

Perioperační léčba lokálně pokročilého karcinomu žaludku

Michal Eid

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

Incidence adenokarcinomu žaludku v České republice postupně klesá, nicméně i přes rozvoj onkologické terapie zůstává mortalita stále vysoká. U velmi časných stadií lze dosáhnout dlouhodobého přežívání jen endoskopickou intervencí. Toto je však možné pouze u minority pacientů. Ve stadiu II a III je základem kurativního postupu radikální chirurgický výkon s D2 lymfadenektomií. I přes radikální výkon však prognóza zůstává závažná vzhledem k vysoké míře recidivy. Je tedy zřejmé, že u lokálně pokročilých onemocnění je pouhá resekce nedostatečná a v současné době je standardem léčby perioperativní chemoterapie, která vede k prodloužení parametrů přežívání a zlepšení prognózy. Systémová terapie u lokálně pokročilého onemocnění se vyvíjela zejména v posledních 20 letech. Efekt neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie a chemoradioterapie byl potvrzen již v několika randomizovaných klinických studiích fáze III. V současné době se výzkum zaměřuje i na přínos cílené terapie v perioperačním období.

Klíčová slova: karcinom žaludku, lokálně pokročilý, perioperační léčba.

Perioperative treatment for locally advanced gastric cancer

The incidence of gastric adenocarcinoma in the Czech Republic is decreasing. However, despite the development of oncology treatment, mortality remains high. In the very early stages, long-term survival can be achieved by endoscopic intervention. Nevertheless, it is possible only in a minority of patients. In stage II and III, radical resection with D2 lymphadenectomy is the main approach of a curative treatment. Even so, the prognosis remains serious due to a high rate of recurrence. Thus, it is now clear that in locally advanced cancers, radical resection alone is not sufficient and perioperative systemic chemotherapy is currently the standard of treatment. This approach leads to the improvement of survival and prognosis. Systemic therapy for locally advanced disease has developed in particular in the last 20 years. The effect of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy has been confirmed in several randomized phase III clinical trials. Currently, research is also focusing on the benefits of target therapy in perioperative setting.

Key words: gastric cancer, locally advanced, perioperative treatment.

Úvod

Incidence karcinomu žaludku se v České republice postupně dlouhodobě snižuje. I když se snižuje i mortalita, zůstává nadále vysoká. V roce 2016 bylo diagnostikováno celkem 1405 nových případů onemocnění a 998 pacientů ve stejném roce zemřelo. Přibližně 2/3 pacientů je diagnostikováno ve III. či IV. klinickém stadiu onemocnění (obr. 1) (1). V celosvětovém měřítku je karcinom žaludku 5. nejčastější malignitou

a zároveň 3. nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění (2).

U velmi časných lézí je základem terapie endoskopická intervence či radikální resekce. Dlouhodobé přežívání je pak pozorováno až u 95 % pacientů. U lokálně pokročilých stadií je standardním postupem radikální resekční výkon s disekcí uzlin. Samotná resekce však není považována za dostatečnou a léčba v tomto případě vyžaduje multidisciplinární přístup (3).

U diseminovaného stadia je chirurgická intervence vyžadována v případech krvácení, obstrukce či perforace, a to v rámci paliativního postupu zvyšujícího kvalitu života (4).

Je zřejmé, že karcinom žaludku je v časných stadiích asymptomatický a velká část pacientů je diagnostikována až ve stadiích pokročilejších, kdy je navíc vysoká pravděpodobnost mikro- či makro-metastatické diseminace. Právě v eradikaci okultní choroby má časně zařazení systémové

