Onkologisk behandling af tolvfingertarmskræft og ampullær kræft

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
27. april 2023 (DPCG)
Administrativ godkendelse
7. august 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 20. februar 2025

INDEKSERING
DPCG, Tolvfingertarmskræft, Ampullær kræft, Onkologisk behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Adjuverenede behandling til radikalopererede patienter med tolvfingertarmskræft og ampullære kræft ... 2
Forbehandling til patienter med potentiel resektabel samt lokalavanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft 2
Kemoterapibehandling for avanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 5
Adjuverenede behandling til radikalopererede patienter med tolvfingertarmskræft og ampullære kræft ... 5
Forbehandling til patienter med potentiel resektabel samt lokalavanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft 7
Kemoterapibehandling for avanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft 8
4. Referencer 12
5. Metode 18
6. Monitorering 20
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 21

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverenede behandling til radikalopererede patienter med tolvfingertarmskræft og ampullære kræft

1. **Adjuverende kemoterapi med CAPOX eller FOLFOX i seks måneder kan tilbydes til højrisikopatienter (pT3-T4/pN+ or pR1/R2) med adenokarcinom af intestinal type (C)**

2. **Radikalt opererede patienter med ampullært adenokarcinom af pankreatikobiliær eller blandet type kan tilbydes seks måneders adjuverende kemoterapi som ved adjuverende behandling af pankreascancer (C)**

Forbehandling til patienter med potentiel resektabel samt lokalavanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft

3. **Forbehandling med kemoterapi eller kemostrålebehandling før kirurgi kan overvejes for at opnå "downsizing/downstaging" ved lokalt avancerede tumorer (C)**

Kemoterapibehandling for avanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft

4. **CAPOX eller FOLFOX kan anvendes som 1. linjebehandling ved avancerede stadier af adenokarcinom af intestinal type (B)**

5. **I fravær af protokolleret behandlingsmulighed kan FOLFIRI eller taxan-baseret kemoterapi anvendes som 2.-linjebehandling ved platin-refraktær sygdom (B)**

6. **FOLFIRINOX kan enten anvendes som forbehandling før kirurgi eller som palliativ behandling hos patienter i god almentilstand (D)**

7. **Patienter i god almentilstand, der progredierer, har modtaget 1.-linje kemoterapi og er MSI-high, kan ansøges muligheder for anvendelse af behandling med pembrolizumab (C)**

2. Introduktion

Tolvfingertarmskræft og ampullær kræft er meget sjældne og udgør mindre end 3% af alle gastrointestinale kræfttyper (1-4). Omkring 55-75% af alle adenokarcinomer i tyndtarmen sidder i duodenum. Ampullær cancer defineres som tumorer, der har deres epicenter i ampulla Vateri, hvor mindre end 75 % er beliggende udenfor ampullen (4, 5). Adenokarcinomer udgør de fleste tilfælde af ampullær cancer (4, 5). Disse adenokarcinomer opdeles i to histologiske undergrupper: "intestinal" type (ca. 50%) og "pankreatikobiliær" type (lidt over 20%), som har betydning for sygdomsprognose og det onkologiske behandlingsvalg (4-9). Overlap mellem de to histologiske varianter (denne såkaldte blandende type) er ikke sjælden, hvilket gør subtypiersing af ampullære adenokarcinomer vanskelig i disse tilfælde (5, 6). Andre former for ampullær cancer er neuroendokrine neoplasier, planocellulære karcinomer (sjælden), mucinøse adenokarcinomer eller blandede adeno-neuroendokrine neoplasier (engelsk: "mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm" (MiNEN) (4, 6).
Incidensen af tolvfingertarmskræft og ampullær kræft er tredoblet i løbet af de seneste 50 år (10-15). Der diagnosticeres lidt over 20 patienter med tolvfingertarmskræft og ampullær kræft i Danmark om året (13). Disse kræfttyper har dårlig prognose med en overordnet 5–års overlevelse (OS) på 30-65% for patienter som har fået radikal tumor resektion, og på kun 15-30% som har avanceret sygdom (16-19). På diagnosetidspunktet udviser over 40% af alle patienter med tolvfingertarmskræft og ampullær kræft tegn på enten lokoregional- eller fjernmetastasering. Patienter med dissemineret sygdom har en yderst dårlig prognose (15-20).
Kirurgi er den eneste potentielt kurative behandling for tolvfingertarmskræft og ampullær kræft (16-21). Metastaser i lymfeknuder er den vigtigste uafhængige prognostiske faktor for overlevelse af tolvfingertarmskræft (16-22). Den rapporterede 5–års OS for stadie III (pN1-pN2) for patienter med adenokarcinomer i tolvfingertarmen, der har fået radikal tumor resektion, varier mellem 20-58% (4, 16, 23, 24). De ampullære adenokarcinomer af pankreatikobiliær type har en lavere 5-års OS end adenokarcinomer af intestinal type (ca. 28% vs 61%) (10).
Palliativ kemoterapi til behandling af metastatisk sygdom forbedrer overlevelsen (12 måneder mod 2 måneder, p = 0,02) (16).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark med fokus på den onkologiske behandling.
I Danmark har onkologisk behandling af tyndtarmskræft en status som en højt specialiseret funktion. Alle patienter med diagnosen samt indikation for onkologisk behandling skal derfor henvises til og behandles på de to højtspecialiserede centre: Herlev Hospital og Århus Universitetshospital. Alle patienter der diagnosticeres med disse former for kræft bør diskuteres på MDT konference (multidisciplinær team konference).
Da tolvfingertarmskræft og ampullær kræft er sjældne kræfttyper, er det afgørende med nationalt og internationalt samarbejde omkring retningslinjer for behandling samt deltagelse i kliniske studier.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter med adenokarcinomer udgået fra duodenum, samt ampulla af Vater og er gældende for patienter i alle stadier af kræften samt de onkologiske behandlingsmuligheder, der kan tilbydes den pågældende patientgruppe. Andre typer af kræft i duodenum og ampulla af Vater såsom lymfomer, gastrointestinal stromal tumor (GIST), neuroendokrine neoplasier samt blandede undertyper omtales ikke yderligere i denne retningslinje. Behandling af adenokarcinomer udgået fra andre anatomiske dele af tyndtarmen samt behandling af distale kolangiokarcinomer og duktale pankreatiske adenokarcinomer omtales heller ikke. Disse hører til retningslinjerne for behandling af pancreascancer og kolangiokarcinomer. Den onkologiske behandling af adenokarcinomer i jejunum og ileum bør baseres på en ekspert konsensus i de to højtspecialiserede centre: Herlev Hospital og Århus Universitetshospital.

