



# Actualización en el manejo multidisciplinar del cáncer de la unión esofagogástrica

## Tratamientos oncológicos en el cáncer de unión esofagogástrica: pasado, presente y futuro



Carles Pericay<sup>a,\*</sup>, Ismael Macías-Declara<sup>a</sup>, Virginia Arrazubi<sup>b</sup>, Laia Vilà<sup>a</sup> y Miguel Marín<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio Oncología Médica, Hospital de Sabadell-Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio Oncología Médica, Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Servicio Oncología Médica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2019

Aceptado el 18 de marzo de 2019

On-line el 31 de mayo de 2019

Palabras clave:

Cáncer gástrico

Cáncer de la unión esofagogástrica

Tratamiento neoadyuvante

Tratamiento adyuvante

Tratamiento perioperatorio

### RESUMEN

Los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica representan un 27% de todos los tumores gástricos. En los últimos años se está clasificando como una entidad propia, con tratamientos específicos y en ocasiones diferenciados de los tratamientos de los adenocarcinomas de cuerpo gástrico. El esquema de tratamiento puede basarse en quimioterapia (QT) o quimiorradioterapia (QTRT), que se administra de forma preoperatoria (neoadyuvante), postoperatoria (adyuvante) o perioperatoria. Existen estudios que han testado las diversas modalidades de tratamiento, pero en estos momentos no se dispone de una única secuencia protocolizada válida. Los resultados apuntan a una mejoría de la supervivencia cuando administramos tratamiento preoperatorio, con evidencia a favor de la QTRT y de la QT. Ya están en marcha estudios con tratamientos dirigidos que pretenden conseguir aumentar la actividad de la QT tradicional y en los próximos años deberemos conocer el papel de la inmunoterapia en este grupo de pacientes.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Treatment in esophagogastric junction cancer: Past, present and future

#### ABSTRACT

Adenocarcinomas of the gastroesophageal junction represent 27% of all gastric tumors. In recent years, it has been classified as an entity of its own, with specific treatments that are sometimes differentiated from gastric treatments. Treatment can be based on chemotherapy (CTx) or chemoradiotherapy (CRTx) that is administered preoperatively (neoadjuvant), postoperatively (adjuvant) or perioperatively. There are studies that have tested several treatment modalities, but there is currently no single protocolized sequence. The results point to an improvement in survival when we administer preoperative treatment, with evidence in favor of CRTx and CTx. Studies are already underway with targeted treatment

Keywords:

Gastric cancer

Gastroesophageal junction cancer

Neoadjuvant treatment

Adjuvant treatment

Perioperative treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cpericay@gmail.com](mailto:cpericay@gmail.com) (C. Pericay).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.03.016>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

that aim to increase the activity of traditional chemotherapy. In the next few years, we should know the role of immunotherapy in this group of patients.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En 2012, el cáncer gástrico (CG) presentó una incidencia de 951.000 casos a nivel mundial, siendo la quinta causa de cáncer y la tercera causa de muerte por cáncer con 723.000 casos<sup>1</sup>. En España es la sexta neoplasia en frecuencia, con 7.810 nuevos casos y 5.389 muertes<sup>2</sup> anuales.

Se puede diferenciar el CG en 2 categorías topográficas<sup>3</sup>: cardias o de la unión esofagogástrica (UEG)<sup>4</sup> y no cardias o resto del estómago. Ambos tumores tienen factores de riesgo diferenciados.

Los tumores de la UEG representan el 27% de los CG (30% hombres; 21% mujeres), con una incidencia de 3,3/100.000 habitantes (5,3 hombres; 1,6 mujeres)<sup>5</sup>.

A pesar de una cirugía R0, hay una elevada incidencia de recidiva local y a distancia. Estos resultados han llevado a la evaluación de terapias combinadas con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) de forma neoadyuvante, perioperatoria o adyuvante, no estando aún bien establecida la mejor estrategia de tratamiento.

Esta revisión pretende proporcionar una visión detallada de los tratamientos que disponemos a nivel oncológico para el tratamiento multimodal de los adenocarcinomas de la UEG<sup>6</sup>.

