

# Quimioterapia en cáncer de esófago

ASIA FERRÁNDEZ ARIAS, ELENA ASENSIO MARTÍNEZ, JAVIER GALLEGO PLAZAS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante*

## RESUMEN

Exceptuando los casos en los que el cáncer de esófago es diagnosticado en estadios tempranos, la quimioterapia forma parte integral del tratamiento de esta enfermedad, ya sea de forma exclusiva o enmarcada en el tratamiento multimodal. En los casos de enfermedad localmente avanzada, definida en base a la extensión del tumor primario y la afectación ganglionar locoregional (estadio T superior a T2, afectación ganglionar positiva sin existencia de metástasis a distancia, o ambos), la intención del tratamiento es curativa, comprendiendo una estrategia multidisciplinar que suele incluir a la quimioterapia combinada con la cirugía y/o la radioterapia. En este escenario se enmarcan la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y la quimiorradioterapia. En los casos de enfermedad avanzada (existencia de metástasis a distancia) o ante recidiva, el tratamiento quimioterápico, combinado o no con estrategias locales, terapias dirigidas o inmunoterapia, tiene una intención paliativa para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Esófago. Quimioterapia. Terapias dirigidas. Inmunoterapia.

## ABSTRACT

*Chemotherapy, either exclusive or as part of a combined strategy, is an essential part of esophageal cancer treatment except in early disease. Locally advanced disease, defined by the extent of the primary tumour and involvement of locoregional lymph nodes (higher than stage T2, node positive without distant metastases, or both), is generally treated with curative intent with a multimodal approach including surgery and/or radiotherapy combined with chemotherapy, so called neoadjuvant, adjuvant or chemoradiotherapy. Advanced (metastatic or disseminated) and recurrent disease are treated with chemotherapy, associated or not to local procedures, targeted therapies or immunotherapy, with palliative intent in order to prolong survival and preserve quality of life of patients.*

**KEYWORDS:** Cancer. Esophageal. Chemotherapy. Targeted therapies. Immunotherapy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago se encuentra entre las 10 neoplasias más frecuentes. Se estima una incidencia de más de 600.000 casos en el mundo en el año 2020 y su incidencia es creciente (1). Según el informe “Las cifras del Cáncer en España 2021”, publicado por SEOM, se estima una incidencia de 2.368 nuevos casos (80,02 %varones) (2).

Se han definido dos variedades histológicas diferentes con características epidemiológicas y biológicas propias (factores de riesgo, localización, indicaciones terapéuticas): el carcinoma escamoso (el cual ha sido clásicamente la variante más prevalente con una incidencia en descenso en los últimos años) y el adenocarcinoma (que ha visto incrementada su tasa de incidencia en los países desarrollados).

Lo inespecífico de los síntomas y su aparición tardía hacen que gran parte de los pacientes se diagnostiquen en un estadio localmente avanzado de la enfermedad con presencia de afectación ganglionar o afectación tumoral superior a T2 (3).

Dada la sintomatología asociada inespecífica y su aparición de forma tardía, gran parte de los pacientes se diagnostican en estadios localmente avanzados o con presencia de afectación a distancia, presentando bajas tasas de supervivencia global a 5 años (4).

A lo largo de esta revisión mostraremos la evidencia disponible sobre la utilización del tratamiento quimioterápico en los diferentes estadios de la enfermedad. La estrategia del tratamiento combinado con quimiorradioterapia es objeto de revisión en otro artículo de este número.

#### ENFERMEDAD LOCALIZADA

Dentro de la enfermedad localizada, se ha estudiado la actividad del tratamiento quimioterápico en los siguientes escenarios.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Los beneficios potenciales de la administración del tratamiento quimioterápico neoadyuvante en enfermedad resecable incluyen aumentar la probabilidad de una resección R0, disminuir el volumen tumoral y reducir el riesgo de recurrencia local y sistémica. Además, puede suponer un beneficio clínico para el paciente aliviando la disfagia y mejorando así la situación nutricional de los pacientes (3).

Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante no está exenta de riesgos, dado que, en caso de progresión, la enfermedad podría dejar de ser resecable, privando así al paciente de la posibilidad de un tratamiento definitivo.

Diferentes estudios han comparado la administración de quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía frente a cirugía sola, siendo los más importantes los que a continuación se exponen.

En el estudio OEO2 del Medical Research Council (5,6), 802 pacientes con cáncer de esófago y cardias resecable fueron aleatorizados a recibir 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo seguidos de cirugía frente a cirugía sola. A los 5 años de seguimiento se objetivó un beneficio en supervivencia para el brazo de quimioterapia y cirugía respecto a cirugía sola [HR 0,84 (IC 95 % 0,72-0,98;  $p = 0,03$ )], siendo la SVG a 5 años del 23 % en el brazo de la combinación frente al 17,1 % en el de cirugía exclusiva.

Un diseño similar presenta el North American Intergroup Trial 113 (7). En este caso 467 pacientes de centros de Estados Unidos con cáncer de esófago medio-inferior e unión gástricoesofágica fueron incluidos y

aleatorizados a recibir 3 ciclos de cisplatino con 5-fluorouracilo seguidos de cirugía frente a cirugía sola. Con una mediana de seguimiento de 55,4 meses no se objetivaron diferencias significativas en SVG entre ambos grupos ( $p = 0,53$ ). Estos mismos resultados se mantuvieron en el análisis de datos publicado en 2007 (8), objetivando que únicamente aquellos pacientes que conseguían cirugía R0 y que además presentan respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante consiguen largas supervivencias.

En el estudio OE05 del Medical Research Council (9) fueron incluidos 897 pacientes, aleatorizados a recibir 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo (CF) seguidos de cirugía frente a 4 ciclos de combinación de epirrubicina, cisplatino y capecitabina (ECX). La mediana de supervivencia fue de 23,4 meses (IC 95 % 20,6-26,3) en el brazo de CF frente a 26,1 meses (IC 95 % 22,5-29,7) en el brazo ECX [HR 0,9 (IC 95 % 0,77-1,05;  $p = 0,19$ )], no demostrándose un incremento en la supervivencia.

Ante resultados contradictorios e incluyendo los datos de otros estudios más pequeños se han llevado a cabo diversos metaanálisis.