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 i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er vejledende, og må aldrig erstattes af en individualiseret lægelig vurdering. Denne retningslinje er primært udarbejdet til sundhedspersonalet (læger og sygeplejersker) der udreder og behandler patienter med tolvfingertarmskræft og ampullær kræft. Da onkologisk behandling af disse kræfttyper er centraliseret til 2 nationale centre, er denne retningslinje, som primært omhandler den onkologiske behandling, rettet mod sundhedsprofesionelle på de to centre.

3. Grundlag

Adjuverenede behandling til radikalopererede patienter med tolvfingertarmskræft og ampullære kræft

1. **Adjuverende kemoterapi med CAPOX eller FOLFOX i seks måneder kan tilbydes hos højrisikopatienter (pT3-T4/pN+ or pR1/R2) med adenokarcinom af intestinal type (C)**

2. **Radikalt opererede patienter med ampullært adenokarcinom af pankreatikobiliær eller blandet type kan tilbydes seks måneders adjuverende kemoterapi som ved adjuverende behandling af pankreascancer (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger til adjuverende behandling af patienter radikalopereret for tolvfingertarmskræft og ampullær kræft, er baseret på to randomiserede fase III studier og flere retrospektive opgørelser. Litteraturen karakteriseres ved anvendelse af forskellige kemoterapiregimer, stråleteknikker samt overrepræsentation af opgørelser fra enkeltinstitutioner i ikke adækvat størrelse, samt inklusion af både tolvfingertarmskræft og ampullær kræft i studier sammen med primær pancreascancer og kolangiokarcinomer.
Der findes ingen randomiserede kliniske undersøgelser som dokumenterer effekten af adjuverende kemoterapi ved tolvfingertarmskræft efter radikal resektion. Et prospektivt internationalt randomiseret fase III studie (BALLAD) som er initieret af International Rare Cancer Initiative Group og åbent for inklusion i flere europæiske centrer, vil undersøge effekten af adjuverende kemoterapi versus observation efter radikal resektion af primær tyndtarmskræft (adenokarcinomer) (25). Resultaterne forventes at blive offentliggjort i 2025.
Resultater fra flere publicerede retrospektive serier som har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi, faldt negativt ud (26-31). I et retrospektivt studie på 54 patienter med tyndtarmskræft (duodenum-67%), som har gennemført R0-resektion af primær tumor, havde 30 (56%) af patienterne fået adjuverende kemoterapi (31). En multivariat analyse har vist forbedring i sygdomsfri overlevelse (DFS) hos patienter som havde fået adjuverende kemoterapi (HR 0.27;95% CI 0.07-0.98, p=0.005), men ikke i OS (HR 0.47; 95% CI 0.13-1.62, p=0.23). Hos de patienter der var i høj risiko for recidiv (defineret som lymfeknuder ratio ≥10%) viste adjuverende kemoterapibehandling øget OS (p=0.04), men ikke DFS (p=0.15) (31).
Særligt er data, som understøtter adjuverende kemoradioterapi eller radioterapi, begrænset (32-34). I en fase III undersøgelse, initieret af EORTC, blev patienter med adenokarcinom i duodenum inkluderet sammen med patienter med adenokarcinom i ampullen og distalt kolangiokarcinom. Af disse, blev 93 patienter randomiseret til enten adjuverende 5-FU-baseret kemostrålebehandling eller observation. Der var ingen forskel i OS for de

