



Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

27. januar 2023 (DEGC)

Administrativ godkendelse

27. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 27. januar 2025

INDEKSERING

DEGC, gastroesophageal cancer, onkologi, non-kurabel cancer.

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| Nyt siden sidst (ændringslog)..... | 2 |
| 1. anbefalinger (Quick guide)..... | 2 |
| Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom..... | 2 |
| Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom..... | 4 |
| 2. Introduktion | 5 |
| 3. Grundlag | 6 |
| Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom..... | 6 |
| Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom..... | 12 |
| 4. Referencer | 15 |
| 5. Metode | 20 |
| 6. Monitorering | 22 |
| 7. Bilag | 22 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje..... | 23 |

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring |
|---------------------|---|
| Titel | 'Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus, GEJ og ventrikel' er ændret til 'Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel' |
| Anbefalinger | Anbefaling 1,3,4, 5, 9, 11, 12, 13 og 14 er nye Anbefaling 2,7 og 8 er blevet opdateret |
| Referencer | Nye referencer er tilføjet. |

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom

A: Behandling i 1. linje:

1. Alle behandlingsegne patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (CPS), MMR-status og HER2-status før behandling (1a, A)
2. Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til behandlingsegne patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Tre-stof-behandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i PS 0-1 (1a, A)
3. Ældre og/eller skrøbelige patienter, som vurderes egnede til systemisk behandling, kan tilbydes dosisreduceret to-stof kemoterapi med oxaliplatin + fluoropyrimidin i 1. linje (1b, A)

HER2-negative og PD-L1-positive:

4. **Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus eller GEJ, Siewert type 1, og PD-L1 CPS \geq 10 (1b, A) ***
5. **Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel og PD-L1 CPS \geq 5 (1b, A) ***

HER2-positive, uanset PD-L1 status:

6. **Patienter med HER2-positivt adenocarcinom, som er egnede til kemoterapi, bør tilbydes 1. linjebehandling med trastuzumab og platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (1b, A)**

B: Behandling efter 1. linje:

7. **Ved progression under eller efter 1. linje behandling bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling. Flg. regimer kan anvendes:**

- **Irinotecan monoterapi (1b, A)**
- **Docetaxel eller paclitaxel monoterapi (1b, A)**
- **Ramucirumab monoterapi (1b, A) ****
- **Ramucirumab i kombination med paclitaxel (1b, A) ****
- **Trifluridine/tipiracil (som 3. linje behandling) (1b, A) ****
- **Trastuzumab deruxtecan (til patienter med HER-2 positivt adenocarcinom, som er i progression og tidligere har modtaget behandling med trastuzumab) (1b, A) *****
- **Pembrolizumab (til patienter med dMMR/MSI-H) (2b, B) *****

C: Palliativ strålebehandling:

8. **Palliativ, ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2, B).**

Godkendelsesstatus for nyere behandlinger ved seneste opdatering:

* godkendt som standardbehandling i Danmark

** afvist som standardbehandling i Danmark

*** ikke vurderet af danske myndigheder

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom

A: Systemisk behandling

9. Alle behandlingsegne patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (både CPS og TPS) og MMR-status før behandling (1a, A)
10. Behandling med kemoterapi kan tilbydes egnede patienter. Enkelt- eller flerstofregimer, som anbefales til adenocarcinom, kan anvendes (2b, B)

PD-L1 positive:

11. Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært karcinom og PD-L1 CPS ≥ 10 (1a, A) *
12. Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært karcinom og PD-L1 TPS ≥ 1 % (1a, A) *
13. Behandling med nivolumab + ipilimumab anbefales i 1 linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært karcinom og PD-L1 TPS ≥ 1 % (1a, A) ***
14. Behandling med nivolumab anbefales i 2. linje til patienter i god almen tilstand, som ikke tidligere har modtaget behandling med checkpointinhibitor (1b, A) **

B: Palliativ strålebehandling:

15. Palliativ ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2b, B)

Godkendelsesstatus for nyere behandlinger ved seneste opdatering:

* godkendt som standardbehandling i Danmark

* afvist som standardbehandling i Danmark

*** ikke vurderet af danske myndigheder

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med palliativ behandling er gennem klinisk intervention at forbedre patienternes almentilstand, øge livskvaliteten og forlænge restlevetiden. En palliativ onkologisk behandling kan tilbydes et flertal af patienterne.

Patientgruppe

Retningslinjen omhandler diagnostik og behandling af voksne patienter med kræft i esophagus og ventrikel, omfattet af diagnosekoderne DC15.0-16.9.

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, hvor behandling ikke gives med kurativ intention. Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at fastslå sygdomsstadiet. Dette indebærer vurdering af spredning lokalt og af fjernmetastaser. Der henvises til afsnit om diagnostik.