El primero de ellos, realizado por la Cochrane (10) incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados, con 2097 pacientes, aunque solo 8 con un total de 1729 pacientes disponían de suficientes datos para ser analizados en el metaanálisis. Los resultados demostraron una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, al aumento de SVG con la administración de quimioterapia neoadyuvante (HR 0,88; IC 95 % 0,75-1,4). No se objetivaron diferencias en ambos grupos en la tasa de resección, resecciones completas, recurrencia o complicaciones, concluyendo así los autores que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a cirugía sola podría aumentar la supervivencia.

En el metaanálisis publicado en 2011 por Kranzfelder y cols. (11) se exploran diferentes estrategias neoadyuvantes. Incluyen 8 ensayos (6 de histología escamosa y 2 con histología escamosa y de adenocarcinoma) que comparan la administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a cirugía sola, con 1707 pacientes. Las tasas de morbilidad y mortalidad dentro de los 30 días posoperatorios no fueron diferentes entre ambos grupos. Respecto a la supervivencia, se muestra una tendencia favorable hacia el brazo de la combinación, pero sin alcanzar la significación estadística (HR 0,93, IC 95 % 0,81-1,08,  $p = 0,368$ ).

En otro de los metaanálisis (12,13) de los 24 estudios incluidos en el mismo, 9 de ellos (1981 pacientes) comparan quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía *versus* cirugía y dos estudios (194 pacientes) comparan quimiorradioterapia neoadyuvante frente a quimioterapia neoadyuvante, seguidas en ambos casos de cirugía en pacientes con carcinoma esofágico resecable. Los resultados de este metaanálisis demuestran un beneficio en SVG para la quimioterapia neoadyuvante respecto

a cirugía sola con un HR 0,87 (IC 95 % 0,79-0,96;  $p = 0,005$ ); cuando se desglosan los casos en adenocarcinoma el beneficio se mantiene [HR 0,83 (IC 95 % 0,71-0,95;  $p = 0,01$ )], no ocurriendo lo mismo en el caso del carcinoma escamoso donde existe una tendencia hacia el aumento de SVG, pero sin ser estadísticamente significativo [HR 0,92 (IC 95 % 0,81-1,04;  $p = 0,18$ )]. Los resultados de la comparación indirecta de quimiorradioterapia frente a quimioterapia neoadyuvante también muestran una tendencia hacia una mayor SVG con la quimiorradioterapia, pero sin alcanzar la significación estadística [HR 0,88 (IC 95 % 0,76-1,01;  $p = 0,07$ )].

El otro metaanálisis publicado en 2013 (14) explora la utilización de la quimioterapia neoadyuvante en adenocarcinoma esofágico localizado. Se incluyen 2587 pacientes de 17 ensayos clínicos aleatorizados. Entre las múltiples comparaciones realizadas destaca la diferencia estadísticamente significativa a favor de la quimioterapia perioperatoria frente a cirugía sola en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SVG a 5 años.

En el metaanálisis de 2018 publicado por Chan y cols. (15) se incluyeron 5496 pacientes de 31 ensayos clínicos aleatorizados. De sus resultados se extrae una mayor SVG en los pacientes con cáncer localmente avanzado resecable, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante frente a quimioterapia neoadyuvante y cirugía sola.

En el metaanálisis más reciente publicado en marzo de 2021 por Zhao y cols. (16) se incluyen 3636 pacientes de 23 ensayos clínicos en el que se comparan las tres estrategias de tratamiento entre sí. Se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de la quimioterapia neoadyuvante frente a cirugía sola (HR=0,710, 95 % IC 0,32-1,59,  $p=0,009$ ) y a favor de la quimiorradioterapia frente a cirugía sola (HR=0,43, 95 % IC 0,26-0,73,  $p=0,008$ ). Por el contrario, no se observa beneficio SVG a favor de la quimiorradioterapia frente a quimioterapia neoadyuvante (HR=0,61, 95 % IC 0,32-1,17,  $p=0,08$ ).

#### QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

Tres grandes estudios han explorado la opción de administrar quimioterapia antes y después de la cirugía.

En el estudio MAGIC (17) se incluyeron 503 pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la unión esofago-gástrica o esófago inferior resecables, que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia perioperatoria (3 ciclos pre y poscirugía de epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo) y cirugía o cirugía únicamente. Los resultados demuestran que los tumores que habían recibido quimioterapia preoperatoria presentan un menor tamaño y un estadiaje menos avanzado tras el tratamiento preoperatorio, así como el cumplimiento del objetivo principal, alcanzando un aumento de SVG en el brazo de quimioterapia perioperatoria (HR 0,75, IC 95 % 0,60-0,93,

$p = 0,009$ ) y de la supervivencia libre de progresión (HR 0,66, IC 95 % 0,53-0,81,  $p < 0,001$ ). No se objetivaron diferencias entre ambos grupos en complicaciones y mortalidad posoperatoria.

En el estudio llevado a cabo por el grupo francés, FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 (18) análogamente al estudio MAGIC, se aleatorizan 224 pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la unión esofago-gástrica o esófago inferior resecables a recibir quimioterapia perioperatoria y cirugía frente a cirugía sola. El tratamiento quimioterápico consistió en 2 o 3 ciclos de forma preoperatoria y 3 o 4 ciclos posoperatorios, en ambos casos con cisplatino y 5-fluorouracilo. El grupo de la combinación presentó una mayor SVG (HR 0,69; IC 95 % 0,50-0,95;  $p = 0,02$ ) y SLE (HR 0,65; IC 95 % 0,48-0,89;  $p = 0,003$ ), junto con una mayor tasa de resecciones curativas (84 % vs. 73 %;  $p = 0,04$ ). Evidentemente el grupo de pacientes que recibió tratamiento quimioterápico presentó mayor toxicidad grado 3 y 4 pero esto no se tradujo en mayor morbilidad y mortalidad posoperatorias.

