Onkologisk behandling af patienter med kurable karcinomer i esophagus og ventrikel

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
13. marts 2025 (DECG)
Administrativ godkendelse
10. april 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 15. marts 2027

INDEKSERING
DEGC, gastroesophageal cancer, onkologi, kurable karcinomer.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling 2, 3, 6 og 8 er opdaterede
Litteratur- og evidensgennemgang	Er udført som beskrevet i bilag 2 Et afsnit om behandling af oligometastatisk sygdom er tilføjet.
Referencer	Nye referencer er tilføjet
Litteratursøgning	Se bilag 2
Litteraturgennemgang	Se bilag 2
Formulering af anbefalinger	Ingen ændringer
Interessentinvolvering	Formulering ændret
Høring og godkendelse	Formulering ændret
Behov for yderligere forskning	Se "monitorering", i øvrigt ingen ændring
Forfattere	Lise Bech Jellesmark Thorsen, Afdelingslæge, Klinisk Lektor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital Hanna Rahbek Mortensen, Overlæge, Klinisk Lektor, Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus Universitetshospital Kristian Egebjerg, Læge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet Marianne Nordsmark, Overlæge, Klinisk Lektor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital Mette Karen Yilmaz, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital Morten Mau-Sørensen, Overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet Rana Bahij, Overlæge, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital
Monitorering	Forfatterne anbefaler, at behandlingsresultater hos patienter behandlet efter anbefaling 6 monitoreres i DEGC databasen. Afsnittet opdateret.
Bilag	Bilag 2: søgeprotokol og rapport til onkologisk kurativ og pallliativ retningslinje

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Kurabelt adenokarcinom i esophagus eller ventriklen 4
Postoperativ adjuverende behandling til kurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen 5
Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus 5
2. Introduktion 1
3. Grundlag 2
Kurabelt adenokarcinom i esophagus eller ventriklen 2
Postoperativ adjuverende behandling til kurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen 8
Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus 10
Oligometastatisk sygdom 12
4. Referencer 14
5. Metode 20
6. Monitorering 23
7. Bilag 24
8. Om denne kliniske retningslinje 29

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kurabelt adenokarcinom i esophagus eller ventriklen

1. **Perioperativ/præoperativ behandling er standard til patienter med resektabel sygdom i god almentilstand (Ia, A)**

2. **Patienter med resektabelt adenocarcinom i esophagus og ventrikel (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) kan anbefales perioperativ kombinationskemoterapi med FLOT regimet (1a, A)**

3. **Præoperativ kemoradioterapi kan anvendes til patienter i god almentilstand med resektabelt adenocarcinom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) i esophagus eller GEJ (Siewert type I-II), hvis patienten ikke skønnes egnet til perioperativ kemoterapi (1a, A)**

4. **Patienter med adenokarcinom i esophagus eller GEJ, der har modtaget præoperativ kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi, uden at opnå komplet patologisk remission og er i PS 0-1, bør anbefales adjuverende nivolumab (1b, A)**

5. **Patienter med resektabelt adenocarcinom bør undersøges for dMMR før behandlingsstart, da disse patienter har tvivlsom effekt af kemoterapi og generelt har bedre prognose (2b, B)**

6. **Patienter med resektabelt dMMR adenocarcinom kan anbefales perioperativ immunterapi i kombination med kemoterapi eller dobbelt immunterapi (CTLA-4 + PD1/PD-L1 inhibitor) (2b, B)** ●

   ●Ikke vurderet af Medicinråd eller EMA

7. **Definitiv kemoradioterapi kan tilbydes medicinsk inoperable patienter eller patienter med ikke-resektabel sygdom uden fjernmetastaser og i god almentilstand (1b, A)**

Postoperativ adjuverende behandling til kurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen

8. **Postoperativ kemoterapi kan anvendes til patienter i god almentilstand, radikalt (R0) opereret for stadium pT1N1-3M0 eller pT2-4N0-3 M0 adenocarcinom i GEJ eller ventrikel, og som ikke har modtaget præoperativ kemoterapi eller kemoradioterapi. Kombinationskemoterapi bør foretrækkes frem for monoterapi (1a, A)**

Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus

9. **Præoperativ kemoradioterapi bør tilbydes patienter PS 0-1 med resektabel sygdom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) (1a, A)**

10. **Definitiv kemoradioterapi kan tilbydes patienter PS 0-2 med resektabel sygdom (cT1N1M0 eller cT2N0-1 M0) (2b, B)**

11. **Patienter, der har modtaget præoperativ kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi uden at opnå komplet patologisk remission og er i PS 0-1, bør anbefales adjuverende nivolumab (1b, A)**

12. **Definitiv kemoradioterapi kan tilbydes medicinsk inoperable patienter eller patienter i PS 0-1 med ikke-resektabel sygdom uden fjernmetastaser (1b, A)**

13. **Patienter i god almentilstand med cervikale tumorer anbefales definitiv kemoradioterapi (2b, B). Operation kan tilbydes, såfremt patienten ikke er egnet til definitiv kemoradioterapi. (3, C)**

2. Introduktion

Kræft i esophagus og ventrikel er samlet den 8. hyppigste kræftform i Danmark. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 70 år. I 2022 blev der i Danmark registreret 1131 nye patienter med kræft i esophagus eller ventrikel ifølge DEGC databasen: 264 planocellulære karcinomer, 589 adenokarcinomer i esofagus og 272 adenokarcinomer i ventriklen(1). I perioden blev henholdsvis 24, 171 og 75 patienter med esophagus-, GEJ- og ventrikelkarcinom reseceret. Hos resecerede patienter er 5-års overlevelsen ca. 42% (1).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. En multidisciplinær tilgang til behandlingen er obligatorisk.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med kræft i esophagus, gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventrikel, hvor behandlingen gives med kurativ intention. Ud over mulighed for helbredelse har behandlingen til formål at forlænge overlevelsen og nedsætte risikoen for tilbagefald af sygdom. Retningslinjen omfatter patienter med planocellulært og adenokarcinom udgående fra disse organer, omfattet af diagnosekoderne DC15.0-16.9. Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at fastslå sygdomsstadiet. Dette indebærer vurdering af spredning lokalt og fjernmetastaser. Der henvises til afsnit om diagnostik.

Patienten skal fremstå i en klinisk almen tilstand, hvor det skønnes, at behandlingen ikke vil medføre alvorlige bivirkninger eller kompromittere kurativt planlagt kirurgi. Dette betyder typisk, at patienten fremstår i performance status 0-1 samt uden betydende komorbiditet.

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 kræft i esophagus, GEJ og ventrikel.

3. Grundlag

Kurabelt adenokarcinom i esophagus eller ventriklen

1. **Perioperativ/præoperativ behandling er standard til patienter med resektabel sygdom i god almentilstand (Ia, A)**

2. **Patienter med resektabelt adenocarcinom i esophagus og ventrikel (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) kan anbefales perioperativ kombinationskemoterapi med FLOT regimet (1a, A)**

3. **Præoperativ kemoradioterapi kan anvendes til patienter i god almentilstand med resektabelt adenocarcinom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) i esophagus eller GEJ (Siewert type I-II), hvis patienten ikke skønnes egnet til perioperativ kemoterapi (1a, A)**

4. **Patienter med adenokarcinom i esophagus eller GEJ, der har modtaget præoperativ kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi, uden at opnå komplet patologisk remission og er i PS 0-1, bør anbefales adjuverende nivolumab (1b, A)**

5. **Patienter med resektabelt adenocarcinom bør undersøges for dMMR før behandlingsstart, da disse patienter har tvivlsom effekt af kemoterapi og generelt har bedre prognose (2b, B)**

6. **Patienter med resektabelt dMMR adenocarcinom kan anbefales perioperativ immunterapi i kombination med kemoterapi eller dobbelt immunterapi (CTLA-4 + PD1/PD-L1 inhibitor) (2b, B)** ●

   ●Ikke vurderet af Medicinråd eller EMA

7. **Definitiv kemoradioterapi kan tilbydes medicinsk inoperable patienter eller patienter med ikke-resektabel sygdom uden fjernmetastaser og i god almentilstand (1b, A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere randomiserede studier har dokumenteret at perioperativ kemoterapi (kemoterapi før og efter planlagt lokal behandling, oftest operation) i forbindelse med kirurgi øger overlevelsen sammenlignet med kirurgi alene.

