

Pautado Digestivo

Parte 1. 10 de julio 2026

Dres. Camejo, Amarillo, Lyra, Strazzarino, Gentini, Buriani,
Alvarez, Fleitas, Sagario, Rodriguez.



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio. Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.



Presentación sujeta a normas de confidencialidad.

ÍNDICE:

10 de julio:

UEG/ESÓFAGO:

- DESTINY-Gastric 04 trial.
- KEYNOTE 590 (actualización).
- KEYNOTE 585.
- HERIZON-GEA-01

17 de julio:

CCR:

- ATOMIC trial
- CONVERT trial
- TRIPLETE Trial
- CAIRO5 actualización



Índice

24 de julio:

GIST:

- INVICTUS trial.

PÁNCREAS:

- CONKO 007 trial.
- Daraxorasib.



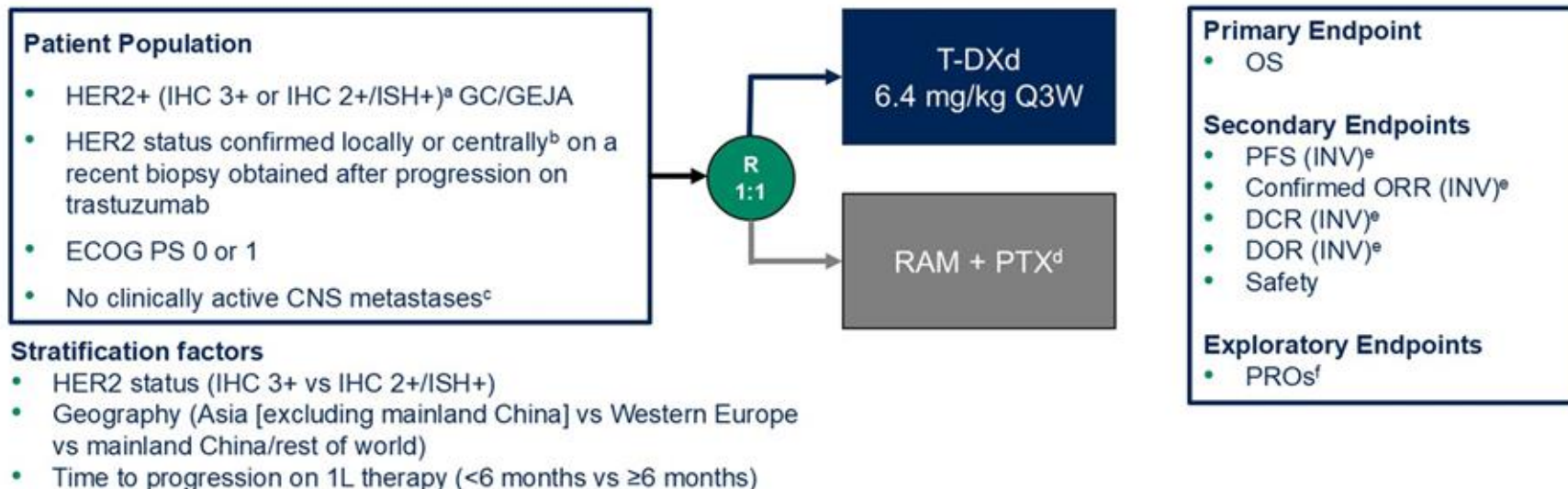
ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer

K. Shitara,¹ E. Van Cutsem,^{2,3} M. Gümüş,^{4,5} S. Lonardi,⁶ C. de la Fouchardière,⁷ C. Coutzac,⁷ J. Dekervel,^{2,3} D. Hochhauser,⁸ L. Shen,^{9,10} W. Mansoor,¹¹ B. Liu,¹² L. Fornaro,¹³ M.-H. Ryu,^{14,15} J. Lee,¹⁶ C. Faustino,¹⁷ J.-P. Metges,¹⁸ J. Tabernero,^{19,20} F. Franke,²¹ Y.Y. Janjigian,²² F. Souza,²³ L. Jukofsky,²³ Y. Zhao,²³ T. Kamio,²³ A. Zaanani,^{24,25} and F. Pietrantonio,²⁶ for the DESTINY-Gastric04 Trial Investigators*

Diseño del estudio:

DESTINY-Gastric04: A Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Trial (NCT04704934)



Características de la población:

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N = 246)	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 248)
Age		
Median (range) — yr†	63.2 (21.1–84.1)	64.3 (31.9–87.0)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	140 (56.9)	130 (52.4)
≥65 yr	106 (43.1)	118 (47.6)
Male sex — no. (%)	187 (76.0)	205 (82.7)
Race — no. (%)‡		
White	116 (47.2)	130 (52.4)
Black	0	2 (0.8)
Asian	101 (41.1)	97 (39.1)
Other	28 (11.4)	19 (7.7)
Multiple	1 (0.4)	0
Primary tumor location — no. (%)		
Stomach	153 (62.2)	149 (60.1)
Gastroesophageal junction	93 (37.8)	99 (39.9)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	97 (39.4)	88 (35.5)
1	148 (60.2)	158 (63.7)
2	1 (0.4)	1 (0.4)
Missing data	0	1 (0.4)

Geographic region, as a stratification factor — no. (%)¶

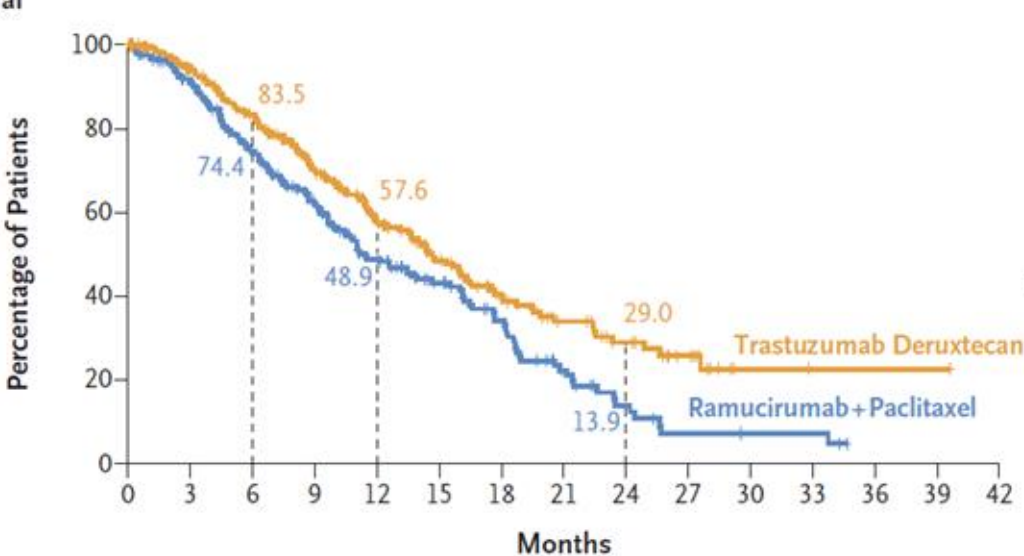
Asia, excluding mainland China	57 (23.2)	60 (24.2)
Western Europe	140 (56.9)	139 (56.0)
Mainland China or rest of world	49 (19.9)	49 (19.8)
Region — no. (%)		
Asia, including mainland China	97 (39.4)	95 (38.3)
Europe	123 (50.0)	140 (56.5)
Rest of world	26 (10.6)	13 (5.2)
HER2 status — no. (%)**		
IHC 2+ and ISH-positive	39 (15.9)	40 (16.1)
IHC 3+	207 (84.1)	208 (83.9)
Time to progression during first-line therapy — no. (%)		
<6 mo	61 (24.8)	61 (24.6)
≥6 mo	185 (75.2)	187 (75.4)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N = 246)	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 248)
No. of metastatic sites — no. (%)		
<2	73 (29.7)	75 (30.2)
≥2	173 (70.3)	173 (69.8)
Liver metastases — no. (%)	147 (59.8)	158 (63.7)
Brain metastases — no. (%)	16 (6.5)	18 (7.3)
Previous treatment with an immune checkpoint inhibitor — no. (%)	39 (15.9)	38 (15.3)

Resultados: Sobrevida global

A Overall Survival



	No. of Deaths	Median Overall Survival (95% CI) mo
Trastuzumab Deruxtecan	124	14.7 (12.1–16.6)
Ramucirumab+ Paclitaxel	142	11.4 (9.9–15.5)

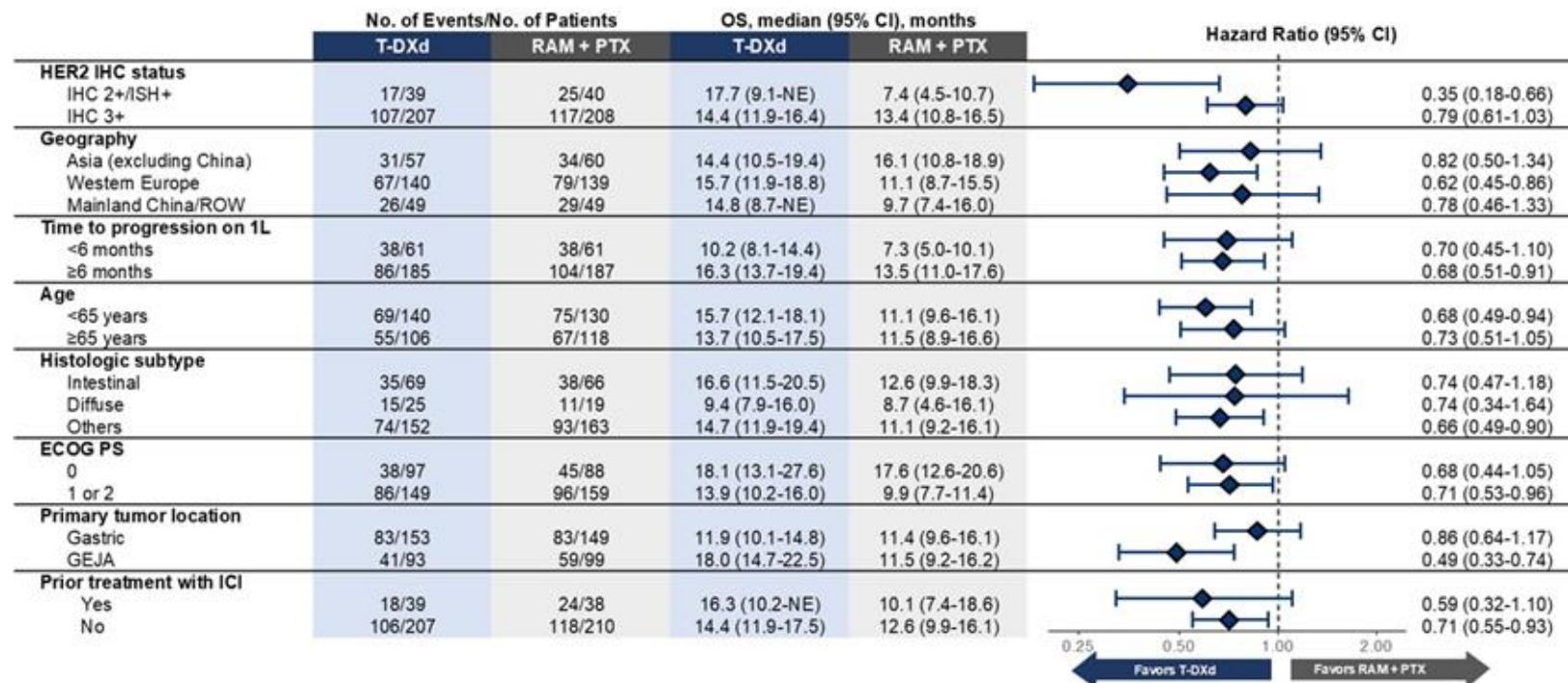
Hazard ratio for death, 0.70
(95% CI, 0.55–0.90)
P=0.004

No. at Risk

Trastuzumab deruxtecan	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
Ramucirumab+ paclitaxel	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

Mediana de seguimiento:
16.8 meses

Análisis de SG por subgrupos:

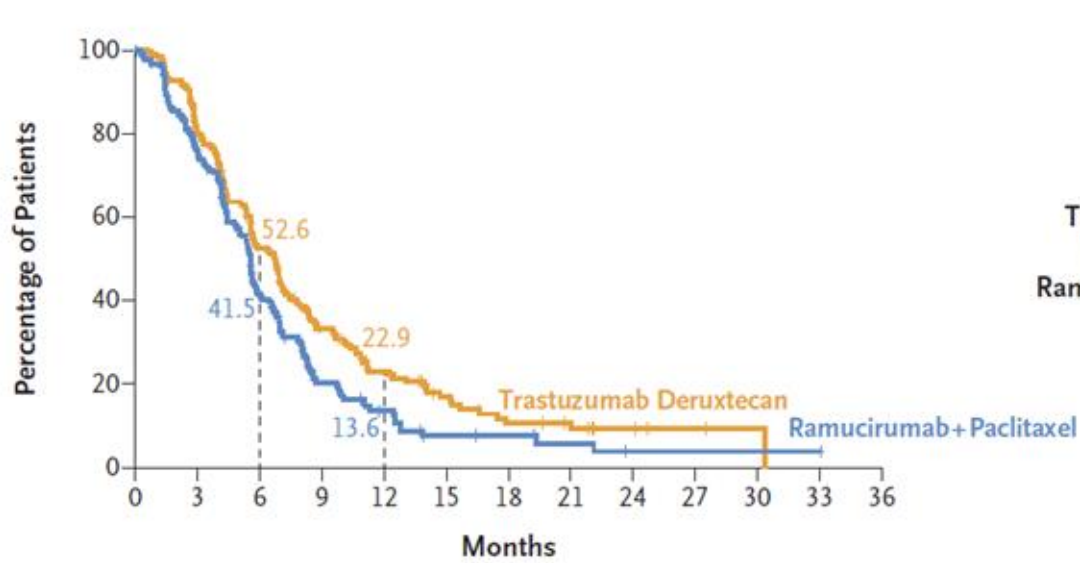


1L, first-line; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJA, gastroesophageal junction adenocarcinoma; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ICI, immune checkpoint inhibitor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; OS, overall survival; PTX, paclitaxel; RAM, ramucicamab; ROW, rest of world; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

© Copyright 2025.