Más recientemente, en el estudio alemán FLOT4-AIO se incluyeron 716 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, aleatorizados a recibir 3 ciclos de epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo preoperatorio y 3 ciclos posoperatorios frente a 4 ciclos preoperatorios y posoperatorios con docetaxel, 5-fluorouracilo, leucovorín y oxaliplatino (FLOT). Se objetivó un incremento de SVG a favor del grupo experimental con el esquema FLOT perioperatorio de 50 meses frente a 35 meses [HR 0,77 (IC 95 % 0,63-0,94)]. En el análisis anatomopatológico posquirúrgico se objetivó una mayor proporción de tumores ypT1 (25 % de 356 frente a 15 % de 360 pacientes;  $p = 0,0008$ ), ypT0 (49 % de 356 pacientes frente a 41 % de 360 pacientes;  $p = 0,025$ ) y resecciones R0 (85 % frente a 78 %;  $p = 0,0162$ ) en el brazo de tratamiento según esquema FLOT. Con respecto a la toxicidad, destaca una mayor proporción de náuseas, vómitos, eventos tromboembólicos y anemia en el brazo tratado con ECX/ECF y entre los pacientes tratados con FLOT, mayor diarrea, infecciones, neutropenia y neuropatía (19).

Tras los resultados del estudio FLOT4-AIO, el esquema de tratamiento con docetaxel, 5-fluorouracilo, leucovorín y oxaliplatino se ha convertido en el estándar de tratamiento en el escenario de la quimioterapia perioperatoria para adenocarcinoma gástrico y de unión gastroesofágica.

#### QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

La administración de quimioterapia de inducción seguida a continuación de quimiorradioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía también ha sido objeto de estudio.

En un ensayo clínico fase III Stahl y cols. (20) compararon la administración de cisplatino, 5-fluorouracilo y leucovorín seguido de cirugía frente a cisplatino, 5-fluorouracilo y leucovorín seguido de quimiorradioterapia con cisplatino-etopósido y posterior cirugía en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de esófago inferior o de la unión esofagogástrica siendo el objetivo principal la SVG. El estudio se cerró prematuramente con solo 126 pacientes incluidos de los 354 previstos debido al bajo reclutamiento. Los resultados mostraron una mayor SVG a 3 años para el brazo que incluye quimiorradioterapia pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido al bajo número de pacientes incluidos (27,7 % vs. 47,4 %;  $p = 0,7$ ), con un HR de 0,67 (IC 95 % 0,41-1,07)). Pese al cierre prematuro del estudio y la falta de significación estadística, los resultados sugieren un beneficio en supervivencia para la quimiorradioterapia en comparación con la quimioterapia preoperatoria en adenocarcinomas de la unión esofagogástrica.

La administración de 3 fármacos como quimioterapia de inducción (cisplatino, paclitaxel y 5-fluorouracilo) seguida de quimiorradioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo y posterior cirugía consiguió una tasa de resección R0 del 95 % con un 30 % de respuestas completas patológicas y una supervivencia global a 1 año del 81 % (21). Posteriormente los mismos autores publicaron (22) los datos de un ensayo de características similares pero con irinotecán y cisplatino como quimioterapia de inducción, objetivando una tasa de resección R0 del 91 %, respuestas completas patológicas del 63 % y una SVG a los 2 años del 42 %.

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La administración de tratamiento quimioterápico adyuvante se ve dificultada por la lenta recuperación que generalmente presentan los pacientes tras una cirugía mayor como la esofagectomía, lo que hace que la evidencia disponible sea limitada (23).

El ECOG E8296 (24) es un ensayo clínico fase II en el que se incluyen 55 pacientes con adenocarcinoma del tercio inferior de esófago o unión esofagogástrica resecaos R0 con T2 y afectación ganglionar o T3-T4 (independientemente del estatus ganglionar) y reciben 4 ciclos posoperatorios de paclitaxel y cisplatino. El 89 % de los pacientes presentaba afectación ganglionar y la supervivencia a los 2 años de todos los pacientes fue del 60 % ( $p = 0,0008$  comparado con controles históricos).

Sin embargo, el tratamiento adyuvante ha sido explorado más en profundidad por el Japan Clinical Oncology Group, fundamentalmente en el carcinoma escamoso de esófago. En el estudio JCOG9204 (25) se aleatorizaron 242 pacientes con carcinoma escamoso resecaos de

esófago a recibir dos ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo frente a observación, objetivando un aumento de SLE a los 5 años para el brazo de quimioterapia adyuvante (55 % vs. 45 %,  $p = 0,037$ ); estos resultados no se tradujeron en diferencias estadísticamente significativas de SVG a los 5 años (61 % vs. 52 %,  $p = 0,13$ ), aunque cuando se analizan los datos pertenecientes al subgrupo de pacientes con ganglios positivos estas diferencias sí alcanzan la significación estadística (52 % vs. 38 %,  $p = 0,041$ ).

En el entorno del tratamiento adyuvante merecen mención especial los resultados del estudio CheckMate 577, estudio fase III en el que pacientes con adenocarcinoma o carcinoma epidermoide de esófago y unión gástricoesofágica en estadios II-III que son sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante tipo CROSS y que presentan enfermedad residual en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica, son aleatorizados a tratamiento con placebo frente a tratamiento con nivolumab durante un año. El estudio demuestra beneficio estadísticamente significativo en términos de SLE, objetivo principal, para el global de la población. No obstante se cuestionan aspectos tales como la elección del objetivo principal, la exclusión de pacientes con respuesta completa patológica, el beneficio en tumores de unión esofagogástrica, la ausencia de biomarcador y la inclusión de ambas histologías (26).

#### LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ESÓFAGO AVANZADO

Cerca del 40 % de los casos de cáncer de esófago se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad y presentan una baja tasa de supervivencia a 5 años. A pesar de los avances obtenidos con el tratamiento multidisciplinar del cáncer de esófago avanzado la supervivencia a largo plazo continúa siendo baja. En aras de mejorar estos resultados en los últimos años se ha estado explorando la adición de tratamientos dirigidos (fármacos antiangiogénicos, fármacos contra el factor de crecimiento epidérmico, fármacos anti-HER2) (4). Además, actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos que incorporan el uso de la inmunoterapia en esta población. Clásicamente el estudio y análisis del tratamiento del adenocarcinoma de esófago avanzado se ha realizado de forma conjunta al del cáncer gástrico, siendo comúnmente aplicados sus resultados tanto a uno como a otro tumor. Tras la modificación del sistema de clasificación TNM, con subdivisión de los tumores de la unión esofagogástrica (UEG) en las categorías esofágica y gástrica, la aplicación de los resultados de estos estudios ha ganado en consistencia.