Perioperativ kemoterapi

Ad anbefaling 1 og 2: I MAGIC-studiet blev 503 patienter randomiseret til perioperativ kemoterapi med ECF (epirubicin + cisplatin + 5FU) versus kirurgi alene. 75 % af patienterne havde tumorer lokaliseret til ventriklen, resten var lokaliseret i GEJ eller distale esophagus. Perioperativ kemoterapi øgede 5-års overlevelsen fra 23 % til 36 % (HR=0,75). Den neoadjuverende behandling førte til signifikant tumorskrumpning og et øget antal R0-resektioner(2). I det franske FNCLCC/FFCD-studium blev 224 patienter randomiseret til perioperativ kemoterapi med cisplatin + 5FU versus kirurgi alene. I dette studie havde 75 % af patienterne kræft i GEJ/distale esophagus og 25 % i ventriklen. 5-års overlevelsen blev øget fra 24 % til 38 % (HR=0,69)(3). I OE05-studiet viste man, at 4 serier ECX (epirubicin + cisplatin + capecitabine) præoperativt til patienter med lokaliseret adenocarcinom i esophagus og GEJ ikke var bedre end 2 serier CF (cisplatin + 5FU)(4). Studierne peger i retning af at tillæg af epirubicin til den perioperative behandling ikke øger effekten.

I det tyske AIO-studium (5) blev 716 patienter i PS 0-1 og med en medianalder på 62 år, med GEJ- eller ventrikelcancer randomiseret til 3 + 3 serier perioperativ ECX/ECF (hver 3. uge) versus 4 + 4 serier FLOT (5FU-infusion over 24 timer og leucovorin + oxaliplatin + docetaxel, hver 2. uge). Studiet var velbalanceret og med høj-risiko patienter, heraf 80 % med T3/T4-tumorer og 80 % lymfeknude-positive. FLOT resulterede i flere resektioner (94 % versus 87 %), flere R0-resektioner (85 % versus 78 %), flere små tumorer (≤ypT1) (25 % versus 15 %), samt højere andel af lymfeknude-negative (49 % versus 41 %). En lige stor andel gennemførte præoperativ behandling, 91 % versus 90 %, men flere patienter gennemførte også den postoperative del (46 % versus 37 %) i hhv. FLOT- versus kontrolarm. Toksiciteten i forbindelse med kemoterapi var sammenlignelig, dog med mere kvalme, opkast og tromboemboliske hændelser i kontrolarmen og flere infektioner, neutropeni, diarre og neuropati i FLOT-armen. Der var ingen forskel i febril neutropeni og toksiske dødsfald (1 % og <1 % i kontrolarm og hhv. 2 % og <1 % i FLOT-armen), og der var ikke forskel i forekomsten af kirurgisk morbiditet, mortalitet eller varighed af hospitalsindlæggelser i forbindelse med kirurgi. Studiet viste forlænget overlevelse (OS) og sygdomsfri overlevelse ved anvendelse af FLOT (HR=0,77), median OS blev forlænget fra 35 til 50 mdr. og 5-års OS blev øget fra 36 % til 45 %. Den gavnlige effekt af neoadjuverende behandling og tillæg af docetaxel er senest blevet bekræftet i to randomiserede asiatiske studier (6, 7). På baggrund af AIO studiet anbefales perioperativ FLOT som standardbehandling til patienter i PS 0-1 uden komorbiditet med resektabelt adenocarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel.

Et andet stort randomiseret studium (CRITICS) cementerede yderligere effekten af perioperativ kemoterapi. I dette studie blev 788 patienter med GEJ-cancer, Sievert type 3, eller ventrikelcancer randomiseret til hhv. perioperativ ECX/EOX versus præoperativ ECX/EOX efterfulgt af postoperativ kemoradioterapi (45 Gy over 25 fraktioner kombineret med cisplatin + capecitabin). Der var ingen forskel i 5-års overlevelsen, som var 41 % i begge arme(8). En metaanalyse, hvori indgik 10 studier og 2062 patienter, viste en overlevelsesgevinst for neoadjuvant kemoterapi for patienter med resektabelt adenocarcinom i GEJ og distale esophagus med HR=0,87 (9).

PETRARCA studiet, som havde til formål at undersøge effekten af trastuzumab og pertuzumab tillagt perioperativ kemoterapi, blev stoppet før planlagt efter randomisering af 81 patienter med HER2 positiv resektabel ventrikel og GEJ adenocarcinom (10). Patienter behandlet med trastuzumab og pertuzumab

opnåede signifikant højere pCR (12 vs. 35%). 2-års overlevelsen blev forbedret numerisk fra 77 til 84% (HR = 0.56, ns).

Keynote 585 randomiserede 1007 patienter med resektabel ventrikel og GEJ adenocarcinom til perioperativ pembrolizumab eller placebo i kombination med kemoterapi. De fleste patienter havde lymfeknude positiv sygdom (81%) eller større tumores sv.t. cT3-4 (96%). Kemoterapien bestod i to-stofs cisplatin baseret kemoterapi for størstedelen af deltagerne, mens 20% modtog 3-stofs FLOT kemoterapi. Det primære endepunkt, event-fri overlevelse (EFS), var ikke signifikant forbedret i pembrolizumab-armen (HR=0,81 p=0,0198), idet p-værdien lige netop ikke opfyldte den præspecificerede grænse på 0,0178. Signifikant flere patienter i pembrolizumab armen opnåede patologisk komplet respons (pCR 12.9 vs 2.0%) (11). I et rent asiatisk studie øgedes pCR fra 5.0 til 18.3% ved tillæg af PD-1 hæmmeren camrelizumab og VEGFR-2 hæmmeren rivoceranib til kemoterapi med S1 og oxaliplatin (12). Overlevelsesdata afventes. Data fra MATTERHORN og DANTE studierne omhandlende tillæg af immunterapi til perioperativ kemoterapi afventes.

Præoperativ kemoradioterapi

Ad anbefaling 3: I CROSS-studiet blev 368 patienter med resektabelt planocellulært eller adenocarcinom (75%) i esophagus eller GEJ randomiseret til neoadjuvant kemoradioterapi (41,4 Gy/23 fraktioner med ugentlig carboplatin + paclitaxel) versus kirurgi alene(13, 14). Median OS blev fordoblet fra 24,0 til 48,6 mdr. (HR=0,67). For patienter med adenocarcinom blev overlevelsen forlænget fra 27 til 43 mdr. (HR=0,73). En nyere metaanalyse omfattende 31 randomiserede studier med 5496 patienter med esophagus-cancer (både adeno- og planocellulært carcinom) viste, at præoperativ kemoradioterapi forbedrer overlevelsen sammenlignet med kirurgi alene (HR=0,75)(15). En anden metaanalyse omfattende 10 randomiserede studier viste, at neoadjuverende kemoradioterapi forbedrede 2-årsoverlevelsen med 13 % (HR=0,81) for både planocellulære og adenokarcinomer (9). Disse studier danner grundlag for, at præoperativ kemoradioterapi i udvalgte tilfælde kan anvendes til patienter med resektabelt adenocarcinom i esophagus og GEJ, Siewert type 1 og 2.

Adjuverende behandling efter præoperativ kemoradioterapi og operation

Ad anbefaling 4: Effekten af adjuverende nivolumab efter præoperativ kemoradioterapi og resektion blev undersøgt i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3 studium(16). Patienterne havde modtaget præoperativ kemoradioterapi og var radikalt (R0) resecerede for stadium II-III esophagus/GEJ-cancer, uden at der var opnået komplet patologisk respons. 794 patienter, hvoraf 563 havde adenocarcinom, blev randomiseret 2:1 til nivolumab eller placebo. Median sygdomsfri overlevelse (DFS) blev forlænget fra 11 til 22 mdr. (HR=0,69) ved behandling med nivolumab. Behandlingseffekten var uafhængig af blandt andet histologisk type og tumors PD-L1-ekspression, mens effekten muligvis var mindre udtalt hos patienter med GEJ-cancer, om end studiet ikke var dimensioneret til undersøgelse af heterogenitet. Hos de 563 patienter med adenocarcinom var HR=0,75.

Effekten af adjuverende behandling med trastuzumab efter præoperativ kemoradioterapi (CROSS regimet, med 50,4 Gy over 28 fraktioner) og resektion blev undersøgt i NRG Oncology/RTOG 1010-studiet(17). 203 patienter med cT1N1–2 eller cT2–3N0–2, HER2-positivt adenokarcinom i esophagus eller GEJ blev

randomiseret til et års behandling med trastuzumab eller ingen efterbehandling. Studiet faldt negativt ud (HR=0,99).