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

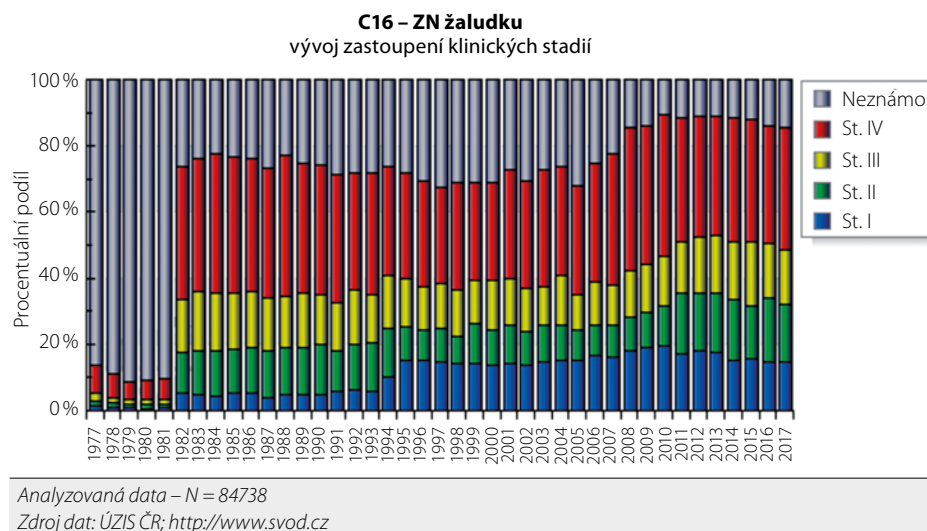
MUDr. Michal Eid, eid.michal@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 240–245

Článek přijat redakcí: 30. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2020

Obr. 1. Karcinom žaludku: zastoupení jednotlivých klinických stadií; zdroj: <http://www.svod.cz>

chemoterapie u lokálně pokročilých onemocnění zásadní význam.

V přehledovém článku shrnujeme výsledky zásadních klinických studií zaměřených na perioperační terapii lokálně pokročilého karcinomu žaludku. Zmiňujeme i probíhající studie, které by mohly v budoucnu přispět k individualizaci léčby a změny léčebných doporučení.

Adjuvantní terapie

Po roce 2000 byly prezentovány výsledky několika důležitých klinických studií, které jednoznačně prokázaly benefit systémové terapie oproti samotnému chirurgickému výkonu.

V roce 2001 byla publikována data ze studie SWOG INT-0116, což byla první obsáhlejší randomizovaná studie, ve které byl srovnáván efekt pooperační chemoradioterapie oproti samotné resekci pro adenokarcinom žaludku a gastroesofageální (GE) junkce. Medián OS byl 35 měsíců pro chemoradioterapii vs. 27 měsíců pro observaci, $p=0,0046$. Přežívání v 5 letech pak bylo 40% pro chemoradioterapii vs. 30% pro observaci. Navzdory prokázanému prodloužení celkového přežívání s adjuvantní chemoradioterapií byl design této studie kritizován za nízkou míru zastoupení pacientů po D2 lymfadenektomii (5).

Výsledky randomizované studie fáze III CLASSIC potvrdily benefit z pooperační chemoterapie s kombinací kapecitabinu a oxaliplatin, kdy bylo zvýšeno 3leté přežívání bez recidivy onemocnění (DFS) u pacientů po kurativní D2 gastrektomii oproti sledování, 74% vs. 59%, HR: 0,56, $p<0,0001$. I přes adjuvantní kombinovanou

chemoterapii je necelá třetina pacientů detekována s recidivou onemocnění (6).

Pooperační chemoradioterapie byla zkoumána i ve studii ARTIST, kde byl podáván kapecitabin s cisplatinou samostatně nebo v kombinaci s radioterapií. Přínos pooperační radioterapie v parametru DFS byl pozorován pouze ve skupině pacientů s patologickým postižením uzlin, HR: 0,69, $p=0,0471$ (7).

