



# Onkologisk behandling af patienter med kurable karcinomer i esophagus, GEJ og ventrikel

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

11. juni 2020 (DMCG)

#### **Administrativ godkendelse**

23. september 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 11. juni 2022

### **INDEKSERING**

DEGC, gastroesophageal cancer, onkologi, kurable karcinomer.

# Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	1
Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Kurabelt adenokarcinom i esophagus, gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen .....	3
Postoperativ behandling til kurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen .....	3
Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ) .....	3
Definitiv kemoradioterapi til kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ) .....	4
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	6
Kurabelt adenokarcinom i esophagus, gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen .....	6
Postoperativ behandling til kurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen .....	8
Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ) .....	10
Definitiv kemoradioterapi til kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ) .....	11
4. Referencer .....	13
5. Metode .....	17
6. Monitoreringsplan.....	18
7. Bilag .....	18

## 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](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

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

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

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

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

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

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

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Kurabelt adenokarcinom i esophagus, gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen

1. Perioperativ/præoperativ behandling skal være standard til patienter med resektabel sygdom og god almentilstand (A)
2. Patienter med resektabelt adenokarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) kan anbefales perioperativ kombinationskemoterapi. (A)
3. Patienter i god almentilstand med resektabelt adenokarcinom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) i esophagus eller GEJ - Siewert type I-II - kan anbefales præoperativ kemoradioterapi. (A)
4. Patienter med resektabelt adenokarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel bør undersøges for tilstedeværelse af MSI-H / dMMR. (C)
5. Patienter med resektabelt adenokarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel samt MSI-H / dMMR bør vurderes nøje klinisk og radiologisk for behandlingseffekt, hvis der findes indikation for perioperativ kemoterapi. (C)

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

6. Postoperativ behandling kan anvendes til patienter i god almentilstand, radikalt (R0) opereret for stadium (pT1N1-3M0 eller pT2-4N0-3 M0) adenokarcinom i GEJ eller ventrikel og som ikke har modtaget præoperativ kemoterapi eller kemoradioterapi (A)
  - Der kan anvendes postoperativ kemoradioterapi (A)
  - Der kan anvendes postoperativ kemoterapi (A)

### Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ)

7. Præoperativ behandling skal være standard til patienter med resektabel sygdom og god almentilstand (A)

8. **Præoperativ kemoradioterapi skal tilbydes til patienter med resektabel sygdom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0). (A)**

### Definitiv kemoradioterapi til kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ)

9. **Definitiv kemoradioterapi skal tilbydes til**
- **Patienter med ikke-resektabel sygdom uden fjernmetastaser (A)**
  - **Medicinsk inoperable patienter uden fjernmetastaser (A)**

## 2. Introduktion

### 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 spiserør, gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventrikel, hvor behandlingen gives med kurativ intention. Udover 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 fjerne metastaser. 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.

Kræft i esophagus, GEJ og ventrikel er samlet den 8. hyppigste kræftform i DK. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 70 år. Den hyppigste histologiske type kræft i esophagus er planocellulært karcinom, som overvejende er lokaliseret højt og/eller midt i spiserøret. En mindre andel af karcinomerne i esophagus udgøres af adenokarcinomer. Forekomsten af adenokarcinom i GEJ er steget i de senere år og er nu hyppigere end både planocellulære karcinomer i esophagus og adenokarcinomer i den distale del af ventriklen. I 2018 blev der i Danmark registreret 1151 nye patienter med kræft i esophagus, GEJ eller ventrikel ifølge DEGC databasen (1). Af disse var der 633 tilfælde af adenokarcinom i GEJ, 237 tilfælde af adenokarcinom i ventriklen og 281 tilfælde af planocellulær esophagus cancer. I perioden blev henholdsvis 33, 197 og 73 patienter med esophagus-, GEJ- og ventrikelkarcinom reseceret. Hos resecerede patienter ligger 5-års overlevelsen på ca. 45% (1).