to grupper (33). Et retrospektivt studie som har inkluderet 1224 patienter, der blev reseceret for primær ikke-metastatisk duodenalt adenokarcinom, viste ikke fordel af adjuverende konkomitant kemoradioterapi eller kemoterapi alene, endog ikke hos højrisikopatienter (34).
På trods af at disse opgørelser ikke har kunnet vise en overbevisende trend mod bedre overlevelse ved adjuverende kemoterapi, radioterapi eller kemoradioterapi sammenlignet med observation (28, 29), anvendes adjuverende behandling alligevel ofte til tolvfingertarmskræft og ampullær kræft i den daglige kliniske praksis (13, 24, 34).
Den rapporterede effekt af fluoropyrimidin (5-FU) og capecitabin i kombination med oxaliplatin (CAPOX og FOLFOX) anvendt både i pallierende behandling hos patienter med avanceret tyndtarmskræft (35-38), samt som en adjuverende behandling ved kolorektal cancer, har ført til at regimerne nu oftest anbefales i form af adjuverende behandling af tyndtarmskræft i både de europæiske og nordamerikanske guidelines (39, 40).
Der findes ingen tilgængelige specifikke retningslinjer for behandling af ampullær kræft, som ofte omtales i retningslinjer for pancreascancer og kolangiokarcinomer. I et fase III randomiseret, kontrolleret ESPAC-3 studie, blev 80 patienter med ampullært adenokarcinom af intestinal type og 46 patienter med ampullært adenokarcinom af pankreatikobiliær type inkluderet. Halvfjerds patienter havde fået adjuverende kemoterapi med 5-FU, 92 patienter fik kemoterapi med Gemcitabin og 105 blev inkluderet i observationsarmen. Der blev ikke observeret en signifikant forskel i DFS mellem de to histologiske subtyper af ampullært adenokarcinom i forhold til kemoterapiregimerne. Den mDFS var på henholdsvis 19,5 måneder (95% CI, 14,2-30,3 måneder), 23,0 måneder (95% CI, 17,0-51,9 måneder) og 29,1 måneder (95 % CI, 19,5-45,4 måneder) i observationsgruppen. I et prospektivt databasestudie på 95 patienter med ampullært adenokarcinom af pankreatikobiliær type, som fik adjuverende gemcitabin kemoterapi, fandt man en forbedret rapporteret OS (32 mod 13 måneder; P = .013), hvorimod gemcitabin hos patienter med ampullært adenokarcinom af intestinal type udviste en tendens til forkortet OS (35 vs 112 måneder; P = .193) (41, 42). To senere publicerede retrospektive multicenter cohort-studier på 269 patienter viste lignende resultater (43, 44). Begge studier demonstrerede kun en signifikant forbedring af median OS (mOS) hos patienter med ampullært adenokarcinom af pankreatikobiliær eller blandet type, som fik gemictabin adjuverende kemoterapi efter radikal resektion. I fravær af en solid evidens, og mangel på muligheden for at inkludere patienter i de relevante kliniske protokoller, anbefaler de fleste eksperter at overveje adjuverende kemoterapibehandling med CAPOX eller FOLFOX hos udvalgte højrisikopatienter i god almen tilstand og performance status reseceret for tolvfingertarmskræft og ampullært adenokarcinom af intestinal type, dvs. ved stadie II (pT4), stadie III (pN1-N2), pR1/R2-resektionsmargin og/eller tumorperforation (39, 40). Patienter med ampullært adenokarcinom af pankreatikobiliær type kan tilbydes kemoterapiregimer som anvendes til adjuverende behandling af pancreas cancer (45). Beslutningen om indikation for adjuverende behandling og valg af kemoterapiregime ligger hos eksperter fra de to højtspecialiserede centre: Herlev Hospital og Århus Universitetshospital. Den histologiske diagnose med et tilstrækkeligt immunohistokemisk panel, skal altid foreligge før beslutningstagning (4, 8, 24, 39, 42). Fordele og ulemper ved adjuverende behandling anbefales at blive afvejet hos den enkelte patient.
I fravær af prospektive undersøgelser og grundet en dårlig prognose af tolvfingertarmskræft sammenlignet med kolorektal cancer, anbefales ekstrapolering af resultater fra det nyligt publicerede studie, som har vist "non-inferiority" af tre måneders adjuverende fluoropyrimidin/oxaliplatin behandling versus seks måneders behandling efter radikal resektion for kolorektal cancer, ikke (46).

Defekt i DNA mismatch repair gener (dMMR)- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 samt mikrosatelit instabilitet (MSI-H), forekommer oftere hos patienter med adenokarcinom i tyndtarmen end hos patienter med kolorektal cancer (9, 47, 48). Hverken en eventuel prognostisk eller prædiktiv betydning af dMMR/MSI for indvirkning af adjuverende kemoterapi hos patienter med tyndtarmskræft er indtil nu blevet tilstrækkeligt undersøgt.

Patientværdier og – præferencer

Patienten kan vælge at deltage i en klinisk protokol vedrørende adjuverende kemoterapi, hvis denne findes.

Rationale

Adjuverende kemoterapi tilbydes ikke som standardbehandling, eftersom der ikke foreligger evidens for denne. De hidtil afprøvede kemoterapiregimer har begrænset overlevelsesgevinst. Forekomsten af bivirkninger er høj. Fordele og ulemper ved adjuverende behandling anbefales at blive afvejet hos den enkelte patient.

Bemærkninger og overvejelser

Internationale protokoller inden for det adjuverende område kunne være et udviklingsområde for fremtidige onkologiske behandlingsprincipper hos højrisikopatienter.

Forbehandling til patienter med potentiel resektabel samt lokalavanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft

3. Forbehandling med kemoterapi eller kemo-strålebehandling før kirurgi kan overvejes for at opnå "downsizing/downstaging" ved lokalt avancerede tumorer (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger baseres på to små prospektive fase II studier og en enkelt retrospektiv opgørelse. Neoadjuverende behandling kan i visse tilfælde "downsize/downstage" lokalavancerede tumorer til et resektabelt niveau. Den neoadjuverende behandling kan bestå af enten kemoterapi, kemoradioterapi eller kombinationer heraf. Effekten af neoadjuvernde kemoradioterapi blev undersøgt i to små prospektive studier (49, 50). Disse har undersøgt effekten af kemoradioterpi i neodjuverende øjemed. Begge studier har inkluderet patienter med pancreas og duodenale adenokarcinomer. Det første studie rapporterede at 3 ud af 5 patienter kunne blive radikal reseceret for tumor i duodenum efter kemoradioterapi (49). Det andet studie viste, at 4 patienter med primær ikke-resektabel tolvfingertarmskræft gennemgik radikal tumor resektion med komplet patologisk respons efter neodajuverende kemoradioterapi (50). Alle patienter var recidivfri 90 måneder efter resektion (50). I en opgørelse af 10 patienter med duodenalt adenokarcinom fra Mayo-klinikken, hvoraf 6 var lokalt ikke-resektable, mens 4 havde lokalt recidiv, blev 9 efterfølgende resektable og 5 af disse var sygdomsfrie 18-83 måneder postoperativt (51). Den neoadjuverende behandling bestod af en kombination af 5-FU og strålebehandling med 50,4Gy/28F/5F (49-51). En række publicerede case-serier har beskrevet den tilstrækkelige reduktion af tumor størrelse forud for kirurgisk resektion hos patienter med lokal avanceret