Patienten skal fremstå i en almentilstand, hvor det skønnes, at behandlingen ikke vil medføre livsforkortende eller livskvalitetsreducerende bivirkninger. Dette betyder typisk at patienten fremstår i performance status (PS) 0-2 uden betydelig komorbiditet. Patienter i dårligere almentilstand (PS 3-4) eller med betydelig komorbiditet anbefales alene lindrende og støttende behandling.

Kræft i esophagus og ventrikel er samlet den 8. hyppigste kræftform i DK. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 70 år. Den hyppigste histologiske type kræft i esophagus er planocellulært karcinom, som overvejende er lokaliseret højt eller midt i spiserøret. En mindre andel af karcinomerne i esophagus udgøres af adenokarcinomer. Forekomsten af adenokarcinom i GEJ (gastro-esofageale junction eller cardia) er steget i de senere år, og sygdommen er nu hyppigere end både planocellulære karcinomer i esophagus og adenokarcinomer i ventriklen. I 2020 blev der i Danmark registreret tilsammen 1119 nye patienter med kræft i esophagus, GEJ eller ventrikel (1). Af disse var 55 % (617 tilfælde) adenokarcinom i GEJ, 20 % (224 tilfælde) adenokarcinom i ventriklen og 25 % (278 tilfælde) planocellulær esophaguscancer. Kun 1/3 af patienter behandlet med kemoterapi med palliativt sigte er i live 1 år efter start på behandlingen (1).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle, som behandler patienter med kræft i esophagus, GEJ og ventrikel.

3. Grundlag

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt adenokarcinom

A: Behandling i 1. linje:

1. Alle behandlingsegne patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (CPS), MMR-status og HER2-status før behandling (1a, A)
2. Behandling i 1. linje med to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til behandlingsegne patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Tre-stof-behandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i PS 0-1 (1a, A)
3. Ældre og/eller skrøbelige patienter, som vurderes egnede til systemisk behandling, kan tilbydes dosisreduceret to-stof kemoterapi med oxaliplatin + fluoropyrimidin i 1. linje (1b, A)

HER2-negative og PD-L1-positive:

4. Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus eller GEJ, Siewert type 1, og PD-L1 CPS ≥ 10 (1b, A) *
5. Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med HER2-negativt adenocarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel og PD-L1 CPS ≥ 5 (1b, A) *

HER2-positive, uanset PD-L1 status:

6. Patienter med HER2-positivt adenocarcinom, som er egnede til kemoterapi, bør tilbydes 1. linjebehandling med trastuzumab og platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (1b, A)

B: Behandling efter 1. linje:

7. Ved progression under eller efter 1. linje behandling bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling. Flg. regimer kan anvendes:

- **Irinotecan monoterapi (1b, A)**
- **Docetaxel eller paclitaxel monoterapi (1b, A)**
- **Ramucirumab monoterapi (1b, A) ****
- **Ramucirumab i kombination med paclitaxel (1b, A) ****
- **Trifluridine/tipiracil (som 3. linje behandling) (1b, A) ****
- **Trastuzumab deruxtecan (til patienter med HER-2 positivt adenocarcinom, som er i progression og tidligere har modtaget behandling med trastuzumab) (1b, A) *****
- **Pembrolizumab (til patienter med dMMR/MSI-H) (2b, B) *****

C: Palliativ strålebehandling:

8. Palliativ, ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2, B).

Godkendelsesstatus for nyere behandlinger ved seneste opdatering:

* godkendt som standardbehandling i Danmark

** afvist som standardbehandling i Danmark

*** ikke vurderet af danske myndigheder

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 2: Kemoterapi forlænger levetiden og bedrer livskvaliteten hos patienter med non-resektabelt adenokarcinom i esophagus og ventrikel. Flere randomiserede undersøgelser har vist, at effekten af 5FU- og platin-baseret kemoterapi og graden af bivirkninger er sammenlignelig for patienter med adenokarcinom i hhv. esophagus og ventrikel og patienter med adenokarcinom behandles derfor efter samme retningslinjer uanset lokalisation (2-4). En metaanalyse af 3 studier viste, at 5FU-baseret kemoterapi forlænger levetiden med 6,7 mdr. (HR=0,3) sammenlignet med best supportive care (BSC) hos patienter med avanceret ventrikelcancer (5). Desuden viste metaanalysen, at kombinationskemoterapi er mere effektiv end enkeltstofbehandling. I et stort fase III studium blev 1002 patienter randomiseret til behandling med ECF, ECX, EOF eller EOX. Studiet viste non-inferioritet for capecitabine overfor 5FU og for oxaliplatin overfor cisplatin. Herudover var der signifikant bedre effekt af EOX sammenlignet med ECF (median OS 11,2 mdr. versus 9,9 mdr.) (4).