Præ/perioperativ kemoterapi vs. præoperativ kemoradioterapi

I et mindre, nordisk, fase II studium blev 181 patienter randomiseret til præoperativ kemoterapi (3 serier CF) versus kemoradioterapi (3 serier CF suppleret med 40 Gy/20 fraktioner i serie 2 og 3). Der var ikke signifikant forskel på overlevelsen (HR=1,09) eller forekomsten af komplikationer, men sværhedsgraden af komplikationer var højere efter kemoradioterapi (p=0.001)(18, 19). I et mindre fase III studium fandtes ej heller signifikant forskel i overlevelse ved neoadjuvant kemoterapi sammenholdt med neoadjuvant kemoradioterapi(20). Neo-AEGIS studiet randomiserede 362 patienter med resektabel cT2-3, cN0-3 adenocarcinom i esophagus og GEJ til enten perioperativ kemoterapi eller præoperativ kemoradioterapi (CROSS regimet). Studiet blev afbrudt, før det præspecificerede antal patienter blev nået pga. lav inklusionsrate. På trods af signifikant øget pCR-, ypN0- og R0-rater i stråleterapiarmen, var der ingen forskel i overlevelsen (HR=1.03). Langt størstedelen af patienterne blev behandlet med EOX (86%), som nu vides at være inferior sammenlignet med FLOT (21). ESOPEC studiet randomiserede 438 patienter med resektabel esophagus cancer med stadium cT1N+ eller cT2-4aN0/+ til enten perioperativ FLOT eller præoperativ kemoradioterapi (CROSS). Patienter i FLOT armen opnåede en signifikant bedre overlevelse med 3-års OS på 57.4 versus 50.7% i CROSS armen (HR = 0.70, p=0.01). Færre i CROSS gruppen fuldførte behandlingen (68 vs 87%), og 11 mod 1 patienter i hhv. CROSS og FLOT armen startede ikke den planlagte præoperative behandling pga. diagnosticering af dissemineret sygdom efter randomisering. 90 dages mortalitet var højere i FLOT end i CROSS armen (5.6 vs 3.1%) (22). Præoperativ kemoradioterapis rolle ved resektabel sygdom er yderligere undersøgt i TOPGEAR studiet, som randomiserede 574 patienter med ventrikel og GEJ adenocarcinom i stadium cT1N+ eller cT2-4aN0/+ til enten perioperativ kemoterapi eller en kombination af præoperativ kemoradioterapi og perioperativ kemoterapi (23). Kemoterapien bestod af ECF/ECX i 67% og FLOT i 33% af patienterne. CROSS regimet anvendtes som præoperativ kemoradioterapi. Størstedelen af patienterne havde ventrikel cancer (65%). På trods af højere hyppighed af pCR og ypN0 var der ingen overlevelsesgevinst ved at tillægge kemoradioterapi til perioperativ kemoterapi (HR=1.06). Samlet kan det konkluderes, at den foretrukne perioperative behandling ved resektabel sygdom er kemoterapi i form af FLOT regiment. Præoperativ kemoradioterapi kan anvendes, hvis særlige forhold taler herfor.

Patienter med dMMR

Ad anbefaling 5: Prognosen for patienter med defekt mismatch repair (dMMR) er undersøgt post-hoc i 3 randomiserede studier, hvor frekvensen af dMMR lå mellem 6,6 og 9,0 %. I det ene randomiserede studium var dMMR korreleret med forlænget overlevelse for patienter behandlet med kirurgi alene, idet median OS ikke var nået (CI: 11,5 mdr. – not reached) sammenlignet med patienter med MSS med median OS 20,5 mdr. (HR=0,42)(24). Endvidere fandtes perioperativ kemoterapi at medføre en kortere OS. I kombinationsarmen sås hos dMMR-patienter en overlevelse på 9,6 mdr. sammenlignet med 19,5 mdr. i gruppen uden MMR defekt(24). I et asiatisk studium med randomisering mellem adjuverende kemoterapi eller kemoradioterapi var dMMR status korreleret til bedre OS(25). Tilsvarende fandtes i et vestligt studium med randomisering mellem to adjuverende kemoterapiregimer en signifikant association (HR=0,4) mellem dMMR og både DFS (disease-free survival) og OS(26). De sidstnævnte to studier var uden kontrolarm med kirurgi alene. En metaanalyse med 1500 patienter fra fire adjuverende studier fandt ligeledes en negativ prediktiv effekt af dMMR, dog

begrænset til patienter i MAGIC- og CLASSIC-studierne, der havde kontrolarm uden onkologisk intervention(27).

Ad anbefaling 6: En subgruppe analyse omfattende 72 patienter med dMMR ventrikel og GEJ cancer, som indgik i Keynote 585 studiet (11), viste, at perioperativ pembrolizumab tillagt kemoterapi reducerede risikoen for død (HR=0.38 95% CI 0.12-1.23). Median OS var ikke nået efter 4 års opfølgning. Man observerede en absolut stigning i pCR rate på 37.1% (95% CI 23.1-53.8) for patienter med dMMR versus en stigning på 7.7% (95% CI 4.2-11.8) for pMMR. En tilsvarende forbedring af pCR er rapporteret i både et asiastisk (36.7%) og et europæisk randomiseret studie (36.0%) med tillæg af henholdsvis camrelizumab eller atezolizumab til perioperativ kemoterapi (12, 28). Effekten af perioperativ immunterapi ved resektabel dMMR adenocarinom støttes af enkelt-arms studier. Kombination af CTLA-4 og PD-1/PD-L1 hæmmere gav anledning til pCR på omkring 60% i henholdsvis 18 patienter med 2-års overlevelse på 92% og 29 patienter uden relaps efter 15 måneders opfølgning i INFINITY og NEONIPIGA studierne (29, 30).

Rationale

Om end data er post-hoc analyseret, og bias ikke kan udelukkes, tyder de på, at perioperativ kemoterapi alene til patienter med dMMR ikke har positiv effekt på overlevelsen og muligvis kan medføre forringet overlevelse. Det anbefales, at patienter med resektabel sygdom testes for dMMR. Med baggrund i den betydelige effektstørrelse i en række studier anbefales enten perioperativ immunterapi i kombination med kemoterapi eller dobbelt immunterapi (CTLA-4 + PD1/PD-L1 hæmmere) til resektabel dMMR adenocarcinom. Opnåelse af level 1A evidens er notorisk vanskelig i denne kontekst, pga. relativ sjælden forekomst af dMMR. Anbefalingen understøttes af NICHE-2 studiet, hvor alle 115 patienter med dMMR rectum cancer var uden recidiv 26 måneder efter neoadjuverende immunterapi (31). Det anbefales, at RKKP overvåger resultatet af behandlingen.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om test af MSI/MMR-status medfører øgede udgifter til selve testen. Dette vurderes ikke at være en betydelig merudgift. Anbefaling af immunterapi til resektable patienter med dMMR tumorer medfører øgede udgifter til immunterapi. Det vurderes, at merudgiften balanceres af den betydelige effektstørrelse som forventes at øge helbredelsen, undgå tilbagefald og i nogle tilfælde kan føre til, at operation kan undgås helt.

Definitiv kemoradioterapi

Ad anbefaling 7: Defintiv kemoradioterapi (dCRT), dvs konkommittant kemoterapi og strålebehandling, er en kurativt intenderet behandlingsmulighed til patienter med lokalavancerede esophaguskarcinomer, specielt de planocellulære karcinomer, der ved diagnosen vurderes non-resektable, eller hvor patienten vurderes inoperabel, dvs. ikke kan gennemgå operation, typisk pga. komorbiditet, svækket almentilstand eller af andre årsager.

dCRT blev oprindelig lanceret baseret på Intergroup trial RTOG 85-01, et randomiseret fase III studium, der sammenlignede stråleterapi (RT) alene (64 Gy/32 fraktioner, 2Gy/fx, 6.4 uger) med stråleterapi (50Gy/25 fx, 2Gy/fx, 5 uger) kombineret med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU). Blandt 129 randomiserede patienter med primært non-resektable eller medicinsk inoperable esophagus- og GEJ-cancere var der 52 % planocellulære

karcinomer og 48 % adenokarcinomer. 5-års overlevelsen var 0 % ved RT alene og 26 % ved dCRT(32). Langtidsopfølgning fastholdt 26 % 5-års overlevelse for patienter randomiserede til dCRT. Til sammenligning var overlevelsen 14 % for en gruppe på 73 konsekutivt, ikke randomiserede patienter behandlet med dCRT(33). En metaanalyse af i alt 19 randomiserede studier (11 med konkomitant kemoRT versus RT, n=1075, og 8 med sekventiel kemo- og radioterapi versus RT, n=938) viste en HR for død på 0,73 til fordel for konkomitant behandling samt nedsat lokal-recidivrate ved dCRT sammenlignet med RT alene(34).
Valg af kemoterapi til konkommitant kemo-radioterapi i definitiv behandling er kun sparsomt undersøgt. Der foreligger et retrospektivt multicenterstudium inkluderende 102 patienter, hvoraf 55 patienter modtog carboplatin + paclitaxel og 47 patienter modtog cisplatin + /5-FU konkommitant med 50,4Gy. Studiet viste sammenlignelig samlet overlevelse, median overlevelse og sygdomsfri overlevelse, men lavere toksicitet i carboplatin + paclitaxel-armen(35). En metaanalyse inkluderende 14 studier med definitiv behandling af esofaguscancer patienter viste bedre sygdomskontrol og overlevelse i carboplatin + paclitaxel-armen sammenlignet med cisplatin + 5-FU. Der var hyppigere forekomst af leukopeni og pneumoni i carboplatin + paclitaxel-armen, men sjældnere forekomst af kvalme og opkastning(36).

