. En CEG se encuentran aún en fase experimental y en reclutamiento para ensayos de fase I (127).

Terapia con células NK

Las células *natural killer* CD56+/CD3- (CNK), son miembro importante en la inmunidad innata con respuesta antitumoral a través de la respuesta por citotoxicidad mediada por HLA de clase I, pero durante la carcinogénesis de CEG hay deterioro de la función y la activación de las CNK con aumento de las estrategias de evasión tumoral de las CNK y Linfocitos TCD8+ (129). Está en investigación la terapia adaptativa con CNK expandidas autólogas tipo NK-CAR. En fase preclínica se ha documentado respuesta citotóxica *in-vitro*, sin embargo se requieren otros estudios en modelos *in vivo* y en fase clínica (130).

Edición genética (CRISPR/Cas9 Y EDICIÓN ARN A-I)

La alteración de la integridad genómica es un paso inicial en el proceso de tumorigénesis y progresión del cáncer, por lo tanto, la edición genética es una posible estrategia terapéutica. El CRISPR (del inglés: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) junto con las proteínas asociadas a Caspasa 9 (Cas9) son una técnica de edición genética descrita por las ganadoras del nobel de química en 2020, E. Charpentier y J. Doudna (131). El CRISPR/CAS9 establece un sitio de blanco terapéutico guiado y activado por una molécula guía de ARN (sgARN) que contiene la orientación CRISPR (crRNA) y el ARN transactivador (tracrRNA) para una unión eficaz de sgRNA a una secuencia objetivo cerca de un protoespaciador; la activación del CRISPR/CAS 9 induce ruptura del ADN de la célula huésped a través de la Cas9 y posterior reparación de errores de secuenciación por recombinación de extremos no homólogos (NHEJ) que induce inserciones o deleciones que conllevan a modificaciones del gen objetivo y luego se realiza reparación homóloga con una plantilla de ADN donante, reemplazando el ADN del hospedero. En CEG, se ha realizado estudios con aplicación de CRISP/CAS 9 en CE escamocelular a través de la proteína DEPTOR (proteína que interactúa con mTOR que contiene el dominio DEP) (132) y en CG con modificaciones de oncogenes como KRAS y PI3KCA o genes supresores de tumores como el TP53, ARID1A y cadherina 1 (133).

La edición el ARN es un proceso enzimático epitranscripcional, que modifica la secuencia de nucleótidos de ARN, dando como resultado una plantilla distinta editada de genoma. Algunas de las adenosinas deaminasas de ARNS como ADAR-1, ADAR-2 y PODXL son potenciales blancos terapéuticos para la adición del ARN (134). La tecnología CRISPR/CAS9 y la edición del ARN pueden llevar a descubrir diversos mecanismos genéticos y moleculares involucrados en el proceso de carcinogénesis y mutaciones conductoras que

podrían llevar al desarrollo de nuevos tratamientos del CEG en el futuro.

Microbioma gastrointestinal

El conjunto de bacterias residentes dentro del tracto digestivo (microbioma gastrointestinal) se ha constituido como un potencial biomarcador que puede predecir eficacia y toxicidad de algunos regímenes de quimioterapia y también de inmunoterapia (135). Además, estudios de fase temprana y observacionales sugieren que la modificación activa del microbioma gastrointestinal con uso de probióticos, intervenciones dietarias, ciertos antibióticos o trasplante de microbiota fecal, podrían alterar el curso del cáncer y potencialmente mejorar el efecto terapéutico de algunos tratamientos antitumorales (136).

Radioterapia

Radioterapia de intensidad modulada – IMRT

La radioterapia de intensidad modulada es una técnica de radioterapia que se basa en una planeación en tres dimensiones mediante una tomografía computarizada que permiten la entrega de una dosis de radiación precisa al tumor, al tiempo que disminuye la exposición a radiación de los órganos sanos circundantes (137). Se realiza mediante un proceso de ensayo y error en el que logra determinar la distribución más favorable a través de un algoritmo de cálculo de planeación inversa por computador. Esto minimiza la dosis de radiación a los órganos normales adyacentes mientras entrega la dosis requerida de radiación al tumor a través del colimador multi-hoja (137).