To-stof behandling med platin + fluoropyrimidin er undersøgt i flere randomiserede studier og anses for standard (2, 6). Som et alternativ til platin-baseret, to-stof kombinationskemoterapi er behandling med irinotecan + fluoropyrimidin dokumenteret ligeværdigt i et randomiseret fase II forsøg (7) og i to fase III forsøg i 1. linje (8, 9) og kan anvendes som standard.

Tre-stof kombinationer med taxan er undersøgt i flere randomiserede studier. I et fase III studium var tillæg af docetaxel til 5FU + cisplatin (DCF) associeret med forbedret overlevelse, responsrate og tid til progression, men også med øget toksicitet, herunder 29 % febril neutropeni. 1-års overlevelsen blev øget fra 32 til 40 %, og responsraten blev øget fra 25 til 37 %. I studiet gik der længere tid inden Quality of Life (QoL) blev forringet ved tre-stof- versus to-stofbehandling, men der var ikke forbedring af QoL (3). Samme effekt er vist i et kinesisk studie (10), hvor en lavere dosis af docetaxel og 5FU blev anvendt. I begge studier var medianalderen hos inkluderede patienter cirka 10 år lavere end i REAL-2 studiet. Et fase II, randomiseret studium med biweekly, modificeret DCF overfor original DCF viste forbedret tolerabilitet og bevaret effekt (11). FLOT-regimet (5FU+ leucovorin + oxaliplatin + docetaxel) er undersøgt i et mindre fase II studium, hvor det resulterede i en median progressionsfri overlevelse (PFS) på 5,1 mdr. og en median overlevelse (OS) på 11 mdr. (12). Al-Batran et al undersøgte kombinationen af FLOT versus FLO hos 142 ældre patienter (>65 år) (13). Studiet viste ikke signifikant forskel på median OS. Der blev observeret et større fald i QoL i de første 8 uger hos patienter behandlet med FLOT (47 % versus 20 %), mens det antal patienter, der oplevede bedring i QoL var ens i begge grupper (25 %).

Ad anbefaling 3: I et fase III studium (14) blev ældre og/eller skrøbelige patienter, som ikke var vurderet egnet til fuld dosis kemoterapi randomiseret til 3 reducerede dosisniveauer af 1. linje kemoterapi med capecitabine + oxaliplatin. Der fandtes bevaret effekt målt ved median PFS og OS, færre bivirkninger og tendens til forbedring af QoL og QoL-relaterede parametre.

Ad anbefaling 4 og 5: Nye studier af immunterapi med checkpointinhibitorer i 1. linje har vist varierende resultater. I et asiatisk fase III studium i 1. linje blev 724 patienter med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel, uafhængigt af PD-L1 status randomiseret til to-stof platin-baseret kemoterapi + nivolumab eller placebo (15). Den mediane OS var ens i de to grupper (17,5 versus 17,2 mdr. (HR=0,90)), mens den mediane PFS blev forlænget fra 8,3 til 10,5 mdr. (HR=0,68) i interventionsgruppen. Den manglende effekt på OS kunne muligvis forklares ved forskelle i andelen af patienter, der modtog behandling efter progression (hhv. 66 og 39 %), herunder med immunterapi, samt lav andel af patienter med PD-L1 >1 %.

I et andet, tre-armet fase III studium i 1. linje blev 763 patienter med HER2-negativt adenocarcinom i GEJ og ventrikel randomiseret ligeligt til pembrolizumab versus pembrolizumab + kemoterapi versus kemoterapi alene (16). Den anvendte kemoterapi bestod af cisplatin + 5FU/capecitabine. Der påvistes ligeværdig effekt af pembrolizumab monoterapi og af kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS >1. Der var ikke signifikant forbedring af PFS eller OS ved tillæg af pembrolizumab til kemoterapi versus kemoterapi alene, ej heller i gruppen med PD-L1 CPS >10.

Et tredje fase III studium i 1. linje undersøgte pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med esofagus cancer (begge histologier) samt adenocarcinom i GEJ, Siewert type 1. Den anvendte kemoterapi bestod af cisplatin + 5FU. I alt 749 patienter blev inkluderet, hvoraf halvdelen havde PD-L1 CPS \geq 10. Hos patienter med CPS \geq 10 blev den mediane OS forlænget med 4,1 mdr. ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (HR=0,62). Den mediane PFS blev forlænget med 2 mdr. (17).