### Målgruppe for brug af retningslinjen

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

### 3. Grundlag

#### Kurabelt adenokarcinom i esophagus, gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventriklen

1. **Perioperativ/præoperativ behandling skal være standard til patienter med resektabel sygdom og god almentilstand (A)**
2. **Patienter med resektabelt adenokarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) kan anbefales perioperativ kombinationskemoterapi. (A)**
3. **Patienter i god almentilstand med resektabelt adenokarcinom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0) i esophagus eller GEJ - Siewert type I-II - kan anbefales præoperativ kemoradioterapi. (A)**
4. **Patienter med resektabelt adenokarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel bør undersøges for tilstedeværelse af MSI-H / dMMR. (C)**
5. **Patienter med resektabelt adenokarcinom i esophagus, GEJ eller ventrikel samt MSI-H / dMMR bør vurderes nøje klinisk og radiologisk for behandlingseffekt, hvis der findes indikation for perioperativ kemoterapi. (C)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

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

#### Perioperativ kemoterapi

I MAGIC-studiet blev 503 patienter randomiseret til perioperativ kemoterapi med ECF (epirubicin, cisplatin og 5-FU) versus kirurgi alene. 75% af patienterne havde tumorer lokaliseret til ventriklen, resten var lokaliseret i GEJ eller distale esophagus. Perioperativ kemoterapi nedsatte hazard ratio (HR) for død til 0,75 og øgede 5-års overlevelsen fra 23% til 36%. Den neoadjuverende behandling førte til signifikant tumorskrumpning og et øget antal R0-resektioner (2). I det franske FNCLCC/FFCD-studie blev 224 patienter randomiseret til perioperativ kemoterapi med cisplatin og 5FU versus kirurgi alene. I dette studie havde 75% af patienterne kræft i GEJ/distale esophagus og 25% i ventriklen. Der sås en øget 5-års overlevelse fra 24% til 38% med HR 0,69 (3). I OE05 studiet viste man, at 4 serier ECX (epirubicin, cisplatin, capecitabine) præoperativt til patienter med lokaliseret adenokarcinom 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-studie (5) blev 716 patienter, i PS 0-1 og medianalder 62 år, med GEJ- eller ventrikelcancer randomiseret til 3 serier ECX/ECF både præ- og postoperativt versus 4 serier FLOT (5FU infusion over 24 timer, leucovorin, oxaliplatin og docetaxel), ligeledes givet både præ- og postoperativt. Studiet var

velbalanceret og med høj-risiko patienter, heraf 80% T3/T4-tumorer og 80% lymfeknude-positive. Flere patienter fik foretaget resektion, 94% versus 87% i FLOT- versus kontrolarm og der var flere R0-resektioner i den eksperimentelle arm, 85% versus 78%. Der var tegn på større downstaging i FLOT-armen med højere andel af små tumorer ( $\leq$ ypT1) hos 25% versus 15% samt højere andel af lymfeknude-negative (49% versus 41%). 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. Toksicitet 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. Andelen af febril peni og toksiske dødsfald var ens, 1% og  $<1\%$  i kontrolarm og hhv. 2% og  $<1\%$  i FLOT-armen. Der var ikke forskel i forekomsten af kirurgisk morbiditet, mortalitet eller varighed af hospitalsindlæggelse i forbindelse med kirurgi. Studiet viste forlænget overlevelse (OS) og sygdomsfri overlevelse ved anvendelse af FLOT (HR 0,77,  $p=0,012$ ), median OS blev forlænget fra 35 til 50 måneder og 5 års OS blev øget fra 36% til 45%. På baggrund af dette studie 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, fase III studie cementerede yderligere effekten af perioperativ kemoterapi. I dette studie blev 788 patienter med GEJ 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 og capecitabin). Der var ingen forskel i 5 års overlevelsen, som var 41% i begge arme (6). 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 (7).