Optimering af dCRT i SCOPE1, et multicenter, fase II/III randomiseret studium med cisplatin + capecitabine med eller uden cetuximab stoppede rekruttering til fase III, idet tillæg af cetuximab til standard dCRT medførte kortere median overlevelse, HR = 1.53, p=0.035) hos 258 randomiserede patienter(37). To-års overlevelsen for standard dCRT uden cetuximab var dog 56 % og for hele studiekohorten 49 %. Et flertal svarende til hhv. 71 % og 74 % af tumorerne var planocellulære karcinomer. Ligeledes viste PRODIGE5/ACCORD17, et randomiseret fase II/III studium med FOLFOX versus standard cisplatin + 5-FU i dCRT til 267 patienter med esophaguscancer, ingen forskel i overlevelsen mellem de to kemoregimer. Tre-års overlevelsen var 20 % for FOLFOX dCRT versus 27 % for standard cisplatin + 5 FU dCRT. Også i dette studie var et flertal af tumorerne, hhv. 85 % og 86 %, planocellulære karcinomer(38). Salvage esophagectomi efter definitiv kemoRT hos non- eller inkomplette respondere eller hos patienter med lokalt recidiv har vist at være en sikker strategi, medførende signifikant øget overlevelse (39) og et tilsvarende resultat er vist i en analyse af ikke-randomiserede patienter i fase III FFCD 9102-studiet(40).

Dosiseskalation er undersøgt i 2 randomiserede fase II studier. Det ældre INT 0123 RTOG 94-05-studie med dCRT inkluderede i alt 236 patienter i perioden 1995-1999, >80 % med planocellulært karcinom, samt identisk kemoterapi i begge arme og standard RT 50,4 Gy /28 fraktioner (1,8 Gy/fx) sammenlignet med 64,8 Gy/36 fraktioner (1,8 Gy/fx). Der var ingen forskel i lokoregional tumorkontrol mellem de to RT dosisniveauer, men 11 behandlingsrelaterede dødsfald i dosiseskalations-armen (10 %) sammenlignet med 2 dødsfald (2 %) i standardarmen. Syv af de 11 dødsfald indtraf, før pt havde modtaget 50,4 Gy(41).Det nyere ARTDECO-studium, publiceret i 2021, inkluderede 260 patienter i perioden fra september 2012 til juni 2016, enten med medicinsk inoperabelt og/eller nonresektabelt karcinom i esophagus(42). Patienterne blev randomiseret mellem standardbehandling 50,4 Gy/1,8 Gy i 5,5 uger mod tumor og regionale lymfeknuder og højdosis 61,6 Gy mod primærtumor, og konkommitant kemoterapi med carboplatin + paclitaxel, een serie ugentligt i 6 uger. Det primære endepunkt var lokal progressionsfri overlevelse. Patienterne havde planocellulært karcinom (61 %), hhv. adenokarcinom (39 %). I alt gennemførte 94 % af patienterne strålebehandlingen og 85 % gennemførte mindst 5 kemobehandlinger. Median follow-up var 50 måneder. Tre-års lokal progressionsfri overlevelse var 70 % i standardarmen og 73 % i eskaleringsarmen, således ingen signifikant forskel, ej heller

ved sammenligning af patienter med adenokarcinom og planocellulært karcinom. Tre-års lokoregional progressionsfri overlevelse var 52 % og 59 % for standardarmen vs højdosis-armen (p=0,08). Grad 3 og 4 toksicitet var 12 % og 5% i standard-armen versus 14 % og 10 % i højdosis-armen (p=0,15). Der var ikke øget lokalkontrol svarende til primærtumor(42).

Der er sket en markant teknologisk udvikling i strålebehandling, som samlet set har medført øget mulighed for at levere en højere dosis til tumor med høj præcision og samtidig en lavere dosis til kritiske normalvæv som hjerte, lunger (43) og nyrer(44). En lang række publikationer beskriver disse teknikker detaljeret ved esophagus- og GEJ-cancer med hensyn til tumor-target definition, planlægning og levering af strålebehandlingen inklusive adaptive strategier, der tager højde for anatomiske ændringer(45-48). Et nyligt publiceret randomiseret fase II studium, viste en reduktion i hjerte- og lungesygdom opnået ved proton-baseret strålebehandling sammenlignet med standard IMRT (Intensity-Modulated Radio Therapy) foton-baseret strålebehandling hos et mindre antal patienter behandlet med forskellige kemoterapiregimer og hhv. neoadjuverende kemoradioterapi (nCRT) eller dCRT(49). Kommende studier vil bl.a. afklare indikationen for proton-baseret behandling.

Patientværdier og – præferencer

Ej anført.

Postoperativ adjuverende behandling til kurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen

8. Postoperativ kemoterapi kan anvendes til patienter i god almentilstand, radikalt (R0) opereret for stadium pT1N1-3M0 eller pT2-4N0-3 M0 adenocarcinom i GEJ eller ventrikel, og som ikke har modtaget præoperativ kemoterapi eller kemoradioterapi. Kombinationskemoterapi bør foretrækkes frem for monoterapi (1a, A)

Litteratur og evidensgennemgang

En randomiseret undersøgelse, INT 0116 har vist, at postoperativ strålebehandling i kombination med kemoterapi forlænger overlevelsen. Her blev 556 patienter med adenokarcinom i ventrikel eller GEJ randomiseret til kirurgi +/- 5-FU-baseret kemoradioterapi(50). Den adjuverende behandling forlængede den mediane OS fra 27 til 36 mdr. på bekostning af betydende toksicitet. Studiet er imidlertid blevet kritiseret for ikke at anvende standardiseret kirurgi, da over halvdelen af patienterne fik foretaget mindre end D1-resektion og kun 10 % en D2-resektion. Forekomsten af locoregionalt recidiv blev reduceret fra 47 % i observations-armen til 24 % i kemoradioterapi-armen, mens der ikke var forskel på forekomsten af fjernrecidiv, hvilket kunne indikere at behandlingen kompenserer for suboptimal kirurgi. En opdatering med mere end 10 års median follow-up demonstrerede en vedvarende effekt på OS og RFS (relapse-free survival)(51). I ARTIST I, et asiatisk fase III studium på 458 patienter opereret med gastrektomi og D2-resektion for ventrikelcancer, sås ingen effekt ved adjuverende kemoradioterapi sammenlignet med adjuverende kemoterapi (52, 53). Det efterfølgende ARTIST II studie, der inkluderede patienter med pN+ D2-reseceret sygdom, bekræftede dette

fund (54). Et randomiseret studium viste, at postoperativ kemoradioterapi, baseret på det mere intensive ECF-regime, ikke var mere effektivt end 5FU + leucovorin(55).

Ad anbefaling 8: Mens der i den vestlige verden fortrinsvis anvendes perioperativ kemoterapi, har man i Asien tradition for primær kirurgi og efterfølgende adjuverende behandling. En række studier på asiatiske populationer har vist øget overlevelse efter adjuverende kemoterapi. Et japansk, fase III studium med 1059 patienter, der alle havde gennemgået R0- og D2-resektion, sammenlignede overlevelsen efter 12 mdr.'s adjuverende behandling med S1 (et 5FU prodrug) versus kirurgi alene. 5-års overlevelsen blev øget fra 61 % til 71 % med HR=0,67 (56). Yderligere viste et stort, asiatisk fase III studium øget 3-års sygdomsfri overlevelse (74 % versus 59 %), med HR=0,56 ved randomisering mellem 6 mdr.'s capecitabin + oxaliplatin og kirurgi alene(57, 58). En metaanalyse, inkluderende 17 studier, alle lukket for inklusion før 2004, med i alt 3838 patienter, viste en beskeden forøgelse af 5-års overlevelsen (fra 50 % til 55 %) ved adjuverende 5FU-baseret kemoterapi, såvel ved enkeltstof- som ved kombinationskemoterapi. I metaanalysen indgik 13 studier med vestlig og 4 med asiatisk population, og der blev ikke fundet signifikant heterogenitet mellem studier fra forskellige geografiske regioner. Kombinationskemoterapi bestod overvejende af ældre mitomycin c og/eller anthracyklinholdige regimer, mens kun 2 studier anvendte platiner(59). En senere metaanalyse omhandlende effekten af adjuverende monoterapi versus kombinationskemoterapi, primært med tillæg af platin eller taxan til fluoropyrimidin, inkluderede data fra 7 studier med i alt 3572 patienter. Her fandt man, at kombinationskemoterapi forbedrede RFS (HR = 0,77]) og OS (HR=0,87) (60).

Adjuverende Immunterapi
Et randomiseret japansk studie, ATTRACTION-5, undersøgte effekten af adjuverende kemoterapi med eller uden nivolumab hos 755 patienter med stadium 3 GEJ- eller ventrikeladenokarcinom og PS 0-1 (61). Patienterne havde gennemgået D2-lymfadenektomi og R0-resektion uden præoperativ kemoterapi og blev ikke selekteret ud fra PD-L1-status. Studiet fandt ingen fordel ved immunterapi for RFS eller OS i den samlede patientpopulation. En eksplorativ subgruppeanalyse fandt dog statistisk signifikant forbedret RFS hos patienter med PS 1 (n=206, HR=0,50), PD-L1 TPS ≥1% (n=110, HR=0,33) eller stadium 3c sygdom (n=398, HR=0,69).