## Tratamiento preoperatorio

En el carcinoma de la UEG se han estudiado tanto la QT como la quimiorradioterapia (QTRT) neoadyuvantes (tabla 1). El metaanálisis de GebSKI et al.<sup>7</sup> analizaba la QT neoadyuvante (QTNeo) (8 estudios; 1.724 pacientes) y la QTRT preoperatoria (QTRTNeo) (10 estudios; 1.209 pacientes), mostrando un beneficio absoluto en supervivencia global (SG) a 2 años del 7% para QT y del 13% para QTRT. Ambos tratamientos mejoraban la supervivencia (QTRT [p = 0,02] y QT [p = 0,014]) en el caso del adenocarcinoma, pero únicamente la QTRT mostró beneficio en los pacientes con carcinoma escamoso (p = 0,04). El ensayo fase III CALGB 9781<sup>8</sup> comparaba cirugía de inicio con QT (CDDP + 5-FU) y RT seguida de cirugía. Reclutó a 56 de los 475 pacientes previstos, consiguiendo demostrar beneficio en SG de 4,48 años frente a 1,79 años (p = 0,002).

### Quimiorradioterapia neoadyuvante

En los estudios y metaanálisis posteriores<sup>9</sup> se mantuvo la hipótesis de beneficio del tratamiento neoadyuvante y en 2012 el estudio fase III CROSS<sup>10</sup> validó la estrategia de QTRTNeo. Se incluyó a 368 pacientes (24% UEG) y se comparó QTNeo (CBCA-

**Tabla 1 – Ensayos clínicos de tratamiento preoperatorio y perioperatorio con quimioterapia y radioquimioterapia en los que se incluyen a pacientes con adenocarcinoma de UGE**

Estudio	N.º	TNM	D	TTO	SLP	SG
Intergroup 0116 <sup>21,22</sup>	556	T1-2 175 T3 346	D0 299 D1 198	FU/LV + RT	HR 1,51 (1,25-1,83)	HR 1,32 (IC del 95%, 1,10-1,60) p = 0,0046
	20% UEG	T4 38 N0 83 N+ 476	D2 54 (20%)	Obs	p < 0,001	
CALGB 80101 <sup>23</sup>	546	T1-2 252 T3 259	D0 61 D1 175	ECF-FU/LV/RT-ECF	SLP 5 a 37% vs. 39%	SG 5a 44% vs. 44%
	22% UEG	T4 23 N0 77 N+ 454	D2 299	FU/LV/RT	HR 0,96 (IC del 95%, 0,77-1,20)	HR 0,98 (IC del 95%, 0,78-1,24)
CRITICS <sup>24</sup>	778	T1 87 T2 222	D1 78 D1+ 501	ECX/EOX-XRT	SLP 5 a 39% vs. 38%	SG 5a 40,8% vs. 40,9%
	17% UEG	T3 217 T4 63 N0311 N+ 291	D2 40	ECX/EOX ECX/EOX	HR 0,99 (IC del 95%, 0,82-1,9) p = 0,92	HR 1,01 (IC del 95%, 0,84-1,22); p = 0,90
ARTIST <sup>25</sup>	458	T2 99 T3-4 306	D2	XP-XRT-XP	SLP 4 a 78,2% vs. 74,2% (HR 0,74; IC 95% 0,52-1,05 p = 0,0862)	
	5% UEG	N0 62 N+ 396		XP		
CLASSIC <sup>28,29</sup>	1.035	T1 11 T2 564	D2	CAPOX	SLP 3 a 74% vs. 59%	SG 5 a 78% vs. 69%
	3% UEG	T3 456 T4 4 N0 103 N+ 932		Obs	HR 0,56 (IC del 95%, 0,44-0,72)	HR 0,66 (IC del 95%, 0,51-0,85)

paclitaxel) y RT concomitantes seguida de cirugía con cirugía sola. La SG fue de 49 meses frente a 24 meses a favor del tratamiento QTRTNeo ( $p = 0,003$ ). Las resecciones R0 fueron del 92% frente al 69% a favor de QTRTNeo ( $p < 0,001$ ), siendo la morbimortalidad igual en ambas ramas de tratamiento.