### **Præoperativ kemoradioterapi**

Patienter med resektabelt adenocarcinom i esophagus og GEJ udgjorde 75% af patienterne i en stor randomiseret undersøgelse af neoadjuvant kemoradioterapi versus kirurgi alene hos patienter med esophagus- og GEJ-cancer. I dette studie indgik 368 patienter med resektabelt adeno- eller planocellulært karcinom. Patienterne blev randomiseret til præoperativ kemoradioterapi med carboplatin og paclitaxel og 41,4 Gy/23 fraktioner + kirurgi versus kirurgi alene (8, 9). Der sås en signifikant længere median overlevelse til fordel for kombinationsarmen på 48,6 mdr. versus 24,0 mdr. i kontrolarmen (HR 0,67). For patienter med adenocarcinom blev overlevelsen signifikant øget fra 27,1 mdr. i kirurgi-armen til 43,2 mdr. i interventionsarmen (HR 0,73). En nyere netværks-metaanalyse omfattende 31 randomiserede studier med 5496 patienter med esophagus-cancer (både adeno- og planocellulært karcinom) viste, at præoperativ kemoradioterapi forbedrer overlevelsen sammenlignet med kirurgi alene (HR 0,75) (10). En anden metaanalyse omfattende 10 randomiserede studier med neoadjuverende kemoradioterapi+ kirurgi versus kirurgi alene viste, at neoadjuverende kemoradioterapi forbedrede 2-årsoverlevelsen med 13% (HR 0,81) for både planocellulære og adenokarcinomer (7). På baggrund af disse studier anbefales præoperativ kemoradioterapi som ligeværdig standardbehandling til patienter med resektabelt adenocarcinom i esophagus og GEJ, Siewert I/II.

I et mindre, nordisk, randomiseret fase II studie blev 181 patienter randomiseret til præoperativ kemoterapi versus kemoradioterapi uden signifikant forskel på overlevelse eller progressions-fri overlevelse (11, 12). I et mindre fase III studie fandtes ej heller signifikant forskel i overlevelse mellem neoadjuvant kemoterapi versus



neoadjuvant kemoradioterapi, men med trend til bedre effekt i kemoradioterapi-armen (13). Der afventes resultater fra flere igangværende fase III studier, der sammenligner perioperativ kemoterapi med præoperativ kemoradioterapi til patienter med adenocarcinom i esophagus og GEJ (14, 15).

Prognosen for patienter med mikrosatellit instabilitet (MSI-H) er undersøgt post-hoc i 3 randomiserede studier, hvor frekvensen af MSI-H lå mellem 6,6%-9,0%. I det ene randomiserede studie var MSI-H korreleret med forlænget overlevelse for patienter behandlet med kirurgi alene, medianoverlevelsen blev ikke nået (CI 11,5 mdr. – not reached) sammenlignet med patienter med MSS med median overlevelse 20,5 mdr (HR 0,42). Endvidere fandtes perioperativ kemoterapi at være en prediktiv faktor for kortere overlevelse. I kombinationsarmen sås hos MSI-H patienter overlevelse på 9,6 mdr. sammenlignet med 19,5 mdr. i gruppen med MSS (16). I et asiatisk studie med randomisering mellem adjuverende kemoterapi eller kemoradioterapi, var MSI-H status korreleret til bedre overlevelse (17). Tilsvarende fandtes i et vestligt, randomiseret studie - med randomisering mellem to adjuverende kemoterapiregimer - en signifikant association (HR 0,4) mellem MSI-H og både DFS (disease-free survival) og OS (18). De sidstnævnte to studier var uden kirurgi-kontrolarm. En metaanalyse med 1500 patienter fra fire adjuverende studier fandt ligeledes en negativ prediktiv effekt af MSI-H dog begrænset til patienter i MAGIC og CLASSIC studierne, der havde kontrolarm uden intervention (19).

### Rationale

Omend data er retrospektive og bias ikke kan udelukkes, tyder de på, at perioperativ kemoterapi til patienter med MSI-H ikke har positiv effekt på overlevelsen og muligvis kan medføre nedsat overlevelse. Det anbefales, at patienter med resektabel sygdom testes for MSI-H / dMMR, og at patienter med MSI-H vurderes på individuel basis med henblik på diskussion med patienten af fordele og ulemper ved onkologisk behandling, herunder nøje klinisk og radiologisk vurdering af behandlingseffekt, hvis der findes indikation for neoadjuvant/perioperativ behandling.

### Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om test af MSI- / MMR status medfører øgede udgifter til selve testen. Dette dog ikke vurderet som værende en betydelig merudgift.