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Konklusivt er der ingen fordel af adjuverende kemoradioterapi frem for adjuverende kemoterapi. Behandling med adjuverende fluoropyrimidin-baseret kemoterapi kan anvendes i de sjældne situationer, hvor der ikke er givet præoperativ kemoterapi eller kemoradioterapi, og hvor patienten postoperativt er egnet til onkologisk behandling. Kombinationskemoterapi bør foretrækkes.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus

9. **Præoperativ kemoradioterapi bør tilbydes patienter PS 0-1 med resektabel sygdom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) (1a, A)**

10. **Definitiv kemoradioterapi kan tilbydes patienter PS 0-2 med resektabel sygdom (cT1N1M0 eller cT2N0-1 M0) (2b, B)**

11. **Patienter, der har modtaget præoperativ kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi uden at opnå komplet patologisk remission og er i PS 0-1, bør anbefales adjuverende nivolumab (1b, A)**

12. **Definitiv kemoradioterapi kan tilbydes medicinsk inoperable patienter eller patienter i PS 0-1 med ikke-resektabel sygdom uden fjernmetastaser (1b, A)**

13. **Patienter i god almentilstand med cervikale tumorer anbefales definitiv kemoradioterapi (2b, B). Operation kan tilbydes, såfremt patienten ikke er egnet til definitiv kemoradioterapi. (3, C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Præoperativ kemoradioterapi

Ad anbefaling 9: En metaanalyse omfattende 31 randomiserede studier med 5496 patienter med esophagus-cancer (både adeno- og planocellulært carcinom) viste, at præoperativ kemoradioterapi forbedrer overlevelsen sammenlignet med kirurgi alene (HR=0,75)(15). En anden metaanalyse omfattende 1932 patienter i 13 randomiserede studier med neoadjuverende kemoradioterapi + kirurgi versus kirurgi alene viste, at neoadjuverende kemoradioterapi forbedrede 2-årsoverlevelsen med 8,7 %-point med NNT (number needed to treat) på 11 (HR=0,78) for både planocellulære - og adenokarcinomer. Effekten var sammenlignelig i de to histologiske grupper, for planocellulære carcinomer var HR=0,80. Fordelen blev alene opnået med konkomitant og ikke med sekventiel kemo- og strålebehandling (9, 62). Præoperativ strålebehandling uden kemoterapi medførte ingen signifikant forbedring af overlevelsen. I et fase III studium (CROSS) blev 368 patienter med adeno- eller planocellulært carcinom i stadium T1N1M0 eller T2-3N0-1M0 randomiseret til præoperativ kemoradioterapi med 5 serier ugentlig carboplatin + paclitaxel konkomitant med 41,4 Gy/23 fraktioner efterfulgt af kirurgi versus kirurgi alene(13, 14). Studiet viste en forbedret overlevelse ved tillæg af kemoradioterapi. Den mediane overlevelse var 48 mdr. i kombinationsarmen versus 24 mdr. i kirurgi-armen (HR=0,68). De planocellulære carcinomer udgjorde 23 %, og hos disse var effekten mere udtalt med median OS på 81 versus 21 mdr. (HR=0,48). Signifikant flere patienter fik foretaget R0-resektion i kombinationsarmen (92 %) versus kirurgi alene-armen (69 %). Der sås patologisk komplet remission hos 29 % af de patienter, der fik foretaget resektion efter kemoradioterapi. I de to grupper var der ikke forskel på postoperativ mortalitet (4 % i begge grupper) eller postoperative komplikationer. Et kinesisk fase 3 studium randomiserede 451 patienter med stadium II-III planocellulært karcinom i esophagus til kemoradioterapi + kirurgi versus kirurgi alene(63).

Modsat i CROSS-studiet kunne færre patienter i trimodalitetsarmen R0-reseceres (81 % versus 91 %). Ikke desto mindre fandt man en udtalt effekt af præoperativ kemoradioterapi, med 5-års overlevelse på 60 % mod 49 % i kirurgi-armen (HR=0.74). Den postoperative mortalitet blev ikke forøget med kemoradioterapi. I et mindre fase III studium undersøgte man, om effekten af neoadjuvant kemoradioterapi kunne genfindes for de tidlige stadier (stadium I eller II)(64). Studiet viste ingen overlevelsesgevinst for præoperativ kemoradioterapi, men der sås en høj mortalitetsrate i kemoradioterapi-armen (11 %). I studiet indgik ca. 30 % med lymfeknudepositiv sygdom, st.IIB (T1/T2N1) og kun 20 % af patienterne var i stadium I. Præoperativ kemoterapi til patienter med planocellulær carcinom er undersøgt i et japansk Fase 3 randomiseret studie, (JCOG1109NexT), men der findes ikke data, der understøtter dette i vestlige populationer (65).

Definitiv kemoradioterapi

Ad anbefaling 10: To randomiserede studier har undersøgt effekten af neoadjuvant kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi versus definitiv kemoradioterapi uden kirurgi(66, 67). Der sås ingen signifikant forskel i overlevelse i de to grupper men bedre lokal-kontrol i kirurgi-armen. Et kinesisk, single center studie randomiserede patienter med lokalavanceret planocellulært carcinom og clinical complete response efter neo-adjuverende kemoradioterapi til enten fortsættelse af kemoradioterapi til definitiv dosis eller operation. Studiet randomiserede 71 patienter og viste en 3-års OS på hhv. 70 % og 62 % (C)(68). Der afventes resultater af et fase III studium af planocellulært karcinom i esophagus, som undersøger neoadjuvant kemoradioterapi + kirurgi versus definitiv kemoradioterapi + salvage-kirurgi ved recidiv (NEEDS-studiet). Tre nyere studier har undersøgt effekten af eskalation af stråledosis på overlevelse. Alle var negative og støtter dermed resultaterne fra ARTDECO, som er nævnt under adenocarcinom (69-71). Et fase 3, multicenter studie undersøgte effekten af CRT konkomitant med S1 til patienter på 70 år og over. Studiet viste, at CRT er gennemførligt til ældre patienter (72).

Adjuverende Nivolumab

Ad anbefaling 11: Se anbefaling 3 under kurable adenocarcinomer for gennemgang.

Definitiv kemoradioterapi

Ad anbefaling 12: Se anbefaling 6 under kurable adenocarcinomer for gennemgang.

Cervicale tumorer

Ad anbefaling 13: De cervikale planocellulære karcinomer udgør 5 % af alle esophagus cancere og er ofte underrepræsenterede i randomiserede studier. Anbefalingerne hviler på en nyligt publiceret meta-analyse af i alt 22 studier samt et fase II studium, to prospektive observationsstudier og aktuelle internationale guidelines(73-76). De rapporterede resultater af effekten af dCRT fra 1222 konsekutive patienter viste en 5-års overlevelse på 35% (95 % CI: 29,7-41,9 %) og en mOS på 33 mdr. (95 % CI: 25,8-42,2 mdr.). Platin-baseret kemoterapi i kombination med enten 5-FU eller paclitaxel var de mest anvendte kemoregimer. De opnåede data af effekten på overlevelsen ved profylaktisk bilateral bestråling af regionale lymfeknuder er divergerende, men bestrålingen synes at kunne udskyde isoleret regionalt recidiv(77, 78).

Et dansk studium undersøgte onkologiske resultater og morbiditet efter neoadjuverende kemoradioterapi og kirurgi hos 40 patienter med cervical esophaguscancer. Medianoverlevelse var 21 mdr., og 5 årsoverlevelsen

43 %. I alt 47 % fik recidiv, og heraf var 81 % lokale recidiver. Overlevelsen var sammenlignelig med patienter behandlet med definitiv kemoradioterapi, men bivirkninger var hyppigere efter kirurgi(79).

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 kurativt intenderede behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making").

Rationale

Konklusivt anbefales præoperativ kemoradioterapi til patienter med resektabelt, planocellulært carcinom i esophagus eller GEJ (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3M0). Definitiv kemoradioterapi kan overvejes efter individuel vurdering. Til ikke-resektable eller inoperable patienter uden fjernmetastaser, samt til patienter, der ikke ønsker operation, anbefales foton-baseret definitiv kemoradioterapi med 50 Gy/25 fraktioner og carboplatin og paclitaxel.

Bemærkninger og overvejelser

Der er vedvarende behov for efteruddannelse af speciallæger, der varetager behandling a patienter med kræft i esophagus og ventrikel. Der er desuden behov for opgradering af den kliniske database, så man kan følge resultaterne af behandlingerne.