Resultados: SLP

B Progression-free Survival

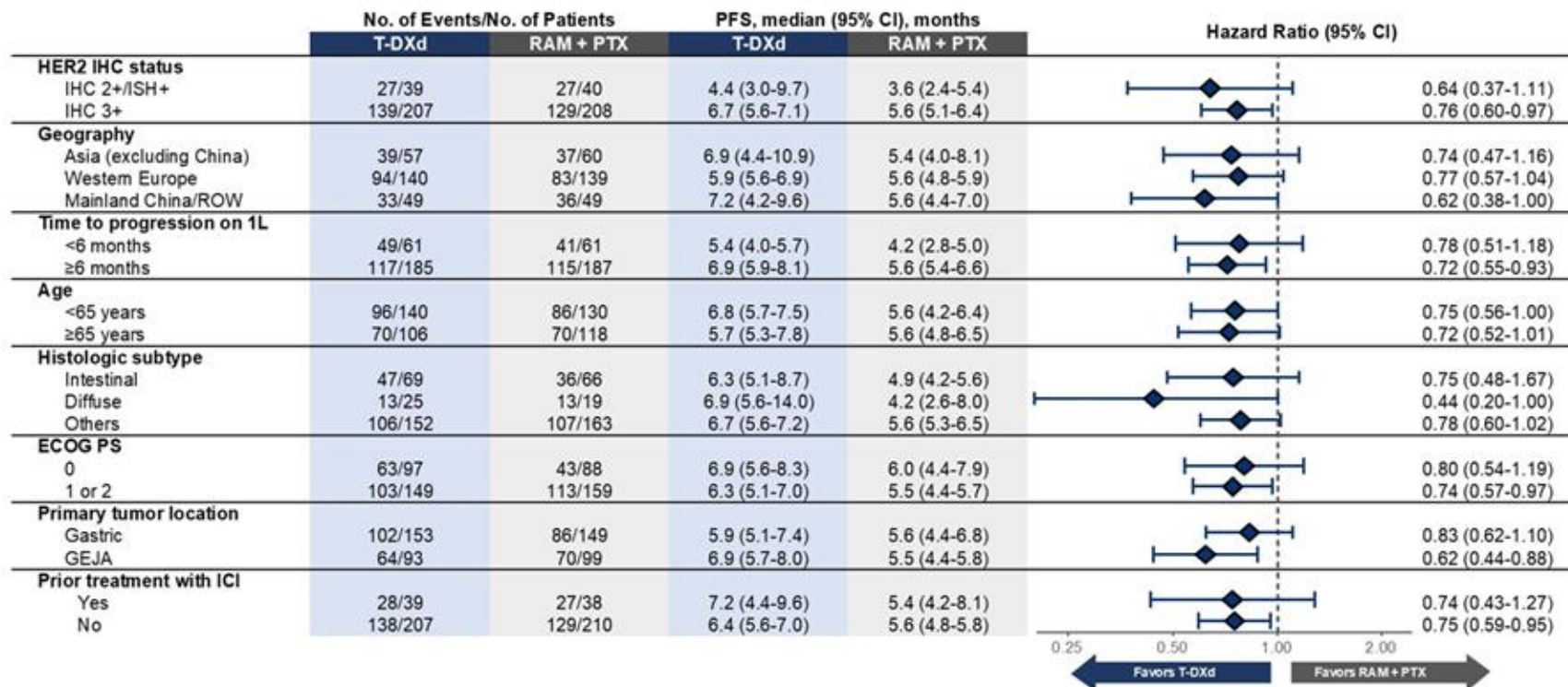


	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Trastuzumab Deruxtecan	166	6.7 (5.6–7.1)
Ramucirumab+ Paclitaxel	156	5.6 (4.9–5.8)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.74 (95% CI, 0.59–0.92)
P=0.007

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Trastuzumab deruxtecan	246	173	102	51	30	17	10	7	4	2	1	0	
Ramucirumab+ paclitaxel	248	144	68	25	14	6	5	3	1	1	1	1	0

Análisis de SLP por subgrupos



1L, first-line; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJA, gastroesophageal junction adenocarcinoma; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ICI, immune checkpoint inhibitor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; PFS, progression-free survival; PTX, paclitaxel; RAM, ramucirumab; ROW, rest of world; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.
© Copyright 2025.

Resultados: Duración de respuesta

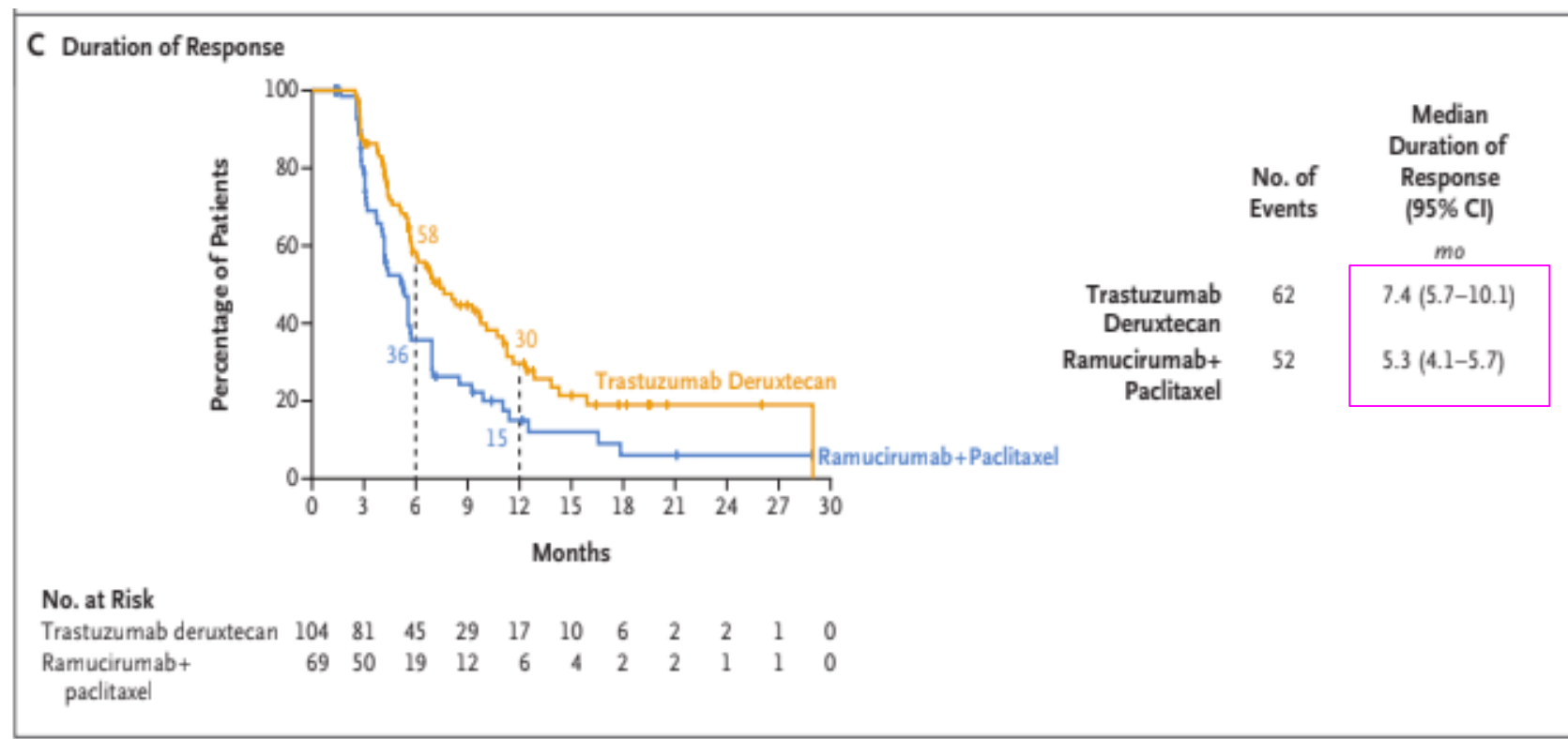


Table 2. Efficacy Summary.

End Point	Trastuzumab Deruxtecan (N = 246)	Ramucirumab + Paclitaxel (N = 248)	Treatment Effect (95% CI) ²	P Value [†]
Overall survival (95% CI) [‡]				
Median — mo	14.7 (12.1–16.6)	11.4 (9.9–15.5)	0.70 (0.55–0.90)	0.004
At 6 mo — %	83.5 (78.0–87.7)	74.4 (68.0–79.7)		
At 12 mo — %	57.6 (50.3–64.2)	48.9 (41.5–55.9)		
At 24 mo — %	29.0 (21.3–37.2)	13.9 (7.8–21.8)		
Progression-free survival (95% CI) [§]				
Median — mo	6.7 (5.6–7.1)	5.6 (4.9–5.8)	0.74 (0.59–0.92)	0.007
At 6 mo — %	52.6 (45.7–59.1)	41.5 (34.3–48.7)		
At 12 mo — %	22.9 (16.9–29.6)	13.6 (8.4–20.0)		
Response				
Confirmed objective response [¶]				
No. of patients with response/total no.	104/235	69/237		
Percent of patients with response (95% CI)	44.3 (37.8–50.9)	29.1 (23.4–35.3)	15.1 (6.1–24.2)	<0.001
Confirmed best overall response — no./total no. (%)				
Complete response	7/235 (3.0)	3/237 (1.3)		
Partial response	97/235 (41.3)	66/237 (27.8)		
Stable disease ^{**}	112/235 (47.7)	111/237 (46.8)		
Progressive disease	13/235 (5.5)	22/237 (9.3)		
Could not be evaluated	6/235 (2.6)	35/237 (14.8)		
Disease control [¶]				
No. of patients with disease control/total no.	216/235	180/237		
Percent of patients with disease control (95% CI)	91.9 (87.7–95.1)	75.9 (70.0–81.2)	16.0 (9.1–22.9)	
Duration of response (95% CI) ^{††}				
Median — mo	7.4 (5.7–10.1)	5.3 (4.1–5.7)		
At 6 mo — %	58 (47–68)	36 (24–48)		
At 12 mo — %	30 (19–41)	15 (7–26)		

Seguridad:

Table 3. Most Common Drug-Related Adverse Events.*

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N = 244)		Ramucirumab + Paclitaxel (N = 233)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any drug-related adverse event	227 (93.0)	122 (50.0)	213 (91.4)	126 (54.1)
Fatigue†	117 (48.0)	17 (7.0)	88 (37.8)	6 (2.6)
Neutropenia‡	117 (48.0)	70 (28.7)	114 (48.9)	83 (35.6)
Nausea	108 (44.3)	12 (4.9)	33 (14.2)	0
Anemia§	76 (31.1)	34 (13.9)	77 (33.0)	32 (13.7)
Decreased appetite	71 (29.1)	5 (2.0)	42 (18.0)	3 (1.3)
Leukopenia¶	65 (26.6)	18 (7.4)	52 (22.3)	29 (12.4)
Thrombocytopenia	65 (26.6)	21 (8.6)	32 (13.7)	7 (3.0)
Diarrhea	63 (25.8)	3 (1.2)	47 (20.2)	5 (2.1)
Alopecia	59 (24.2)	0	62 (26.6)	0
Aminotransferase level increased**	53 (21.7)	5 (2.0)	22 (9.4)	1 (0.4)
Vomiting	49 (20.1)	7 (2.9)	16 (6.9)	1 (0.4)
Interstitial lung disease or pneumonitis††	34 (13.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
Weight decreased	27 (11.1)	3 (1.2)	9 (3.9)	1 (0.4)
Constipation	26 (10.7)	0	12 (5.2)	0
Lymphopenia‡‡	25 (10.2)	5 (2.0)	13 (5.6)	3 (1.3)
Stomatitis§§	12 (4.9)	1 (0.4)	33 (14.2)	1 (0.4)
Neuropathy¶¶	6 (2.5)	0	68 (29.2)	8 (3.4)
Epistaxis	4 (1.6)	0	30 (12.9)	1 (0.4)
Hypertension	1 (0.4)	0	36 (15.5)	19 (8.2)

Tratamientos subsecuentes:

	T-DXd n = 246	RAM + PTX n = 248
Patients receiving any subsequent systemic anticancer treatment, ^a n (%)	126 (51.2)	118 (47.6)
Paclitaxel	63 (25.6)	8 (3.2)
Ramucirumab	43 (17.5)	8 (3.2)
Irinotecan	16 (6.5)	16 (6.5)
Nivolumab	14 (5.7)	14 (5.6)
Paclitaxel nanoparticle albumin-bound	13 (5.3)	0
Paclitaxel; ramucirumab	13 (5.3)	3 (1.2)
Trastuzumab	12 (4.9)	8 (3.2)
Calcium folinate; fluorouracil; irinotecan hydrochloride	11 (4.5)	12 (4.8)
Tipiracil hydrochloride; trifluridine	11 (4.5)	11 (4.4)
Fluorouracil	10 (4.1)	11 (4.4)
Oxaliplatin	10 (4.1)	1 (0.4)
Disitamab vedotin	5 (2.0)	12 (4.8)
Trastuzumab deruxtecan	3 (1.2)	52 (21.0)

Conclusiones de los autores:

En pacientes con cáncer gástrico metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2 positivo que progresaron durante un tratamiento basado en trastuzumab, trastuzumab deruxtecan mejoró la sobrevida global significativamente en comparación con ramucirumab más paclitaxel. El beneficio se acompañó de mejoras en sobrevida libre de progresión y respuesta. La enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis fue más frecuente con trastuzumab deruxtecan y debe vigilarse activamente.

Propuesta de redacción:

Segunda línea y posteriores

El estudio fase III, internacional, abierto, randomizado, DESTINY-Gastric04 (N Engl J Med 2025;393:336-48) comparó trastuzumab deruxtecan vs. ramucirumab más paclitaxel, en segunda línea, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 positivo (IHC3+ o IHC2+/ISH+) que progresaron a una primera línea basada en trastuzumab. A diferencia de los estudios fase II previos, este estudio exigió confirmar el estatus HER2 mediante rebiopsia posterior a la progresión con trastuzumab.

El objetivo primario del estudio fue la SVG. Los objetivos secundarios incluyeron SVLP, la TRO (definida como respuesta completa o parcial de al menos 4 semanas de duración), la tasa de control de enfermedad, la duración de la respuesta y la seguridad.

Se randomizaron 1:1 494 pacientes: 246 al brazo de trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg cada 3 semanas) y 248 al brazo de ramucirumab (8 mg/kg los días 1 y 15) más paclitaxel (80 mg/m² los días 1, 8 y 15, cada 28 días). Las características basales estuvieron balanceadas entre ambos brazos. La edad mediana fue de 63 años y aproximadamente el 45% de los pacientes eran mayores de 65 años. Alrededor del 60% tenían tumores gástricos y el resto correspondió a la UGE. Un 24% de los pacientes habían progresado a la primera línea de tratamiento en menos de 6 meses, 70.3% presentaban dos o más sitios metastásicos, con metástasis hepáticas aproximadamente en el 60% y metástasis cerebrales en el 7%. Un 15 % de los pacientes habían recibido previamente un inhibidor del punto de control inmunitario.

Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la SVG fue mayor con trastuzumab deruxtecan (14.7 vs. 11.4 meses; HR 0.70, IC95% 0.55-0.90; p=0.004). Se observó también beneficio en SVLP (6.7 vs. 5.6 meses; HR 0.74, IC95% 0.59-0.92; p=0.007) y en TRO (44.3% vs. 29.1%; p<0.001), con mayor tasa de control de enfermedad (91.9% vs. 75.9%) y mayor duración de respuesta (mediana 7.4 vs. 5.3 meses).

La incidencia de EA G ≥3 fue similar entre ambos brazos 50.0% vs. 54.1%. Con trastuzumab deruxtecan predominaron la neutropenia (28.7%) y la anemia (13.9%); con ramucirumab más paclitaxel, la neutropenia (35.6%), la anemia (13.7%) y la leucopenia (12.4%). La enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada al fármaco ocurrió en el 13.9% de los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecan (la mayoría G 1-2, con un solo G 3) frente al 1.3% de los tratados con ramucirumab más paclitaxel. La discontinuación por toxicidad fue similar entre ambos brazos (11.5% vs. 13.3%).