## Postoperativ behandling til kuurabelt adenokarcinom i gastroesophageale overgang (GEJ) eller ventrikel

- 6. Postoperativ behandling 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 (A)**
  - Der kan anvendes postoperativ kemoradioterapi (A)
  - Der kan anvendes postoperativ kemoterapi (A)

## Litteratur og evidensgennemgang

En randomiseret undersøgelse har vist at postoperativ strålebehandling i kombination med kemoterapi forlænger overlevelsen. I INT 0116-studiet blev 556 patienter med adenokarcinom i ventrikel eller GEJ, randomiseret til enten kirurgi efterfulgt af 5-FU-baseret kemostråleterapi eller kirurgi alene (20). Den adjuverende behandling forlængede den mediane overlevelse fra 27 mdr. til 36 mdr, men på bekostning af betydende toksicitet. Studiet er blevet kritiseret for ikke at anvende standardiseret kirurgi, da over halvdelen af patienterne fik foretaget mindre end D1-resektion og kun 10 % D2-resektion. Forekomsten af locoregionalt recidiv blev reduceret fra 47% i observations-armen til 24% i kemostråleterapi-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 signifikant effekt på OS og RFS (relapse-free survival) (21). Et randomiseret studie viste, at postoperativ kemoradioterapi baseret på det mere intensive ECF-regime ikke er mere effektivt end 5-FU/leucovorin alene (22). I et asiatisk randomiseret fase III studie (ARTIST) sås ingen effekt hos D2-resecerede ved adjuverende kemostråleterapi sammenlignet med adjuverende kemoterapi (23, 24). Et stort randomiseret studie undersøgte effekten af tillæg af postoperativ kemoradioterapi til præoperativ kemoterapi. I dette studie blev 788 patienter med GEJ Sievert type 3 og ventrikel cancer randomiseret til hhv. perioperativ ECX/EOX versus præoperativ ECX/EOX efterfulgt af postoperativ kemoradioterapi (45 Gy over 25 fraktioner kombineret med cisplatin og capecitabine). Der var ingen forskel i 5 års overlevelsen, som var 41% i begge arme (6).

Flere studier af især asiatiske populationer har vist øget overlevelse efter adjuverende kemoterapi. Et japansk, randomiseret fase III studie med 1059 patienter, der alle havde gennemgået R0- og D2-resektion, sammenlignede overlevelsen efter 12 mdr.'s adjuverende behandling med 5-FU-prodrug S1 versus kirurgi alene. 5-års overlevelsen blev øget fra 61 % til 71 % med HR 0,67 (25, 26). Yderligere viste et stort, asiatisk fase III studie signifikant øget 3-års sygdomsfri overlevelse (74 % versus 59 %), med HR 0,56 ved randomisering til 6 mdr. capecitabin-oxaliplatin versus kirurgi alene (27, 28). En metaanalyse inkluderende 17 studier og 3838 patienter viste 18 % nedsat risiko for død og en beskedne forøgelse af 5-års overlevelsen (fra 50 % til 55 %) ved adjuverende 5-FU-baseret kemoterapi, såvel ved enkeltstofbehandling 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 (29). Et stort italiensk, randomiseret studie (30) viste ingen yderligere effekt af et intensivt adjuverende regime med sekventiel 5-FU-leucovorin-irinotecan efterfulgt af cisplatin-docetaxel sammenlignet med kemoterapi med 5-FU alene hos 1100 patienter med ventrikel- og GEJ cancer efter R0- og minimum D1.

## Rationale

Konklusivt er der ingen gevinst ved postoperativ kemoradioterapi til patienter, der har modtaget præoperativ kemoterapi som standard. Behandling med 5FU/leucovorin kombineret med radioterapi (45 Gy / 25 fraktioner) eller 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.

## Kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ)

- 7. Præoperativ behandling skal være standard til patienter med resektabel sygdom og god almentilstand (A)**
- 8. Præoperativ kemoradioterapi skal tilbydes til patienter med resektabel sygdom (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3 M0). (A)**