Arcoterapia

Existen dos formas principales de radioterapia basadas en arco: La tomoterapia y la radioterapia volumétrica modulada (VMAT). La tomoterapia es

posible por unas máquinas que permiten la combinación de un tomógrafo y de un acelerador lineal. La entrega de radiación se denomina tomoterapia helicoidal, donde la radiación se entrega en espiral continua (138). Por otro lado, la radioterapia VMAT es una técnica de radiación que permite la integración de 3 parámetros durante la entrega de la radiación: la velocidad de rotación del gantry, apertura de multiláminas de acuerdo con la forma del tumor y la tasa de dosis (138). La radioterapia VMAT permite una entrega de radioterapia de forma precisa y rápida, por lo que se utiliza actualmente de manera frecuente para el tratamiento de pacientes con cáncer de estómago o esófago, ya que permite entregar el tratamiento en menor tiempo que la radioterapia IMRT, y en ocasiones logra una mejor conformación de la dosis que permite una disminución de la dosis a las estructuras con riesgo cercanas como corazón, pulmones, riñones y el cordón espinal (139).

Radioterapia guiada por imágenes

Para asegurar la entrega precisa de la radioterapia, los cambios en el tamaño, la forma y posición del tumor, así como los órganos, deben ser continuamente monitorizados ya que cualquier cambio durante la entrega diaria de la radioterapia puede modificarla (137). Los últimos equipos de radioterapia están equipados con dispositivos que permiten obtener imágenes de rayos X, tomografía de cono o resonancia magnética, los que sirven para entregar la radioterapia de una manera precisa. Estos dispositivos permiten identificar los cambios inmediatamente antes o durante la entrega de la radioterapia. Mediante la radioterapia de alta precisión guiada por imágenes los efectos secundarios pueden disminuirse mientras el control tumoral es maximizado (137).

Radiocirugía corporal estereotáxica

La radiocirugía corporal estereotáxica (SBRT) es una técnica de radioterapia que permite la entrega de una gran cantidad de radiación en 3-5 fracciones a un blanco pequeño delimitado (140). La SBRT es un procedimiento no invasivo que se entrega de forma ambulatoria y se utiliza usualmente para dirigir la radiación a blancos en el pulmón, cerebro, hígado, glándulas adrenales entre otras localizaciones. Puede servir como una técnica de radioterapia moderna para entregar radiación a lesiones metastásicas hepáticas de pacientes con cáncer gástrico o cáncer de esófago (141). Múltiples estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado la facilidad, eficacia y seguridad de la radiocirugía corporal estereotáxica para pacientes con lesiones hepáticas metastásicas (142). En un estudio fase 2 de pacientes con cáncer de esófago oligometastásico tratados con radiocirugía sobre las metástasis con un seguimiento de 18,2 meses, el control local a 2 años fue de 92,1 % (143).

Uso de protones y terapia de iones pesados

Recientemente, el uso de la terapia de protones y de iones pesados ha sido común para el tratamiento de tumores gastrointestinales. La radioterapia con haces de protones utiliza un núcleo de Hidrógeno y sus características únicas en el pico de Bragg para permitir la emisión de la mayoría de radiación en un punto específico, determinado de acuerdo con la energía específica. Esto permite la entrega de una radiación intensa a un blanco de un sitio tumoral, al tiempo que disminuye y minimiza la exposición a radiación a los órganos adyacentes (137, 144-145). Aún está pendiente definir en ensayos clínicos si la radioterapia con protones es superior a otras formas de radioterapia en CG, pero se considera que permite una entrega de radioterapia más precisa, con mayor dosis y más segura que la radioterapia de intensidad modulada (137,146). En un ensayo aleatorizado fase IIB se comparó el tratamiento de pacientes con CE avanzado comparando protonterapia y radioterapia

de intensidad modulada (147). La SLP a 3 años fue similar entre los dos grupos, pero hubo una mayor carga de toxicidad total y de complicaciones postoperatorias en los pacientes tratados con IMRT *versus* los que recibieron protonterapia (147).

Tratamientos guiados por resonancia magnética

Nuevos tratamientos de radioterapia con sistemas de aceleradores lineales con resonancia magnética para guía de la entrega del tratamiento permiten la visualización diaria de la anatomía, respuesta a los cambios en el llenado y en el edema o cambios funcionales basados en el flujo sanguíneo e hipoxia pueden ocurrir en tiempo real (148). La adaptación del tratamiento de forma diaria permite la reducción de márgenes mientras mantiene la precisión. Esto se da al tiempo que el concepto de una biblioteca de planes que permita seleccionar el mejor plan de acuerdo a cada día de tratamiento está disponible, y permite lograr la mayor adaptación del tratamiento de radioterapia de acuerdo con los cambios diarios que se presentan en el tumor y los órganos a riesgo cercanos (148). Este tipo de técnicas de radioterapia es posible en la medida en que crece su uso y empieza a utilizarse de manera frecuente en pacientes con cáncer gástrico y de esófago.