"Ante estos resultados, recomendamos el tratamiento con trastuzumab deruxtecan en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 positivo que progresan a una primera línea con QT más trastuzumab siempre que se confirme la sobreexpresión de HER2 tras la progresión y no exista contraindicación, como enfermedad pulmonar de base, dado el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis. Aproximadamente el 15% de los pacientes incluidos había recibido previamente un inhibidor del punto de control inmunitario, por lo que esta recomendación también aplica a quienes progresan a esquemas de primera línea que incorporan pembrolizumab (KEYNOTE-811)."

ORIGINAL ARTICLE

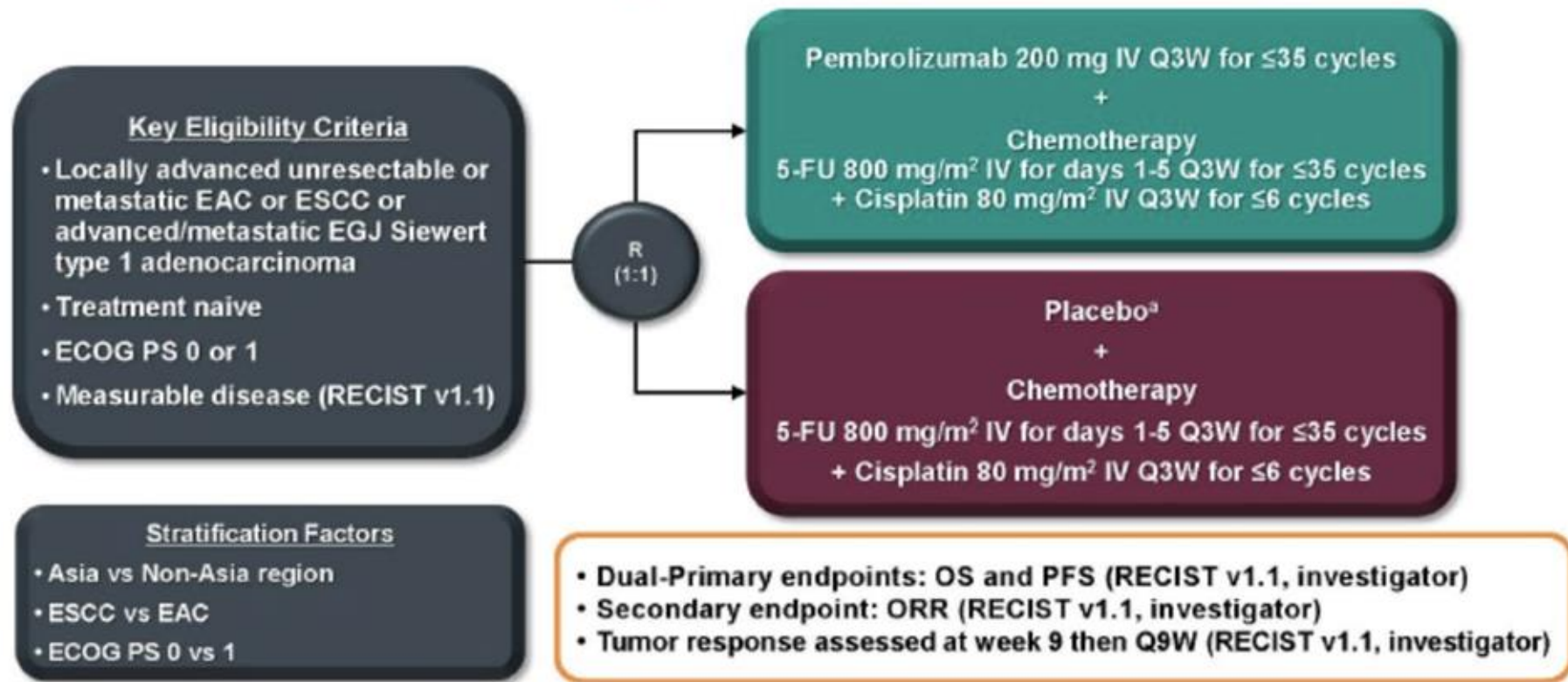
Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer: 5-year extended follow-up for the randomized phase III KEYNOTE-590 study

J.-P. Metges^{1*}, K. Kato², J.-M. Sun³, L. Shen⁴, P. C. Enzinger⁵, A. Adenis⁶, T. Doi⁷, T. Kojima⁷, Z. Li⁸, S.-B. Kim⁹, B. C. Cho¹⁰, W. Mansoor¹¹, S.-H. Li¹², P. Sunpaweravong¹³, M. Alsina^{14,15}, G. L. Buchsacher Jr¹⁶, H. Hara¹⁷, A. Tsuji¹⁸, J. Wu¹⁹, S. Shah¹⁹, P. Bhagia^{19†} & M. A. Shah²⁰

¹CHU Brest—Institut de Cancerologie et d'Hématologie ARPEGO Network, Brest, France; ²Department of Head and Neck, Esophageal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ³Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁴Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, China; ⁵Department of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA; ⁶Department of Medical Oncology, IRCM, Université Montpellier, ICM, Montpellier, France; ⁷Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; ⁸Department of Thoracic Surgery, Section of Esophageal Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China; ⁹Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ¹⁰Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ¹¹Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ¹²Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan; ¹³Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Prince of Songkla University Hospital, Songkhla, Thailand; ¹⁴Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona; ¹⁵Medical Oncology Department, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Spain; ¹⁶Department of Oncology, Kaiser Permanente Southern California, Los Angeles Medical Center, Los Angeles, USA; ¹⁷Department of Gastroenterology, Saitama Cancer Center, Saitama; ¹⁸Department of Medical Oncology, Kagawa University Hospital, Kagawa, Japan; ¹⁹Merck & Co., Inc., Rahway; ²⁰Gastrointestinal Oncology Program, Weill Cornell Medical College, New York, USA



KEYNOTE-590 Study Design (NCT03189719)



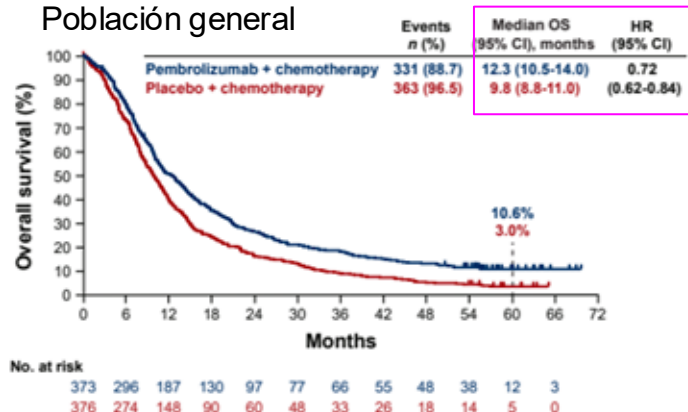
^aSaline IV Q3W for ≤35 cycles. All treatments were continued for the specified number of cycles or until disease progression, intolerable toxicity, withdrawal of consent, or physician decision. EAC: esophageal adenocarcinoma; EGJ: esophagogastric junction; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma.

Características de la población:

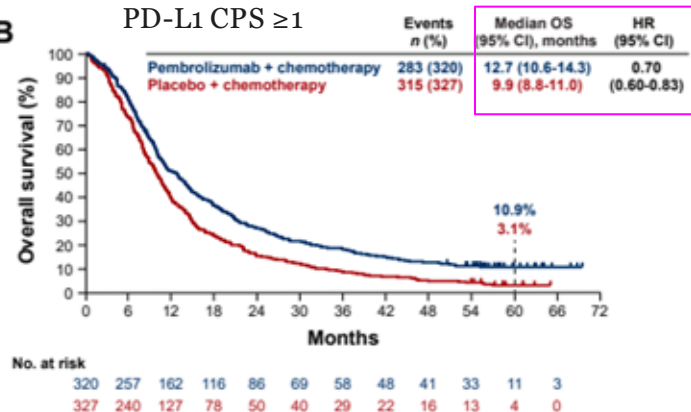
Table 1. Baseline characteristics		
	Pembrolizumab plus chemotherapy (<i>n</i> = 373)	Placebo plus chemotherapy (<i>n</i> = 376)
Age, median (range), years	64 (28-94)	62 (27-89)
Sex		
Male	306 (82.0)	319 (84.8)
Female	67 (18.0)	57 (15.2)
PD-L1 status		
CPS <10	175 (46.9)	172 (45.7)
CPS ≥10	186 (49.9)	197 (52.4)
Not evaluable	6 (1.6)	6 (1.6)
Missing	6 (1.6)	1 (0.3)
ECOG performance status		
0	149 (39.9)	150 (39.9)
1	223 (59.8)	225 (59.8)
2	1 (0.3)	1 (0.3)
Histology		
Adenocarcinoma	99 (26.5)	102 (27.1)
Squamous-cell carcinoma	274 (73.5)	274 (72.9)

Resultados SG: Mediana de seguimiento de 58.8 meses.

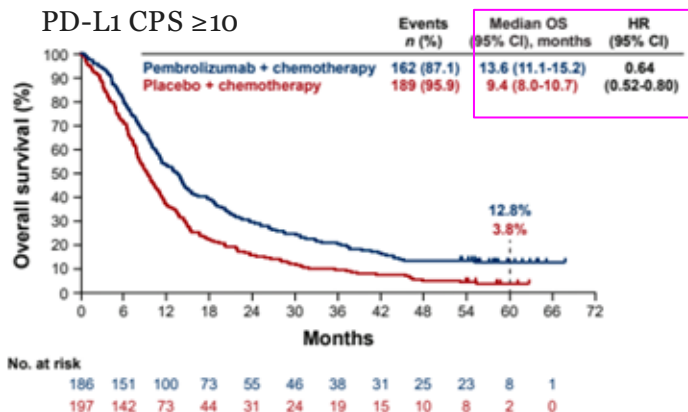
A Población general



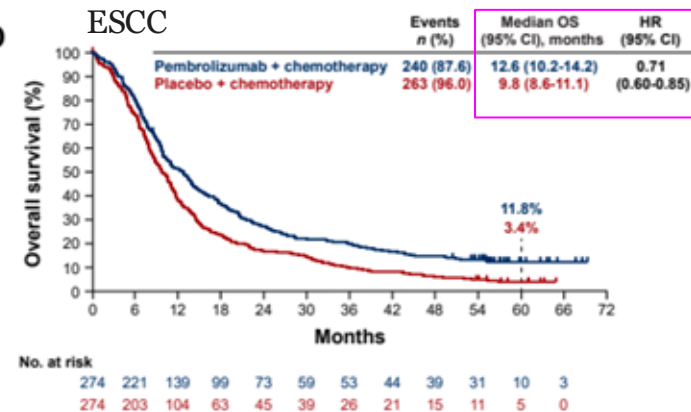
B PD-L1 CPS ≥ 1



C PD-L1 CPS ≥ 10



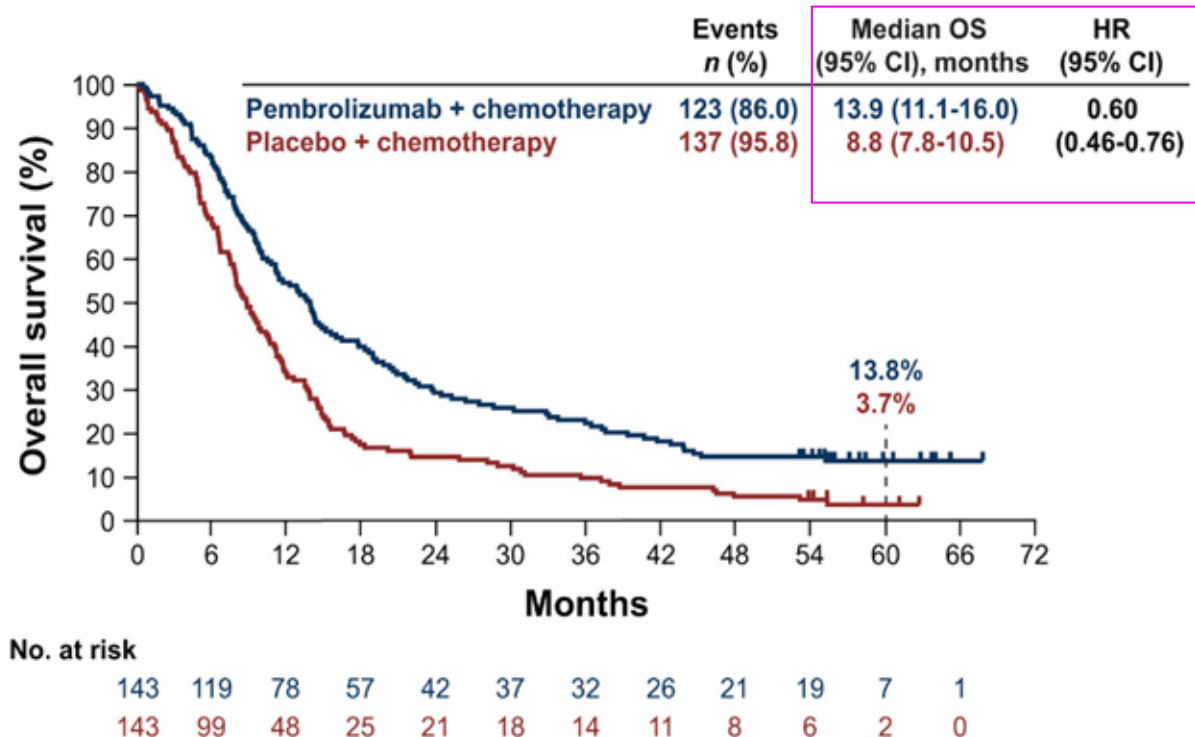
D ESCC



Resultados SG:

ESCC PD-L1 CPS ≥ 10 .