tolvfingertarmskræft efter 3-6 måneders kombinationskemoterapi behandling med to eller tre stoffer (Oxaliplatin/S-1, FOLFIRINOX). Hos disse patienter var det muligt at opnå et komplet histologisk respons efter neoadjuverende kemoterapi (52, 53). FOLFIRINOX kombinationskemoterapi kan derfor overvejes hos selekterede patienter med lokalavanceret stadie af tolvfingertarmskræft eller ampullær kræft, særligt i situationer hvor R0 resektion forventes at blive opnået.

Patientværdier og – præferencer

Patienter informeres om mulig effekt samt bivirkninger og risici knyttet til kemoterapi og strålebehandling mhp. fælles beslutningstagning.

Rationale

Der er i gennemgangen lagt vægt på at der kun er sparsom evidens for neoadjuverende behandling. Anbefalinger er således karakteriseret ved konsensusbeslutning i ekspertgruppen ud fra litteratur og klinisk erfaring. Patientgruppen er heterogen, og der er ofte behov for individuelle behandlingsstrategier.

Bemærkninger og overvejelser

Internationale protokoller inden for den neoadjuverende behandling kunne være et udviklingsområde for fremtidige onkologiske behandlingsprincipper.

Kemoterapibehandling for avanceret tolvfingertarmskræft og ampullær kræft

4. **CAPOX eller FOLFOX kan anvendes som 1. linjebehandling ved avancerede stadier af adenokarcinom af intestinal type (B)**

5. **I fravær af protokolleret behandlingsmulighed kan FOLFIRI eller taxan-baseret kemoterapi anvendes som 2.-linjebehandling ved platin-refraktær sygdom (B)**

6. **FOLFIRINOX kan anvendes som enten forbehandling før kirurgi eller palliativ behandling hos patienter i god almen tilstand (D)**

7. **Patienter i god almentilstand, der progredierer, har modtaget 1.-linje kemoterapi og er MSI-high, kan ansøges muligheder for anvendelse af behandling med pembrolizumab (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

1. linjebehandling

Kombinationskemoterapiregimerne capecitabin/ oxaliplatin (CAPOX) og 5FU/Oxaliplatin (FOLFOX) er blevet evalueret som 1. linjebehandling i fire små prospektive fase II studier samt i flere retrospektive studier. Et af studierne vurderede CAPOX hos 30 patienter med avanceret tyndtarmskræft hvor 19 patienter havde adenokarcinomer i enten duodenum eller papilla Vateri. Den rapporterede tid til progression (TTP) og OS, var på henholdsvis 11,3 og 20,4 måneder. De objektive responsrater (ORR) var over 50%, og en komplet respons (CR) blev observeret hos 10% af patienterne (37). Lignende responsrater på omkring 45%-48% (95% CI, 31% -67%), median progressionsfri overlevelse (mPFS) på omkring seks måneder samt en OS på over 17 måneder for FOLFOX regime som 1. linjebehandling, blev set i tre andre fase II undersøgelse (54-56). Disse ORR og OS var meget højere end ORR (18%) og OS (8 måneder) for kombinationen af 5FU/doxorubicin/mitomycin C (56). De fleste retrospektive studier understøtter resultaterne for at kombinationsbehandling af 5FU/capecitabin og oxaliplatin er den mest effektive behandling for metastatisk tyndtarmskræft og ampullært adenokarcinom af intestinal type De fleste eksperter anbefaler derfor denne kombination som 1. behandlingsvalg (36-38, 57, 58). Effekten af FOLFIRINOX kombinationskemoterapi for behandling af tolvfingertarmskræft og ampullær kræft er ikke blevet formelt evalueret men beskrevet i case-rapport observationer (52, 53). Herudover, blev capirinox (capecitibin, irinotecan, oxaliplatin) kombinationskemoterapi regimen testet som 1. linjebehandling i et fase II forsøg som inkluderede 33 patienter med fremskreden tyndtarmskræft (19 patienter med tolvfingertarmskræft) (59). Dette forsøg viste en responsrate på 37, 5 % (95 % CI, 21-56 %) med mPFS og mOS på henholdsvis 8,9 og 13,5 måneder. En høj frekvens (79%) af både hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksisiteter af grad 3-4 blev rapporteret. Den mindre toksiske FOLFIRINOX kombinationskemoterapi kan overvejes hos selekterede patienter (53).

2. linjebehandling

Der findes ingen solid dokumentation for en effektiv 2. linjekemoterapibehandling. Et prospektivt fase II studie undersøgte effekten af Nab-paclitaxel hos 13 (duodenum-31%) platin-refraktære patienter med metastatisk tyndtarmskræft (60). Ti patienter indgik i analysen. Her blev observeret partiel respons (PR) hos to patienter mens yderligere tre patienter havde stabil sygdom, og sygdomskontrolraterne (DCR) på 50%. Et nyligt publiceret retrospektivt studie har rapporteret effekten af taxanbaseret kemoterapi (enten som enkeltstof eller som kombinationsbehandling) hos 20 patienter (61). Hos 30% af patienterne blev PR dokumenteret, 30% havde stabil sygdom (SD) mens 35% af patienterne progredierede. Median PFS og mOS var på henholdsvis 3,8 måneder (95% CI, 2,9-4,6) og 10,7 måneder (95% CI, 3,1-18,3). Derudover blev et langvarigt respons på Nab-Paclitaxel- baseret kombinationskemoterapi observeret hos patienter med metastatisk tolvfingertarmkræft og ampullær kræft i en case-rapport serie (62).