Perioperační terapie

V současné době neoadjuvantní chemoterapie prokazuje významný benefit u celé řady lokálně pokročilých malignit. Tento postup může vést k downstagingu primárního nádoru, k nižšímu uzlinového postižení, ke zvýšení četnosti radikálních resekcí a v neposlední řadě k časné eradikaci okultních mikrometastáz. V současné době máme velmi průkazná data, která jednoznačně preferují zařazení předoperační terapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem žaludku.

Předoperační léčba karcinomu žaludku se začala vyvíjet v roce 2002, kdy byly prezentovány výsledky randomizované klinické studie OE02 u pacientů s karcinomem jícnu a GE junkce (do studie byli zařazeni pacienti se spinocelulárním karcinomem a adenokarcinomem). V této studii byl srovnáván primární resekční výkon oproti 2 cyklům neoadjuvantní chemoterapie s 5-fluorouracilem (5-FU) a cisplatinou s následnou resekci. Přežívání v 5 letech bylo u skupiny s chemoterapií zaznamenáno ve 23,0% vs. 17,1% případů. Výsledky byly konzistentní pro obě histologické varianty (8).

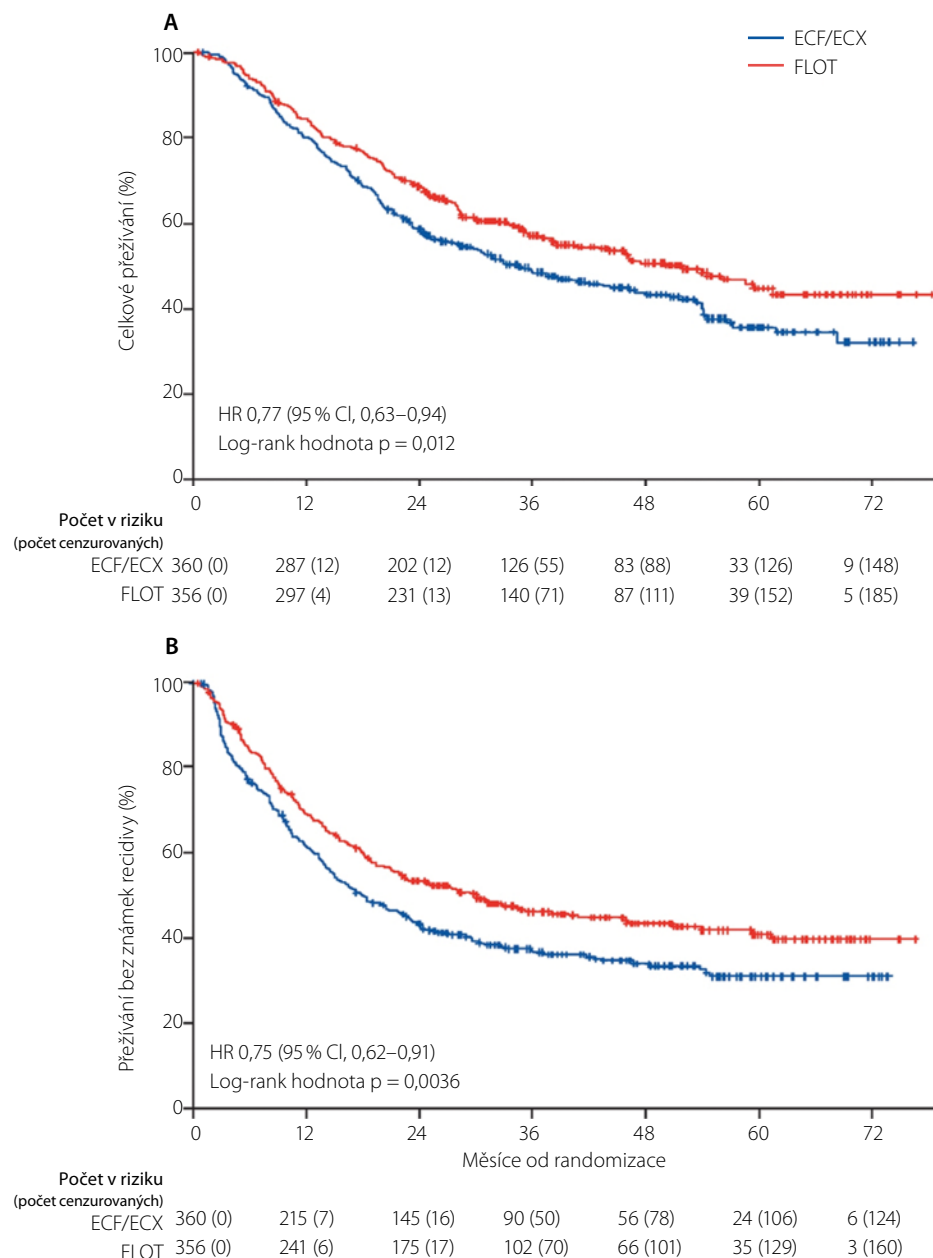
Randomizovaná studie III. fáze EORTC 40954 byla sice předčasně ukončena pro nízký nábor pacientů (144) oproti původnímu plánu, nicméně byl potvrzen pozitivní vliv neoadjuvantní chemoterapie na vyšší míru radikálních resekcí u stadií T3–4, N+, M0, a to 81,9% oproti 66,7% v rameni s primární resekci, $p=0,036$. Navíc v rameni s neoadjuvancí byla zjištěna nižší míra patologické lymfadenopatie, 61,4% vs. 76,5%, $p=0,018$. V této studii nebyl potvrzen signifikantní vliv neoadjuvantní chemoterapie na celkové přežívání, $p=0,466$ (9).