Et fjerde fase III studium i 1. linje undersøgte effekt af nivolumab og ipilimumab hos patienter med adenocarcinom i esofagus og ventrikel. Der randomiseredes ligeligt mellem 3 arme til nivolumab +

kemoterapi, nivolumab + ipilimumab eller kemoterapi alene. Den anvendte kemoterapi bestod enten af capecitabine + oxaliplatin eller leucovorin + 5FU + oxaliplatin (18). I sammenligningen af nivolumab + kemoterapi versus kemoterapi alene indgik 1581 patienter, hvoraf 60 % havde PD-L1 CPS \geq 5. I denne gruppe sås en forbedring af den mediane OS på 3,3 mdr. for patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi (mOS 14,4 versus 11,1 mdr. (HR=0,70)). Tilsvarende blev den mediane PFS forlænget med 1,7 måneder (HR=0,68).

Tabel 1. Resultater af fase III-studier af behandling med checkpointinhibitorer i 1. linje ved adenocarcinom

| | Name Subgroups | Age | Line | No | Regimen | RR | PFS | OS |
|--|--|-----|------|-----|--------------------------------|----|--------|--------|
| | | | | | | % | months | months |
| Shitara (Global) JAMA Oncol 2020 | KeyNote 062 AdC J – G CPS \geq 1 | 62 | 1 | 250 | Cis-F/X | 37 | 6.4 | 11.1 |
| | | 61 | | 256 | Pembrolizumab | 15 | 2.0 | 10.6 |
| | | 62 | | 257 | C-F/X + Pembrolizumab | 49 | 6.9 | 12.5 |
| Moehler (Global) JCO 2020 | JAVELIN G 100 AdC J – G | 61 | 1 | 250 | FO 3 mo \Rightarrow FO | 14 | 4.4 | 10.9 |
| | | 62 | | 249 | FO 3 mo \Rightarrow avelumab | 13 | 3.2 | 10.4 |
| Janjigian (Global) Lancet 2021 | CheckMate 649 AdC EJG CPS \geq 5 | 62 | 1 | 482 | FOLFOX | 45 | 6.0 | 11.1 |
| | | 63 | | 473 | FOLFOX + Nivolumab | 60 | 7.7 | 14.4 |
| Kang (Asian) Lancet Oncol 2022 | ATTRACTION-4 AdC J – G | 65 | 1 | 358 | SOx/CapOx | 48 | 8.3 | 17.5 |
| | | 64 | | 359 | SOx/CapOx + nivolumab | 58 | 10.5 | 17.2 |
| Sun (Global) Lancet 2021 | KeyNote 590 All E – Sw1 | 62 | 1 | 376 | CisFU | 29 | 5.8 | 9.8 |
| | | 64 | | 373 | CisFU + pembrolizumab | 45 | 6.3 | 12.4 |
| Xu (China) ESMO 2021 | ORIENT-16 AdC J - G | 60 | 1 | 323 | CapOx | 48 | 5.7 | 12.3 |
| | | 62 | | 327 | CapOx + sintilimab | 58 | 7.1 | 15.2 |

Andre studier har undersøgt effekten af checkpointinhibitorer i senere linjer: I et multikohorte fase I/II studium af patienter med kemorefraktær sygdom sås med kombinationen ipilimumab + nivolumab respons hos 24 % uafhængigt af PD-L1 status (19). I et andet fase II studium med 259 patienter med kemorefraktær sygdom behandlet med pembrolizumab, fandtes en responsrate på 12 % med responsvarighed på 8,4 mdr. Hos PD-L1 positive (CPS >1) var responsraten 16 % og responsvarigheden 16,3 mdr. (20, 21). Resultater af randomiserede studier har været negative: I 2. linje fandtes ingen overlevelsesgevinst i gruppen af PD-L1 positive i et fase III studium med 983 patienter med kræft i ventrikel og GEJ, behandlet med pembrolizumab versus standard kemoterapi med paclitaxel (22). I et andet fase III studium med 371 patienter i 3. linje fandtes ingen overlevelsesgevinst for avelumab, uafhængigt af PD-L1 status (23).

Ad anbefaling 6: I et fase III studium af patienter med HER-2 positivt adenokarcinom fandtes signifikant overlevelsesgevinst i 1. linje ved behandling med trastuzumab kombineret med cisplatin + 5FU/capecitabine versus kemoterapi alene. Den mediane OS blev forlænget fra 11,1 mdr. til 13,8 mdr. (HR=0,74). HER-2-positive tumorer blev demonstreret hos 22 % af de screenede patienter. Effekten af trastuzumab var størst hos patienter med kraftigst HER2-ekspression (3+) (24).

En publiceret interim-analyse af et fase III studium (25), hvor patienter med HER2-positivt adenocarcinom i GEJ eller ventrikel bliver behandlet i 1. linje med trastuzumab + kemoterapi + pembrolizumab/placebo og i en all-comer population med 88 % PD-L1 positive (CPS >1), viste højere responsrate hos patienter behandlet med trastuzumab + pembrolizumab + kemoterapi versus trastuzumab + kemoterapi (ORR hhv. 74 og 52 %). Overlevelseshdata afventes.