### Quimioterapia neoadyuvante

El ensayo fase III OE02<sup>11</sup> reclutó a 802 pacientes con cáncer de esófago y de la UEG (10%), y comparó la cirugía directa con la QTNeo (cisplatino-5-FU) seguida de cirugía. El ensayo demostró un beneficio en SG a 5 años del 23% frente al 17% a favor de la neoadyuvancia ( $p = 0,03$ ). El ensayo fase III OE05 comparó cisplatino-5-FU con el triplete epirrubicina-cisplatino-capecitabina (ECF) neoadyuvantes seguidos de cirugía y no demostró beneficio para la triple terapia. Un metaanálisis publicado por Sjoquist et al.<sup>9</sup> confirmó el beneficio en SG para la QTNeo de 5,1% a 2 años ( $p = 0,005$ ), el cual se mostró en pacientes con adenocarcinoma ( $p = 0,01$ ) pero no en el carcinoma escamoso ( $p = 0,18$ ).

### Quimiorradioterapia frente a quimioterapia preoperatoria

En un estudio dirigido específicamente a pacientes con adenocarcinoma de la UEG<sup>12</sup>, se incluyó a 126 pacientes de 354 previstos. Se comparó QTNeo (cisplatino + 5-FU) y cirugía posterior frente a QTRTNeo seguida de cirugía. La SG a 3 años (47,4% vs. 27,7%;  $p = 0,07$ ) y a 5 años<sup>13</sup> ( $p = 0,055$ ), aunque fue mayor en el grupo de QTRT, no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. La mortalidad perioperatoria también fue mayor en el grupo de QTRT (10,2% vs. 3,8%). Un segundo estudio<sup>14</sup> incluyó a 181 pacientes (18% UEG) comparando QTNeo (cisplatino-5-FU) frente a QTRTNeo. El brazo de QTRTNeo mostró mayor tasa de respuestas patológicas completas (pRC) (28% vs. 9%,  $p = 0,002$ ) y resecciones R0 (87% vs. 74%;  $p = 0,004$ ), aunque la SG fue similar en ambos grupos.

Por tanto, el beneficio del tratamiento neoadyuvante tiene una evidencia consistente, aunque sigue existiendo controversia en el tipo de estrategia más beneficiosa.

Debido al beneficio del tratamiento con trastuzumab en pacientes que sobreexpresan HER2 en el estadio metastásico<sup>15</sup>, están en marcha el estudio fase II-III INNOVATION (NCT02205047) (QT + trastuzumab ± pertuzumab neoadyuvante) y el ensayo fase II (NCT01196390) (RT-carboplatino-taxol ± trastuzumab) para demostrar el potencial efecto de estas terapias en el tratamiento de estos tumores.

Cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR) añadido a QTRTNeo no demostró beneficio en SG en el ensayo fase II/III SCOPE1<sup>16</sup> ni en el ensayo fase III RTOG 0436<sup>17</sup>. Tampoco bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF) ha demostrado actividad en un estudio fase II<sup>18</sup>, comparando bevacizumab y erlotinib asociado a QTRTNeo (CBDCA-paclitaxel-5-FU).

Actualmente, están en desarrollo ensayos que evalúan la efectividad de otros fármacos inmunoterápicos en neoadyuvancia, como el nivolumab y el ipilimumab (NCT03604991), y el pembrolizumab (NCT02730546).

### Tratamiento adyuvante

La SG después de la resección de los tumores de la UEG oscila entre el 18 y el 50%<sup>19</sup>, existiendo una tasa de recaída superior al 50%. Por este motivo, es necesario, en muchas ocasiones, el uso de tratamiento adyuvante<sup>20</sup>.

Existen estudios que evalúan el tratamiento adyuvante con QT (QTAdy) o QTRT (QTRTAdy) (tabla 2).