V roce 2006 byla prezentována studie MAGIC, ve které byl srovnáván primární resekční výkon s perioperační chemoterapií ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) – 3 cykly v neoadjuvanci a 3 cykly v adjuvanci. Postup s perioperační chemoterapií vedl k downstagingu choroby s následným dosažením vyšší míry radikálních R0 resekcí. Přežívání v 5 letech bylo signifikantně zvýšeno ve skupině s chemoterapií, 36,3% vs. 23%, HR: 0,75, $p=0,009$. Pozitivních výsledků bylo dosaženo navzdory faktu, že pouze 41,6% pacientů kompletně dokončilo pooperační část chemoterapie (10).

V multicentrické studii III. fáze FNCLCC/FFCD byl porovnáván efekt perioperační chemoterapie s cisplatinou a 5-FU (2–3 cykly předoperačně a 3–4 cykly pooperačně) oproti resekci samotné pro resekabilní karcinomy. U pacientů, kteří podstoupili perioperační chemoterapii s resekci, bylo 5leté přežívání signifikantně zvýšeno, 38% vs. 24% po samotné resekci, HR: 0,69, $p=0,02$. Perioperační léčba taktéž signifikantně zvýšila počet radikálních resekcí, 84% vs. 73%, $p=0,04$ (11).

Z databáze Cochrane byla v roce 2013 provedena metaanalýza 14 randomizovaných studií prováděných u pacientů s resekabilními adenokarcinomy žaludku, GE junkce a distálního jícnu. V ramenech s neoadjuvantní terapií byl prokázán benefit v celkovém přežívání, HR: 0,81, $p<0,0001$, stejně tak bylo zvýšeno 5leté přežívání o 9% a počet radikálních resekcí 1,4x (12).

Německá randomizovaná studie FLOT-4/AIO stanovila perioperační léčbu režimem FLOT (5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, docetaxel) jako nový standard léčby pacientů s lokálně pokročilým karcinomem žaludku a GE junkce. Výsledky byly prezentovány na ESMO 2017. Do této studie bylo zařazeno celkem 716 pacientů s karcinomem žaludku (44%) a GE junkce (56%).