Tratamiento guiado por tomografía por emisión de positrones

El uso de radioligandos con sondas como el Ga68 con CXCR4, el cual es un marcador que se expresa fuertemente en los tumores gástricos permitiendo encontrar mediante una tomografía por emisión de positrones la presencia de micrometástasis y encontrar radiofármacos sinérgicos que permitan caracterizar y diseñar el plan de radioterapia de acuerdo a los volúmenes guiando esta distribución de ganglios comprometidos con una toxicidad más reducida. La habilidad de visualización de enfermedad microscópica puede personalizar estrategias de radioterapia

para pacientes con cáncer gástrico. El uso de estos radioligandos específicos para el tumor permite la generación de planes con mayor conformación y precisión hacia las áreas tumorales (148).

Radioterapia FLASH

La radiación con una tasa de dosis ultra alta mayor de 40 Gy por segundo fue definida como terapia FLASH por Favaudon y cols. en 2014 (149).

La radioterapia FLASH ofrece una técnica que entrega una dosis de radiación ultra alta al tumor en un tiempo extremadamente corto, siendo 400 veces más rápida que la radioterapia convencional. A diferencia de esta que entrega la radiación en múltiples fracciones en varias semanas, la radioterapia FLASH administra la dosis entera del tratamiento en un solo día de tratamiento. Esta técnica de radioterapia ha mostrado resultados promisorios en estudios preclínicos y en los primeros estudios clínicos (150). La principal ventaja de la radioterapia FLASH es potenciar para aumentar el rango terapéutico y selectivamente destruir células cancerígenas mientras disminuye el daño a los tejidos sanos circundantes (151). El mecanismo exacto de cómo funciona la radioterapia FLASH no se entiende por completo. Sin embargo, varias hipótesis han mostrado que la radioterapia FLASH incluye un efecto sobre el oxígeno, el daño celular relacionado las especies reactivas de oxígeno y la respuesta inflamatoria e inmune modificada.

Esta nueva técnica promete una transformación del campo de la radioterapia, no solo por la inmovilización de órganos y el control tumoral, sino por el reconocimiento de diferentes respuestas del tejido tumoral y los tejidos sanos (151). Se espera que la radioterapia FLASH se convierta en una de las principales tecnologías de la práctica clínica de la radioterapia en un futuro próximo para pacientes con tumores gastrointestinales.

En la **Figura 4** se presentan algunos de los avances presentes y potenciales avances futuros en el tratamiento del CEG.