Oligometastatisk sygdom

Internationalt er der stigende opmærksomhed på behandling af oligometastatisk sygdom med kurativ intention.

Litteratur og evidensgennemgang

Videnskabelige evidens af højere kvalitet for kurativ behandling af oligometastatisk esophago-gastrisk cancer (OMD) er sparsom og præget af manglende enighed omkring såvel definition af sygdomsbegrebet, som valg af behandlingsstrategi. Ikke desto mindre finder en række kurative strategier, herunder kirurgi, stereotaktisk strålebehandling, kemoradioterapi og mikrobølge ablation, i praksis anvendelse til selekterede patienter (80). Definition af OMD er nødvendig for at kunne sammenligne real world data samt for at kunne initiere studier af lokal behandling med mulige teknikker og nye systemiske behandlinger.

Det europæiske multinationale OMEC-konsortium har på baggrund af litteraturgennemgang, case-diskussion og følgende Delphi-konsensus udviklet guidelines for definition, udredning og behandlingsstrategier ved OMD i esophago-gastrisk cancer (81-83). Et prospektivt klinisk studie er aktuelt under initiering (84). Projektets litteraturgennemgang fandt moderat til høj kvalitet af evidens (i.e. 1 randomiseret og 4 ikke-randomiserede fase II trials) som resulterede i anbefalinger af moderat styrke. OMD i patienter med esophago-gastrisk cancer defineres ved 1 organ med ≤ 3 metastaser eller 1 involveret ekstra-regional lymfeknude station. 18F-FDG PET/CT anbefales som baseline staging, samt ved restaging efter systemisk behandling, når lokalbehandling

overvejes. Patienter med synkron OMD eller metakron OMD og sygdomsfrit interval (SFI) efter initiel kurativ behandling ≤ 2 år anbefales behandling med systemisk terapi efterfulgt af restaging med henblik på lokalbehandling. Patienter med metakron OMD og SFI > 2 år anbefales lokalbehandling up front (81).

Patientværdier og – præferencer

I lyset af den sparsomme evidens på området er det af stor vigtighed, at patientværdier og – præferencer klarlægges og inddrages i beslutning om invasiv/operativ behandling af OMD.

Rationale

Tilfælde hvor en kurativ strategi for OMD overvejes, kan med fordel diskuteres i en multidisciplinær setting, og følge ovennævnte strategier.

Bemærkninger og overvejelser

Såfremt en kurativ strategi for OMD overvejes, bør det så vidt mulig foregå i protokolleret setting, med henblik på generering af evidens

4. Referencer

1. (DEGC) DECGd. Årsrapport 2022. 2022.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.
3. 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(13):1715-21.
4. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, 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.
5. 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.
6. Tian Y, Yang P, Guo H, Liu Y, Zhang Z, Ding P, et al. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin plus capecitabine versus oxaliplatin plus capecitabine for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: long-term results of a phase III randomized controlled trial. Int J Surg. 2023;109(12):4000-8.
7. Kang YK, Kim HD, Yook JH, Park YK, Lee JS, Kim YW, et al. Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer: Updated Overall Survival Outcomes From Phase III PRODIGY. J Clin Oncol. 2024;42(25):2961-5.
8. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M, 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):616-28.
9. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2011;12(7):681-92.
10. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfeld C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. J Clin Oncol. 2022;40(32):3750-61.
11. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2024;25(2):212-24.
12. Li C, Tian Y, Zheng Y, Yuan F, Shi Z, Yang L, et al. Pathologic Response of Phase III Study: Perioperative Camrelizumab Plus Rivoceranib and Chemotherapy Versus Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer (DRAGON IV/CAP 05). J Clin Oncol. 2025;43(4):464-74.
13. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-8.
14. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84.

15. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, Lien K, Shah K, Cramarossa G, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. Int J Cancer. 2018;143(2):430-7.
16. 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(13):1191-203.
17. Safran HP, Winter K, Ilson DH, Wigle D, DiPetrillo T, Haddock MG, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(2):259-69.
18. Klevebro F, Alexandersson von Dobeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Ann Oncol. 2016;27(4):660-7.
19. von Dobeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. Dis Esophagus. 2019;32(2).
20. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2009;27(6):851-6.
21. 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.
22. Hoeppner J, Brunner T, Schmoor C, Bronsert P, Kulemann B, Claus R, et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. N Engl J Med. 2025;392(4):323-35.
23. Leong T, Smithers BM, Michael M, Haustermans K, Wong R, Gebski V, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. N Engl J Med. 2024;391(19):1810-21.
24. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. JAMA Oncol. 2017;3(9):1197-203.
25. Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, Morano F, Kim ST, Park SH, et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Asian Gastric Cancer Patients Enrolled in the ARTIST Trial. Oncology. 2019;97(1):38-43.
26. Di Bartolomeo M, Morano F, Raimondi A, Miceli R, Corallo S, Tamborini E, et al. Prognostic and Predictive Value of Microsatellite Instability, Inflammatory Reaction and PD-L1 in Gastric Cancer Patients Treated with Either Adjuvant 5-FU/LV or Sequential FOLFIRI Followed by Cisplatin and Docetaxel: A Translational Analysis from the ITACA-S Trial. Oncologist. 2020;25(3):e460-e8.
27. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(35):3392-400.
28. Lorenzen S, Gotze TO, Thuss-Patience P, Biebl M, Homann N, Schenk M, et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. J Clin Oncol. 2024;42(4):410-20.
29. Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S, Cardellino GG, Tamberi S, Strippoli A, et al. Tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant or non-operative management strategy of patients with microsatellite instability-high resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the INFINITY study by GONO. Ann Oncol. 2025;36(3):285-96.
30. Andre T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardiere C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch

Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol. 2023;41(2):255-65.
31. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, Balduzzi S, Van Lent AU, Grootscholten C, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. N Engl J Med. 2024;390(21):1949-58.
32. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1992;326(24):1593-8.
33. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999;281(17):1623-7.
34. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD002092.
35. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol. 2014;25(3):638-43.
36. Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, et al. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. Drug Des Devel Ther. 2019;13:539-53.
37. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Staffurth J, Ray R, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. Br J Cancer. 2017;116(6):709-16.
38. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(3):305-14.
39. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Thereaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? J Clin Oncol. 2015;33(33):3866-73.
40. Vincent J, Mariette C, Pezet D, Huet E, Bonnetain F, Bouche O, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. Eur J Cancer. 2015;51(13):1683-93.
41. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 2002;20(5):1167-74.
42. Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). J Clin Oncol. 2021;39(25):2816-24.
43. Thomas M, Defraene G, Lambrecht M, Deng W, Moons J, Nafteux P, et al. NTCP model for postoperative complications and one-year mortality after trimodality treatment in oesophageal cancer. Radiother Oncol. 2019;141:33-40.
44. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EP, et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. Radiother Oncol. 2014;112(2):289-94.
45. Hoffmann L, Poulsen PR, Ravkilde T, Bertholet J, Kruhlikava I, Helbo BL, et al. Setup strategies and uncertainties in esophageal radiotherapy based on detailed intra- and interfractional tumor motion mapping. Radiother Oncol. 2019;136:161-8.

46. Sudo K, Kato K, Kuwabara H, Sasaki Y, Takahashi N, Shoji H, et al. Patterns of Relapse after Definitive Chemoradiotherapy in Stage II/III (Non-T4) Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Oncology. 2018;94(1):47-54.
47. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. Cancer. 2012;118(10):2632-40.
48. Xu HY, Wu SX, Luo HS, Chen CY, Lin LX, Huang HC. Analysis of definitive chemo-radiotherapy for esophageal cancer with supra-clavicular node metastasis based on CT in a single institutional retrospective study: a propensity score matching analysis. Radiat Oncol. 2018;13(1):200.
49. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, Tidwell RS, Smith GL, Lei X, et al. Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(14):1569-79.
50. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-30.
51. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, 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):2327-33.
52. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J Clin Oncol. 2015;33(28):3130-6.
53. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012;30(3):268-73.
54. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial[☆]. Annals of Oncology. 2021;32(3):368-74.
55. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, Tepper JE, Ye X, Swanson RS, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). J Clin Oncol. 2017;35(32):3671-7.
56. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011;29(33):4387-93.
57. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, 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):315-21.
58. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(12):1389-96.
59. Paoletti X, al. e. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010.
60. Iacovelli R, Pietrantonio F, Maggi C, de Braud F, Di Bartolomeo M. Combination or single-agent chemotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of published trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;98:24-8.