Obr. 2. Celkové přežívání a přežívání bez známek choroby, studie FLOT-4/AIO; upraveno dle (13)

Chemoterapie FLOT byla aplikována ve 4 cyklech předoperačně a 4 cyklech pooperačně. Oproti perioperačním režimům ECF/ECX (epirubicin, cisplatina, kontinuální 5-fluorouracil/kapecitabin) prodloužil režim FLOT parametry přežívání, a to medián celkového přežívání, 50 měsíců vs. 35 měsíců, HR: 0,77, $p=0,012$ a medián přežívání bez progresu onemocnění (PFS), 30 měsíců vs. 18 měsíců, HR: 0,75, $p=0,004$ (obr. 2). Perioperační terapie zvýšila počet R0 resekci z 87 % na 94 %, $p=0,011$. Počet patologických kompletních remisí po režimu FLOT byl pozorován u 16 % pacientů, oproti 6 % s režimem ECF/ECX, $p=0,02$. Benefit z chemoterapie FLOT byl pozorován ve všech podskupinových analýzách včetně proximálních a distálních lokalizací,

dobře a špatně diferencovaných nádorů, histologie s přítomností buněk pečetního prstene a časných stádiích onemocnění (cT1, 2). Tato studie navíc neprokázala zvýšení pooperační morbidity a mortality u tripletu (55 % v obou ramenech) (13).

Studie CRITICS zkoumala možný benefit adjuvantní chemoradioterapie (skupina A) oproti chemoterapii samotné (skupina B) po proběhlé neoadjuvantní chemoterapii a resekčním výkonu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1. Předoperačně byly podány 3 cykly v režimu EOX (epirubicin, oxaliplatin, kapecitabin) nebo ECX. Pooperačně, 62 % pacientů (245) ze skupiny A zahájilo chemoradioterapii s kapecitabinem a 59 % pacientů (233) ze skupiny B pokračovalo

ve stejném tripletu po 3 cyklech. Primárním cílem byl medián přežívání, který byl pro skupinu A 37 měsíců a pro skupinu B 43 měsíců, HR: 1,01, $p=0,90$. Tato studie tedy neprokázala benefit pooperační chemoradioterapie v rámci perioperační léčby na celkové přežívání pacientů. Navíc je z výsledků patrný poměrně výrazný počet pacientů, kteří nejsou schopni pooperační terapii absolvovat (14).

MAGIC-B je další klinická studie, která zkoumala účinnost perioperační chemoterapie v režimu ECX po přidání monoklonální protilátky proti VEGF-A (vaskulární růstový faktor A) bevacizumabu oproti samotné chemoterapii. Do studie bylo zahrnuto celkem 1 063 pacientů s adenokarcinomy distálního jícnu, GE junkce a žaludku. Přežívání ve 3 letech nebylo s bevacizumabem signifikantně zvýšeno, 47,6 % vs. 48,9 % pro chemoterapii samotnou. Navíc bylo pooperační období pacientů léčených bevacizumabem častěji komplikováno anastomotickým leakem, 23 % vs. 9 % (15).

Probíhající klinické studie

Současně probíhající klinické studie se zaměřují na individualizaci a vhodné naplánování sekvenční terapie v rámci perioperační léčby. Část těchto studií zkoumá i efekt z přidání biologické léčby. V tomto přehledovém článku nelze zmínit všechny právě probíhající studie.

Adjuvantní chemoradioterapie je doposud možným standardním postupem v adjuvanci. Studie fáze III TOPGEAR, která probíhá v Austrálii a na Novém Zélandu, zkoumá její efekt v neoadjuvanci, a to oproti perioperačnímu režimu ECF. Ve skupině A je podávána standardní terapie 3 cykly ECF předoperačně. Ve skupině B jsou 2 předoperační cykly ECF doplněny chemoradioterapií s kapecitabinem. V obou skupinách jsou pak pooperačně aplikovány 3 cykly ECF. Dle prvních interim výsledků je patrné, že předoperačně dokončilo plánovanou léčbu 93 % pacientů ve skupině A a 98 % ve skupině B. Následně resekční výkon podstoupilo 90 % pacientů ve skupině A a 85 % ve skupině B. Pooperačně všechny cykly chemoterapie dokončilo 65 % pacientů ve skupině A a 53 % ve skupině B. Pooperační morbidita byla srovnatelná v obou ramenech. Tyto první výsledky dokazují, že předoperační chemoradioterapie je bezpečný postup nezvyšující pooperační komplikace oproti chemoterapii samotné (16).