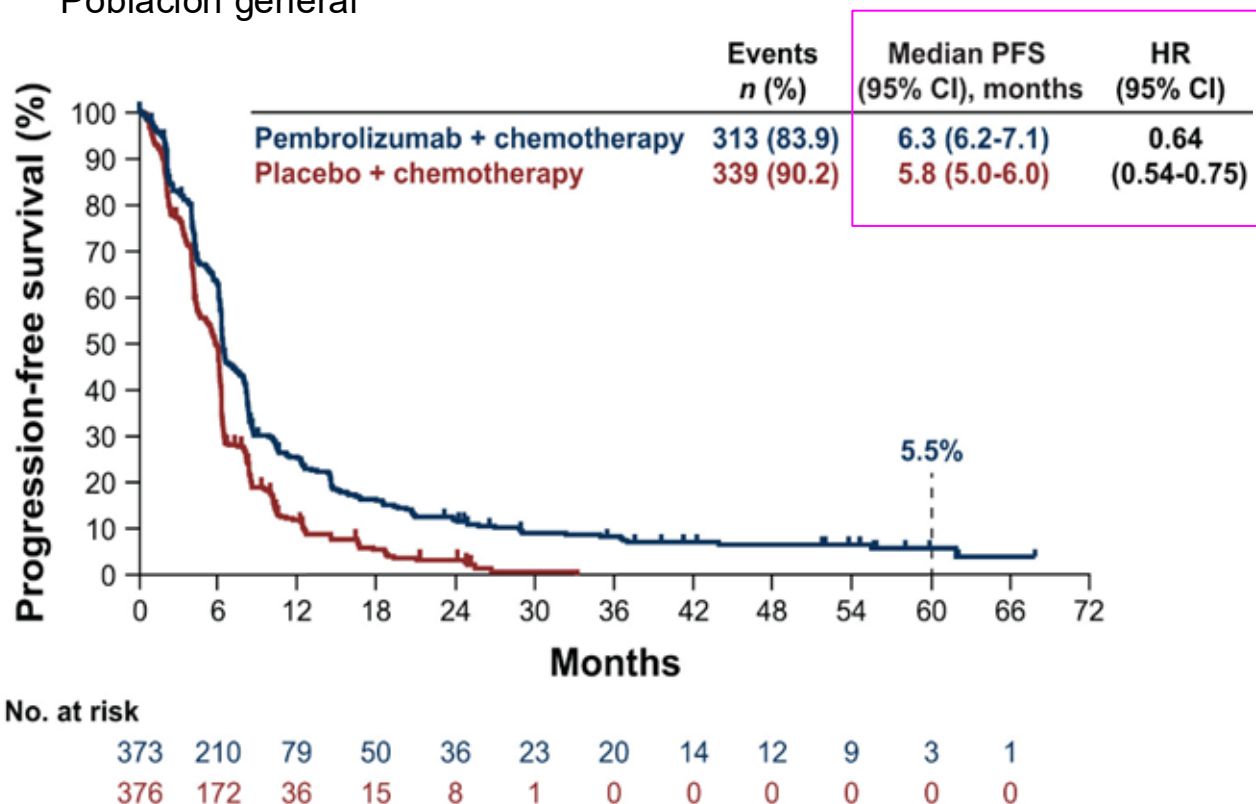
E



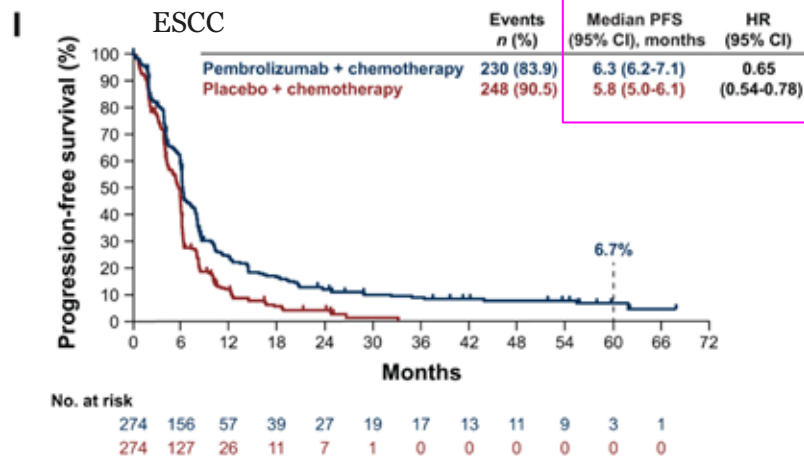
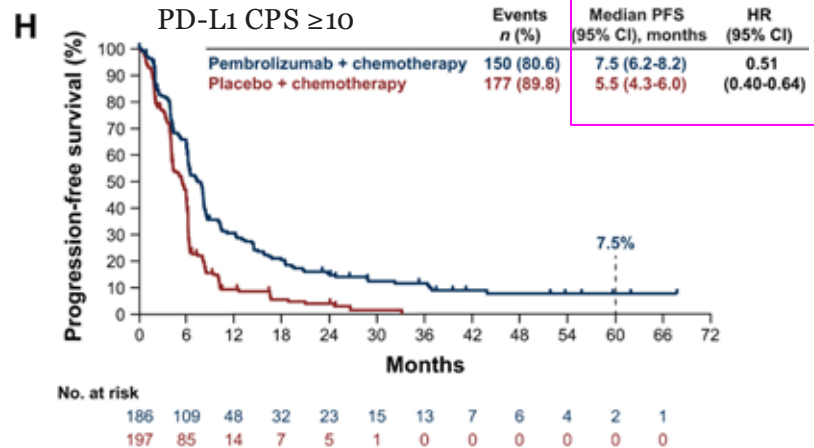
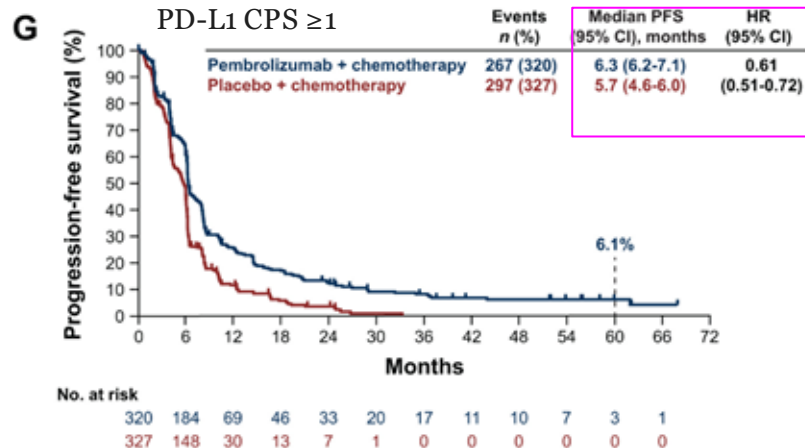
Resultados SLP:

Población general

F



Resultados SLP:



Seguridad:

Table 3. Adverse events for all treated participants^a

	Pembrolizumab plus chemotherapy (n = 370)		Placebo plus chemotherapy (n = 370)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Treatment-related AEs^b with incidence $\geq 5\%$ in one or more treatment groups				
Any	364 (98.4)	266 (71.9)	360 (97.3)	250 (67.6)
Nausea	233 (63.0)	26 (7.0)	220 (59.5)	24 (6.5)
Decreased appetite	146 (39.5)	13 (3.5)	119 (32.2)	16 (4.3)
Anemia	143 (38.6)	47 (12.7)	162 (43.8)	54 (14.6)
Decreased neutrophil count	136 (36.8)	84 (22.7)	109 (29.5)	62 (16.8)
Fatigue	135 (36.5)	23 (6.2)	106 (28.6)	20 (5.4)
Vomiting	111 (30.0)	23 (6.2)	99 (26.8)	18 (4.9)
Diarrhea	97 (26.2)	12 (3.2)	85 (23.0)	7 (1.9)
Neutropenia	97 (26.2)	53 (14.3)	88 (23.8)	60 (16.2)
Stomatitis	96 (25.9)	21 (5.7)	94 (25.4)	14 (3.8)
Decreased white blood cell count	90 (24.3)	32 (8.6)	69 (18.6)	18 (4.9)
Increased blood creatinine	67 (18.1)	5 (1.4)	70 (18.9)	1 (0.3)
Decreased platelet count	61 (16.5)	7 (1.9)	56 (15.1)	17 (4.6)
Mucosal inflammation	60 (16.2)	13 (3.5)	65 (17.6)	13 (3.5)
Alopecia	51 (13.8)	0	39 (10.5)	0
Constipation	51 (13.8)	0	64 (17.3)	0
Asthenia	45 (12.2)	12 (3.2)	35 (9.5)	4 (1.1)
Decreased weight	42 (11.4)	4 (1.1)	49 (13.2)	8 (2.2)
Malaise	41 (11.1)	2 (0.5)	38 (10.3)	3 (0.8)
Hiccups	40 (10.8)	0	33 (8.9)	0
Hypothyroidism	38 (10.3)	0	22 (5.9)	0
Dysgeusia	35 (9.5)	0	32 (8.6)	0

Hypokalemia	34 (9.2)	17 (4.6)	41 (11.1)	19 (5.1)
Peripheral sensory neuropathy	34 (9.2)	1 (0.3)	29 (7.8)	1 (0.3)
Tinnitus	33 (8.9)	2 (0.5)	25 (6.8)	0
Hyponatremia	32 (8.6)	20 (5.4)	40 (10.8)	20 (5.4)
Neuropathy peripheral	32 (8.6)	1 (0.3)	32 (8.6)	0
Rash	29 (7.8)	0	18 (4.9)	1 (0.3)
Leukopenia	25 (6.8)	6 (1.6)	28 (7.6)	11 (3.0)
Thrombocytopenia	25 (6.8)	5 (1.4)	33 (8.9)	10 (2.7)
Pruritus	23 (6.2)	1 (0.3)	8 (2.2)	0
Hypomagnesemia	21 (5.7)	2 (0.5)	14 (3.8)	3 (0.8)
Decreased lymphocyte count	21 (5.7)	8 (2.2)	20 (5.4)	5 (1.4)
Dehydration	20 (5.4)	8 (2.2)	16 (4.3)	8 (2.2)
Pneumonitis	21 (5.7)	7 (1.9)	0	0
Hyperthyroidism	19 (5.1)	0	2 (0.5)	0
Increased aspartate aminotransferase	18 (4.9)	3 (0.8)	19 (5.1)	2 (0.5)
Immune-mediated AEs and infusion reactions^c				
Any	101 (27.3)	26 (7.0)	58 (15.7)	8 (2.2)
Hypothyroidism	40 (10.8)	0	24 (6.5)	0
Pneumonitis	23 (6.2)	9 (2.5)	2 (0.5)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	21 (5.7)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
Colitis	8 (2.2)	4 (1.1)	6 (1.6)	3 (0.8)
Vasculitis	6 (1.6)	0	8 (2.2)	0
Infusion reactions	6 (1.6)	1 (0.3)	4 (1.1)	0
Adrenal insufficiency	5 (1.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
Hepatitis	5 (1.4)	5 (1.4)	0	0
Severe skin reactions	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)
Pancreatitis	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypophysitis	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
Gastritis	3 (0.8)	0	0	0
Thyroiditis	1 (0.3)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Table 3. Continued

	Pembrolizumab plus chemotherapy (n = 370)		Placebo plus chemotherapy (n = 370)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Nephritis	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Myositis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Conclusiones de los autores

El estudio KEYNOTE-590 demuestra que la incorporación de pembrolizumab a la quimioterapia en el tratamiento inicial del cáncer de esófago avanzado produce una mejoría duradera de la sobrevida global y de la sobrevida libre de progresión. A los 5 años, la sobrevida global fue 10,6% frente a 3,0%, sin nuevas señales de seguridad. Estos datos consolidan el régimen como una opción estándar para pacientes seleccionados.

Propuesta de redacción:

ENFERMEDAD IRRESECABLE, METASTÁSICA O RECURRENTE

En esta etapa de la enfermedad, se recomienda solicitar estudio de inestabilidad microsatelital, determinación de PD-L1 y estado de Her2 con el objetivo de orientar la terapia a ofrecer.

La recomendación internacional es el uso de dobletes con fluoropirimidinas y platinos como piedra angular en primera línea (FOLFOX o CapOx). Otra opción disponible es FOLFIRI. La evidencia es compartida con lo analizado en el área de quimioterapia para cáncer gástrico y de la UGE.

Quimioterapia más inmunoterapia en primera línea: ambas histologías

Keynote 590 (Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.) es un estudio, FIII, placebo-control, randomizado, que evalúa Pembrolizumab más quimioterapia en pacientes con cáncer de esófago o de la UGE metastásicos en primera línea, publicado en Lancet en el año 2021. Se randomizaron a recibir Pembrolizumab 200 mg i/v o placebo más 5 FU y cisplatino (6 ciclos) cada 3 semanas por hasta 35 ciclos. Los objetivos primarios fueron SG (cáncer de esófago escamoso con PDL1 CPS ≥ 10 ; cáncer de esófago escamoso; PDL1 CPS ≥ 10 y en todos los pacientes randomizados) y SVLP (cáncer de esófago escamoso; PDL1 CPS ≥ 10 ; y en todos los pacientes randomizados).

En el primer análisis interino (con una mediana de seguimiento de 22,6 meses), Pembrolizumab + QT fue superior a placebo + QT en SG para los pacientes con cáncer de esófago escamoso y PDL1 CPS ≥ 10 (mSG 13,9 vs 8,8 meses HR 0,57, IC 95% 0,43 - 0,75) $p < 0,0001$; en el subgrupo de esófago escamoso (mSG 12,6 vs 9,8 meses, HR 0,72, IC 95% 0,60 - 0,88) $p < 0,0001$; en el subgrupo de PDL1 CPS ≥ 10 (mSG 13,5 vs 9,4 meses, HR 0,62 IC 95% 0,49- 0,48) $p < 0,0001$ y en todos los pacientes randomizados (mSG 12, 4 vs 9,8 meses; HR 0, 73, IC 95% 0, 62–0,86). En cuanto a la SVLP, Pembrolizumab + QT también fue superior en el subgrupo de pacientes con cáncer de esófago escamoso con mSVLP de 6.3 vs 5.8 meses; HR 0.65, (IC 95% 0,54–0, 78; $p < 0.0001$); en el subgrupo de PDL1 ≥ 10 (7,5 vs 5, 5 meses, HR 0.51 0.41–0.65; $p < 0.0001$) y en todos los pacientes randomizados (6,3 vs 5,8 meses; HR 0,65, IC 95% 0,55–0, 76; $p < 0.0001$). En un análisis exploratorio, los pacientes con PDL1 < 10 no obtuvieron beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0.86, IC 95% 0.68 – 1.10).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento G3 o superior ocurrieron en 72% pacientes en el grupo de Pembrolizumab más quimioterapia vs 68 % en el grupo de placebo más quimioterapia. Hubo 9 muertes (2%) relacionadas al tratamiento en el grupo de Pembrolizumab + QT vs 5 (1%) en el grupo QT + placebo. Los pacientes con adenocarcinomas representaban un minoría de la población del estudio (27%) y en este subgrupo no mostró beneficio estadísticamente significativo (mSG 11.6 vs 9.9 meses, HR 0.74, 95% IC 0.54-1.02).

Se reportaron los resultados con un seguimiento a 5 años (ESMO Open 2025;10(12):105854) que confirman lo observado en el análisis interino: pembrolizumab más quimioterapia mantiene beneficio en SVG (mediana 12.3 vs. 9.8 meses; HR 0.72, IC95% 0.62-0.84) y en SVLP (mediana 6.3 vs. 5.8 meses; HR 0.64, IC95% 0.54-0.75), sin nuevas señales de seguridad.