Tras la demostración del beneficio en SVG y en calidad de vida del tratamiento quimioterápico frente al mejor tratamiento de soporte (27), la combinación de

fluoropirimidinas y compuestos de platino han conformado la piedra angular sobre la que desarrollar ulteriores estrategias terapéuticas (4). Las combinaciones de tres fármacos quimioterápicos han conseguido mejorar la SVG (8-11 meses) así como la tasa de respuestas (TR) (40-60 %) a costa de un incremento en la toxicidad (28,29); sin embargo, ha sido mediante la introducción de las terapias biológicas dirigidas y su combinación con la quimioterapia cuando se han logrado importantes avances en el tratamiento de esta patología (30). Más recientemente se han logrado evidencias que justifican el uso de tratamientos más allá de primera línea, especialmente en el caso de histología adenocarcinoma (31-33).

#### QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Actualmente, el tratamiento estándar en el cáncer de esófago avanzado se centra en la utilización de un esquema basado en la combinación de fluoropirimidinas y platino (con la adición de trastuzumab en los pacientes con neoplasia adenocarcinoma con sobreexpresión de HER2). A continuación, describiremos las distintas combinaciones evaluadas de quimioterapia y terapias dirigidas en primera línea y los estudios que justifican su uso (Tabla I).

La histología escamosa está menos representada en los estudios por lo que existe una menor evidencia que respalde el uso de combinaciones de quimioterapia en estos pacientes (se han publicado una mayor tasa de respuesta en combinaciones basadas en platino, pero sin impactar en supervivencia global en comparación con monoterapia). Por el contrario, existe mayor evidencia en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica al extrapolar los resultados de estudios realizados en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

El triplete ECF [epirrubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU)] demostró superioridad frente a FAMTX (5-FU, doxorubicina, y metotrexate) (34) y equivalencia a MCF (mitomicina, cisplatino y 5-FU), aunque con preferencia para ECF en base a su mejor perfil de seguridad (35). Pese a que en los países europeos y en Canadá ECF es muy popular, la contribución de la epirrubicina al beneficio en SVG no ha sido formalmente establecida.

El estudio REAL-2 demostró la equivalencia entre la capecitabina (X), prodroga oral del 5-FU, y el 5-FU (28). Igualmente, este mismo estudio, junto con el realizado por el grupo alemán AIO (36), sustentan la equivalencia del oxaliplatino (O) y el cisplatino. Consecuentemente, ECF, ECX, EOF o EOX pueden ser utilizados en el contexto de la primera línea de la enfermedad avanzada.

Por otra parte S-1, fluoropirimidina oral que combina una prodroga de 5-FU con dos moduladores que previenen su degradación y reducen su toxicidad gastrointes-

tinal, ha demostrado en estudios fase III realizados en población asiática con cáncer gástrico avanzado tanto su equivalencia a 5-FU (37) como su eficacia en combinación con C (38). En población no asiática con cáncer esofagogástrico la comparación de CS1 frente a CF, si bien constató la mejor tolerancia de S1, no demostró la superioridad de S1 respecto a 5-FU (39). En base a estos resultados, CS1 es una alternativa de tratamiento en la primera línea solo en población asiática.

Irinotecán en combinación con C (IC) no consiguió incrementar la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la SVG respecto a CF, rozando la no inferioridad de IC frente a CF (40).

En el estudio V325, la asociación de docetaxel a CF (DCF) incrementó las expectativas de los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado (TR, SLP, SVG), pero incrementando también la toxicidad (29). Estos resultados han provocado la aparición de esquemas modificados de DCF con el fin de mejorar su perfil de seguridad (41).

#### USO DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN PRIMERA LÍNEA

El creciente conocimiento de la biología molecular del cáncer de esófago ha permitido procurar la incorporación de las terapias dirigidas al arsenal terapéutico. El uso de la inmunoterapia en este contexto será revisado en el apartado dedicado a dicha estrategia terapéutica.

#### ANTI EGFR

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), implicado en la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis, la angiogénesis y otras funciones de supervivencia, se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad (42).

Cetuximab, anticuerpo monoclonal IgG frente a EGFR, ha sido estudiado en diferentes estudios fase II con resultados diversos (43-46), pero ha sido en el escenario del adenocarcinoma gástrico avanzado donde alcanzado la fase III sin demostrar beneficio asociado a la quimioterapia frente a la quimioterapia aislada (47).

Panitumumab, anticuerpo humanizado IgG frente a EGFR, en combinación con quimioterapia tampoco ha conseguido demostrar ser superior a la quimioterapia, en esta ocasión en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado (48).

#### ANTIHER2

Trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente a HER2, en asociación con quimioterapia demostró beneficio en términos de SVG frente a la quimio-

TABLA I  
COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE ESÓFAGO AVANZADO EN PRIMERA LÍNEA

<i>Autores</i>	<i>Ref.</i>	<i>Localización</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>n</i>	<i>TR (%)</i>	<i>p</i>	<i>SLP (m)</i>	<i>p</i>	<i>SVG (m)</i>	<i>p</i>
Webb A, et al.	33	UEG, estómago	ECF FAMTX	126 130	45 21	0,0002	ND	ND	8,9 5,7	0,0009
Ross P, et al.	34	Esófago, UEG, estómago	ECF MCF	290 290	42,4 44,1	0,692	7 7	0,572	9,4 8,7	0,315
Cunningham D, et al.	27	Esófago, UEG, estómago	ECF ECX EOF EOX	263 250 245 244	40,7 46,4 42,4 47,9	- 0,2 0,69 0,11	6,2 6,7 6,5 7	- 0,8 0,77 0,07	9,9 9,9 9,3 11,2	- 0,39 0,61 0,02
Al-Batran SE, et al.	35	UEG, estómago	FLO FLP	112 108	41,3 16,7	0,012	5,8 3,9	0,077	10,7 8,8	ND
Ajani JA, et al.	38	UEG, estómago	S1C CF	527 526	29,1 31,9	0,4	4,8 5,5	0,92	8,6 7,9	0,2
Dank M, et al.	39	UEG, estómago	IF CF	170 163	31,8 25,8	ND	5* 4,2*	0,088	9,0 8,7	0,53
Van Cutsem E, et al.	28	UEG, estómago	DCF CF	221 224	37 25	0,01	5,6* 3,7*	< 0,001	9,2 8,6	0,02
Bang YJ, et al.	29	UEG, estómago	FP o XP FP o XP + Trastu	290 294	34,5 47,3	0,0017	5,5 6,7	0,0002	11,1 13,8	0,0046
Lordick F, et al.	46	UEG, estómago	CX CX + Cetux	449 455	- -	-	5,6 4,4	0,32	10,7 9,4	0,95
Waddell T, et al.	47	Esófago, UEG, estómago	EOX mEOC + Pani	275 278	42 46	0,42	7,4 6,0	0,068	11,3 8,8	0,013
Tabernero, et al.	48	UEG, estómago	CX o CF + Trastu + Pertu	392 388	48,3 56,7	0,026	7,0 8,5	0,0001	14,2 17,5	0,057
Hecht JR, et al.	49	Esófago, UEG, estómago	OX OX + Lapa	273 272	39 53	0,0031	5,4 6	0,0381	10,5 12,2	0,3492
Ohtsu A, et al.	50	UEG, estómago	CF CF + Beva	387 387	37,4 46,0	0,315	5,3 6,7	0,0037	10,1 12,1	0,1002