INZERCE

Možný benefit z neoadjuvantní chemoradio-
terapie je zkoumán také v randomizované studii
fáze III Neo-AEGIS. Pacienti s lokálně pokročilým
onemocněním jsou randomizováni v poměru 1 : 1
do ramena se standardní perioperativní chemote-
rapií EOX či ECF (dle studie MAGIC) a do ramena
s neoadjuvantní chemoradioterapií s karboplati-
nou a paklitaxelem (dle studie CROSS). Primárním
cílem je celkové přežívání (17).

RESOLVE (NCT01534546) je další probíhající
randomizovaná studie fáze III srovnávající pe-
rioperační terapii SOX (oxaliplatin, S-1) versus
SOX nebo XELOX (kapecitabin, oxaliplatin) v
adjuvanci po D2 disekci pro lokálně pokročilý
adenokarcinom žaludku (18).

Další studií srovnávající efekt perioperační
terapie SOX a primární resekce s následným
adjuvantním režimem SOX je RESONANCE
(NCT01583361). První výsledky naznačují, že neo-
adjuvantní postup zvyšuje míru radikálních resekcí
a není spojen s vyšší četností komplikací (19).

COMPASS-D je randomizovaná studie fáze II,
která porovnává efekt 2 a 4 cyklů neoadjuvantní
chemoterapie v kombinaci cisplatiny a S-1 nebo
v kombinaci cisplatiny + S-1 + docetaxelu (CSD)
s následnou resekcí a adjuvantní chemoterapií
s S-1. Předběžné výsledky ukazují, že aplikace 4
cyklů CSD zlepšuje 3letý DFS (20).

NCT04062058 je probíhající jednoramenná
studie fáze II určená pro pacienty s lokálně po-
kročilým karcinomem žaludku. Má za cíl zhod-
notit počet patologických kompletních remisí
po neoadjuvantní chemoradioterapii s konkomit-
antním podáním S-1 a následném pokračování
v neoadjuvantní chemoterapii režimem SOX (21).

FOCUS (NCT01364376) porovnává efekt reži-
mu SOX vs. FOLFOX v neoadjuvanci (22).

RESOLVE 2 (NCT03691454) porovnává účin-
nost režimů SOX a DOX ± HER2 protilátka trastu-
zumab v neoadjuvanci (23).

JCOG1301 zkoumá možný benefit z přidání
trastuzumabu k režimu S-1 + cisplatin v neo-
adjuvanci u pacientů s bulky postižením uzlin (24).

Imunoterapie se postupem času posunuje z in-
dikací paliativních do indikací kurativních. Stejně tak
tomu je i u pokročilého karcinomu žaludku. Klinická
studie fáze III ATTRACTION-05 posuzuje účinnost
nivolumabu v kombinaci s pooperační chemoterapií
S-1 nebo kapecitabin + oxaliplatin (25).

KEYNOTE-585 zkoumá účinnost pembrolizu-
mabu v kombinaci s perioperativním režimem
cisplatin + kapecitabin nebo 5-fluorouracil (26).