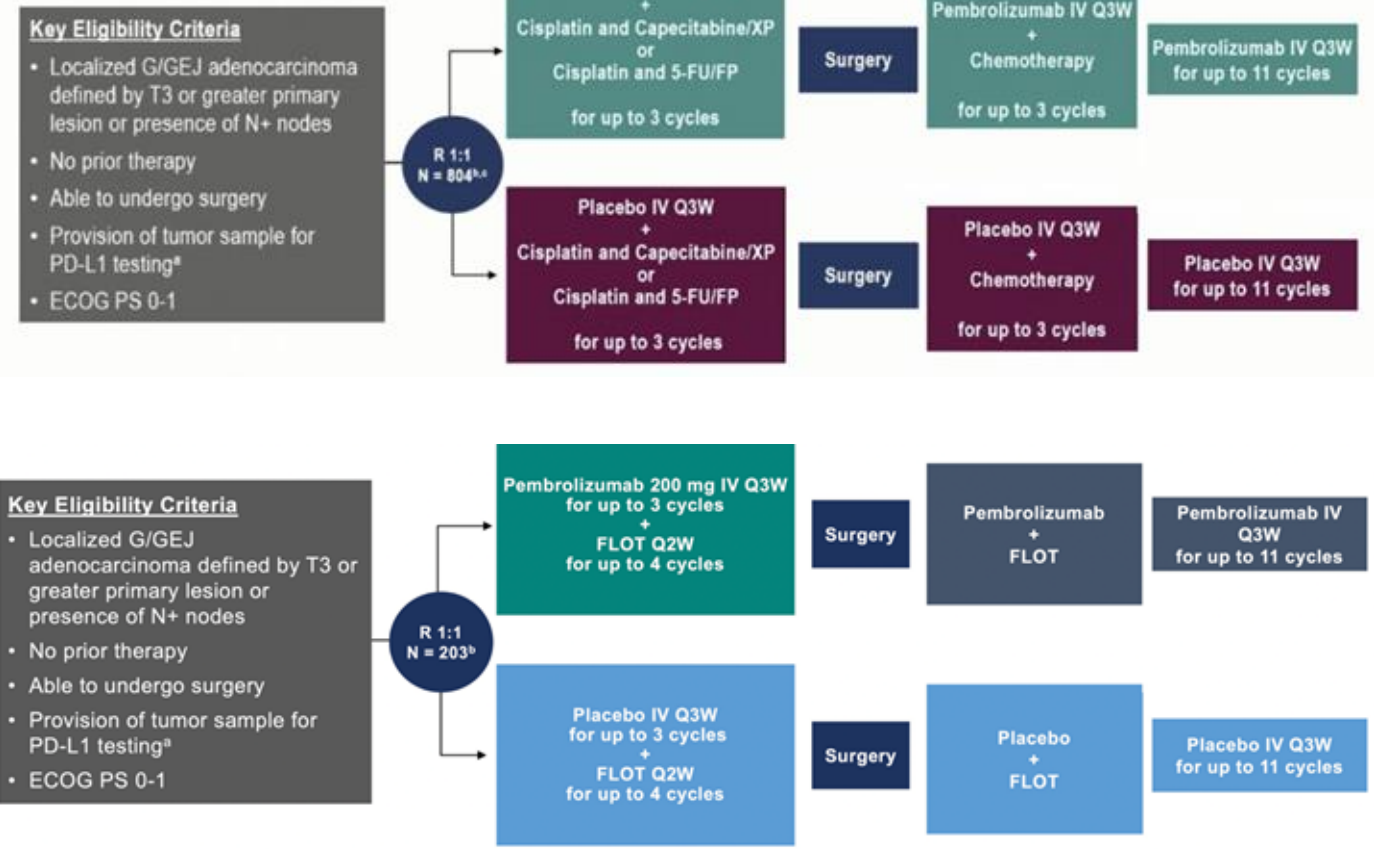
Por lo tanto, puede considerarse el tratamiento con Pembrolizumab + QT en primera línea en pacientes con CPS ≥ 10 , tanto en tumores escamosos de esófago o adenocarcinomas de esófago o de la UEG.

Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as Perioperative Therapy in Locally Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Final Analysis of the Randomized, Phase III KEYNOTE-585 Study

Kohei Shitara, MD¹ ; Sun Young Rha, MD^{2,3} ; Lucjan Wyrwicz, MD⁴ ; Takashi Oshima, MD⁵; Nina Karaseva, MD⁶; Mikhail Osipov, MD⁷; Hisateru Yasui, MD⁸ ; Hiroshi Yabusaki, MD⁹; Sergey Afanasyev, MD¹⁰ ; Young-Kyu Park, MD¹¹; Salah Eddin Al-Batran, MD^{12,13}; Takaki Yoshikawa, MD¹⁴ ; Patricio Yanez, MD¹⁵; Filippo Pietrantonio, MD¹⁶ ; Sara Lonardi, MD¹⁷ ; Xiao Fang, PhD¹⁸; Yanfen Guan, MS¹⁸ ; Adriana Valderrama, PhD¹⁸; Pierre Leconte, MD¹⁹; Pooja Bhagia, MD¹⁸; and Yung-Jue Bang, MD²⁰; on behalf of the KEYNOTE-585 Investigators

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00486>

Fase III, randomizado, doble ciego, 2 cohortes.



Primary endpoint:

- pathCR
- SVLP
- SVG
- Seguridad (explorado en cohorte con FLOT)

Secondary endpoints:

- Seguridad en cohorte principal

Exploratory:

- PROs

Stratification factors:

- Geographic region (Asia vs non-Asia)
- Tumor staging (II vs III vs IVa)
- Chemotherapy backbone (XP/FP vs FLOT)

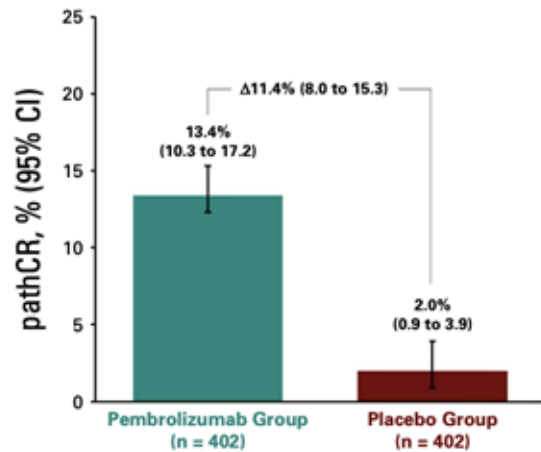
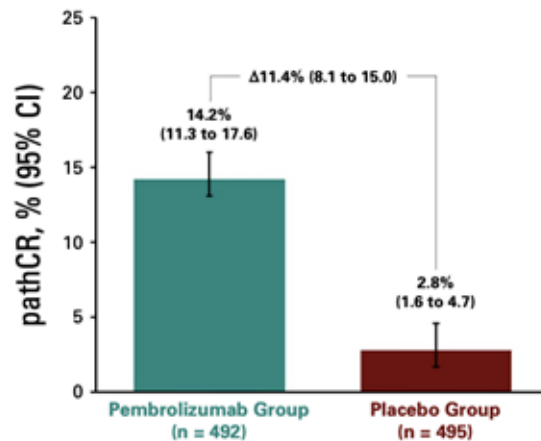
Características de la población:

TABLE 1. Baseline Characteristics of Participants in the Main Cohort

Characteristic	Pembrolizumab Group (n = 402)	Placebo Group (n = 402)
Age, years, median (range)	64 (22-90)	63 (26-84)
≥65 years, No. (%)	195 (49)	181 (45)
Male sex, No. (%)	288 (72)	287 (71)
Race, No. (%)		
Asian	194 (48)	193 (48)
Black or African American	3 (1)	5 (1)
Multiple	5 (1)	7 (2)
White	178 (44)	174 (43)
Missing	22 (5)	23 (6)
Geographic region, No. (%)		
Asia	190 (47)	191 (48)
United States	3 (1)	6 (1)
Western Europe	104 (26)	95 (24)
Rest of the world	105 (26)	110 (27)
ECOG performance status, No. (%)		
0	302 (75)	299 (74)
1	100 (25)	102 (25)
Missing	0	1 (<1)

Tumor location at diagnosis, No. (%)		
Gastroesophageal junction	86 (21)	79 (20)
Stomach	316 (79)	322 (80)
Missing	0	1 (<1)
Tumor stage, No. (%)		
II	82 (20)	80 (20)
III	302 (75)	306 (76)
IVa	18 (4)	15 (4)
Missing	0	1 (<1)
Histologic subtype, No. (%)		
Diffuse	165 (41)	183 (46)
Intestinal	192 (48)	174 (43)
Mixed	38 (9)	36 (9)
Unknown	7 (2)	7 (2)
Missing	0	2 (<1)
PD-L1 status, No. (%)		
CPS ≥1	293 (73)	307 (76)
CPS <1	72 (18)	69 (17)
Not evaluable	29 (7)	19 (5)
Missing	8 (2)	7 (2)
MSI-H status, No. (%)		
MSI-high	36 (9)	36 (9)
Non-MSI-high	306 (76)	299 (74)
Not evaluable	44 (11)	57 (14)
Missing	16 (4)	10 (2)

(continued in next column)

A**B**

La tasa de pCR fue significativamente mayor en el grupo pembrolizumab:

> 13.4% pembrolizumab

> 2.0% brazo control

Diferencia absoluta de 11.4% (IC95%: 8.0-15.3)

En cohorte con FLOT

> 14.2% pembrolizumab

> 2.8% brazo control

Mediana de seguimiento: 59.9 meses

FIG A2. pathCR at final analysis in the (A) main and (B) main plus FLOT cohorts. pathCR is defined as no invasive disease within an entirely submitted and evaluated gross lesion and histologically defined nodes. (A) pathCR in the main cohort on the basis of first 804 participants randomly assigned in the main intention-to-treat cohort at least 6 months before interim analysis 1 data cutoff date of June 01, 2021. (B) pathCR in the main plus FLOT cohort on the basis of first 987 participants randomly assigned in the main plus FLOT cohort at least 6 months before interim analysis 1 data cutoff date of June 01, 2021. FLOT, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; pathCR, pathologic complete response.

Análisis de subgrupos pathCR:

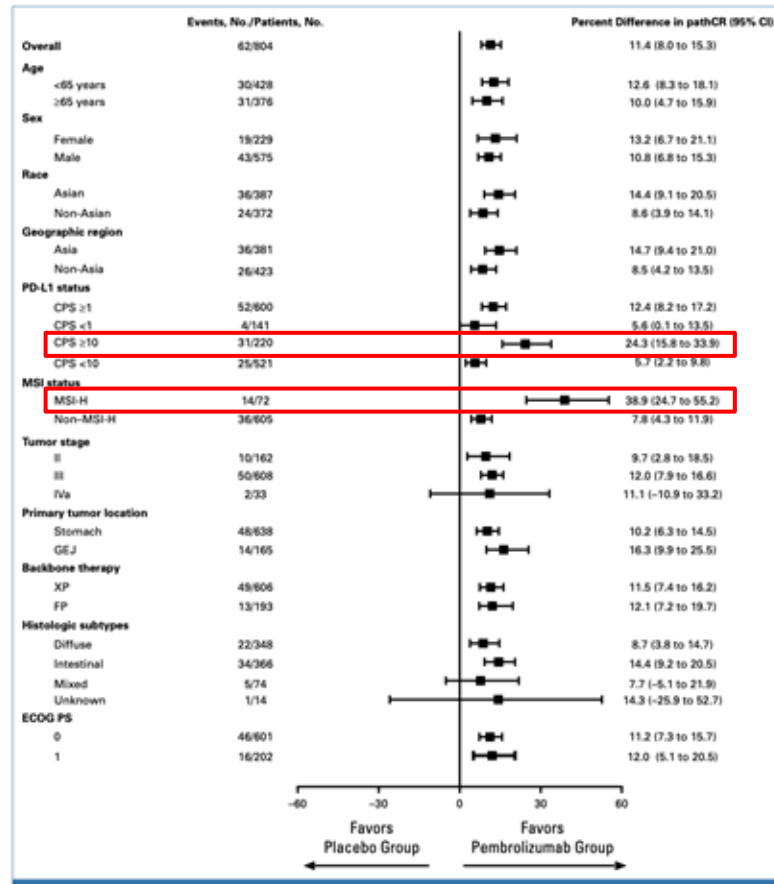
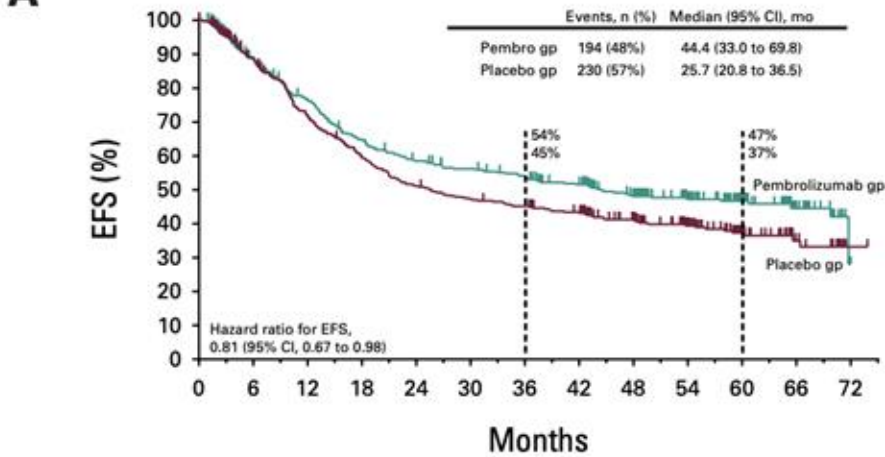


FIG A3. Forest plot of difference in pathCR in key patient subgroups. Forest plot analysis of pathCR in prespecified subgroups in the intention-to-treat population for the pembrolizumab group versus the placebo group. Patients were randomly assigned at least 6 months before first interim analysis (cutoff date, June 01, 2021). The unstratified Miettinen and Nurminen method was used to assess the magnitude of the treatment difference between arms. CPS, combined positive score; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FLOT, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; FP, cisplatin and fluorouracil; GEJ, gastroesophageal junction; MSI-H, microsatellite instability high; pathCR, pathologic complete response; XP, cisplatin and capecitabine.

SVLP:

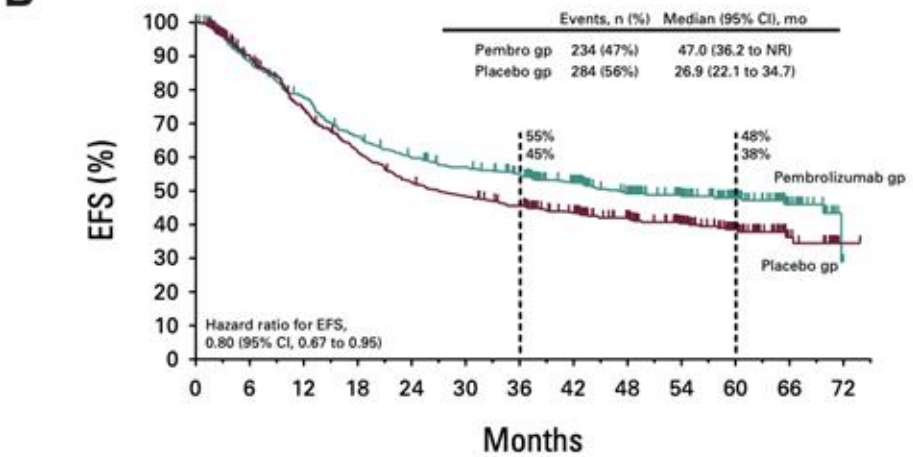
A



No. at Risk

Months	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Pembrolizumab gp	402	327	278	235	210	198	187	168	134	100	67	28	0
Placebo gp	402	334	268	220	189	174	165	150	123	92	51	21	0

B



No. at Risk

Months	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Pembrolizumab gp	502	411	355	302	270	252	234	190	148	114	78	30	0
Placebo gp	505	426	349	286	243	223	205	173	138	106	62	21	1

La mediana de SVLP fue de:

- > 44.4 meses en el grupo pembrolizumab
- > 25.7 meses en el grupo placebo (HR 0.81; IC 95%: 0.67-0.98)

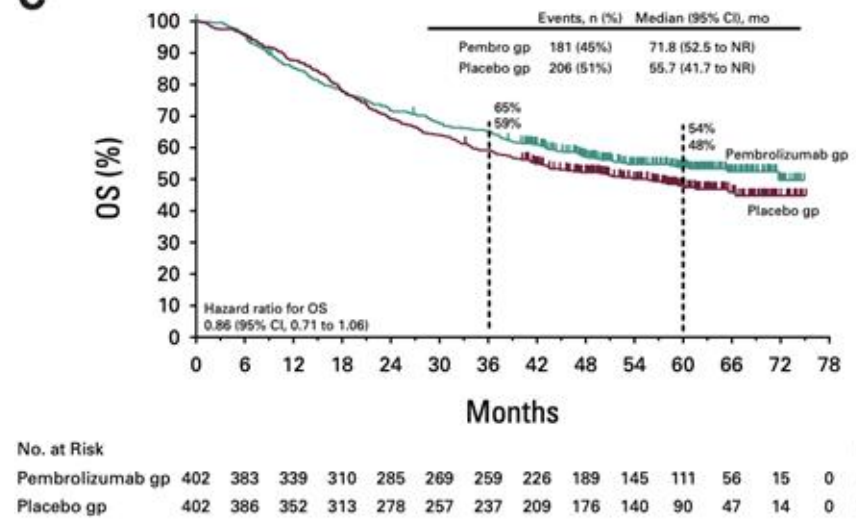
Mediana de seguimiento: 59.9 meses

Tasa a 5 años del 47% vs 37% respectivamente, en favor de pembrolizumab.