\*Tiempo hasta la progresión. Ref.: referencia; n: número; TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SVG: supervivencia global; UEG: unión esofagogastrica; E: epirrubicina; C: cisplatino; F: 5-fluorouracilo; A: adriamicina; MTX: metotrexate; M: mitomicina; X: capecitabina; O: oxaliplatino; I: irinotecán; D: docetaxel; Trastu: trastuzumab; Cetux: cetuximab; m: modificado; Pani: panitumumab; Pertu: pertuzumab; Lapa: lapatinib; Beva: bevacizumab.

terapia sola convirtiendo a este esquema en un nuevo estándar de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG con sobreexpresión de HER2 según los resultados del estudio ToGA. En el análisis por subgrupos, el beneficio fue especialmente relevante

para los pacientes con tumores de la UEG frente a los pacientes con tumores de localización gástrica (30).

Pertuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente a HER2, añadido al tratamiento estándar con quimioterapia y trastuzumab en pacientes con diagnóstico

de adenocarcinoma gástrico o de la UEG avanzado con sobreexpresión HER2, no ha demostrado beneficio en SVG según los resultados publicados en el estudio JACOB. (49).

Lapatinib, inhibidor tirosina quinasa dual de EGFR y HER2, asociado a quimioterapia no ha conseguido demostrar beneficio frente a la quimioterapia sola en el estudio TRIO-013/LOGiC (50).

#### ANTIVEGF

Finalmente, las estrategias dirigidas frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), implicado en la angiogénesis, no han resultado exitosas en el cáncer gástrico avanzado. Bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF, en combinación con quimioterapia en un estudio fase III no consiguió alcanzar su objetivo principal (SVG), pese a mejorar la SLP y la TR respecto a la quimioterapia aislada (51).

Ramucirumab, anticuerpo monoclonal frente al receptor 2 de VEGF, en combinación con quimioterapia en un estudio fase III no consiguió alcanzar su objetivo principal de SLP, ni demostrar beneficio en SVG frente a quimioterapia aislada (52).

#### QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Hasta hace unos años, las revisiones publicadas sobre el tratamiento de segunda línea en el cáncer de esófago avanzado concluían que la mayoría de los pacientes no se beneficiarían del mismo y serían expuestos a toxicidades amenazantes; por ende, la potencial definición de factores pronósticos y predictivos que permitieran individualizar el tratamiento resulta de vital importancia para ulteriores estudios (30). Durante los últimos años se ha realizado un mayor estudio del uso de tratamientos con quimioterapia en monoterapia o asociada a terapias dirigidas e inmunoterapia con la implantación de nuevos esquemas que permiten un cambio en el paradigma de tratamiento de los pacientes con cáncer esofágico que progresan a una primera línea.

Con respecto al uso de quimioterapia en segunda línea, se realizó el estudio WJOG 4007 (53) en el que se incluían 223 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico avanzado, aleatorizados a tratamiento con paclitaxel en monoterapia frente a irinotecán en monoterapia sin encontrarse diferencias significativas en SVG entre ambos. Se publicaron posteriormente los resultados del estudio KCGS ST10-01 (54), el cual se cerró de forma temprana tras incluir 112 pacientes aleatorizados a recibir paclitaxel en monoterapia frente a irinotecán en monoterapia en el que no se encontraron diferencias significativas en SVG y SLP, y por tanto, siendo ambos válidos para su uso en segunda línea.

Además, se aprobaron el uso de docetaxel en monoterapia (55) tras valorar los resultados del estudio COUGAR-02 (con mayor SVG y mejor control sintomático en relación a control del dolor y emesis frente a mejor tratamiento de soporte) y el uso de irinotecán en monoterapia (tras demostrar una mayor SVG en el estudio realizado por la AIO) (56).

También se contempla el uso de ramucirumab en monoterapia tras demostrar su superioridad frente a placebo en el estudio REGARD (33), en aquellos pacientes que presenten alguna contraindicación a recibir tratamiento que incluya combinación con taxanos. En dicho estudio, se observó una mayor SVG de 5,2 meses frente a 3,8 meses; HR 0,776 (IC95 %0,603-0,998; p = 0,047).

Los resultados publicados del ensayo fase III RAINBOW (57) sobre la adición de ramucirumab (anticuerpo monoclonal totalmente humano contra los receptores 2 del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR-2) al tratamiento quimioterápico con paclitaxel, favorecieron el uso de esta combinación como nuevo tratamiento estándar de segunda línea. En este estudio fase III se incluyeron 665 pacientes (con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica) aleatorizados a recibir ramucirumab/placebo asociado a paclitaxel. Se objetivó un incremento de SVG de 9,6 meses frente a 7,4, HR 0,807 (IC 95 % 0,678-0,962; p = 0,017) y una mayor tasa de respuestas (28 % frente a 16 %; p = 0,0001). También existe una mayor toxicidad en el brazo de ramucirumab (principalmente hipertensión, astenia y neutropenia).

Se evaluó el uso de gefitinib (inhibidor tirosina quinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico) en un ensayo fase III que incluyó a 450 pacientes con diagnóstico cáncer esofágico o de la UEG (independientemente de su histología) aleatorizados a recibir gefitinib vs. placebo, no encontrándose beneficio en SVG (58).

En los últimos años se han llevado a cabo estudios para intentar definir el tratamiento en segunda línea de pacientes con sobreexpresión de HER2+ tras progresión a trastuzumab, de forma análoga a lo realizado en cáncer de mama.