Diskuze

Oproti některým asijským zemím není
v Evropě zaveden screeningový program. V čase
diagnózy má přibližně 20 % pacientů resekabilní
onemocnění. Radikální chirurgická resekce s D2
lymfadenektomií (s odstraněním minimálně 25
uzlin) zůstává základním postupem kurativní
terapie. I přes radikální resekci pozorujeme vy-
sokou míru recidiv. U pacientů s postižením uzlin
je 5leté přežívání dosaženo pouze u 20–30 %
případů. Mortalita pacientů s karcinomem ža-
ludku je značná a prognóza tedy závažná. Je
pochopitelné, že samotný chirurgický výkon
není dostačující. Zlepšit přežívání pacientů lze
přidáním systémové terapie. Časným zaháje-
ním chemoterapie v rámci perioperační léčby
pacientů s lokálně pokročilým karcinomem ža-
ludku dosahujeme brzké eradikace mikrome-
tastáz, downstagingu, nižší četnosti uzlinového
postižení a vyššího počtu radikálních resekcí.
Pacienti s klinickým stadiem cT1N0M0 by měli
být směřováni do primárního resekčního výko-
nu. Adjuvantní terapie je zvažována až dle defi-
nitivního patologického stadia. Pacienti s cT3–4
nebo N+ jsou ve vysokém riziku recidivy a tedy
perioperační chemoterapie by měla být stan-
dardně indikována. U nálezů cT2 existují rozpory,
ale poslední data taktéž preferují perioperační
terapii (27).

Tento postup má však svá úskalí. Pouze 50 %
pacientů randomizovaných do studie MAGIC
a do studie FNCLCC/FFCD bylo schopno dokončit
adjuvantní fázi perioperační terapie. Ve studii
FLOT-4/AIO to pak bylo 44 % v rameni s režimem
ECF/ECX a 51 % v rameni s režimem FLOT. Ve
všech těchto studiích autoři poznamenali, že
nedokončení všech cyklů léčby bylo z důvodu
komplikací po chirurgické resekcí včetně úmrtí,
časné recidivy onemocnění nebo kvůli toxicitě
léčby v předoperačním období. V současné době
neexistuje žádná randomizovaná studie, která by
srovnávala výsledky léčby kompletně dokončené
perioperační terapie oproti pouhé předoperační
terapii s následnou resekcí. Mirza et al. publikoval
výsledky studie, ve které 31 pacientů podstoupilo
adjuvantní část léčby dle studie MAGIC a 35 pa-
cientů nebylo pooperačně léčeno vůbec (nejčastěji
z důvodu pooperačních komplikací či odmítnutí
pacientem). I když jde o poměrně malou analy-
zovanou populaci pacientů, přežívání bylo sig-
nifikantně zvýšeno u pacientů, kteří podstoupili
kompletní perioperační terapii (28).

Větší observační studie na 134 pacientech
potvrdila benefit ve smyslu lepšího přežívání
u pacientů podstupujících i adjuvantní část te-
rapie. Byly analyzovány režimy FLOT, EOX a ECX.
Podstoupení celé perioperační léčby bylo spo-
jeno se statisticky signifikantním delším přežívá-
ním, 5leté přežívání u perioperační terapie bylo
75,8 % vs. 40,3 % u pouze předoperační aplikace,
 $p < 0,001$. Nicméně recentně byly publikované
výsledky retrospektivní analýzy 299 pacientů,
kteří podstoupili neoadjuvantní chemoterapii
s následnou resekcí. U 170 pacientů z nich
(56,8 %) byla zahájena pooperační část léčby.
Dokončení kompletní perioperační terapie ne-
vedlo ke statisticky signifikantnímu prodloužení
celkového přežívání, nedosaženo vs. 78,2 měsíce,
 $p = 0,331$. Stejně tak nebyl signifikantní rozdíl
v parametru přežívání bez návratu choroby (RFS)
byl 43,3 měsíce vs. 41,1 měsíce, $p = 0,118$ (29).

Role postoperační části chemoterapie tedy
není zcela zřejmá, ale většina dosavadních studií
prokazují její benefit na přežívání.