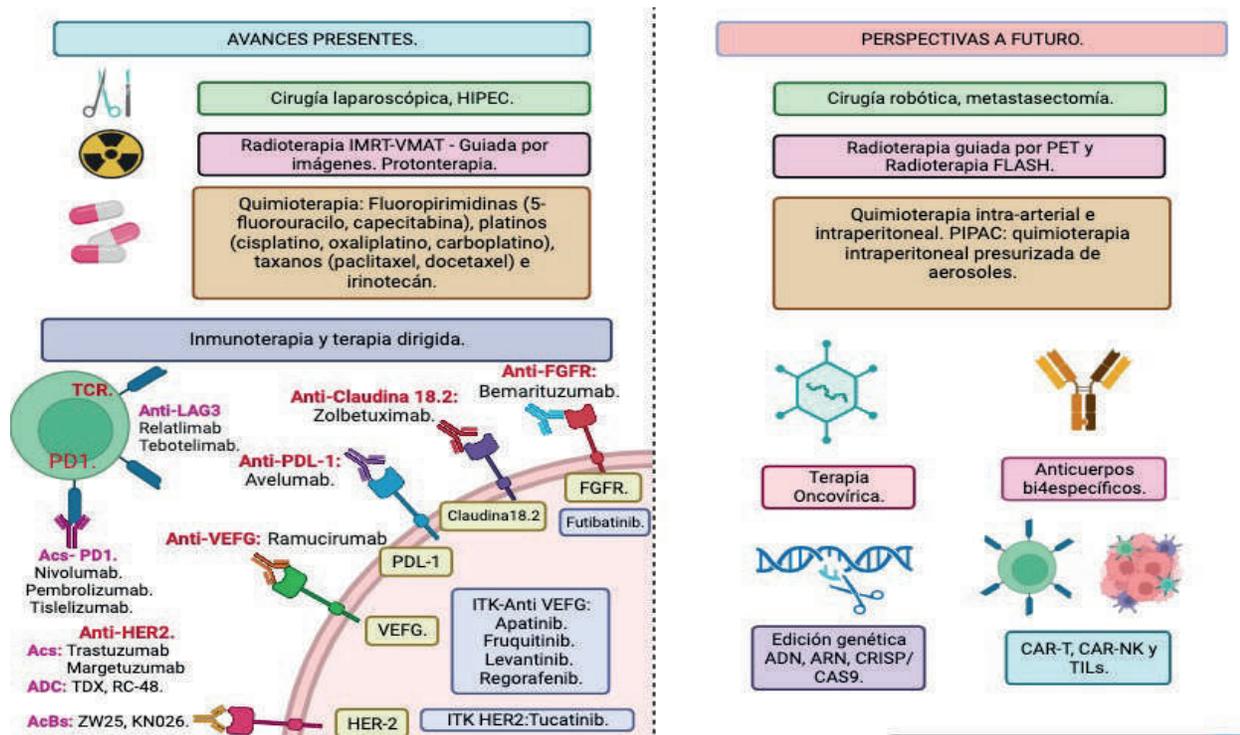


Figura 4. Avances presentes y perspectivas a futuro en tratamiento de CEG.

Conclusión

El CEG es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, que sigue teniendo un mal pronóstico debido en parte a la agresividad intrínseca de estos tumores y también porque frecuentemente se diagnostican en estadios avanzados. En la última década se han presentado desarrollos importantes en el entendimiento de la enfermedad, lo cual ha resultado en avances en el diagnóstico, identificación de biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamientos, en el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas, progresos en técnicas de radioterapia y nuevos tratamientos sistémicos como inmunoterapia, terapias dirigidas y terapia génica entre otros. Se vislumbran avances en el futuro cercano que hacen que las expectativas en el abordaje y tratamiento de estas enfermedades sean esperanzadoras.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. *The Global Cancer Observatory*. [Internet]. Globocan. [Consultado julio 30 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. *The Global Cancer Observatory 2021, Fact Sheet Colombia*. [Internet]. Globocan. [Consultado julio 30 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
3. *Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia, 2021 – cuenta de Alto Costo* [Internet]. 2023. [Consultado julio 30 de 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/>
4. National Cancer Institute. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. [Internet]. *Cancer Stat Facts: Esophageal cancer*. [Consultado julio 30 de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/esoph.html>

5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet]. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer.[Consultado julio 30 de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/stomach.html>
6. Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, Wang JH, Guo L, Liu JY, et al. Updates on global epidemiology, risk, and prognostic factors of gastric cancer: *World J Gastroenterol* 2023;29(16):2452-2468. doi: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
7. Odze, R.D.; Lam, A.K.; Ochiai, A.; Washington, M.K. Tumours of the Esophagus in Digestive System Tumours. En *WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th ed.; WHO Classification of Digestive System Tumours, IARC: Lyon, France, 2019; pp.23–58.*
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
9. Odze, R.D.; Lam, A.K.; Ochiai, A.; Washington, M.K. Tumours of the Stomach in Digestive System Tumours. In *WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th ed.; WHO Classification of Digestive System Tumours, IARC: Lyon, France, 2019; pp. 59-110.*
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31 - 49. doi: 10.1111/apm.1965.64.1.31.
11. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, LEong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
12. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-1020.
13. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(4):393-422. doi: 10.6004/jnccn.2023.0019.
14. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P, et al. Gastric cancer; Version 1.2023. [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Consultado julio 30 de 2023] Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-209. doi: 10.1038/nature13480.
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017;541(7636):169-175. doi: 10.1038/nature20805.
17. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449-56. doi: 10.1038/nm.3850.
18. Dhakras P, Uboha N, Horner V, Reinig E, Matkowskyj KA. Gastrointestinal cancers: current biomarkers in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:55. doi: 10.21037/tgh.2020.01.08.
19. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228(4):449–461.
20. Lerut T, Wiesel O. History of esophagectomy for cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):897.
21. Fong ZV, Lavu H, Rosato EL, Yeo CJ, Cowan SW, Christian Albert Theodor Billroth, M.D., Founding Father of Abdominal Surgery (1829-1894). *Am Surg.* 2012;78(3):280–281.
22. Siewert JR, et al. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg.* 1987;58(1):25–32.
23. Dolan DP, Swanson SJ. The modern approach to esophagectomy-review of the shift towards minimally invasive surgery. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):901. doi: 10.21037/atm.2020.03.143.
24. Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, Ye L, Toste PA, Mak SS, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Robot-Assisted, Video-Assisted, and Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2129228. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29228.
25. Davey MG, Temperley HC, O'Sullivan NJ, Vianka M, Ryan OK, Ryan EJ, et al. Minimally invasive and open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(9):5544-5557. doi: 10.1245/s10434-023-13654-6.