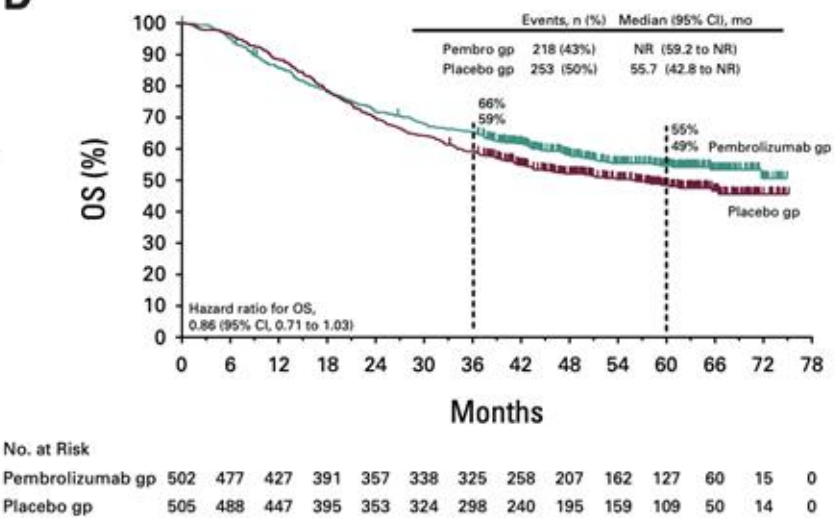
Si bien el valor de P obtenido fue de 0.0198, el umbral predefinido por la estrategia de multiplicidad del estudio era de 0.0178, por lo que no se consideró estadísticamente significativo.

######

SVG:
C



D



Con una mediana de seguimiento de 59.9 meses. La SVG fue de:

- > 71.8 meses en brazo de pembrolizumab
- > 55.7 meses en brazo control (HR 0.86; IC 95%: 0.71-1.06)

Tasas a 5 años del 54% y 48% respectivamente.

FIG 1. Kaplan-Meier estimates of EFS by investigator (A, B) and OS (C, D) in the main cohort and main plus FLOT cohorts at final analysis. Tick marks represent data censored at the time of last imaging assessment. Event-free survival was based on RECIST version 1.1 as assessed by investigator. EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival.

Análisis de subgrupos SVG:

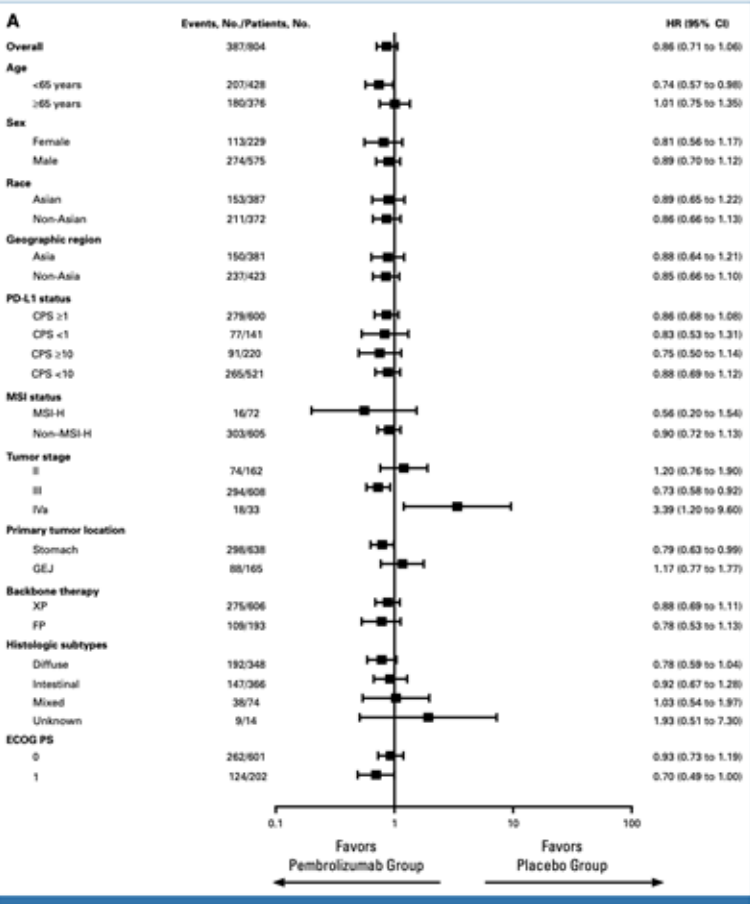
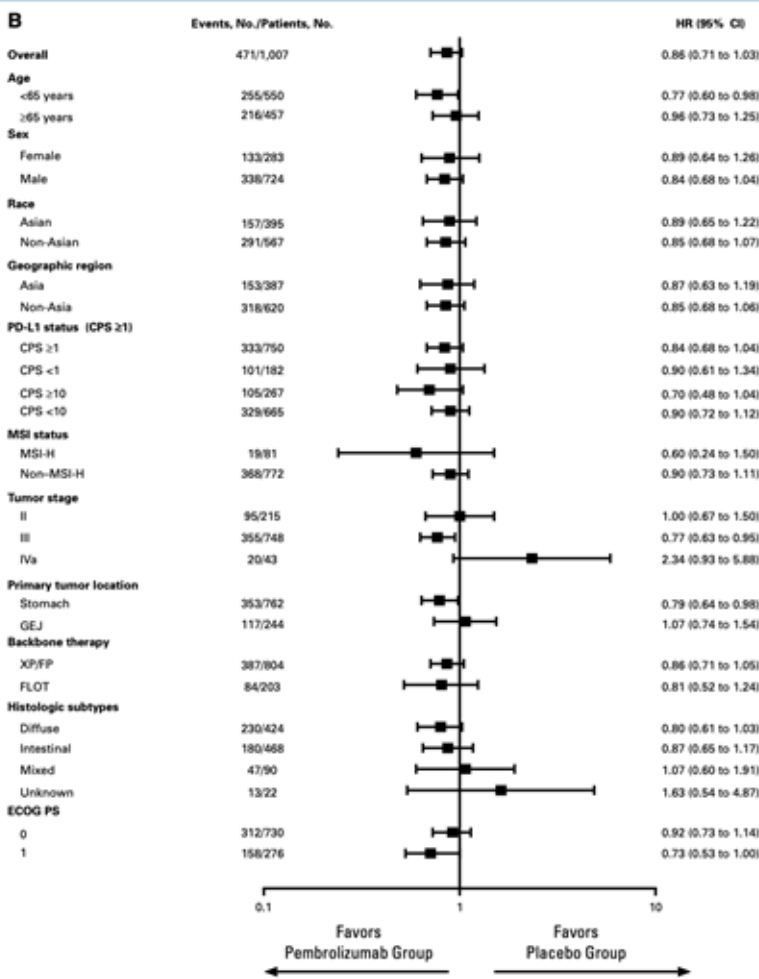


FIG 2. Forest plot of overall survival in the main (A) and main plus FLOT (B) cohorts at final analysis. The unstratified Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate was used to assess the magnitude of the treatment difference between arms. CPS, combined positive score; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FLOT, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; FP, cisplatin and fluorouracil; GEJ, gastroesophageal junction; HR, hazard ratio; MSI, microsatellite instability; MSI-H, microsatellite instability high; XP, cisplatin and capecitabine. (continued on following page)



SUBGRUPOS CON MAYOR BENEFICIO (SG y SVLP)

- **MSI-H:** HR SG 0.56, HR SVLP 0.56
- **CPS ≥10:** HR SG 0.75, HR SVLP 0.68
- **Edad <65 años:** HR SG 0.74
- **Tumor gástrico (vs GEJ):** HR SG 0.79
- **ECOG 1:** HR SG 0.70

Seguridad:

AE	Pembrolizumab Group (n = 399), No. (%)	Placebo Group (n = 400), No. (%)
Any grade	396 (99)	398 (99)
Grade 3 to 5	312 (78)	297 (74)
Surgery-related	91 (23)	79 (20)
Treatment-related ^a	379 (95)	385 (96)
Grade 3 to 5	259 (65)	252 (63)
Serious	102 (26)	97 (24)
Led to death	4 (1)	2 (<1)
Led to discontinuation of any drug	103 (26)	80 (20)
All adverse events of interest	114 (29)	39 (10)

Treatment-Related AE ≥10%	Any, No. (%)	Grade ≥3, No. (%)	Any, No. (%)	Grade ≥3, No. (%)
Nausea	218 (55)	24 (6)	234 (59)	22 (6)
Neutrophil count decreased	144 (36)	103 (26)	132 (33)	92 (23)
Decreased appetite	129 (32)	15 (4)	147 (37)	23 (6)
Diarrhea	113 (28)	15 (4)	104 (26)	16 (4)
Neutropenia	112 (28)	70 (18)	109 (27)	68 (17)
Anemia	101 (25)	18 (5)	108 (27)	30 (8)
Vomiting	87 (22)	14 (4)	94 (24)	17 (4)
Fatigue	82 (21)	16 (4)	83 (21)	4 (1)
White blood cell count decreased	69 (17)	22 (6)	53 (13)	13 (3)
Palmar plantar erythrodysesthesia syndrome	66 (16)	2 (<1)	55 (14)	2 (<1)
Stomatitis	65 (16)	4 (1)	51 (13)	9 (2)
Asthenia	63 (16)	6 (2)	61 (15)	10 (2)
Constipation	45 (11)	0	45 (11)	0
Platelet count decreased	44 (11)	5 (1)	57 (14)	9 (2)
Dysgeusia	43 (11)	0	38 (10)	0
Blood creatinine increased	38 (10)	1 (<1)	44 (11)	2 (<1)

AE of Interest and Infusion Reaction	Any, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)	Any, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)
Hypothyroidism	35 (9)	1 (<1)	10 (3)	0
Colitis	19 (5)	10 (3)	7 (2)	4 (1)
Pneumonitis	16 (4)	2 (<1)	3 (1)	0
Hyperthyroidism	15 (4)	0	5 (1)	0
Adrenal insufficiency	12 (3)	7 (2)	3 (1)	1 (<1)
Severe skin reactions	8 (2)	5 (1)	3 (1)	2 (<1)
Hepatitis	7 (2)	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Pancreatitis	7 (2)	5 (1)	6 (2)	3 (1)
Thyroiditis	6 (2)	1 (<1)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	3 (1)	3 (1)	0	0
Hypophysitis	3 (1)	1 (<1)	0	0
Gastritis	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	0
Infusion reactions	2 (<1)	0	3 (1)	0
Nephritis	2 (<1)	2 (<1)	0	0
Sarcoidosis	2 (<1)	0	0	0

(continued on following page)

AE of Interest and Infusion Reaction	Any, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)	Any, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)
Guillain-Barre syndrome	1 (<1)	1 (<1)	0	0
Uveitis	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Exocrine pancreatic insufficiency	1 (<1)	0	0	0
Vasculitis	0	0	1 (<1)	0

El agregado de pembrolizumab no deterioró la calidad de vida en ningún momento del tratamiento evaluado.

Conclusiones de autores:

En base a los resultados, el agregado de pembrolizumab perioperatorio a la quimioterapia demostró una mejora significativa en pathCR y una tendencia clínicamente relevante en SVLP y SVG en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado resecable, con mayor beneficio en MSI-H y CPS ≥ 10 . Sin embargo, no alcanzó significancia estadística formal en los endpoints.

Propuesta de redacción:

El estudio fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, KEYNOTE-585 (J Clin Oncol 2025;43:3152-3159), evaluó el agregado de pembrolizumab perioperatorio (neoadyuvante y adyuvante) a quimioterapia (cisplatino más capecitabine o cisplatino más 5-FU en la cohorte principal, con una cohorte adicional que incorporó FLOT) en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado, resecable, sin tratamiento previo. En el análisis final, con una mediana de seguimiento de 59.9 meses, la respuesta patológica completa se mantuvo significativamente mayor con pembrolizumab en la cohorte principal (13.4% vs. 2.0%) y en la cohorte con FLOT (14.2% vs. 2.8%). Hubo beneficio en sobrevida libre de eventos (HR 0.81, IC 95% 0.67-0.98; mediana 44.4 vs. 25.7 meses), pero la SVG final no alcanzó significancia estadística (HR 0.86, IC 95% 0.71-1.06; mediana 71.8 vs. 55.7 meses), sin diferencias relevantes en toxicidad grado ≥ 3 (65% vs. 63%) ni en calidad de vida. Por la estrategia de multiplicidad preespecificada, ni la sobrevida libre de eventos ni la sobrevida global quedaron formalmente validadas en este cohorte, dado que la sobrevida libre de eventos ya no había alcanzado significancia en el análisis intermedio previo.

A diferencia de MATTERHORN, que sí demostró beneficio significativo en sobrevida libre de eventos y, en su análisis final, en SVG con durvalumab más FLOT, KEYNOTE-585 no logró validar formalmente un beneficio en SVG con pembrolizumab perioperatorio. Por lo tanto, y a pesar de la mejoría consistente en respuesta patológica completa, no consideramos que estos resultados sean suficientes para recomendar el uso de pembrolizumab como inmunoterapia perioperatoria en este escenario.