Toxicita perioperační terapie bývá pro pa-
cienty limitující. Ve francouzské studii FNCLCC/
FFCD s perioperační cisplatinou a 5-FU však ne-
byla prokázána vyšší míra pooperační morbid-
ity oproti pacientům po pouhé resekcí (11). Nyní
preferovaný režim FLOT nezvyšuje pooperační
mortalitu a morbiditu oproti režimu ECF/ECX (27).

Závěr

Radikální chirurgický výkon zůstává zásad-
ní součástí kurativního postupu pro pacienty
s karcinomem žaludku. Pro lokálně pokročilé
onemocnění je nynějším standardem léčby
perioperační chemoterapie v režimu FLOT, kte-
rá zvyšuje pravděpodobnost downstagingu
a míru radikální resekce. I když 49 % pacientů
není schopno dokončit pooperační část léčby,
má perioperační aplikace tripletu FLOT nejlepší
data pro celkové přežívání z dosud užívaných
režimů. Nejlepších výsledků dosahovali paci-
enti, kteří kompletně dokončili adjuvantní části
perioperační léčby.

Bezpečnost a účinnost chemoradioterapie
v neoadjuvantní indikaci je nyní předmětem stu-
dií. První výsledky naznačují, že chemoradiote-
rapie nezvyšuje pooperační morbiditu a mortalitu.

V současné době probíhá poměrně velký
počet klinických studií zaměřujících se na kom-
binaci chemoterapie, cílené léčby nebo immu-
notherapie v perioperační léčbě.

LITERATURA

1. ÚZIS ČR, NOR ČR 2016, Novotvary 2016, Cancer Incidence 2016 in the Czech Republic
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 7–30.
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2016; 20(1): 1–19.
4. Choi YY, Noh SH, Cheong JH. Evolution of gastric cancer treatment: from the golden age of surgery to an era of precision medicine. *Yonsei Med J.* 2015; 56(5): 1177–1185.
5. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated 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(19): 2327–2333.
6. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9813): 315–321.
7. Lee J, Lim do H, Kim S, 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(3): 268–273.
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(30): 5062–5067.
9. Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35): 5210–5218.
10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 11–20.
11. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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: 1715–1721.
12. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, 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. Published 2013 May 31.
13. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393(10184): 1948–1957.
14. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 616–628.
15. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 357–370.
16. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2252–2258.
17. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. ICORG 10–14: Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 401.
18. Ji J, Shen L, Li Z, et al. Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: A randomized phase III trial (RESOLVE trial). *Annals of Oncology.* 2019; 30: v877.
19. SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy for AJCC stage II–III gastric cancer (RESONANCE), *ClinicalTrials.gov*, (Identifier: NCT01583361).
20. Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K, et al. Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1876–1881.
21. *Clinicaltrials.gov*. A Phase II Study of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Gastric Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04062058>.
22. *Clinicaltrials.gov*. S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Calcium Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Advanced Gastric Carcinoma (Focus). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01364376>.
23. *Clinicaltrials.gov*. Compare Neoadjuvant Chemotherapy of DOS Versus SOX in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma. (RESOLVE-2). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691454>.
24. Kataoka K, Tokunaga M, Mizusawa J, et al. A randomized Phase II trial of systemic chemotherapy with and without trastuzumab followed by surgery in HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1301 (Trigger Study). *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45(11): 1082–1086.
25. Terashima M, Kim Y, Yeh T, et al. ATTRACTION-05 (ONO-4538–38/BMS CA209844): a randomized, multicenter, double-blind, placebo – controlled Phase 3 study of Nivolumab (Nivo) in combination with adjuvant chemotherapy in pStage III gastric and esophagogastric junction (G/EGJ) cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl. 5): v209–268.
26. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol.* 2019; 15(9): 943–952.
27. Petrillo A, Pompella L, Tirino G, et al. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2019; 11(3): 399.
28. Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol.* 2013; 2013: 781742.
29. Glatz T, Bronsert P, Schäfer M, et al. Perioperative platinum-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(10): 1300–1307.