Et retrospektivt multicenterstudie har undersøgt effekten af kombination af 5-FU og irinotecan (FOLFIRI) som 2. linjebehandling efter progression på platinbaseret regime hos 28 patienter (duodenum-43%) (63). Her blev rapporteret ORR på 20% og DCR på 52%. Median PFS og mOS var på henholdsvis 3,2 og 10,5 måneder. Baseret på disse data kan FOLFIRI overvejes som en 2. linjebehandling hos udvalgte patienter med avanceret tyndtarmskræft i god almen tilstand.

Der findes kun sparsomme data som undersøger effekten af targeteret behandling af avanceret tyndtarmskræft eller ampullær kræft. To store nyligt publicerede genomprofileringsundersøgelser af

adenokarcinom i tyndtarmen og lignende undersøgelser af ampullær cancer har vist, at kan indeholde potentielle behandlingstargets, såsom HER2-mutationer/amplifikation, EGFR-mutationer/amplifikation, PIK3CA-pathway–aktivering, MSI og øget tumormutationsload (48, 64-67). Et mindre fase II studie samt en retrospektiv opgørelse, viste ingen meningsfuld klinisk effekt af tillæg af panitumumab og cetuximab til kemoterapi hos patienter med KRAS wild-type tyndtarmskræft og ampullær kræft (68, 69). Et enkelt publiceret fase II studie har testet bevacizumab i kombination med CAPOX hos 30 patienter med adenokarcinomer i duodenum og ampulla af Vater (70). Denne undersøgelse har heller ikke vist nogen fordele ved tillæg af antistoffet til kemoterapi sammenlignet med tidligere resultater for kemoterapi alene (70). Kombinationen af kemoterapi med cetuximab, panitumab eller bevazicimab anbefales derfor ikke til behandling af tolvfingertarmskræft og ampullær kræft.
Den høje forekomst af dMMR, MSI, PD-1 og PDL-1 ekspression samt den store tumormutationsload gør tolvfingertarmskræft for en attraktiv kandidat til immunterapi (48, 71, 72). Resultater fra igangværende forsøg med checkpoint-hæmmere og anti-PDL-1 monoklonalt antistof afventes (NCT02949219). Grundet de høje ORR (39,6%; 95%CI, 31.7-47.9) samt den langvarige behandlingsrespons (≥6 måneder) hos 78% af patienter med dMMR/MSI-H, uafhængigt af tumorernes histologi, har FDA i 2017 og EMA i 2022 godkendt pembrolizumab til næstelinje behandling af denne patientgruppe (72, 73). En senere publiceret prospektiv fase II undersøgelse hvor 19 patienter med tyndtarmskræft blev inkluderet viste lignende resultater (74). Hos disse patienter var ORR 42,1 %, inklusiv tre patienter (15,8%) med CR. Median PFS var 9,2 måneder. Patienter i god almen tilstand, der progredierer på 1.-linje kemoterapi og er MSI-high, kan derfor tilbydes behandling med pembrolizumab.
Data som understøtter metastasektomi hos patienter med tolvfingertarmskræft og ampullær kræft er begrænsede.
To retrospektive studier har undersøgt effekten af resektion af levermetastaser hos 26 patienter med tolvfingertarmskræft (75, 76). Median recidiv-fri overlevelse og mOS var henholdsvis19 måneder og 28-34 måneder. Den rapporterede 5-års overlevelsesrate var 21% (75). Patienter med metastatisk tolvfingertarmskræft og begrænset spredning til de viscerale organer kan være kandidater til metastasektomi som en del af en multimodal behandling. Hvis metastasektomi overvejes, bør disse patienter drøftes på MDT med deltagelse af en kirurg erfaren i metastaseresektion (76).
Intraperitoneal kemoterapi hos patienter med peritoneal karcinomatose, såsom HIPEC eller PIPAC, er endnu ikke standardiseret og bør kun gives protokolleret (77).

Patientværdier og – præferencer

Kemoterapi for avanceret sygdom må for den enkelte patient baseres på en afvejning af forventet levetidsforlængelse overfor bivirkninger, samt patientperformance både ved behandlingsstart og undervejs i behandlingsforløbet.

Rationale

Kemoterapi kan tilbydes patienter i god almentilstand og performance status. Kombination af 5-FU/capecitabin med oxaliplatin er den mest effektive kombinationskemoterapi for avanceret sygdom. Den nationale strategi er derfor at tilbyde netop denne kombination som 1. linjebehandling til patienter i god almentilstand og performance status. Al behandling udover 1. linjebehandling bør så vidt muligt foregå i kliniske forsøg. Grundet sjældenhed af sygdommen er der dog ofte behov for individuelle behandlingsstrategier.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen relevante bemærkninger

4. Referencer

1. Faivre J, Trama A, De Angelis R, Elferink M, Siesling S, Audisio R, et al. Incidence, prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in 1995-2002. Eur J Cancer. 2012;48(10):1417-24.

2. Xue Y, Vanoli A, Balci S, Reid MM, Saka B, Bagci P, et al. Non-ampullary-duodenal carcinomas: clinicopathologic analysis of 47 cases and comparison with ampullary and pancreatic adenocarcinomas. Mod Pathol. 2017;30(2):255-66.