61. Kang Y-K, Terashima M, Kim Y-W, Boku N, Chung HC, Chen J-S, et al. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2024;9(8):705-17.
62. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007;8(3):226-34.
63. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Long-term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2021;156(8):721-9.
64. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 2014;32(23):2416-22.
65. Kato K, Machida R, Ito Y, Daiko H, Ozawa S, Ogata T, et al. Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10447):55-66.
66. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 2007;25(10):1160-8.
67. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 2005;23(10):2310-7.
68. Qian D, Chen X, Shang X, Wang Y, Tang P, Han D, et al. Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma who achieved clinical complete response when induction chemoradiation finished: A phase II random. Radiother Oncol. 2022;174:1-7.
69. Xu Y, Dong B, Zhu W, Li J, Huang R, Sun Z, et al. A Phase III Multicenter Randomized Clinical Trial of 60 Gy versus 50 Gy Radiation Dose in Concurrent Chemoradiotherapy for Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2022;28(9):1792-9.
70. You J, Zhu S, Li J, Li J, Shen J, Zhao Y, et al. High-Dose Versus Standard-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent Paclitaxel Plus Carboplatin for Patients With Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Superiority Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;115(5):1129-37.
71. Zhang J, Li M, Zhang K, Zheng A, Li G, Huang W, et al. Concurrent chemoradiotherapyof different radiation doses and different irradiation fields for locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, phase III clinical trial. Cancer Communications. 2024;44(10):1173-88.
72. Wang X, Han W, Zhang W, Wang X, Ge X, Lin Y, et al. Effectiveness of S-1-Based Chemoradiotherapy in Patients 70 Years and Older With Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2312625.
73. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, Mercante G, Franceschini D, Franzese C, et al. Oncological outcomes of squamous cell carcinoma of the cervical esophagus treated with definitive (chemo-)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2022.
74. 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.

75. Okamoto H, Taniyama Y, Sato C, Fukutomi T, Ozawa Y, Ando R, et al. Definitive Chemoradiotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Advanced Cervical Esophageal Cancer: A Medium-Term Outcome. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(2):495-9.
76. Zhang P, Xi M, Zhao L, Qiu B, Liu H, Hu YH, et al. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Radiother Oncol. 2015;116(2):257-61.
77. Li M, Zhang X, Zhao F, Luo Y, Kong L, Yu J. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice. Radiat Oncol. 2016;11:18.
78. Wu SX, Wang LH, Luo HL, Xie CY, Zhang XB, Hu W, et al. Randomised phase III trial of concurrent chemoradiotherapy with extended nodal irradiation and erlotinib in patients with inoperable oesophageal squamous cell cancer. Eur J Cancer. 2018;93:99-107.
79. Erichsen SB, Slater J, Kiil BJ, Petersen TI, Katballe N, Nielsen MB, et al. Oncological results and morbidity following intended curative resection and free jejunal graft reconstruction of cervical esophageal cancer: a retrospective Danish consecutive cohort study. Dis Esophagus. 2022;35(3).
80. Kroese TE, Bronzwaer SFC, van Rossum PSN, van Laarhoven HWM, van Hillegersberg R. Oligometastatic Esophagogastric Cancer: Does It Exist and How Do We Treat It? Curr Oncol Rep. 2025;27(1):30-6.
81. Kroese TE, Bronzwaer S, van Rossum PSN, Schoppman SF, Deseyne P, van Cutsem E, et al. European clinical practice guidelines for the definition, diagnosis, and treatment of oligometastatic esophagogastric cancer (OMEC-4). Eur J Cancer. 2024;204:114062.
82. Kroese TE, van Hillegersberg R, Schoppmann S, Deseyne P, Nafteux P, Obermannova R, et al. Definitions and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer according to multidisciplinary tumour boards in Europe. Eur J Cancer. 2022;164:18-29.
83. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Schoppman SF, Deseyne P, van Cutsem E, Haustermans K, et al. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe. Eur J Cancer. 2023;185:28-39.
84. Kroese TE, van Rossum PSN, Nilsson M, Lordick F, Smyth EC, Rosati R, et al. Study protocol for the OligoMetastatic Esophagogastric Cancer (OMEC) project: A multidisciplinary European consensus project on the definition and treatment for oligometastatic esophagogastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2023;49(1):21-8.
85. 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.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjen er en opdatering af den tidligere version 2.0, hvor litteraturen var fremsøgt ad hoc, med udgangspunkt i ESMO's guidelines. Til specifikke anbefalinger var foretaget søgninger på Pubmed med anvendelse af søgeord specifikke for anbefalingen. Til version 3.0 er udført en systematisk litteratursøgning jfr. bilag 2.

Litteraturgennemgang

Der er i denne version af DEGC´s kliniske retningslinje anvendt nedenstående forenklede 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/), bilag1. Medlemmer under DEGC har tilpasset retningslinjen med afsæt i den allerede eksisterende retningslinje. Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet.
Der foreligger stærk evidens for retningslinjens anbefalinger for onkologisk behandling med kurativ intention, såvel for planocellulære carcinomer som for adenocarcinomer. Anbefalingerne bygger på studier, som i Oxford 2009 modellen, svarer til niveau 1 og niveau 2. Retningslinjen tager udgangspunkt i internationale guidelines, specielt Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2022 (85) og Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2022(74), og til version 3.0 efterfølgende systematisk litteratursøgning og gennemgang af litteratur udgivet i perioden efter retningslinjerevision 2.0 (bilag 2).

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmer af onkologi-udvalget under DEGC.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patienter, andre DMCG-ere eller interessegrupper i arbejdet.

Høring

Retningslinjen har ikke været i ekstern høring ud over DEGC, idet dens emne er udpræget specialiseret. Skulle det faglige indhold i retningslinjen i ekstern høring til fremtidige opdateringer, ville det kræve oversættelse og udenlandsk ekspertinvolvering.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Forfattergruppen har stået for systematisk litteratursøgning, vurdering af den fundne litteratur og udkast til retningslinjerevision. Udkastet er herefter vurderet,og godkendt i den samlede onkologigruppe under DEGC. Herefter har retningslinjen været til høring i DEGC bestyrelsen. Her er den godkendt i multidisciplinært regi af bl.a. abdominal- og thoraxkirurger og de diagnostiske specialer.

Administrativ godkendelse:
17. marts 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Indeværende anbefalinger 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 opgøre "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 og habilitet

- Lise Bech Jellesmark Thorsen, Afdelingslæge, Klinisk Lektor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  - Ingen interessekonflikter i forhold til aktuelle retningslinje
  - Ejer aktier i Novo Nordisk.
- Hanna Rahbek Mortensen, Overlæge, Klinisk Lektor, Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus Universitetshospital
  - Ingen interessekonflikter
- Kristian Egebjerg, Læge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
  - Ingen interessekonflikter i forhold til aktuelle retningslinje
  - Har modtaget økonomisk støtte/honorar fra medicinalindustrien i forbindelse med konferencedeltagelse og undervisningsopgaver, men ikke for settings af relevans for den aktuelle retningslinje.
- Marianne Nordsmark, Overlæge, Klinisk Lektor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  - Ingen interessekonflikter
- Mette Karen Yilmaz, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  - Ingen interessekonflikter
- Morten Mau-Sørensen, Overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
  - Ingen interessekonflikter i forhold til aktuelle retningslinje
  - Har modtaget økonomisk støtte/honorar fra medicinalfirmaer i forbindelse med konferencedeltagelse, undervisning samt deltagelse i advisory boards, men ikke for diagnosegrupper eller i settings af relevans for den aktuelle retningslinje.
- Rana Bahij, Overlæge, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital
  - Ingen interessekonflikter

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

Plan for opdatering

Hidtil har processen for opdatering af de kliniske retningslinjer under DEGC ikke været systematisk og ensartet. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en to-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 *Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut* blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter. Retningslinjen planlægges opdateret efter samme fremgangsmåde som for nuværende version 3.0 i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DEGC i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af esophagus- og ventrikel-kræft i Danmark har siden 2001 været tæt monitoreret gennem resultater samlet i DEGCs 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 to-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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter. Der foregår årlig audit af DEGC databasen. Databasen ønskes via LPR opkobling samt ressource-tilførelse opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Titel	Tidligere titel: Onkologisk behandling af patienter med kurable karcinomer i esophagus, GEJ og ventrikel
Anbefalinger	Anbefaling 4, 6 og 11 er nye Anbefaling 1,2,3,5,7,8,9,10,12 og 13 er blevet opdateret
Referencer	Nye referencer er tilføjet

Bilag 2 – 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/).