Adskillige fase III studier af HER2-positivt patienter med metastatisk adenocarcinom har ikke kunnet påvise overlevelseshgevinst ved anden HER2-målrrettet behandling såsom T-DM1, lapatinib og pertuzumab + trastuzumab (26-29). Endvidere er der ikke fundet effekt af højdosis trastuzumab (30) eller trastuzumab efter progression (31).

Ad anbefaling 7: Tre studier af kemoterapi efter progression under eller lige efter platin- og 5FU-holdig kemoterapi har demonstreret længere overlevelse for patienter i god almentilstand (32-34). COUGAR-02-studiet viste forlænget median OS fra 3,6 mdr. til 5,2 mdr. ved behandling med docetaxel versus best supportive care (BSC) (HR=0,67) (32). Paclitaxel har levetidsforlængende effekt i 2.linje, dokumenteret i et mindre randomiseret studium (35). Et lille studium med irinotecan versus BSC viste ligeledes forlænget median OS fra 2,4 mdr. til 4,0 mdr. (HR=0,48) (34). Desuden viste en metaanalyse (36), inkluderende 238 patienter behandlet med irinotecan eller ugentlig docetaxel og 172 patienter behandlet med BSC, en signifikant nedsat risiko for død (HR=0,64).

Ramucirumab, en monoklonal VEGFR-2-receptor antagonist, er undersøgt i 2 fase III forsøg inkluderende patienter med platinresistent adenocarcinom. Effekt er påvist ved såvel monoterapi sammenholdt med BSC (37) samt i kombination med docetaxel som 2.-linje behandling (38). I RAINBOW-studiet blev 665 patienter randomiseret til ramucirumab og paclitaxel versus placebo og paclitaxel som 2.-linje behandling. Median OS var 9,6 versus 7,4 mdr. (HR=0,81). Objektivt tumorrespons blev opnået hos 28 % ved ramucirumab og paclitaxel og hos 16 % ved paclitaxel og placebo (38).

Trifluridine/tipiracil er i et fase III-studie af kemorefraktære patienter med adenocarcinom vist at forlænge overlevelsen sammenlignet med placebo fra 3,6 til 5,7 mdr. (HR=0,69) (39).

Trastuzumab deruxtecan er et konjugat bestående af trastuzumab, en topoisomerase I-hæmmer og en peptid-linker. I et asiatisk, randomiseret fase II studium i 3. eller senere linjer hos patienter med adenocarcinom, som tidligere var behandlet med trastuzumab, sås en forlængelse af den mediane OS fra 8,4. til 12,5 mdr. (40). Et fase II studium i 2. linje i en vestlig population af 79 patienter viste en responsrate på 42 %, en median PFS på 5,6 mdr. og en median OS på 12,1 mdr. (41).

Mikrosatellit instabile (MSI-H) eller mismatch repair deficiente (dMMR) tumorer med øget antal somatiske mutationer udgør en sjælden undergruppe af tumorer på tværs af cancertyper. Patienter med disse tumorer har øget chance for effekt af checkpointinhibitorer (42). I fase II KN-158 studiet, inkluderedes 233 patienter med non-kolorektale cancere med MSI-H med progression under standardbehandling. ORR var 34 % og mOS var 23,5 mdr. De 24 inkluderede patienter med ventrikelcancer havde en ORR på 46 % og en median PFS på 11 mdr. Der indgik ikke patienter med esophagus-tumorer (43). I en post-hoc subgruppeanalyse af KN-061 studiet var responsraten hos 15 MSI-H-patienter, som blev behandlet med pembrolizumab, 47 %, men kun 17 % hos 12 patienter behandlet med paclitaxel, og desuden var den mediane OS længere (22). I en subgruppeanalyse af 50 MSI-H-patienter inkluderet i KN-062 blev median OS ikke nået i gruppen af patienter,

der modtog pembrolizumab, mens median OS var 8,5 mdr. i kemoterapi-armen. Responsraten var 37 % i kemoterapi-armen og 57-64 % i pembrolizumab-armene (16). I et post-hoc kohorte-studium med 1614 patienter, hvoraf 84 havde MSI-H tumorer, fandtes signifikant forlænget median PFS og OS ved behandling med pembrolizumab versus kemoterapi, uafhængig af behandlingslinje (44). I en metaanalyse af 4 randomiserede studier inkluderedes 2545 patienter, hvoraf 123 patienter (4,8 %) havde MSI-H tumorer. HR for OS med immunterapi var 0,34 for patienter med MSI-H tumorer versus 0,85 for øvrige patienter (45).