26. Jiang J, Ye G, Wang J, Xu X, Zhang K, Wang S. The Comparison of Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Patients With Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2022;12:844803.
27. Omori T, Yamamoto K, Hara H, Shinno N, Yamamoto M, Fujita K, et al. Comparison of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc.* 2022;36(8):6223-6234. doi: 10.1007/s00464-022-09125-w.
28. Loureiro P, Barbosa JP, Vale JF, Barbosa J. Laparoscopic Versus Robotic Gastric Cancer Surgery: Short-Term Outcomes-Systematic Review and Meta-Analysis of 25,521 Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023;33(8):782-800. doi: 10.1089/lap.2023.0136.
29. Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease. *J Surg Oncol.* 2022;125(7):1176-1182. doi: 10.1002/jso.26894.
30. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Gastric Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(6):1768-1773. doi: 10.1245/s10434-020-08320-0.
31. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-318. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
32. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1237-1244. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
33. Desiderio J, Sagnotta A, Terrenato I, Annibale B, Trastulli S, Tozzi F, et al. Gastrectomy for stage IV gastric cancer: a comparison of different treatment strategies from the SEER database. *Sci Rep.* 2021;11(1):7150. doi: 10.1038/s41598-021-86352-6.
34. Zheng C, Gao ZM, Huang HB, Li K, Liu XF. Prognostic significance of palliative gastrectomy in incurable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(5):2299-2312. doi: 10.26355/eur_rev_202103_25262
35. Lin C, Fan H, Chen W, Cui L. Palliative Gastrectomy vs. Gastrojejunostomy for Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8:723065. doi: 10.3389/fsurg.2021.723065.
36. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, Lordick F, Guckenberger M, Ruurda JP, D'Ugo D, Haustermans K, van Cutsem E, van Hillegersberg R, van Rossum PSN. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022;166:254-269. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.018.
37. Montagnani F, Crivelli F, Aprile G, Vivaldi C, Pecora I, De Vivo R, et al. Long-term survival after liver metastasectomy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:11-20. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.010.
38. Aurello P, Petrucciani N, Giullitti D, Campanella L, D'Angelo F, Ramacciato G. Pulmonary metastases from gastric cancer: Is there any indication for lung metastasectomy? A systematic review. *Med Oncol.* 2016;33(1):9. doi: 10.1007/s12032-015-0718-4.
39. Yamashita K, Hosoda K, Niihara M, Hiki N. History and emerging trends in chemotherapy for gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;5:446-456.
40. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1995-2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614.
41. Al-Batran SE, 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;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
42. Reynolds JV, PReston SR, O'Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Final primary outcome analysis. *J Clin Oncol.* 2023;41(4_suppl):295-295.
43. Faron M, Cheugoua-Zanetsie M, Tierney J, Thirion P, Nankivell M, Winter K, et al. MANATEC-02 Collaborative Group. Individual Participant Data Network Meta-Analysis of Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy in Esophageal or Gastroesophageal Junction Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2202279. doi: 10.1200/JCO.22.02279. Online ahead of print.

44. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627. doi: 10.1001/jama.281.17.1623.
45. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-314. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
46. Honing J, Smit JK, Mujijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25:638-643.
47. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
48. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3130-3136. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.
49. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1081-1092.
50. Kang YK, Yook JH, Park YK, Lee JS, Kim YW, Kim JY, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2903-2913. doi: 10.1200/JCO.20.02914.
51. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, 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;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
52. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022;165:48-57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015.
53. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e668. 54)
54. Wang J, Shi H, Yang G, Han G, Zhao M, Duan X, et al. Combined intra-arterial and intravenous chemotherapy for unresectable, advanced gastric cancer has an improved curative effect compared with intravenous chemotherapy only. *Oncol Lett*. 2018;15(4):5662-5670. doi: 10.3892/ol.2018.8068.
55. Tang R, Chen GF, Jin K, Zhang GQ, Wu JJ, Han SG, Li B, Chao M. Efficacy of continuous gastric artery infusion chemotherapy in relieving digestive obstruction in advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(7):1283-1294. doi: 10.4251/wjgo.v15.i7.1283.
56. Martins M, Santos-Sousa H, Araújo F, Nogueiro J, Sousa-Pinto B. Impact of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(12):7528-7537. doi: 10.1245/s10434-022-12312-7.
57. Prabhu A, Mishra D, Brandl A, Yonemura Y. Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis-A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front Oncol*. 2022;12:864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
58. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Adjuvant HIPEC for gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl 1):S18-S19. doi: 10.21037/jgo-2020-08.
59. Arjona-Sánchez A, Cano-Osuna MT, Gutierrez A, Segura JJ, Perez E, Concepcion V, et al. 3140 - Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colon cancer (HIPECT4): A randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2022;33(suppl_7):S136-S196.