Bilag 3 – Litteratursøgestrategi og screening

Til retningslinjens version 3.0 er udført systematisk litteratursøgning og – screening. Der er udført separate litteratursøgninger for litteratur omhandlende henholdsvis kurativ og palliativ behandling. Søgeresultaterne er herefter poolet og abstract- og fuldtekstscreenet som anført i nedenstående PRISMA-diagram. Følgende søgestrenge er anvendt:

Kurativ søgestreng – anvendt til aktuelle retningslinje

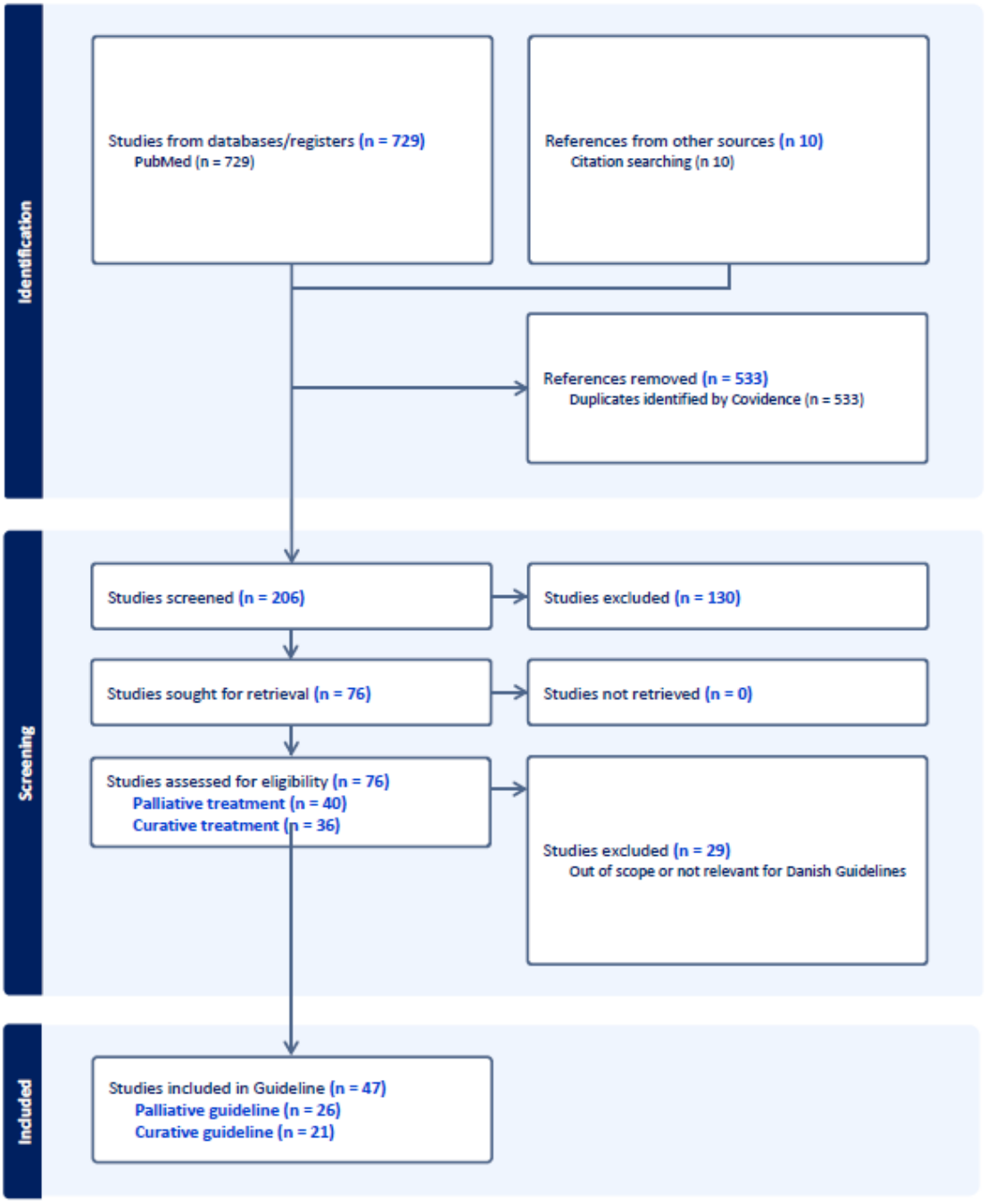
(("Esophageal Neoplasms"[MeSH Terms] OR "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "Esophageal Neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophageal cancer"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancer"[Tiab:~3] OR "esophageal cancers"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancers"[Tiab:~3] OR "esophagus cancer"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancer"[Tiab:~3] OR "esophagus cancers"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancers"[Tiab:~3] OR "esophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "esophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR ("Squamous Cell cancer"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR ("squamous cell carcinoma"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR (("esophagogastric junction"[Tiab] OR "oesophagogastric junction"[Tiab]) AND ("cancer*"[Tiab] OR "neoplasm*"[Tiab] OR "adenocarcinoma"[Tiab] OR "malignanc*"[Tiab] OR "carcinoma"[Tiab] OR "Squamous Cell cancer"[Tiab])) OR "Stomach Neoplasms"[MeSH Terms] OR "stomach neoplasm"[Tiab:~3] OR "Stomach Neoplasms"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasm"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasms"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancer"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancers"[Tiab:~3] OR "gastric Cancer"[Tiab:~3] OR "gastric Cancers"[Tiab:~3]) AND ("Neoadjuvant Therapy"[MeSH Terms] OR "Neoadjuvant Therapy"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant Therapies"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant treatment"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant treatments"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant chemotherapy"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant chemotherapies"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant chemoradiotherapy"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant chemoradiotherapies"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant chemoradiation"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant Radiotherapy"[Tiab:~3] OR "Neoadjuvant Radiation"[Tiab:~3] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "Surgery"[Tiab] OR "Surgical"[Tiab] OR "Chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "Chemoradiation"[Tiab] OR "Radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "Radiotherapy"[Tiab] OR "chemotherap*"[Tiab] OR "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Immunotherapy"[Tiab] OR "Molecular Targeted Therapy"[MeSH Terms] OR "Molecular Targeted Therapy"[Tiab:~3]) AND ("Overall survival"[Tiab:~3] OR "progression free survival"[Tiab:~3] OR "disease free survival"[Tiab:~3] OR "Pathological complete response"[Tiab:~3] OR "Pathologic complete response"[Tiab:~3] OR "Toxicity"[Tiab] OR "progression free survival"[Mesh] OR "disease free survival"[Mesh] OR "Toxicity"[MeSH Subheading] OR "Recurrence free survival"[Tiab:~3] OR "Pathological complete remission"[Tiab:~3] OR "Pathologic complete remission"[Tiab:~3] OR "event-free survival"[Tiab:~3] OR "relapse-free survival"[Tiab:~3]) AND ("phase III"[Tiab] OR "phase three"[Tiab] OR "phase 3"[Tiab] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type])) AND ((english[LA]) AND (2022:2025[pdat]))

Palliativ søgestreng – anvendt til retningslinjen ”Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel” v. 3.0:

(("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "esophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasm"[Tiab:~3] OR "Esophageal Neoplasms"[Tiab:~3] OR "oesophageal neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "oesophagus neoplasm"[Tiab:~3] OR "esophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR

"oesophagus neoplasms"[Tiab:~3] OR "esophageal cancer"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancer"[Tiab:~3] OR "esophageal cancers"[Tiab:~3] OR "oesophageal cancers"[Tiab:~3] OR "esophagus cancer"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancer"[Tiab:~3] OR "esophagus cancers"[Tiab:~3] OR "oesophagus cancers"[Tiab:~3] OR "esophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal carcinoma"[Tiab:~3] OR "esophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR "oesophageal adenocarcinoma"[Tiab:~3] OR ("Squamous Cell cancer"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR ("squamous cell carcinoma"[Tiab] AND ("esophagus"[Tiab] OR "oesophagus"[Tiab] OR "esophageal"[Tiab] OR "oesophageal"[Tiab])) OR (("esophagogastric junction"[Tiab] OR "oesophagogastric junction"[Tiab]) AND ("cancer*"[Tiab] OR "neoplasm*"[Tiab] OR "adenocarcinoma"[Tiab] OR "malignanc*"[Tiab] OR "carcinoma"[Tiab] OR "Squamous Cell cancer"[Tiab])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh] OR "stomach neoplasm"[Tiab:~3] OR "Stomach Neoplasms"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasm"[Tiab:~3] OR "gastric neoplasms"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancer"[Tiab:~3] OR "Stomach Cancers"[Tiab:~3] OR "gastric Cancer"[Tiab:~3] OR "gastric Cancers"[Tiab:~3]) AND ("Palliative Care"[Mesh] OR "Palliative"[Tiab] OR "Radiotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "Radiotherapy"[Tiab] OR "Chemotherapy"[Tiab] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR "Immunotherapy"[Tiab] OR "Molecular Targeted Therapy"[Mesh] OR "Molecular Targeted Therapy"[Tiab:~3]) AND ("Overall survival"[Tiab:~3] OR "progression free survival"[Tiab:~3] OR "disease free survival"[Tiab:~3] OR "Toxicity"[Tiab] OR "progression free survival"[Mesh] OR "disease free survival"[Mesh] OR "Toxicity"[MeSH Subheading] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Quality of Life"[Tiab] OR "cancer-specific survival"[Tiab:~3] OR "event-free survival"[Tiab:~3]) AND ("phase III"[Tiab] OR "phase three"[Tiab] OR "phase 3"[Tiab] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type])) AND ((english[LA]) AND (2022:2025[pdat]))

Figur 1: DEGC kurativ og palliativ kombineret



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.