Se estudió el uso de trastuzumab emtansina frente a taxanos en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado en el estudio GATSBY (59) en tratamiento de segunda línea, sin demostrarse beneficio en SVG. También se estudió el uso de lapatinib en segunda línea de pacientes con cáncer gástrico avanzado en población asiática en el estudio fase III TyTAN-A (60) y en un estudio fase II de la AIO (61), sin demostrar beneficio.

De igual forma, se evaluó el uso de trastuzumab en segunda línea de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica HER2+ en pacientes tratados previamente con quimioterapia combinada con trastuzumab en el estudio de fase II T-ACT (62), sin demostrarse beneficio en su objetivo principal que era evaluar la SLP.

Una vez más, los resultados de los estudios en enfermedad HER2 demuestran que, desgraciadamente, su comportamiento no es comparable al cáncer de mama con sobreexpresión de HER2.

#### QUIMIOTERAPIA DE TERCERA LÍNEA

Actualmente, y dado el beneficio obtenido de las segundas líneas de tratamiento, cada vez un mayor número de pacientes llega en condiciones óptimas para recibir una tercera línea de tratamiento. En este contexto se plantea la utilización de tratamiento con trifluridina-tipiracilo (TAS 102) como estándar tras los resultados publicados del estudio TAGS (63). Se incluyeron en dicho estudio 507 pacientes (337 aleatorizados a tratamiento con TAS 102 y 170 a brazo control con placebo) y se objetivó una mayor SVG de 5,7 meses frente a 3,6 meses HR 0,69 (IC 95 % 0,56-0,85;  $p = 0,00058$ ) presentando toxicidad principalmente hematológica (neutropenia y anemia).

En relación con pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2+, que hubieran progresado a dos líneas de tratamiento (incluyendo trastuzumab), se han publicado los resultados del estudio fase II DESTINY-Gastric01 (64), en el que se incluyeron 187 pacientes aleatorizándose a recibir quimioterapia frente a trastuzumab deruxtecan y objetivándose una mayor supervivencia global con una mediana de 12,5 meses frente a 8,4 meses; HR 0,059 (IC 95 % 0,39-0,88,  $p = 0,01$ ).

#### QUIMIOTERAPIA EN EDAD AVANZADA

Con el aumento de la esperanza de vida, el diagnóstico de neoplasias en pacientes con edad avanzada que presentan una situación funcional óptima que invita a plantear el uso de tratamientos con esquemas combinados de quimioterapia es una situación frecuente. Por ello, es importante la valoración geriátrica de los pacientes y el uso de herramientas de evaluación de fragilidad (G8, CARG, VES-13). Es un reto para el profesional valorar la posible tolerancia de una población poco representada en los ensayos clínicos publicados.

La AIO publicó los datos del estudio FLOT65+ (65) que incluía a 143 pacientes, con cáncer esofagogástrico avanzado, aleatorizados a recibir tratamiento según esquema FLOT frente a un esquema sin docetaxel. El uso del triplete en esta población se caracterizó por una mayor incidencia de toxicidades G3-4 (81,9 %) con predominio de alopecia, leucopenia, neutropenia y diarrea, viéndose afectada la calidad de vida de los pacientes. Además, según los resultados, no se vio incrementada la tasa de respuestas en los pacientes con > 70 años, ni con enfermedad metastásica (sí en localmente avanzado).

En los resultados del estudio fase III GO2 (66) se incluyeron 514 pacientes frágiles de edad avanzada con diagnóstico de cáncer gastroesofágico que no eran candidatos por sus características basales a recibir tratamiento con triplete de quimioterapia pero sí para tratamiento con CAPOX. Fueron aleatorizados a recibir: A O 130 mg/m<sup>2</sup>dl + X 625 mg/m<sup>2</sup>, B el mismo esquema a 80 % de dosis, C a dosis de 60 %. Además, se realizó una comparación entre el brazo C y recibir el mejor tratamiento de soporte. Según los resultados presentados, el descenso de dosis en población frágil de edad avanzada impacta en la calidad de vida siendo no inferior en SLP.

#### INMUNOTERAPIA

Dado el desarrollo de la inmunoterapia y sus resultados en otros tumores, existe un creciente interés en la realización de estudios que incorporen el uso de inmunoterapia en el cáncer de esófago. Inicialmente, se desarrollaron estudios fase II y III centrados en pacientes con diagnóstico de neoplasia gástrica, de la UEG o esofágica, refractarios a tratamiento con quimioterapia previa y posteriormente se ha ido ampliando el número de publicaciones en relación al uso de la inmunoterapia tanto en segunda como en primera línea. A continuación, se detallan algunos de los estudios más destacables al respecto.

#### CÁNCER GÁSTRICO/UEG QUIMIORREFRACTARIO

Se evaluó el uso de nivolumab en el tratamiento de cáncer de esófago en tercera línea y sucesivas en el estudio ATTRACTION-02 (67). En él se incluyeron 493 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la UEG tratados con  $\geq 2$  líneas, aleatorizados a recibir nivolumab frente a placebo. La SVG fue superior en el brazo experimental con 5,26 meses frente a 4,14 meses, HR 0,62 (IC 95 % 0,51-0,76;  $p < 0,0001$ ).

También se estudió la eficacia de pembrolizumab en monoterapia en el estudio fase II KEYNOTE 059. (68) Se incluyeron 259 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la UEG, que recibieron tratamiento con pembrolizumab tras haber progresado a 2 o más líneas de tratamiento. Se concluyó que pembrolizumab presentaba una tasa de respuestas de 11,6 % con una mediana de duración de 8,4 meses (mayor en pacientes con determinación positiva de PD-L1).

En el estudio JAVELIN 300 (69), fase III, realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG que hubieran progresado a 2 o más líneas de tratamiento, se incluyeron 371 pacientes aleatorizados a recibir avelumab frente a quimioterapia sola (irinotecán o paclitaxel) o mejor tratamiento de soporte de caso de imposibilidad de tratamiento específico. Según sus resultados, avelumab no demostró aumento de SVG o SLP.