### Quimiorradioterapia adyuvante

El ensayo SWOG 9008/INT-0116 evaluó la eficacia de la cirugía seguida de QTRTAdy en la SG de pacientes con adenocarcinoma de estómago resecable o de la UEG (20%)<sup>21</sup>. La SG a 10 años fue beneficiosa para la QTRTAdy (27 meses vs. 36

**Tabla 2 – Ensayos clínicos de tratamiento postoperatorio adyuvante con quimioterapia y radioquimioterapia en los que se incluyen pacientes con adenocarcinoma de UEG**

Estudio	N.º	TNM	TTO	SLP	SG
MAGIC <sup>33</sup>	503	Estadio II-IVa	ECFx3-Cir-ECFx3		36% vs. 24% HR 0,75, $p = 0,009$
FNLCC/FFCD <sup>34</sup>	15% UEG 224	Estadio II-IVa	Cirugía CFx2-3-Cir-CFx3-4	SLP 5 años 37% vs. 39%	36 meses vs. 23 meses (5 años) SG 5,7 años 38% vs. 24%
EORTC 40954 <sup>9</sup>	64% UEG 144/360	Estadio III-IVa	Cirugía CF-cirugía	HR 0,65	HR 0,69; $p = 0,02$ SG 4,4 años HR 0,84 $p = 0,466$
FLOT4 <sup>35</sup>	716	Estadio	Cirugía FLOTx4-Cir-FLOTx4		SG 5 años 45% vs. 36%
POET <sup>13</sup>	56% UEG 126/354 100% UEG		ECFx3-Cir-ECFx3 CF-Cir CF-CVP16/RT-Cir	SLP 3 años $p = 0,000317$	50 meses vs. 35 meses SG 5 años 40% vs. 24% HR 0,65 $p = 0,003$
CROSS <sup>10</sup>	363 11% UEG		Taxol/CBDCA/RTP-Cir Cirugía		SG 5años 47% vs. 33% HR 0,67

meses;  $p = 0,0046$ ). La recaída local (19% vs. 27%) benefició a la QTRTAdy<sup>22</sup>. Estos resultados han estandarizado la QTRTAdy en CG o de la UEG completamente reseca sin tratamiento preoperatorio.

El estudio CALGB 80101 evaluó a 546 pacientes (22% UEG)<sup>23</sup> y comparó 5 FU frente al esquema ECF asociado a RT. No se encontraron diferencias en la SG a 6,5 años (44% vs. 44%; HR 0,98) ni en SLP (37% vs. 39%; HR 0,96).

El estudio CRITICS incluyó un 17% tumores de la UEG<sup>24</sup>. Comparó el esquema ECX/EOX con QTRT adyuvantes, sin diferencias en la SG a 5 años (40,8% para QT vs. 40,9% para QTRT).

El estudio ARTIST comparó QT con cisplatino y capecitabina (XP) con QTRT (XP-XRT-XP)<sup>25</sup>, incluyendo únicamente un 3% de tumores de la UEG. No hubo diferencias en SG (HR: 1,13) ni en recurrencias ( $p = 0,0862$ ). Los pacientes con ganglios positivos presentaron una SLP a 3 años favorable a QTRTAdy (76% vs. 72%,  $p = 0,0365$ ). Actualmente, el estudio ARTIST-2 está testando el beneficio en pacientes con ganglios linfáticos positivos.

Si bien la adición de QTRTAdy se ha asociado a beneficios de supervivencia en pacientes con cáncer de la UEG con ganglios positivos<sup>26,27</sup>, la eficacia de la QTRT postoperatoria en comparación con la cirugía sola no se ha demostrado en un ensayo aleatorizado.

### Quimioterapia adyuvante

Hay más de 30 estudios aleatorizados que comparan la QT adyuvante con la cirugía sola en el CG reseca. La mayoría son negativos en el objetivo de mejorar la SG y no aportan datos para los tumores de la UEG.

En el estudio asiático CLASSIC, en pacientes con adenocarcinoma gástrico (3% UEG) con linfadenectomía D2<sup>28</sup>, se comparó QTAdy (capecitabina + oxaliplatino) con cirugía sola. La SLP a 3 años (74% vs. 59%, HR: 0,56;) y la SG a 5 años benefició al grupo de QTAdy (78% vs. 69%), siendo los pacientes con mayor beneficio aquellos con afectación ganglionar<sup>29</sup>.

Los metaanálisis<sup>30,31</sup> otorgan mejor pronóstico a los pacientes asiáticos, reduciendo el riesgo de muerte un 15% cuando se tratan con QTAdy (HR: 0,85)<sup>32</sup>.