ORIGINAL ARTICLE

Zanidatamab with and without Tislelizumab in HER2-Positive Gastroesophageal Cancer

K. Shitara,¹ E. Elimova,² T. Liu,³ J. Tabernero,^{4,7} K.-W. Lee,⁸ M. Schenker,^{9,10}
N.C. Tebbutt,¹¹ J. Ajani,¹² N. Salimin,¹³ G. Ku,¹⁴ J. Gwang Kim,¹⁵ I. Ales Diaz,¹⁶
J. Zhang,¹⁷ F. Pietrantonio,¹⁸ L.-Y. Bai,¹⁹ S. Le Sourd,²⁰ J. Zhao,²¹ C. Hierro,²² A. Kiberu,²³
F. Van Herpe,²⁴ Y. Bao,²⁵ H. Zhang,²⁶ L. Yang,²⁶ V. Li,²⁵ E.M. Gartner,²⁶ Y. Chen,²⁵
J. Grim,²⁶ S.Y. Rha,²⁷ and L. Shen,^{28,29} for the HERIZON-GEA-01 Investigators*

Contexto

- Aproximadamente un 20% de los pacientes portadores de adenocarcinomas gastroesofágicos son positivos para Her2.
- El tratamiento estándar para estos pacientes es la terapia de QT combinada con Trastuzumab, y en los últimos años se agregó el uso de Pembrolizumab en pacientes con PDL1 $\geq 1\%$, con mSG cercana a 20 meses.
- Zanidatamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que tiene actividad antitumoral en células con expresión Her2 + y Her2 low.
- Tislelizumab es un inhibidor de PD1.
- Estudios previos demostraron eficacia en el uso combinado de estas dos terapias dirigidas.

Diseño del estudio:



HERIZON-GEA-01 Study Design

Global phase 3 trial of zanidatamab + chemotherapy $\pm$ tislelizumab vs trastuzumab + chemotherapy in previously untreated patients with HER2+ mGEA

Key Eligibility Criteria

- Age ≥ 18 years
- Unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic GEA
- HER2 IHC 3+ or IHC 2+/ISH+ per central testing
- ECOG PS 0 or 1
- No prior treatment for locally advanced or metastatic disease
- No prior HER2-targeted agents or immunotherapy in any setting

Stratification Factors

- Geographic region
- HER2 status
- ECOG PS

R
1:1:1
N = 914

Arm A: Trastuzumab + chemotherapy^a

Arm B: Zanidatamab
1800 mg (<70 kg)/2400 mg (≥ 70 kg) IV Q3W
+ chemotherapy^a

Arm C: Zanidatamab
1800 mg (<70 kg)/2400 mg (≥ 70 kg) IV Q3W
+ tislelizumab^b + chemotherapy^a

Prophylaxis to prevent IRR and diarrhea was mandatory in the zanidatamab-containing arms

CT/MRI^c
Q6W

Dual Primary Endpoints

- PFS (per BICR)
- OS

Select Secondary Endpoints

- cORR (per BICR)
- Frequency and severity of AEs

ClinicalTrials.gov: NCT05152147

Treatment until disease progression/death/unacceptable toxicity
Chemotherapy could be discontinued after 6 cycles

Características de la población

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

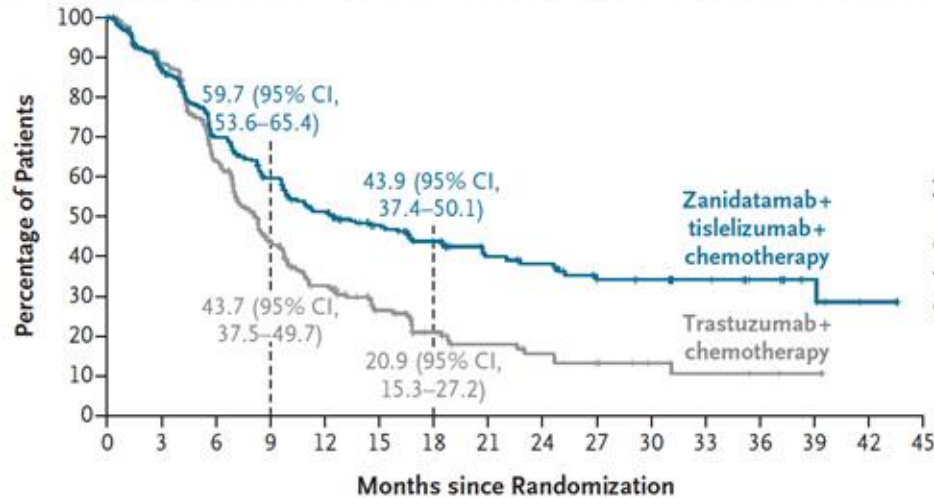
Characteristic	Zanidatamab + Tislelizumab + Chemotherapy (N = 302)	Zanidatamab + Chemotherapy (N = 304)	Trastuzumab + Chemotherapy (N = 308)
Age			
Median (range) — yr	63 (22–81)	62.5 (25–87)	64 (21–84)
Distribution — no. (%)			
<65 yr	163 (54.0)	174 (57.2)	162 (52.6)
≥65 yr	139 (46.0)	130 (42.8)	146 (47.4)
Sex — no. (%)			
Male	244 (80.8)	244 (80.3)	238 (77.3)
Female	58 (19.2)	60 (19.7)	70 (22.7)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	122 (40.4)	115 (37.8)	120 (39.0)
Asian	167 (55.3)	168 (55.3)	166 (53.9)
Black	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	3 (1.0)	5 (1.6)	9 (2.9)
Other or multiple	4 (1.3)	3 (1.0)	6 (1.9)
Not reported or unknown	5 (1.7)	10 (3.3)	6 (1.9)
Geographic region — no. (%)‡			
Asia	159 (52.6)	163 (53.6)	165 (53.6)
European Union or North America	95 (31.5)	91 (29.9)	93 (30.2)
Rest of the world	48 (15.9)	50 (16.4)	50 (16.2)
ECOG performance-status score — no. (%)§			
0	121 (40.1)	134 (44.1)	120 (39.0)
1	180 (59.6)	170 (55.9)	188 (61.0)
2	1 (0.3)	0	0
Primary tumor site — no. (%)			
Stomach	208 (68.9)	204 (67.1)	226 (73.4)
Esophagus	20 (6.6)	39 (12.8)	22 (7.1)
Gastroesophageal junction	74 (24.5)	61 (20.1)	60 (19.5)

Extent of disease — no. (%)			
Locally advanced unresectable	18 (6.0)	9 (3.0)	9 (2.9)
Metastatic	284 (94.0)	295 (97.0)	299 (97.1)
Previous gastrectomy — no. (%)	51 (16.9)	43 (14.1)	56 (18.2)
Measurable disease — no. (%)	280 (92.7)	280 (92.1)	283 (91.9)
HER2 status — no. (%)¶			
IHC 2+ and ISH-positive	51 (16.9)	51 (16.8)	52 (16.9)
IHC 3+	251 (83.1)	251 (82.6)	255 (82.8)
Other or missing data	0	2 (0.7)	1 (0.3)
PD-L1 status — no. (%)			
TAP score <1%	90 (29.8)	108 (35.5)	98 (31.8)
TAP score ≥1%	187 (61.9)	178 (58.6)	188 (61.0)
Missing data	25 (8.3)	18 (5.9)	22 (7.1)

Characteristic	Zanidatamab + Tislelizumab + Chemotherapy (N = 302)	Zanidatamab + Chemotherapy (N = 304)	Trastuzumab + Chemotherapy (N = 308)
Choice of chemotherapy backbone — no. (%)**			
Capecitabine plus oxaliplatin	273 (90.4)	276 (90.8)	282 (91.6)
Fluorouracil plus cisplatin	29 (9.6)	28 (9.2)	26 (8.4)

Resultados: Sobrevida libre de progresión

A Progression-free Survival with Zanidatamab+Tislelizumab+Chemotherapy vs. Trastuzumab+Chemotherapy



	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Zanidatamab+ Tislelizumab+ Chemotherapy	154	12.4 (9.8–18.5)
Trastuzumab+ Chemotherapy	196	8.1 (7.0–8.9)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.63 (95% CI, 0.51–0.78)
P<0.001

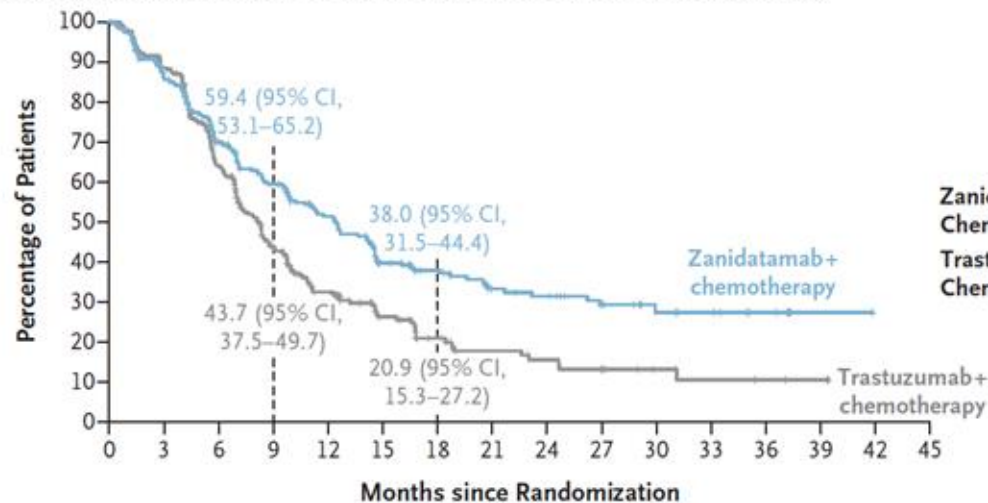
No. at Risk

Zanidatamab+tislelizumab+ chemotherapy	302	240	183	147	113	90	65	46	42	30	27	20	13	6	2	0
Trastuzumab+chemotherapy	308	247	168	97	63	37	23	16	13	10	6	4	3	2	0	0

Mediana de seguimiento: 25.9 meses

Resultados: Sobrevida libre de progresión

B Progression-free Survival with Zanidatamab+Chemotherapy vs. Trastuzumab+Chemotherapy



No. at Risk

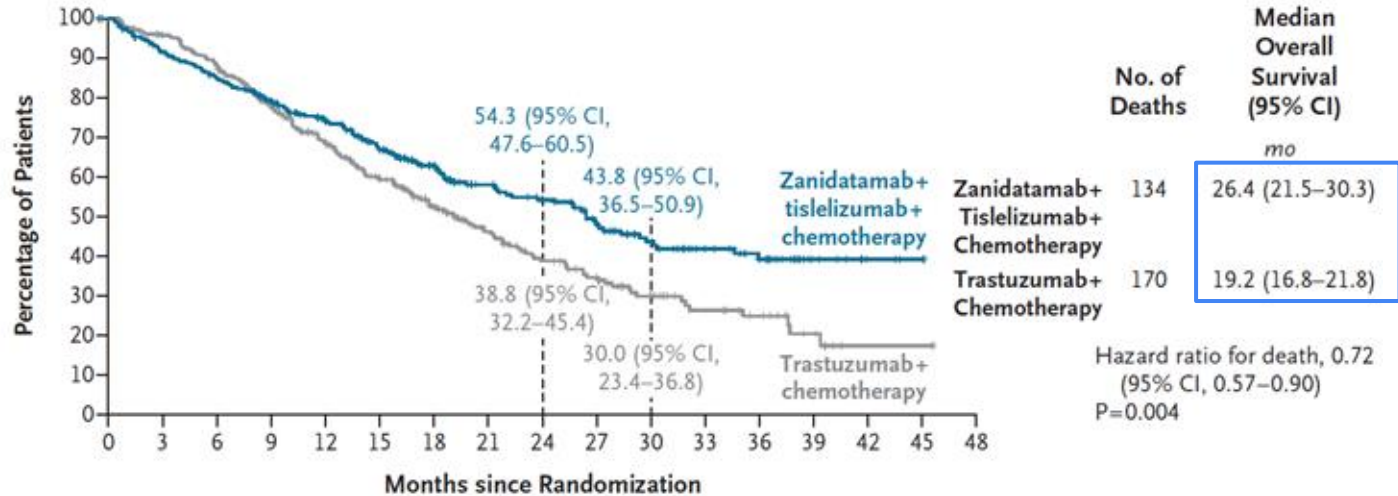
Zanidatamab+chemotherapy	304	231	175	137	105	70	53	37	34	26	14	12	8	1	0
Trastuzumab+chemotherapy	308	247	168	97	63	37	23	16	13	10	6	4	3	2	0

	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Zanidatamab+ Chemotherapy	160	12.4 (9.8–14.5)
Trastuzumab+ Chemotherapy	196	8.1 (7.0–8.9)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.65 (95% CI, 0.52–0.81)
P<0.001

Resultados: Sobrevida global

A Overall Survival with Zanidatamab+Tislelizumab+Chemotherapy vs. Trastuzumab+Chemotherapy

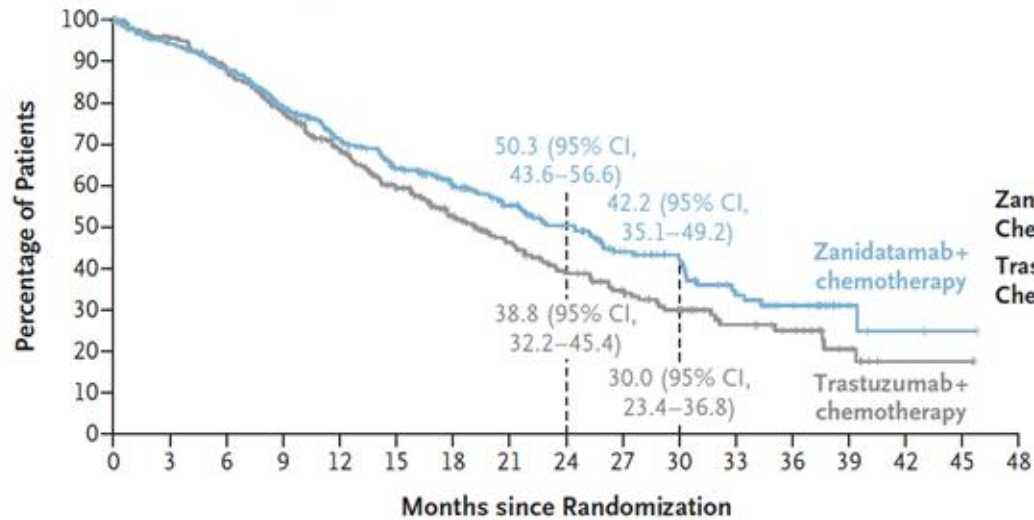


No. at Risk

Zanidatamab+tislelizumab+ chemotherapy	302	267	246	222	190	157	125	96	82	64	49	36	27	10	4	2	0
Trastuzumab+chemotherapy	308	284	261	219	178	140	106	77	61	50	33	22	17	8	2	2	0