Ad anbefaling 8: Effekten af palliativ strålebehandling er begrænset underbygget af kliniske studier. Der findes små retrospektive analyser, som viser effekt på blødning, smerter og obstruktive symptomer. Hyppigt anvendte eksterne stråledoser er 20-35 Gy/ givet som 4-15 fraktioner med 2-5 Gy per fraktion (46-48). Baseret på klinisk erfaring anvendes ekstern strålebehandling til symptomlindring af malign obstruktion, blødning og synkesmerter ved esophagusancer. Evidensen herfor er baseret på et randomiseret studie (46) og overvejende retrospektive opgørelse med et begrænset antal patienter (48). Et internationalt multicenter fase III studium udført i perioden 2003-2012 sammenlignede kemoradioterapi med radioterapi alene hos 220 patienter med lokal-avanceret eller metastatisk esophagusancer. Studiet viste, at palliativ kemoradioterapi gav en ikke statistisk forskellig reduktion i dysfagi-score sammenlignet med radioterapi alene, og uden forskel i overlevelsen, hhv. i dysfagi-progressions-fri overlevelse, og med signifikant mere grad 3-4 toksicitet i kombinationsarmen. Studiet konkluderede, at strålebehandling alene er en sikker behandling af malign dysfagi (46). I et systematisk review med metaanalyse rapporteredes, at mere end 2/3 af patienterne havde klinisk effekt af pallierende strålebehandling med acceptabel toksicitet (48). Syv retrospektive studier med få patienter (n=15-115) udført fra 2006 til 2010 dannede grundlag for analysens konklusioner.

Flere studier har undersøgt effekten af tillæg af radioterapi til stentanlæggelse. I et fase III studium blev 220 patienter randomiseret til standardbehandling med stent versus stent + radioterapi. Tillæg af radioterapi ændrede ikke på dysfagi-deterioration-free-survival eller på andelen af patienter, der oplevede behandlingskrævende dysfagi ved 12 uger eller OS, men der fandtes nedsat blødningsrisiko, behov for blodtransfusion (25 % versus 13 %) og forekomst af grad 3-4 øvre gastrointestinal blødning (4 % versus 2 %). Der var ingen øget risiko forbundet med tillæg af strålebehandling (49). En metaanalyse med 9 studier og 851 patienter undersøgte ligeledes effekten af tillæg af radioterapi til stentanlæggelse. Man fandt signifikant forbedring af dysfagi og OS, men ingen effekt på blødning. Kun tre af de ni studier i metaanalysen var randomiserede (50).

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Rationale

Ej anført

Onkologisk behandling af patienter med ikke-kurabelt planocellulært karcinom

A: Systemisk behandling

9. Alle behandlingsegne patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1-score (både CPS og TPS) og MMR-status før behandling (1a, A)
10. Behandling med kemoterapi kan tilbydes egnede patienter. Enkelt- eller flerstofregimer, som anbefales til adenocarcinom, kan anvendes (2b, B)

PD-L1 positive:

11. Behandling med pembrolizumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært karcinom og PD-L1 CPS ≥ 10 (1a, A) *
12. Behandling med nivolumab + platin- og fluoropyrimidin anbefales i 1. linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært karcinom og PD-L1 TPS ≥ 1 % (1a, A) *
13. Behandling med nivolumab + ipilimumab anbefales i 1 linje til patienter i PS 0-1 med planocellulært karcinom og PD-L1 TPS ≥ 1 % (1a, A) ***
14. Behandling med nivolumab anbefales i 2. linje til patienter i god almen tilstand, som ikke tidligere har modtaget behandling med checkpointinhibitor (1b, A) **

B: Palliativ strålebehandling:

15. Palliativ ekstern strålebehandling kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (2b, B)

Godkendelsesstatus for nyere behandlinger ved seneste opdatering:

* godkendt som standardbehandling i Danmark

** afvist som standardbehandling i Danmark

*** ikke vurderet af danske myndigheder

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 10: Anvendelsen af pallierende kemoterapi ved planocellulær esophaguscancer er baseret på studier af lav grad af evidens. Studierne er ældre, med lille patientantal og suboptimale kemoterapi-regimer. I en metaanalyse af 4 randomiserede studier med i alt 268 patienter med kemoterapi eller targeteret behandling i 1. linje versus kontrolarm fandtes forlænget median OS fra 6,5 til 8,0 mdr. (HR=0,76). Kun i to af studierne var interventionen testet mod ikke-aktiv behandling (51). I nogle randomiserede studier af planocellulært

carcinom er patienterne inkluderet som en mindre subgruppe, hvor patienterne overvejende havde adenocarcinom. Der er ikke konsensus vedrørende bedste behandlingsregime, men der anvendes traditionelt de samme stoffer, som anvendes ved adenocarcinomer (fluoropyrimidin, platin, taxan og irinotecan). Der henvises i denne retningslinje til anbefalingerne vedr. kemoterapi til adenocarcinom. Behandling med trifluridine/tipiracil eller ramucirumab er ikke afprøvet og anvendes derfor ikke til planocellulært carcinom. 2. linje-behandling er sparsomt undersøgt og ingen randomiserede studier har vist en overlevelsesgevinst.