### Tratamiento quimioterápico perioperatorio

Existen 4 estudios relevantes de tratamiento quimioterápico perioperatorio frente a cirugía sola en pacientes diagnosticados de CG (tabla 1).

El estudio MAGIC<sup>33</sup> incluyó a pacientes con adenocarcinoma potencialmente reseca de estómago (74%), esófago distal (15%) y de la UEG (11%). La QT (ECFx6 perioperatoria) se comparó con cirugía sola y consiguió mayor cirugía R0 (79% vs. 70%), tumores T1/2 (52% vs. 37%), enfermedad N0 (84% vs. 71%) y SG a 5 años del 36% frente al 23% del grupo de cirugía sola.

El estudio francés FNCLCC/FFCD<sup>34</sup> (144 UEG) estudió QT perioperatoria con cisplatino-5-FU frente a cirugía sola. La SLP a 5 años (34% vs. 19%) y la SG (38% vs. 24%) favorecieron a la QT.

Un metaanálisis<sup>9</sup> concluyó que QTNeo aumentaba la SG (HR: 1,32) y la SLP (HR: 1,85).

El estudio fase III FLOT4-AIO<sup>35</sup> comparó el tratamiento perioperatorio FLOT (docetaxel + oxaliplatino + 5-FU) con ECF/

ECX y aleatorizó a 716 pacientes con CG (44%) y de la UEG (56%). FLOT fue significativamente mejor en pRC (16% vs. 8%), T0/T1 (25% vs. 15%), N0 (49% vs. 41%) y SG a 5 años (45% vs. 36%). Las complicaciones posquirúrgicas fueron similares. Estos resultados han posicionado el esquema FLOT como estándar en el tratamiento perioperatorio.

Actualmente, está siendo testado el tratamiento con inmunoterapia en la estrategia perioperatoria (NCT03221426, NCT03421288) y adyuvante (NCT2743494, NCT03006705).

### Tratamiento estadio IV (metastásico)

Los tumores de la UEG han sido incluidos en estudios que exploran el tratamiento del adenocarcinoma gástrico estadio IV. Una revisión de Cochrane<sup>36</sup> evidenció el beneficio en la SG del tratamiento con QT comparado con el mejor tratamiento de soporte (4,3 vs. 11 meses).

Los fármacos con efectividad demostrada en CG/UEG metastásico son fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina), sales de platino (oxaliplatino y cisplatino), taxanos (paclitaxel, docetaxel), irinotecán y TAS 102. También los anticuerpos monoclonales trastuzumab y ramucirumab, y la inmunoterapia (pembrolizumab y nivolumab), especialmente en tumores con inestabilidad de microsátelites o sobreexpresión de PDL1.

La elección del tratamiento dependerá del estado general y la comorbilidad del paciente, así como de la sobreexpresión HER2 en el tejido tumoral. Los tratamientos de combinación con 2 fármacos (fluoropirimidinas-platino) son el estándar<sup>37</sup>, pero combinaciones con 3 fármacos (5-FU + platino + docetaxel, ECF) en pacientes con excelente estado general, o la monoterapia (fluoropirimidina, irinotecán, taxano semanal) en pacientes con mal estado general, podrían ser la elección<sup>37</sup>.

### Primera línea de tratamiento

El ensayo fase III ToGA aleatorizó a los pacientes con sobreexpresión de HER2<sup>38</sup> (20% UEG) a cisplatino + 5-FU ± trastuzumab<sup>16</sup>. Tanto la SG (13,8 frente a 11,1 meses;  $p = 0,0046$ ) como la tasa de respuesta objetiva (47% frente 35%;  $p = 0,0017$ ) fue favorable al empleo de trastuzumab. En tumores sin sobreexpresión de HER2, los principales esquemas de combinación son FOLFOX y CAPOX. El uso de tripletes<sup>39</sup> (cisplatino + docetaxel + 5-FU) consigue más respuestas y SLP con mayor toxicidad. La contribución de antraciclinas e irinotecán no demuestra un claro beneficio en la SLP ni la SG<sup>40</sup>. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) o anti-VEGF/VEGF-R (bevacizumab, ramucirumab, aflibercept) no han demostrado actividad.