Resultados: Sobrevida global

B Overall Survival with Zanidatamab+Chemotherapy vs. Trastuzumab+Chemotherapy

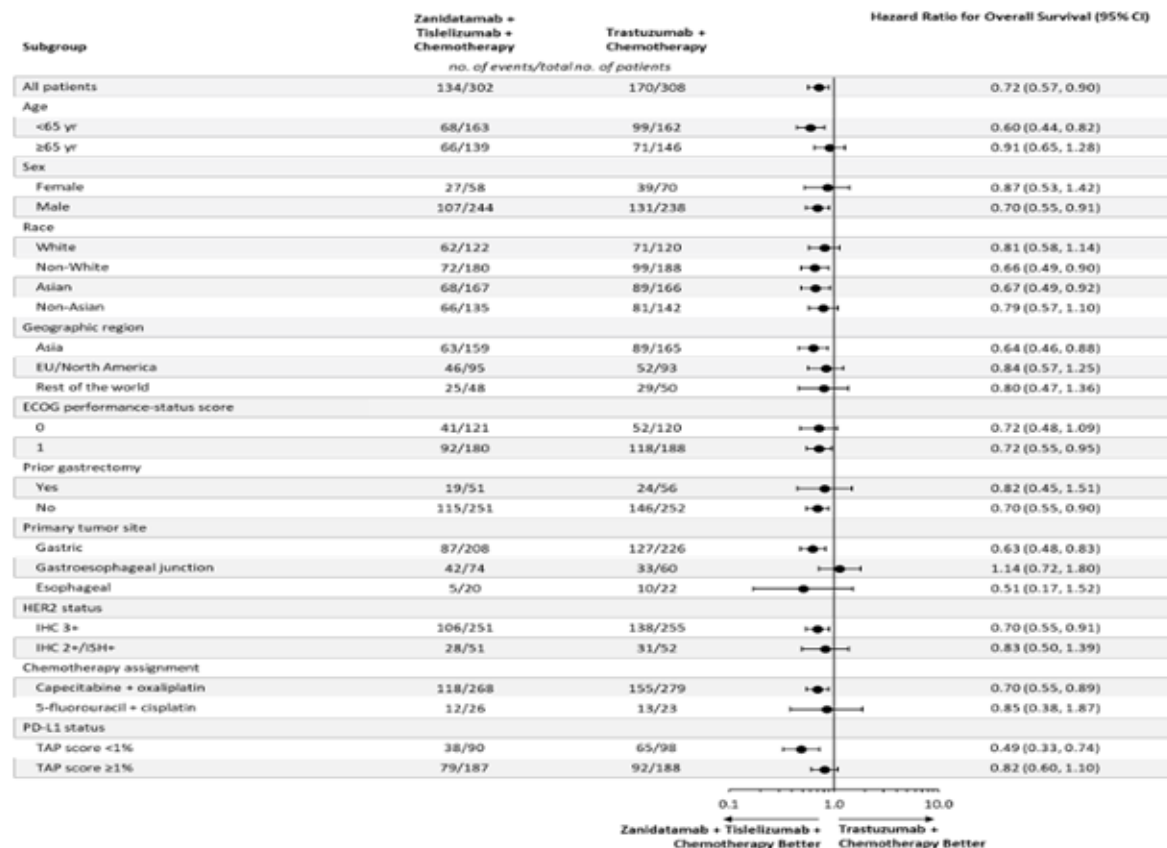


	No. of Deaths	Median Overall Survival (95% CI) mo
Zanidatamab+ Chemotherapy	148	24.4 (20.4–30.0)
Trastuzumab+ Chemotherapy	170	19.2 (16.8–21.8)

Hazard ratio for death, 0.80 (95% CI, 0.64–1.01)
P=0.06

No. at Risk																	
Zanidatamab+chemotherapy	304	277	257	222	187	156	121	98	78	56	41	28	21	6	3	1	0
Trastuzumab+chemotherapy	308	284	261	219	178	140	106	77	61	50	33	22	17	8	2	2	0

Figure S6. Subgroup Analysis of Overall Survival Based on Prespecified Factors among Patients Who Received Zanidatamab and Tislelizumab plus Chemotherapy or Trastuzumab plus Chemotherapy.



Resultados: Tasa de respuesta

Table S6. Efficacy Summary by Blinded Independent Central Review.

	Zanidatamab + Tislelizumab + Chemotherapy (N = 280)	Zanidatamab + Chemotherapy (N = 280)	Trastuzumab + Chemotherapy (N = 283)
Confirmed objective response*			
No. of patients with a response	198	195	186
Percent of patients with a response (95% CI)†	70.7 (65.0–76.0)	69.6 (63.9–75.0)	65.7 (59.9–71.2)
Confirmed best overall response — no. (%)			
Complete response	55 (19.6)	48 (17.1)	31 (11.0)
Partial response	143 (51.1)	147 (52.5)	155 (54.8)
Stable disease	47 (16.8)	44 (15.7)	64 (22.6)
Progressive disease	12 (4.3)	14 (5.0)	13 (4.6)
Not evaluable	23 (8.2)	27 (9.6)	20 (7.1)
Duration of confirmed response (95% CI)†‡			
Median — months	20.7 (12.6–37.7)	14.3 (11.5–21.9)	8.3 (6.7–9.8)
At 6 months — %	74.7 (67.9–80.3)	78.9 (72.2–84.2)	61.4 (53.6–68.2)
At 12 months — %	59.0 (51.5–65.8)	56.5 (48.4–63.8)	35.5 (27.7–43.4)

Table S4. Subsequent Therapies.

Event	Zanidatamab + Tislelizumab + Chemotherapy (N = 302)	Zanidatamab + Chemotherapy (N = 304)	Trastuzumab + Chemotherapy (N = 308)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any subsequent therapy	101 (33.4)	133 (43.8)	174 (56.5)
Chemotherapy	89 (29.5)	111 (36.5)	141 (45.8)
Immune checkpoint inhibitor therapy	7 (2.3)	26 (8.6)	45 (14.6)
Sintilimab	2 (0.7)	7 (2.3)	15 (4.9)
Nivolumab	0	9 (3.0)	9 (2.9)
Pembrolizumab	2 (0.7)	6 (2.0)	7 (2.3)
Tislelizumab	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (2.6)
HER2-targeted therapy	39 (12.9)	70 (23.0)	90 (29.2)
Trastuzumab	25 (8.3)	44 (14.5)	34 (11.0)
HER2 antibody-drug conjugate or other novel HER2-targeted therapies*	17 (5.6)	34 (11.2)	66 (21.4)
Other	46 (15.2)	54 (17.8)	69 (22.4)

* Includes disitamab vedotin, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine, and investigational compounds. HER2 denotes human epidermal growth factor receptor 2.

Seguridad

Table 2. Adverse Events.^a

Event	Zanidatamab + Tislelizumab + Chemotherapy (N = 294) [†]	Zanidatamab + Chemotherapy (N = 305) [‡]	Trastuzumab + Chemotherapy (N = 302)
	number of patients with event (percent)		
Adverse event of any grade	293 (99.7)	301 (98.7)	297 (98.3)
Grade 3 or 4 event	217 (73.8)	200 (65.6)	203 (67.2)
Grade 5 event	28 (9.5)	25 (8.2)	22 (7.3)
Serious adverse event	172 (58.5)	150 (49.2)	128 (42.4)
Adverse event leading to discontinuation of any drug	134 (45.6)	113 (37.0)	92 (30.5)
Discontinuation of zanidatamab or trastuzumab	39 (13.3)	32 (10.5)	17 (5.6)
Discontinuation of tislelizumab	50 (17.0)	1 (0.3) [‡]	—
Adverse event leading to dose reduction	182 (61.9)	179 (58.7)	178 (58.9)
Adverse event leading to dose interruption	71 (24.1)	72 (23.6)	32 (10.6)
Adverse events of any grade occurring in ≥20% of the patients in any group	244 (83.0)	241 (79.0)	161 (53.3)
Diarrhea	164 (55.8)	166 (54.4)	144 (47.7)
Nausea	139 (47.3)	135 (44.3)	147 (48.7)
Anemia	135 (45.9)	123 (40.3)	109 (36.1)
Decreased appetite	126 (42.9)	133 (43.6)	100 (33.1)
Vomiting	114 (38.8)	100 (32.8)	65 (21.5)
Hypokalemia	104 (35.4)	109 (35.7)	65 (21.5)
Weight decreased	79 (26.9)	71 (23.3)	93 (30.8)
Neutrophil count decreased	78 (26.5)	98 (32.1)	98 (32.5)
Peripheral sensory neuropathy	74 (25.2)	77 (25.2)	40 (13.2)
Platelet count decreased	68 (23.1)	63 (20.7)	94 (31.1)
Aspartate aminotransferase increased	63 (21.4)	61 (20.0)	64 (21.2)
Hypoalbuminemia	60 (20.4)	56 (18.4)	45 (14.9)
Fatigue	60 (20.4)	50 (16.4)	62 (20.5)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	54 (18.4)	51 (16.7)	64 (21.2)

Table 2. (Continued.)

Event	Zanidatamab + Tislelizumab + Chemotherapy (N = 294) [†]	Zanidatamab + Chemotherapy (N = 305) [‡]	Trastuzumab + Chemotherapy (N = 302)
	number of patients with event (percent)		
Adverse events of grade ≥3 occurring in ≥5% of the patients in any group	73 (24.8)	61 (20.0)	39 (12.9)
Diarrhea	65 (22.1)	57 (18.7)	33 (10.9)
Hypokalemia	46 (15.6)	46 (15.1)	57 (18.9)
Anemia	32 (10.9)	24 (7.9)	36 (11.9)
Neutrophil count decreased	23 (7.8)	20 (6.6)	17 (5.6)
Decreased appetite	23 (7.8)	13 (4.3)	9 (3.0)
Nausea	21 (7.1)	19 (6.2)	9 (3.0)
Weight decreased	16 (5.4)	11 (3.6)	11 (3.6)
Vomiting	15 (5.1)	13 (4.3)	32 (10.6)
Platelet count decreased	14 (4.8)	14 (4.6)	17 (5.6)

Left ventricular dysfunction	26 (8.8)	19 (6.2)	13 (4.3)
LVEF decrease	26 (8.8)	18 (5.9)	12 (4.0)
Grade ≥2 heart failure	4 (1.4)	4 (1.3)	4 (1.3)
Any immune-mediated adverse event	111 (37.8)	38 (12.5)	31 (10.3)
Grade ≥3	36 (12.2)	6 (2.0)	7 (2.3)
Immune-mediated adverse events of any grade occurring in ≥5% of patients in any group	42 (14.3)	12 (3.9)	10 (3.3)
Rash	16 (5.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
Pneumonitis	19 (6.5)	7 (2.3)	4 (1.3)

Conclusiones de los autores

- El estudio HERIZON-GEA-01 mostró beneficio en 1a línea con zanidatamab + QT en SLP en los grupos con o sin tislelizumab en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado Her2 + en comparación a QT + trastuzumab.
- Se observó un beneficio significativo en SG para el triplete vs brazo control, sin embargo no se alcanzó la significancia estadística para el doblete.
- Estos resultados respaldan el uso de zanidatamab, con el agregado o no de tislelizumab, como una opción de tratamiento dirigido prometedora para pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico HER2-positivo.

Propuesta**de****redacción:**

El estudio fase III, internacional, abierto, randomizado, HERIZON-GEA-01 (N Engl J Med 2026;394:2002-2014) comparó zanidatamab (anticuerpo biespecífico anti-HER2) con y sin tislelizumab (anti-PD1), asociados a QT vs. trastuzumab+quimioterapia, en primera línea de adenocarcinoma gastroesofágico HER2 positivo (IHC3+ o IHC2+/ISH+) avanzado, irresecable o metastásico, sin requerir positividad de PD-L1.

El objetivo primario fue dual: SLP y SVG, testeados jerárquicamente (SLP zanidatamab-tislelizumab-QT → SLP zanidatamab-QT → SVG zanidatamab-tislelizumab-QT → SVG zanidatamab-QT, todos vs trastuzumab-QT). Los objetivos secundarios fueron: tasa de respuesta objetiva y duración de respuesta por BICR.

Los pacientes fueron randomizados 1:1:1 a zanidatamab+tislelizumab+QT (n=302), zanidatamab+QT (n=304) o trastuzumab+QT (n=308), estratificados por región, estado HER2 (IHC3+ vs IHC2+/ISH+) y ECOG (0 vs 1); QT de base a elección del investigador (~90% CAPOX). Las características basales comparables entre los tres brazos: mediana de edad ~63 años; ECOG 0-1 en la totalidad; primario gástrico ~70%, unión gastroesofágica ~20-25%, esófago ~7-13%; enfermedad metastásica ~95%; HER2 IHC3+ ~83%; PD-L1 TAP≥1% ~60%, sin diferencias relevantes entre brazos.

Con una mediana de seguimiento de 25,9 meses, la SLP fue mayor con zanidatamab-tislelizumab-QT (12,4 meses) y con zanidatamab-QT (12,4 meses) que con trastuzumab-QT (8,1 meses; HR 0,63 y 0,65 respectivamente, $p < 0,001$ para ambas). En el primer análisis interino de SVG, zanidatamab-tislelizumab-QT fue superior a trastuzumab-QT (26,4 vs 19,2 meses; HR 0,72; IC 95% 0,57-0,90; $p = 0,004$), alcanzando significancia estadística. Zanidatamab-QT (sin tislelizumab) mostró una SVG de 24,4 vs 19,2 meses con trastuzumab-QT, sin alcanzar significancia en este corte (HR 0,80; IC 95% 0,64-1,01; $p = 0,06$). El beneficio en SVG con el triplete fue consistente independientemente del estado de PD-L1.

Los EA grado ≥ 3 en 83,3% (zanidatamab-tislelizumab-QT), 73,8% (zanidatamab-QT) y 74,5% (trastuzumab-QT). La diarrea fue el EA $G \geq 3$ más frecuente (24,8% vs 20,0% vs 12,9%), requiriendo profilaxis obligatoria con loperamida; reacciones relacionadas a la infusión más frecuentes con zanidatamab (25,2% en ambos brazos vs 13,2%), mayoritariamente no $G \geq 3$. Baja incidencia de disfunción ventricular izquierda en los tres brazos. Discontinuación por EA: 45,6% vs 37,0% vs 30,5%. agregar lo de las muerte.

El estudio comenzó a reclutar pacientes antes de conocerse los resultados del estudio KEYNOTE-811 (trastuzumab + pembrolizumab + QT), por lo que su comparador fue trastuzumab + QT solo, y no trastuzumab + pembrolizumab + QT. En consecuencia, no existe comparación directa entre zanidatamab ($\pm$ tislelizumab) + QT y el esquema trastuzumab + pembrolizumab + QT, lo cual es especialmente relevante en el subgrupo con PD-L1 TAP ≥ 1 , donde ambos esquemas podrían competir como opción de primera línea. Se desconoce, por ahora, cuál de las dos combinaciones es superior.

Si bien el estudio HERIZON-GEA-01 demostró un beneficio en SLP y un incremento en la SVG con zanidatamab + tislelizumab + QT vs. trastuzumab + QT, estos resultados deben interpretarse con cautela. El comparador utilizado ya no representa el estándar actual en pacientes con tumores PD-L1 positivos, dado que el estudio fue diseñado antes de la incorporación de pembrolizumab al tratamiento de primera línea. Por otra parte, el beneficio observado se obtuvo a expensas de un incremento significativo de la toxicidad, con mayor incidencia de eventos adversos grado ≥ 3 (83,3% vs. 74,5%), discontinuación del tratamiento por toxicidad (45,6% vs. 30,5%) y muertes relacionadas con el tratamiento (2,4% vs. 1,3%). A ello se suma la necesidad de profilaxis sistemática para diarrea y reacciones infusionales, así como el elevado costo del esquema. En ausencia de una comparación directa frente al estándar contemporáneo basado en trastuzumab + pembrolizumab + quimioterapia en pacientes con PD-L1 positivo, y considerando que el esquema con trastuzumab ha demostrado un beneficio clínicamente relevante con un perfil de seguridad favorable y amplia experiencia de uso, consideramos que por el momento, la mejor opción en primera línea es el esquema basado en trastuzumab —TOGA, con el agregado de pembrolizumab en los tumores PD-L1 CPS ≥ 1 .