60. Casella F, Bencivenga M, Brancato G, Torroni L, Riboldi C, Puccio C, et al. Bidirectional Approach with PIPAC and Systemic Chemotherapy for Patients with Synchronous Gastric Cancer Peritoneal Metastases (GCPM). *Ann Surg Oncol*. 2023;30(9):5733-5742. doi: 10.1245/s10434-023-13572-7.
61. Tidadini F, Abba J, Quesada JL, Baudrant M, Bonne A, Foote A, et al. Effect of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on the Survival Rate of Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin. *J Gastrointest Cancer*. 2022;53(4):971-979. doi: 10.1007/s12029-021-00698-8.
62. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
63. Yoon J, Kim TY, Oh DY. Recent Progress in Immunotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2023;23(1):207-223. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e10.
64. Takei S, Kawazoe A, Shitara K. The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1054. doi: 10.3390/cancers14041054.
65. Yamashita, K., Iwatsuki, M., Ajani, J. A., & Baba, H. Programmed death ligand-1 expression in gastrointestinal cancer: Clinical significance and future challenges. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020;4(4):369-378.
66. Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. Advancing immunotherapy in gastroesophageal cancer through rational combinations and biomarkers. *Immunotherapy*. 2023;15(12):945-962. doi: 10.2217/imt-2022-0287.
67. Huynh J, Patel K, Gong J, Cho M, Malla M, Parikh A, Klemptner S. Immunotherapy in Gastroesophageal Cancers: Current Evidence and Ongoing Trials. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(11):100. doi: 10.1007/s11864-021-00893-6.
68. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open*. 2021;6(1):100036. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100036.
69. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*. 2018; 24(9):1449-1458. doi: 10.1038/s41591-018-0101-z.
70. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727-730. doi: 10.1038/s41586-021-04161-3.
71. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. Erratum in: *N Engl J Med*. 2023;388(7):672.
72. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255-265. doi: 10.1200/JCO.22.00686.
73. REF: Ariga S. History and Future of HER2-Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. *J Clin Med*. 2023;12(10):3391. doi: 10.3390/jcm12103391.
74. Bang YJ, 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;376(9742):687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302.
75. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039-2049. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136
76. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer*. 2023;26(1):123-131. doi: 10.1007/s10120-022-01335-4
77. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-653. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
78. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.

79. Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance. *Cancer Cell*. 2020;37:471–484.
80. Mitani S, Kawakami H. Emerging Targeted Therapies for HER2 Positive Gastric Cancer That Can Overcome Trastuzumab Resistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):400. doi: 10.3390/cancers12020400.
81. Zhu Y, Zhu X, Wei X, Tang C, Zhang W. HER2-targeted therapies in gastric cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021;1876(1):188549. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188549>
82. Hironaka S. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(4):208-217. doi: 10.1111/ajco.13174)
83. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2119-2127. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824
84. Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015;18(1):168-176.
85. 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; 383(9911):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5
86. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, 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;15(11):1224-1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
87. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022;165:48-57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015
88. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. 2022;165:48-57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015
89. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative FLOT plus ramucirumab for resectable esophagogastric adenocarcinoma: A randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Int J Cancer* 2023; 153(1): 153 - 163. doi: 10.1002/ijc.34495.
90. Satoru Iwasa, Hideaki Bando, Yongzhe Piao, Kenichi Yoshizawa, Kensei Yamaguchi. The clinical position of ramucirumab-containing regimens for advanced gastric cancer: a review of clinical trial data. *Future Oncol*. 2022;18(21):2709-2721.
91. Lam LL, Pavlakis N, Shitara K, Sjoquist KM, Martin AJ, Yip S, et al. INTEGRATE II: randomised phase III controlled trials of regorafenib containing regimens versus standard of care in refractory Advanced Gastro-Oesophageal Cancer (AGOC): a study by the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). *BMC Cancer*. 2023;23(1):180. doi: 10.1186/s12885-023-10642-10647.
92. Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, Kuboki Y, Wakabayashi M, Nomura S, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1057-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30271-0.
93. Shitara K, Ben-Aharon I, Rojas C, Acosta Eyzaguirre DA, Hubert A, Araya Moya H, et al. 1223P First-line lenvatinib (Len) + pembrolizumab (Pembro) + chemotherapy (Chemo) vs chemo in advanced/metastatic gastroesophageal adenocarcinoma: LEAP-015 safety run-in. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl_7):S1108.
94. Nakayama I, Takahari D. The Role of Angiogenesis Targeted Therapies in Metastatic Advanced Gastric Cancer: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9):3226. <https://doi.org/10.3390/jcm12093226>
95. Iannantuono GM, Riondino S, Sganga S, Rosenfeld R, Guerriero S, Carlucci M, et al. NTRK Gene Fusions in Solid Tumors and TRK Inhibitors: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(11):1819. <https://doi.org/10.3390/jpm12111819>

96. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, Keating K, Paracha N, Fellous M, et al. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1793. doi: 10.3390/cancers14071793
97. Garralda E, Hong D, Xu R, Deeken J, Italiano A, Liu T, et al. SO-31 Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion gastrointestinal (GI) cancer: an expanded dataset. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl_4):S370. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.430
98. Hashimoto I, Oshima T. Claudins and gastric cancer: an overview. *Cancers*. 2022;14(2):290. doi: 10.3390/cancers14020290
99. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, 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): 609-619.
100. Klempner SJ, Lee KW, Shitara K, Metges JP, Lonardi S, Ilson DH, et al. ILUSTRO: Phase 2 Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2023;25:CCR-23-0204
101. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10389):1655-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7
102. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133 - 2141.
103. Ferguson HR, Smith MP, Francavilla C. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs) and Non-canonical Partners in Cancer Signaling. *Cell*. 2021;10:1201. doi: 10.3390/cells10051201
104. Lengyel CG, Hussain S, Seeber A, Jamil Nidhamaldin S, Trapani D, Habeeb BS, et al. FGFR Pathway Inhibition in Gastric Cancer: The Golden Era of an Old Target? *Life (Basel)*. 2022;12(1):81. doi: 10.3390/life12010081
105. Catenacci DVT, et al. FIGHT: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of bemarituzumab (bema) combined with modified FOLFOX6 in 1L FGFR2b+ advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC). *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4010.
106. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugi-hara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430.
107. Gong J, Shen L, Wang W, Fang J. Safety, pharmacokinetics and efficacy of RC48-ADC in a phase I study in patients with HER2-overexpression advanced solid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e16059. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16059
108. Dokter W, Ubink R, van der Lee M, van der Vleuten M, van Achterberg T, Jacobs D, et al. Preclinical profile of the HER2-targeting ADC SYD983/SYD985: introduction of a new duocarmycin-based linker-drug platform. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(11):2618-2629.
109. Koganemaru S, Shitara K. Antibody-drug conjugates to treat gastric cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021;21(7):923-930. doi: 10.1080/14712598.2020.1802423
110. Liguori L, Polcaro G, Nigro A, Conti V, Sellitto C, Perri F, et al. Bispecific Antibodies: A Novel Approach for the Treatment of Solid Tumors. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2442. doi: 10.3390/pharmaceutics14112442
111. Antonarelli G, Giugliano F, Corti C, Repetto M, Tarantino P, Cirigliano G. Research and Clinical Landscape of Bispecific Antibodies for the Treatment of Solid Malignancies. *Pharmaceutics*. 2021;14(9):884. <https://doi.org/10.3390/ph14090884>
112. Liguori L, Polcaro G, Nigro A, Conti V, Sellitto C, Perri F, et al. Bispecific Antibodies: A Novel Approach for the Treatment of Solid Tumors. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2442. doi: 10.3390/pharmaceutics14112442
113. Liguori L, Polcaro G, Nigro A, Conti V, Sellitto C, Perri F, et al. Bispecific Antibodies: A Novel Approach for the Treatment of Solid Tumors. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2442. doi: 10.3390/pharmaceutics14112442.)
114. Ordóñez-Reyes C, Garcia-Robledo JE, Chamorro DF, Mosquera A, Sussmann L, Ruiz-Patiño A, et al. Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy: A Novel Response to an Old Question. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1243. doi: 10.3390/pharmaceutics14061243)

115. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(3):160-177. doi: 10.1038/s41571-022-00719-w
116. Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):156. doi: 10.1038/s41392-023-01407-6
117. Firoz A, Ali HM, Rehman S, Rather IA. Gastric Cancer and Viruses: A Fine Line between Friend or Foe. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4):600. doi: 10.3390/vaccines10040600.
118. Yokoda R, Nagalo BM, Arora M, Egan JB, Bogenberger JM, DeLeon TT, et al. Oncolytic virotherapy in upper gastrointestinal tract cancers. *Oncolytic Virother*. 2018;7:13-24. doi: 10.2147/OV.S161
119. Bębnowska D, Grywalska E, Pasiarski M, Gózdź S, Roliński J, Polkowski W. CAR-T Cell Therapy—An Overview of Targets in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1894. <https://doi.org/10.3390/jcm9061894>
120. Qi C, Gong J, Li J, Liu D, Qin Y, Ge S, et al. Claudin 18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: Phase 1 trial interim results. *Nat. Med*. 2022;28:1189–1198.
121. Siddiqui RS, Sardar M. A systematic review of the role of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy in the treatment of solid tumors. *Cureus*. 2021;13(4):e14494. doi: 10.7759/cureus.14494
122. Kazemi MH, Sadri M, Najafi A, Rahimi A, Baghernejadan Z, Khorramdelazad H, Falak R. Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango? *Frontiers in Immunology*. 2021;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1018962>
123. Solinas C, Pusole G, Demurtas L, Puzzone M, Mascia R, Morgan G, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in gastrointestinal tumors: Controversies and future clinical implications. *Crit Rev Oncology/hematol*. 2017;110:106–16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.016
124. Chen JP, Yang J, Jiang JT, Zhuang Y, He W. Function and subsets of dendritic cells and natural killer cells were decreased in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:8304–8311.
125. Du Y, Wei Y. Therapeutic Potential of Natural Killer Cells in Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2019;9:422743. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03095>
126. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, et al. CRISPR Provides Acquired Resistance against Viruses in Prokaryotes. *Science*. 2007;315:1709–1712. doi:10.1126/science.1138140
127. Jefremow A, Neurath MF, Waldner MJ. CRISPR/Cas9 in Gastrointestinal Malignancies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 9:727217. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.72721>
128. Ji YM, Zhou, XF, Zhang J, Zheng X, Li SB, Wei ZQ, et al. DEPTOR Suppresses the Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Predicts Poor Prognosis. *Oncotarget*. 2016;7:14188–14198. doi:10.18632/oncotarget.7420.
129. Blanc V, Davidson NO. RNA Editing: Another Level of Somatic Mutagenic Activity in Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(4):584-587. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.044.
130. Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1183331. doi: 10.3389/fimmu.2023.1183331.135.
131. Sexto RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1179-1203.
132. Yu JI. Role of Adjuvant Radiotherapy in Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2023;23(1):194-206. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e1
133. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*. 2011;84(1007):967-996. doi: 10.1259/bjr/22373346
134. Li Z, Zeng J, Wang Z, Zhu H, Wei Y. Dosimetric comparison of intensity modulated and volumetric arc radiation therapy for gastric cancer. *Oncol Lett*. 2014;8(4):1427-1434. doi: 10.3892/ol.2014.2363
135. Seyedin SN, Gannon MK, Plichta KA, Abushahin L, Berg DJ, Arshava EV, et al. Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiation Therapy for Locoregional Recurrences After Prior Chemoradiation for Advanced Esophageal Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10:1311. doi: 10.3389/fonc.2020.01311
136. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.

137. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, Peddada A, Sundararaman S, D'Ambrosio D, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):26. doi: 10.1186/s13014-018-0969-2
138. Liu Q, Zhu Z, Chen Y, Deng J, Ai D, Liu Q, et al. Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Oligometastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(3):707-715. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.003
139. Nogueira LM, Jemal A, Yabroff KR, Efstathiou JA. Assessment of proton beam therapy use among patients with newly diagnosed cancer in the US, 2004-2018. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e229025.
140. Collings EW, Lu L, Gupta N, Sumption MD. Accelerators, gantries, magnets and imaging systems for particle beam therapy: recent status and prospects for improvement. *Front Oncol.* 2022;11:737837.
141. Mondlane G, Gubanski M, Lind PA, Ureba A, Siegbahn A. Comparison of gastric-cancer radiotherapy performed with volumetric modulated arc therapy or single-field uniform-dose proton therapy. *Acta Oncol.* 2017;56:832-838.
142. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, Tidwell RS, Smith GL, Lei X, et al. Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1569-1579. doi: 10.1200/JCO.19.02503
143. Mesci A, Wong RK. Current and future strategies for radiation therapy in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022;125(7):1161-1175. doi: 10.1002/jso.26880
144. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6(245):245ra93
145. Borghini, A.; Vecoli, C.; Labate, L.; Panetta, D.; Andreassi, M.G.; Gizzi, L.A. FLASH UHDRs in radiotherapy: Preclinical and radiobiological evidence. *Int. J. Radiat. Biol.* 2022; 98:127–135.
146. Chow JCL, Ruda HE. Flash Radiotherapy: Innovative Cancer Treatment. *Encyclopedia.* 2023;3(3):808-823. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3030058>