Ad anbefaling 11-13: I 1. linje foreligger 3 positive studier: Et asiatisk fase III studium undersøgte effekt og sikkerhed af PD-1-hæmmeren camrelizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos 596 patienter med planocellulært carcinom i esophagus. Kemoterapien bestod af cisplatin + paclitaxel. Der fandtes signifikant effekt på OS ved tillæg af camrelizumab uanset PD-L1 ekspression (52).

Et andet fase III studium (KN590) undersøgte pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med esophaguscancer og GEJ-cancer, Siewert type 1, begge histologier. I alt blev 749 patienter inkluderet. Hos patienter med CPS ≥ 10 (halvdelen) blev den mediane OS forlænget fra 8,8 til 13,9 mdr. ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi (HR=0,62). Den mediane PFS blev forlænget med 2 mdr. (17).

Et tredje fase III studium (CM648) undersøgte nivolumab + kemoterapi eller ipilimumab overfor kemoterapi alene hos patienter med planocellulært carcinom (53). I alt blev 970 patienter inkluderet, hvoraf halvdelen var PD-L1 positive (tumorcelle ekspression score (TPS) ≥ 1 %). Ved sammenligning af kemoterapi + nivolumab versus kemoterapi sås forlænget median OS for hele gruppen, men størst var gevinsten ved TPS ≥ 1 % med en median overlevelse på 15,4 mdr. sammenlignet med 9,1 mdr. (HR=0,54). Median PFS blev øget fra 4,4 til 6,9 mdr. (HR=0,64). PD-L1-ekspression blev evalueret forskelligt i CM 648 og KN-590 med hhv. TPS (>1 %) og CPS (>10), men i begge studier definerede cutpoint af scoren cirka halvdelen af patienterne.

Ad anbefaling 14: Flere studier har undersøgt værdien af checkpointinhibitorer i senere behandlingslinjer: I et fase II studium med pembrolizumab i 3. eller senere linje sås hos 121 patienter med esophaguscancer en responsrate på 10 %. Andelen af planocellulære carcinomer var 52 %, og hos disse var responsraten 14 %. Der fandtes PD-L1 overekspression (CPS >10) hos halvdelen og blandt disse var responsraten 14 % (54). I et fase III studium blev 419 patienter (96 % asiatiske) med planocellulær cancer randomiseret til nivolumab eller behandling med taxan som 2.-linjebehandling. Ét- og 2-årsoverlevelsen blev øget fra 34 til 47 % og fra 21 til 31 % ved behandling med nivolumab, uafhængigt af PD-L1 ekspression (55). I et andet fase III forsøg randomiseredes 628 patienter til pembrolizumab versus kemoterapi (taxan eller irinotecan) i 2. linje. I en subgruppeanalyse af de 168 patienter, som havde planocellulært carcinom og PD-L1 overekspression (CPS >10), blev overlevelsen forlænget fra 6,7 til 10,1 mdr. (HR=0,61) (56).

Ad anbefaling 15: Der henvises til anbefaling 8 for gennemgang.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de dokumenterede behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til mulig effekt af behandlingen og risiko for bivirkninger. Tilrettelæggelse af den palliative behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles

beslutningstagen ("Shared decision making"). Ved ophør af behandling informeres patienten om rationalet bag og patientens ønsker høres.

Rationale

Ej anført.

4. Referencer

1. DECG. Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelkarcinomdatabase · National årsrapport 2018 RKKP's Videncenter · www.rkkp.dk. 2020.
2. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach 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(9):1435-42.
3. 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(31):4991-7.
4. 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(1):36-46.
5. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD004064.
6. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009;20(4):666-73.
7. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4319-28.
8. 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(8):1450-7.
9. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520-6.
10. Wang J, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2016.
11. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874-9.
12. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1882-7.
13. 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.

14. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):869-77.
15. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):234-47.
16. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, 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: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-80.
17. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-71.
18. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10294):27-40.
19. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2836-44.
20. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2019;22(4):828-37.
21. 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(5):e180013.
22. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-33.
23. 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.
24. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
25. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021;600(7890):727-30.
26. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, 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(5):443-51.

27. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039-49.
28. Taberero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1372-84.
29. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640-53.
30. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, Hoff PM, Liu T, Herraéz-Baranda LA, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2558-67.
31. 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(17):1919-27.
32. 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(1):78-86.
33. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8.
34. 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(15):2306-14.
35. 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(35):4438-44.
36. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850-4.
37. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.
38. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
39. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-48.

40. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30.
41. Ku Gea. 1205MO - Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. *Annals of Oncology.* 2022;33.
42. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13.
43. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
44. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902.
45. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open.* 2021;6(1):100036.
46. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, Stephens S, Au HJ, O'Callaghan CJ, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):114-24.
47. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):385-8.
48. Tey J, Soon YY, Koh WY, Leong CN, Choo BA, Ho F, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(15):25797-805.
49. Adamson D, Byrne A, Porter C, Blazeby J, Griffiths G, Nelson A, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(4):292-303.
50. Xu Z, Liu H, Li S, Han Z, Chen J, Liu X, et al. Palliative radiotherapy combined with stent insertion to relieve dysphagia in advanced esophageal carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:986828.
51. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RH, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD004063.
52. Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, Fan Q, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(10):916-25.
53. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-62.
54. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):546-50.
55. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.

56. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138-48.
57. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-20.
58. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der er i denne version af DEGC's kliniske retningslinje anvendt nedenstående forenkede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine –Levels of Evidence (March 2009) <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>), bilag 1. Medlemmer under DEGC har tilpasset retningslinjen med afsæt i den allerede eksisterende retningslinje. Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjeseekretariatet.

Der henvises til bemærkninger og overvejelser som beskrevet ovenfor. Der foreligger stærk evidens for pallierende behandling i første og anden linje med kemoterapi til patienter med adenocarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel. Anbefalingerne bygger på studier, som i Oxford 2009 modellen, svarer til niveau 1 og niveau 2. Der foreligger kun få og små undersøgelser på området vedrørende pallierende kemoterapi til patienter med planocellulært carcinom i esophagus, men de peger på effekt af kemoterapi. Ligeledes foreligger kun få og små undersøgelser på området vedrørende pallierende strålebehandling, undersøgelserne peger på effekt af pallierende strålebehandling. På de sidstnævnte to områder må evidensen derfor karakteriseres som af beskeden til moderat kvalitet. Retningslinjen tager udgangspunkt i internationale guidelines, specielt Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (57) og Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (58).

Formulering af anbefalinger

Retningslinjeudvalget består af repræsentanter fra de fire onkologiske centre, der behandler esophagus- og ventrikelcancer. De er lavet ved fælles møder i arbejdsgruppen med efterfølgende individuel udarbejdelse. Hele retningslinjen er gennemlæst og godkendt af alle i arbejdsgruppen. Efterfølgende er retningslinjen gennemlæst, kommenteret og godkendt af DEGC styregruppen.

Interessentinvolvering

Efter godkendelse i onkologigruppen har retningslinjen været til høring i DEGC styregruppe. Her er den godkendt i multidisciplinært regi af bl.a. abdominal- og thoraxkirurger.

Høring og godkendelse

Processen i revisionen har været, at retningslinjen er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer efter DMCG's retningslinjeskabelon- og metode. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference. Efter modtagelse af revisionsforslag er disse redigeret ind i den bestående tekst. Herefter er den sendt til høring

DEGC's onkologiudvalg og efter accept herefter til godkendelse i DEGC styregruppe. Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været forskellig med hensyn til metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give merudgifter i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt. Nye behandlinger og behandlingsindikationer skal godkendes af Medicinrådet.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for ny viden og nye behandlingsmuligheder til patienter med esophagus- og ventrikelcancer, da mulighederne for standardbehandlinger er begrænsede. Yderligere forskning vedrørende patientgruppen anbefales. Derudover anbefales at opføre "real world" data af patientgrupper, der ikke er inkluderet i kliniske trials. DEGC har nedsat et forskningsudvalg til koordinering og optimering af den forskningsindsats, der pågår.

Forfattere

- Lene Bæksgaard, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
- Per Pfeiffer, Professor, Overlæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Morten Ladekarl, Professor, Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Mette Yilmaz, Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Marianne Nordmark, Overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Hanna Rahbek Mortensen, Overlæge, Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus Universitetshospital
- Jon Kroll Bjerregaard, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ingen af forfatterne har tilkendegivet interessekonflikter i forhold til denne retningslinje.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelon

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af esophagus- og ventrikel-kræft i Danmark har siden 2001 været tæt monitoreret gennem resultater samlet i DEGC's database med indrapportering til hospitalsledelsessystemet og årlige offentlige rapporter.

Plan for audit og feedback

Hidtil har processen for opdatering af de kliniske retningslinjer under DEGC ikke været systematisk og ensartet. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter. Der foregår årlig audit af DEGC databasen. Databasen ønskes via LPR opkobling samt ressourcetilførsel opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.