3. Aparicio T, Zaanan A, Mary F, Afchain P, Manfredi S, Evans TR. Small Bowel Adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am. 2016;45(3):447-57.

4. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182-8.

5. Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36(11):1592-608.

6. Reid MD, Balci S, Ohike N, Xue Y, Kim GE, Tajiri T, et al. Ampullary carcinoma is often of mixed or hybrid histologic type: an analysis of reproducibility and clinical relevance of classification as pancreatobiliary versus intestinal in 232 cases. Mod Pathol. 2016;29(12):1575-85.

7. Rizzo A, Dadduzio V, Lombardi L, Ricci AD, Gadaleta-Caldarola G. Ampullary Carcinoma: An Overview of a Rare Entity and Discussion of Current and Future Therapeutic Challenges. Curr Oncol. 2021;28(5):3393-402.

8. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. Jpn J Cancer Res. 1994;85(2):161-6.

9. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, Kaiser A, et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of vater and their precursor lesions. Am J Surg Pathol. 2009;33(5):691-704.

10. Patel M, Uboha NV. Treatment Approach to Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. Curr Treat Options Oncol. 2021;22(11):103.

11. Lu Y, Frobom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. Cancer Epidemiol. 2012;36(3):e158-63.

12 .Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg. 2009;249(1):63-71.

13. Pfeiffer P, Fristrup C, Ladekarl M, Hillingsø J, Steding-Jessen M, Engberg H, et al. Regional variation i overlevelse efter en pancreascancer diagnose i Danmark, 2018-2021. 2022 14. december.

14. Bouvier AM, Robaszkiewicz M, Jooste V, Cariou M, Drouillard A, Bouvier V, et al. Trends in incidence of small bowel cancer according to histology: a population-based study. J Gastroenterol. 2020;55(2):181-8.

15. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. Cancer. 2004;101(3):518-26.

16. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. Cancer. 1999;86(12):2693-706.

17. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, Joehl RJ. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. Arch Surg. 2002;137(5):564-70; discussion 70-1.

18. Akce M, Jiang R, Zakka K, Wu C, Alese OB, Shaib WL, et al. Clinical Outcomes of Small Bowel Adenocarcinoma. Clin Colorectal Cancer. 2019;18(4):257-68.

19. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. J Surg Oncol. 2009;100(7):598-605.

20. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA, Kaufman HS, Hruban RH, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. J Gastrointest Surg. 1998;2(1):79-87.

21. Zar N, Holmberg L, Wilander E, Rastad J. Survival in small intestinal adenocarcinoma. Eur J Cancer. 1996;32A(12):2114-9.

22. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. Ann Surg. 1997;225(5):590-9; discussion 9-600.

23 .Hester CA, Dogeas E, Augustine MM, Mansour JC, Polanco PM, Porembka MR, et al. Incidence and comparative outcomes of periampullary cancer: A population-based analysis demonstrating improved outcomes and increased use of adjuvant therapy from 2004 to 2012. J Surg Oncol. 2019;119(3):303-17.

24 .Zimmermann C, Wolk S, Aust DE, Meier F, Saeger HD, Ehehalt F, et al. The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma. Sci Rep. 2019;9(1):12676.

25. Evans TRJ, Aparicio T, Le Malicot K, Nakamura K, Honma Y, McWilliams RR, et al. GLOBAL BALLAD: An International Rare Cancers Initiative trial to evaluate the potential benefit of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma (IRCI 002). Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):TPS4154-TPS.

26. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. Am J Surg. 2010;199(6):797-803.

27 .Agrawal S, McCarron EC, Gibbs JF, Nava HR, Wilding GE, Rajput A. Surgical management and outcome in primary adenocarcinoma of the small bowel. Ann Surg Oncol. 2007;14(8):2263-9.

28. Wu TJ, Yeh CN, Chao TC, Jan YY, Chen MF. Prognostic factors of primary small bowel adenocarcinoma: univariate and multivariate analysis. World J Surg. 2006;30(3):391-8; discussion 9.

29. Koo DH, Yun SC, Hong YS, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, et al. Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. Oncology. 2011;80(3-4):208-13.

30. Stiles ZE, Behrman SW, Deneve JL, Glazer ES, Dong L, Wan JY, et al. Ampullary adenocarcinoma: Defining predictors of survival and the impact of adjuvant therapy following surgical resection for stage I disease. J Surg Oncol. 2018;117(7):1500-8.

31. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, Abbruzzese JL, Wolff RA. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. Acta Oncol. 2010;49(4):474-9.

32. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K, Rastogi N, Kumar A, Saxena R, et al. Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancers. Eur J Surg Oncol. 2005;31(2):158-63.

33. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg. 1999;230(6):776-82; discussion 82-4.

34. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Lee MK, Karakousis GC, Vollmer CM, Jr., et al. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. Cancer. 2017;123(6):967-76.

35. Jabbour SK, Mulvihill D. Defining the role of adjuvant therapy: ampullary and duodenal adenocarcinoma. Semin Radiat Oncol. 2014;24(2):85-93.

36 .Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010;21(9):1786-93.

37. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. J Clin Oncol. 2009;27(16):2598-603.

38. Kim HS, Shin SJ, Kim JH, Kim H, Choi HJ. Better outcome of XELOX chemotherapy in patients with advanced intestinal-type adenocarcinoma of the ampulla of Vater. Tohoku J Exp Med. 2013;231(1):21-8.

39. Locher C, Batumona B, Afchain P, Carrere N, Samalin E, Cellier C, et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis. 2018;50(1):15-9.

40. Benson AB, Venook AP, Pedersen K, Al-Hawary M, Azad N, Chen Y, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Bowel Adenocarcinoma: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2023 [1.2023:[Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf.