## INMUNOTERAPIA EN SEGUNDA LÍNEA

En el año 2018 se publicaron los resultados del estudio KEYNOTE-061 (70), un estudio fase III que incluía a 395 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG tratados previamente con quimioterapia. Se aleatorizaron a recibir tratamiento con pembrolizumab frente a paclitaxel. Se objetivó una SVG de 9,1 meses en el brazo de inmunoterapia frente a 8,3 meses, HR 0,82 (IC 95 % 0,66-1,03;  $p = 0,024$ ). Por tanto, el uso de pembrolizumab en monoterapia frente a tratamiento de segunda línea con paclitaxel no demostró impacto en SVG. Se realizó un análisis en base a CPS (objetivándose una peor SVG en CPS  $< 1$  no estadísticamente significativa y una tendencia a mejor SVG en CPS  $> 10$  con HR de 0,64 [IC 95 % 0,41-1,02]) y a MSI-H (mediana de supervivencia no alcanzada en brazo de pembrolizumab, HR 0,42, IC 95 % 0,13-1,31). A destacar que en el brazo control del estudio, los pacientes recibían tratamiento con paclitaxel en monoterapia y no en combinación con ramucirumab (el cual constituye el tratamiento estándar en segunda línea).

En 2019 la FDA amplió el uso de pembrolizumab en segunda línea en pacientes con carcinoma escamoso (y CPS  $\geq 10$ ) en base a los resultados del estudio fase III KEYNOTE-181 (71). Se incluyeron 628 pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab frente quimioterapia en monoterapia (paclitaxel, docetaxel o irinotecán). Se objetivó un incremento de SVG en el grupo de tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CPS  $\geq 10$  (9,3 meses frente a 6,7 meses; HR 0,69 [IC 0,52-0,93];  $p = 0,0074$ ). En el estudio, no se encontraron diferencias significativas al incluir en el análisis a todos los pacientes incluidos, lo que demuestra la importancia de continuar investigando biomarcadores predictivos de beneficio y respuesta en este grupo de pacientes.

En el estudio ATTRACTION-3 (72), fase III en el que se incluyeron 419 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de esófago avanzado refractario o con mala tolerancia a tratamiento previo con quimioterapia, los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab frente a quimioterapia con paclitaxel en tratamiento de segunda línea. Se han publicado este año los resultados tras 3 años de seguimiento objetivándose una mayor SVG en el brazo con nivolumab de 10,91 meses frente a 8,51 meses; HR 0,79 (IC 95 % 0,64-0,97).

Más recientemente, en el congreso ASCO 2021, se han presentado los resultados del estudio fase III asiático RATIONALE-302 en los que se demuestra la superioridad del tratamiento con tislelizumab frente a la quimioterapia seleccionada por el investigador (paclitaxel, docetaxel, o irinotecán) en términos de SVG en el tratamiento de segunda línea de pacientes con carcinoma epidermoide de esófago avanzado (73).

## INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA

El estudio fase III KEYNOTE-062 (74) se centraba en el estudio de eficacia y seguridad asociado al tratamiento de pembrolizumab en primera línea de adenocarcinoma gástrico y de unión gastroesofágica avanzado. Se incluyeron 763 pacientes aleatorizados en tres brazos a recibir pembrolizumab en monoterapia, asociado a CF) o quimioterapia sola. Según sus resultados pembrolizumab no es inferior al tratamiento con quimioterapia sola (en pacientes con CPS  $\geq 1$ ) pero no se han encontrado diferencias significativas a favor de pembrolizumab (aunque en aquellos pacientes con CPS  $\geq 10$  sí se objetiva un aumento de SVG de 17,4 meses con pembrolizumab vs. 10,8 meses con quimioterapia (HR 0,69 [IC 95 % 0,49-0,97]).

En el estudio CheckMate 649 (75), cuyos datos han sido actualizados en ASCO 2021, se incluyeron 1581 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica, y esofágico avanzados con determinación HER2-, independientemente de la expresión de PD-L1. Los pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con nivolumab + ipilimumab, nivolumab + FOLFOX/CAPOX o quimioterapia sola (FOLFOX/CAPOX). Se objetivó un aumento de SVG (HR 0,80 [IC 99,3 % de 0,68-0,94;  $p = 0,0002$ ]), SLP (HR 0,77 [IC 95 % de 0,68-0,87]) en todos los pacientes aleatorizados a favor del brazo de nivolumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola. Estos resultados, se ven enriquecidos en aquellos pacientes con CPS  $\geq 5$ .

En el estudio KEYNOTE 590 (76) se incluyeron 749 pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago avanzado (incluyendo adenocarcinoma, carcinoma escamoso y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica Siewert tipo I) aleatorizados a recibir pembrolizumab/placebo asociado a tratamiento quimioterápico durante 6 ciclos, seguido de mantenimiento con pembrolizumab/placebo + 5-FU. Los resultados presentados en el Presidential Symposium de ESMO de 2020 mostraban un incremento de SVG, SLP y tasa de respuesta en el brazo de nivolumab. Con respecto a la SVG, se observa un mayor beneficio de los pacientes con histología escamosa y CPS  $\geq 10$  con una mediana de 13,9 meses frente a 8,8 meses; HR 0,57 (IC 95 % 0,43-0,75;  $p < 0,0001$ ).

Recientemente, en ASCO 2021 se han presentado los datos del estudio fase III CheckMate 648 (77), en el cual 970 pacientes con carcinoma escamoso de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico fueron aleatorizados a 3 ramas de tratamiento: nivolumab con quimioterapia (fluorouracilo + cisplatino), nivolumab con ipilimumab o quimioterapia sola (fluorouracilo + cisplatino). El objetivo principal del estudio fue SVG y SLP en pacientes con PD-L1  $\geq 1$  %. EL objetivo principal se cumple, objetivándose una SVG de 15,4 meses para el brazo de nivolumab con quimioterapia frente a 9,1 meses en el brazo de quimioterapia sola; HR 0,54

(IC 99,5 %0,37-0,80;  $p < 0,0001$ ), y una SLP 6,9 meses para el brazo de nivolumab con quimioterapia frente a 4,4 meses en el brazo de quimioterapia sola; HR 0,65 (IC 98,5 %0,46-0,92;  $p 0,0023$ ). En el caso de la comparación de nivolumab con ipilimumab frente a quimioterapia se objetiva una mayor SVG para la rama del doble bloqueo con 13,7 meses frente a 9,1 meses HR 0,64 (IC 98,6 %0,46-0,90;  $p 0,001$ ), aunque no se consigue en el caso de la SLP 4 meses frente a 4,4 meses HR 1,02 (IC 98,5 %0,73-1,43;  $p 0,8958$ ). Dichos resultados se replican en toda la población aleatorizada, independiente de PD-L1, aunque con un menor margen de beneficio.