### Segunda línea de tratamiento

Algunos tratamientos son paclitaxel semanal, docetaxel o irinotecán<sup>41</sup>. La combinación paclitaxel + ramucirumab (estudio fase III RAINBOW<sup>42</sup> con 20% de tumores de la UEG) presentó una SLP de 4,4 frente a 2,9 meses y una SG de 9,6 meses frente a 7,4 meses ( $p = 0,017$ ) a favor de añadir ramucirumab a taxol, pasando a ser el tratamiento de elección en segunda línea<sup>37</sup>.

## Inmunoterapia

La utilidad de la inmunoterapia se ha demostrado en el estadio metastásico<sup>43</sup> con pembrolizumab y nivolumab en los estudios KEYNOTE-59<sup>44</sup>, KEYNOTE-61<sup>45</sup> y ATTRACTION-2<sup>46</sup>.

## Conclusiones

El adenocarcinoma de la UEG es una entidad que está aumentando en incidencia, debido, en parte, a los hábitos alimentarios y de conducta. Los tumores de la UEG localizados pueden tratarse consiguiendo curaciones superiores a los tumores del cuerpo gástrico. Los estudios han implicado a la cirugía y el tratamiento con QT o RT administrado de forma neoadyuvante, adyuvante o perioperatoria. Pero a día de hoy, no hemos podido definir una estrategia como estándar. Es por este motivo que el tratamiento de los adenocarcinomas de la UEG sigue siendo un reto terapéutico para el comité de tumores multidisciplinar.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la redacción de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:450-64.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144:1941-53.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-9.
- Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: Carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus.* 1996;9:173-82.
- Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardiogastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015;0:1-8.
- Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, Grávalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:996-1004.
- Gebbski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol [Internet].* 2007;8:226-34 [consultado 12 Nov 2018]. Disponible en:
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol [Internet].* 2008;26:1086-92.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:681-92.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1090-8.
- Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5062-7.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009;27:851-6.
- Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the esophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017;81:183-90.
- Kleebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol.* 2016;27:660-7.
- Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London England).* 2010;376:687-97.
- Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Staffurth J, Ray R, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): A multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:627-37.
- Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Kanski A, et al. Effect of the addition of cetuximab to paclitaxel cisplatin, and radiation therapy for patients with esophageal cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3:1520-8.
- Bendell JC, Meluch A, Peyton J, Rubin M, Waterhouse D, Webb C, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10:430-7.
- Sihvo EI, Luostarinen ME, Salo JA. Fate of patients with adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: A population-based analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:419-24.
- Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1-11.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725.
- Smalley SR, Benedetti J, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Update analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy



- versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30:2327.
23. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, Tepper JE, Ye X, Swanson RS, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with fluorouracil and leucovorin after curative resection of gastric cancer: Results from CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;1035:3671-7.
  24. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): An international, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19:616-28.
  25. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:268-73.
  26. Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, Brecevic E, Vincent M, Dar R. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2423-30.
  27. Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, Rybicki LA, DeCamp MM, Murthy SC, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1590-6.
  28. Bang YJ, Kim YW, Yang HK. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:315-21.
  29. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung JJ, 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 III trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1389.
  30. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5. CD008107.
  31. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 1999;35:1059.
  32. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD008415.
  33. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
  34. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1715.
  35. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35 Suppl 15) [abstract 4004].
  36. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8. CD004064.
  37. Pericay C, Rivera F, Gomez-Martin C, Nuñez I, Cassinello A, Imedio ER. Positioning of second-line treatment for advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Medicine.* 2016;5:3464-74.
  38. Niu J, Weber J, Gelbman D. Change of HER2 status in metastatic esophageal adenocarcinoma: Heterogeneity of the disease? Case report and review of literature. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:358-61.
  39. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991.
  40. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RMA, Andereg MC, et al. The efficacy and safety of first-line chemotherapy in advanced esophagogastric cancer: A Network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108.
  41. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4438.
  42. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucicromab 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;15:1224.
  43. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PDL1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012) multicentre, open-label, phase 1 b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:717-26.
  44. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>.
  45. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123.
  46. Kang YK. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461.