41 .Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA. 2012;308(2):147-56.

42. Schiergens TS, Reu S, Neumann J, Renz BW, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. Surgery. 2015;158(1):151-61.

43. Moekotte AL, Malleo G, van Roessel S, Bonds M, Halimi A, Zarantonello L, et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy in subtypes of ampullary adenocarcinoma: international propensity score-matched cohort study. Br J Surg. 2020;107(9):1171-82.

44. Bolm L, Ohrner K, Nappo G, Ruckert F, Zimmermann C, Rau BM, et al. Adjuvant therapy is associated with improved overall survival in patients with pancreatobiliary or mixed subtype ampullary cancer after pancreatoduodenectomy - A multicenter cohort study. Pancreatology. 2020;20(3):433-41.

45. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2018;379(25):2395-406.

46. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med. 2018;378(13):1177-88.

47. Aparicio T, Svrcek M, Zaanan A, Beohou E, Laforest A, Afchain P, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. Br J Cancer. 2013;109(12):3057-66.

48. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, Sun J, Aparicio T, Stephens PJ, et al. Genomic Profiling of Small-Bowel Adenocarcinoma. JAMA Oncol. 2017;3(11):1546-53.

49. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. Cancer. 1993;72(7):2124-33.

50. Coia L, Hoffman J, Scher R, Weese J, Solin L, Weiner L, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30(1):161-7.

51. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, Farnell MB, Nagorney DM, Donohue JH, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. J Gastrointest Surg. 2012;16(2):320-4.

52. Yasuda S, Harada S, Tsujimoto A, Aoki S, Takei T, Migita K, et al. A pathological complete response by chemotherapy with S-1 and oxaliplatin for a locally advanced duodenal adenocarcinoma in Lynch syndrome: a case report. Surg Case Rep. 2019;5(1):146.

53. Lamarca A, Foster L, Valle JW, Satyadas T, Siriwardena A. FOLFIRINOX or FOLFOXIRI in locally advanced duodenal adenocarcinoma: are we missing out? ESMO Open. 2020;5(5):e000633.

54. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Anticancer Drugs. 2012;23(5):561-6.

55. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, Hirashima Y, Fujita M, Asayama M, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. Int J Clin Oncol. 2017;22(5):905-12.

56. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. Oncologist. 2005;10(2):132-7.

57. Zhang L, Wang LY, Deng YM, Wang FH, Feng F, Chen YC, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. J BUON. 2011;16(4):689-96.

58. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, Umut Unal O, Tastekin D, Akyol M, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). J BUON. 2016;21(5):1242-9.

59. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, Smyrk TC, Murray JA, Ames MM, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. Cancer. 2017;123(18):3494-501.

60. Overman MJ, Adam L, Raghav K, Wang J, Kee B, Fogelman D, et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. Ann Oncol. 2018;29(1):139-44.

61. Aldrich JD, Raghav KPS, Varadhachary GR, Wolff RA, Overman MJ. Retrospective Analysis of Taxane-Based Therapy in Small Bowel Adenocarcinoma. Oncologist. 2019;24(6):e384-e6.

62. Cen P, Wray CJ, Zhang S, Thosani NC, Dinh BC, Gonzalez A, et al. Durable response for ampullary and duodenal adenocarcinoma with a nab-paclitaxel plus gemcitabine +/- cisplatin combination. Cancer Med. 2019;8(7):3464-70.

63. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thirot-Bidault A, et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. Cancer. 2011;117(7):1422-8.

64. Gingras MC, Covington KR, Chang DK, Donehower LA, Gill AJ, Ittmann MM, et al. Ampullary Cancers Harbor ELF3 Tumor Suppressor Gene Mutations and Exhibit Frequent WNT Dysregulation. Cell Rep. 2016;14(4):907-19.

65. Hechtman JF, Liu W, Sadowska J, Zhen L, Borsu L, Arcila ME, et al. Sequencing of 279 cancer genes in ampullary carcinoma reveals trends relating to histologic subtypes and frequent amplification and overexpression of ERBB2 (HER2). Mod Pathol. 2015;28(8):1123-9.

66. Harthimmer MR, Stolborg U, Pfeiffer P, Mortensen MB, Fristrup C, Detlefsen S. Mutational profiling and immunohistochemical analysis of a surgical series of ampullary carcinomas. J Clin Pathol. 2019;72(11):762-70.

67. Hanninen UA, Katainen R, Tanskanen T, Plaketti RM, Laine R, Hamberg J, et al. Exome-wide somatic mutation characterization of small bowel adenocarcinoma. PLoS Genet. 2018;14(3):e1007200.

68. Gulhati P, Raghav K, Shroff R, Varadhachary G, Javle M, Qiao W, et al. Phase II Study of Panitumumab in RAS Wild-Type Metastatic Adenocarcinoma of Small Bowel or Ampulla of Vater. Oncologist. 2018;23(3):277-e26.

69. Santini D, Fratto ME, Spoto C, Russo A, Galluzzo S, Zoccoli A, et al. Cetuximab in small bowel adenocarcinoma: a new friend? Br J Cancer. 2010;103(8):1305; author reply 6.

70. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, Varadhachary GR, Kopetz S, Javle M, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. Cancer. 2017;123(6):1011-7.

71. Thota R, Gonzalez RS, Berlin J, Cardin DB, Shi C. Could the PD-1 Pathway Be a Potential Target for Treating Small Intestinal Adenocarcinoma? Am J Clin Pathol. 2017;148(3):208-14.

72. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2019;25(13):3753-8.