En este mismo escenario, y en el mismo congreso, se han presentado los resultados del estudio ESCORT-1<sup>st</sup> en los que se demuestra el beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP y SVG en el tratamiento en primera línea en población asiática con camrelizumab asociado a paclitaxel y cisplatino frente a paclitaxel y cisplatino asociados a placebo (78).

Por otra parte se han comunicado los resultados preliminares del estudio Keynote 811 en los que se demuestra beneficio en tasa de respuestas, así como en profundidad de respuestas, derivado de la asociación de pembrolizumab a la combinación de fluoropirimidina con oxaliplatino y trastuzumab, estando pendientes los resultados de supervivencia, así como los del estudio Keynote 859 de similar diseño en pacientes con tumores son expresión de HER2 (79).

En conclusión, se han logrado progresos en el tratamiento quimioterápico del cáncer de esófago avanzado. Sin embargo, es justo reconocer que el desarrollo más destacable ha surgido de la integración de los conocimientos de biología molecular en forma de terapias dirigidas y de la aparición de la inmunoterapia asociadas a la quimioterapia, aunque aún queda por delante el estudio de biomarcadores predictivos de respuesta (CPS, MSI-H, EBV). Es mediante la individualización del tratamiento como conseguiremos ir aumentando las expectativas de los pacientes afectados por esta patología.

#### CORRESPONDENCIA:

Javier Gallego Plazas  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario de Elche  
Camí L'Almazara, s/n  
03203 Alicante  
e-mail: j.gallegoplazas@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory; 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica; 2021.

- [acceso10/06/2021]. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espnaha\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf)
3. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, et al. Oesophageal Cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2018;3: 7048.
  4. Mamdani H, Jalal SI. Where to Start and What to Do Next: The Sequencing of Treatments in Metastatic Esophagogastric Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:1-16.
  5. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
  6. 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.
  7. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
  8. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller NC, et al.; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-25.
  9. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1249-60.
  10. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001556.
  11. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98(6):768-83.
  12. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcbberg J, Simes J; Australian Gastro-Intestinal Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34.
  13. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcbberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
  14. Zhang CD, Zeng YJ, Li HW, Zhao ZM, Zhang JK, Dai DQ. Neoadjuvant chemotherapy for non-metastatic esophago-gastric adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2013;31(6):421-31.
  15. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, Lien K, Shah K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018;143(2):430-7.
  16. Zhao Y, Wang Y, Shan L, Peng C, Zhang W, Zhao X. A network meta-analysis for neoadjuvant and adjuvant treatments for resectable squamous cell carcinoma of esophagus. *Sci Rep*; 2021: 11(1):6800.
  17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al.; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-esophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
  18. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07- FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:18S (Abstr 4510).

19. 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):1948-57.
20. Stahl S, 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.
21. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, Walsh G, Nesbitt J, Pisters PW, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001;92:279-86.
22. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, Morris J, Swisher SG, Putnam JB, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2004;100:2347-54.
23. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-72.
24. Armanios M, Xu R, Forastiere AA, Haller DG, Kugler JW, Benson AB 3<sup>rd</sup>; and the Eastern Cooperative Oncology Group. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: Phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:4495-9.
25. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, et al.; and the Japan Clinical Oncology Group. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study —JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-6.
26. 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; 384:1191-203.
27. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004064.
28. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
29. 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;24:4991-7.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al.; ToGA Trial Investigators. 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;376:387-97.
31. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: A critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:4709-14.
32. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, Bridgewater JA, Wadsley J, Coxn FY, et al. COUGAR-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 34):abstr 4023.
33. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 34):abstr LBA5.
34. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7.
35. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004.
36. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Holterbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-42.
37. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Dóí T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: A randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-9.
38. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-21.
39. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/irinotecan plus fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-53.
40. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-7.
41. Ajani JA, Phan A, Ho L, Tetzlaff ED, Baker J, Wei O. Phase I/II trial of docetaxel plus oxaliplatin and 5-fluorouracil (D-FOX) in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18):abstr 4612.
42. Wang KL, Wu T-T, Choi IS, Wang H, Resetkova E, Correa AM, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer* 2007;109:658-67.
43. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Caccarelli C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007;18:510-7.
44. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009;101:1261-8.
45. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: A randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-73.
46. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as firstline treatment in advanced gastroesophageal cancer: A prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011;22:1358-66.
47. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab

- for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-9.
48. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase III trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481-9.
  49. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, A Shah M, Cheng K, et al. Pertuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1372-84.
  50. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-451.
  51. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-76.
  52. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-35.
  53. 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;31:4438-44.
  54. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A phase III study to compare the efficacy and safety of paclitaxel versus irinotecan in patients with metastatic or recurrent gastric cancer who failed in first-line therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist* 2019;24:18-e24.
  55. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
  56. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-14.
  57. 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;15:1224-35.
  58. Dutton SJ, Ferry DR, Blazey JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:894-904.
  59. 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;18:640-53.
  60. 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;32:2039-49.
  61. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F, et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 2015;51:569-76.
  62. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-27.
  63. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, 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):1437-48.
  64. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-30.
  65. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49(4):835-42.
  66. Hall PS, Swinson D, Waters JS, Wadsley J, Falk S, Roy R, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):4006-4006.
  67. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer* 2020;23(3):510-9.
  68. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
  69. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-60.
  70. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. KEYNOTE-061 investigators. 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):123-33.
  71. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu Ch, et al; KEYNOTE-181 Investigators. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4138-48.
  72. Chin K, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *J Clin Oncol* 2021;39(3):204-204.
  73. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4012-4012.
  74. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus chemotherapy vs Chemotherapy alone for patients with

- first-line, advanced gastric cancer. KEYNOTE 062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1571-80.
75. Moehler M, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, et al. Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemotherapy as first-line (1L) treatment for advanced gastric-cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2020;31(4):S1191.
76. Kato K, Sun J, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol* 2020;31(suppl\_4):S1142-S1215.
77. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl. 15):abstr LBA4001.
78. Xu R, Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, et al. ESCORT-1st: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4000-4000.
79. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, Luo S, Lonardi S, Kolesnik O, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4013-4013.