73. ESMO. EMA Recommends Extension of Indications for Pembrolizumab to MSI-H or dMMR Cancers and to Metastatic Cervical Cancer with PD-L1 CPS ≥1 Via Ginevra 4, 6900 Lugano - CH: ESMO; 2022 [Available from: https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-pembrolizumab-to-msi-h-or-dmmr-cancers-and-to-metastatic-cervical-cancer-with-pd-l1-cps-1.

74. 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.

75. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. Ann Surg. 2006;244(4):524-35.

76. Rompteaux P, Gagniere J, Gornet JM, Coriat R, Baumgaertner I, Lecomte T, et al. Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. Eur J Surg Oncol. 2019;45(3):331-5.

77. Graversen M, Detlefsen S, Knudsen AØ, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the treatment of peritoneal metastases. Ugeskrift for læger. 2019;V04190224.

5. Metode

Litteratursøgning og litteraturgennemgang

Anvendte databaser ved litteratursøgning inkluderer Medline, EMBASE og Cochrane Bibliotekerne. Alle artikler vedrørende onkologisk behandling af tyndtarmskræft og ampullær kræft i de relevante litteraturdatabaser blev gennemgået, og nye studier af relevans og god kvalitet dannede grundlaget for udarbejdelsen af anbefalingerne. Nye og relevante studier blev identificeret, samlet og vurderet via en struktureret gennemgang. En omfattende litteratursøgning, der dækker alle afsnit af retningslinjerne, blev udført.

De reviderede retningslinjer blev udarbejdet ved hjælp af den herved opdaterede viden sammen med nationale og to internationale retningslinjer for tyndtarmskræft og ampullær kræft (National Comprehensive Cancer Network, Den Franske Ekspert Gruppe). Anbefalingerne i aktuelle retningslinjer udformedes ved hjælp af GRADE-metoden. Den overordnede kvalitet af tilgængelig evidens vurderedes med et klassifikationssystem modificeret fra Oxford Center for Evidence-Based Medicine, Niveauer af evidens, der medinddrager størrelsen af effekten (individuelle eller kombinerede effekter), resultaternes sikkerhed (præcision, konsistens, heterogenitet og andre statistiske eller studierelaterede faktorer), balancen mellem ønskelige og uønskede resultater, patienters værdier, indstilling til og præferencer i forhold til interventionen samt sikkerheden af disse. Disse nøgleelementer er det grundlag, som et udvalgt ekspertpanel af aktive klinisk arbejdende onkologer, kirurger, og patologer bruger til at definere styrken for hver anbefaling. Styrken af hver anbefaling bestemmes af balancen mellem ønskelige og uønskede konsekvenser af alternative strategier, evidensens kvalitet (herunder skønnes sikkerhed) og natur samt variabiliteten af patientværdier og præferencer.

Formulering af anbefalinger

Til grund for styrken i anbefalingerne i aktuelle retningslinjer ligger først og fremmest den afvejning, at der med baggrund i sygdommens sjældenhed ikke findes større veldesignede randomiserede studier. Alle kliniske beslutninger har derfor deres vidensbasis, hovedsageligt, i mindre fase II studier og retrospektive opgørelser af forskellige kvalitet. Arbejdet med evidensvurdering og styrken i anbefalinger får yderligere fokus i 2020-2022, når retningslinjerne videreudvikles og revideres. DPCG har formuleret anbefalingerne i den aktuelle retningslinje, således, at de ansvarlige for specialiseret behandling (onkologi, kirurgi, patologi) har haft hovedansvar for deres fagområder, mens de øvrige gruppemedlemmer har læst og løbende medvirket i diskussionen både via e-mailkorrespondance og på gruppemøderne.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter eller pårørende involveret i udarbejdelsen af nærværende retningslinjer.

Høring
Ej anført.

Godkendelse
Faglig godkendelse:
27. april 2023. Efter udarbejdelse har retningslinjen været rundsendt til gennemlæsning og kommentering i DPCG, hvor også medlemmer som ikke har deltaget aktivt i denne retningslinjeopdatering haft mulighed for at kommentere begrebsmæssige, sproglige og konceptuelle pointer og detaljer.

Administrativ godkendelse:
07. august 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift
Anbefalingerne forventes ikke at udløse en betydelig.

Behov for yderligere forskning
Tyndtarmskræft og ampullær kræft er sjældne sygdomme som kun er sparsomt belyst med få retrospektive studier. Der er behov for flere prospektive studier, og evt. større internationale studier med mulighed for randomisering. Der er behov for en nærmere forståelse af biologien og patogenesen ved tumorudvikling, herunder molekylære alterationer i carcinogenesen. Der er tilmed behov for at studere prædiktorer for metastasering og behandlingsrespons.

Forfattere og habilitet

- Elizaveta Tabaksblat, Onkologi, overlæge, Ph.d., Århus Universitetshospital. Førsteforfatter til denne retningslinje har ingen interessekonflikter
- Morten Ladekarl, Onkologi, professor, overlæge, Ph.d., Århus Universitetshospital, Ålborg Universitetshospital har ingen interessekonflikter
- Sönke Detlefsen, Patologi, professor, overlæge, Ph.d., Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, har ingen interessekonflikter
- Inna Chen, Onkologi, overlæge, Ph.d., Herlev Hospital, har ingen interessekonflikter
- Britta Weber, Onkologi, overlæge, Ph.d., Århus Universitetshospital, Dansk Center for Partikelterapi, har ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering
20. februar 2025

Version af retningslinjeskabelon
Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer
Der foreligger endnu ikke en national databaseplatform, og en monitoreringsplan vil først blive iværksat når denne er oprettet.

7. Bilag
Denne retningslinje har ingen bilag.

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, 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 RKKP.