### Litteratur og evidensgennemgang

En nyere netværks-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) (10). En 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% og 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 alene var HR 0,80. Fordelen blev alene opnået med konkomitant behandling og ikke med sekventiel kemo- og strålebehandling (31, 7). Præoperativ strålebehandling alene medførte ingen signifikant forbedring af overlevelsen. I et fase III studie blev 368 patienter med adeno- eller planocellulært carcinom med stadium T1N1M0 eller T2-3N0-1M0 (TNM version 6) randomiseret til præoperativ kemoradioterapi med 5 serier ugentlig carboplatin og paclitaxel konkomitant med 41,4 Gy/23 fraktioner efterfulgt af kirurgi versus kirurgi alene (8, 9). Studiet viste en forbedret overlevelse til fordel for kemoradioterapi plus operation. Den mediane overlevelse var 48,6 mdr i kombinationsarmen versus 24,0 mdr i kirurgi-armen, HR 0,68. De planocellulære carcinomer udgjorde 23 %, og hos disse var effekten mere udtalt med median overlevelse 81,6 mdr versus 21,1 mdr i hhv. kombinationsarm versus kirurgi-arm (HR 0,48). Signifikant flere patienter fik foretaget R0 resektion i kombinationsarmen (92 %) versus kirurgi-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. I et mindre fase III studie undersøgte man, om effekten af neoadjuvant kemoradioterapi kunne genfindes for de tidlige stadier I eller II (32). Studiet viste ingen overlevelsesgevinst for præoperativ kemoradioterapi, men der sås en bekymrende mortalitetsrate i kemoradioterapi-armen (11 %). I studiet indgik ca 30 % med lymfeknudepositiv sygdom, st.IIB (T1/T2N1), kun 20 % af patienterne var i stadium I.

To randomiserede studier har undersøgt effekten af neoadjuvant kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi versus definitiv kemoradioterapi uden kirurgi (33, 34). Der sås ingen signifikant forskel i overlevelse i de to grupper, men bedre lokal-kontrol i kirurgi-armen. Der foreligger ingen randomiserede data vedrørende neoadjuvant kemoradioterapi + kirurgi versus definitiv kemoradioterapi + salvage-kirurgi ved recidiv.

### Rationale

Konklusivt anbefales præoperativ kemoradioterapi til patienter med resektabelt, planocellulært carcinom i esophagus eller GEJ (cT1N1-3M0 eller cT2-4N0-3M0).

## Definitiv kemoradioterapi til kurabelt planocellulært karcinom i esophagus eller gastroesophageale overgang (GEJ)

### 9. Definitiv kemoradioterapi skal tilbydes til

- **Patienter med ikke-resektabel sygdom uden fjernmetastaser (A)**
- **Medicinsk inoperable patienter uden fjernmetastaser (A)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Definitiv kemoradioterapi (dCRT), dvs. konkomittant kemoterapi og strålebehandling er en kurativt intenderet behandlingsmulighed til patienter med lokalavanceret esophagus karcinomer, 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 oprindeligt lanceret baseret på Intergroup trial RTOG 85-01, et randomiseret fase III studie, 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 cancers var der 52% planocellulære karcinomer og 48% adenokarcinomer. Resultatet viste en 5 års overlevelse på 0% ved RT alene og 26% for dCRT (35). Langtids opfølgning fastholdt 26% 5-års overlevelse for de randomiserede dCRT og til sammenligning 14% for en gruppe på 73 konsekutivt, ikke randomiserede patienter behandlet med dCRT(36). En metaanalyse (Ia) af i alt 19 randomiserede studier (11 med konkomittant 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 konkomittant behandling samt nedsat lokal-recidiv rate ved dCRT sammenlignet med RT alene (37).

Salvage esophagectomi efter definitiv kemoRT ved non- eller inkomplet respondere eller i patienter med lokalt recidiv har vist at være en sikker strategi, med signifikant øget overlevelse (38); og tilsvarende i en analyse af ikke-randomiserede patienter i fase III FFOCD 9102 studiet (39).

Optimering af dCRT i SCOPE1, et multicenter, fase II/III randomiseret studie med cisplatin, capecitabine med eller uden cetuximab stoppede rekruttering til fase III, idet tillæg af cetuximab til standard dCRT viste kortere median overlevelse, HR = 1.53, p=0.035) hos 258 randomiserede patienter. To års overlevelsen for standard dCRT uden cetuximab var dog 56%, og for hele studiekohorten 49%. Et flertal svarende til 71% hhv. 74% af tumorerne var planocellulært karcinom (40). Ligeledes viste PRODIGE5/ACCORD17, et randomiseret fase II/III studie med FOLFOX versus standard cisplatin og fluorouracil i dCRT til 267 patienter med esophagus cancer ingen forskel i overlevelsen blandt de to kemo regimer. 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 85% hhv. 86% planocellulært karcinom (41).

INT 0123 RTOG 94-05, et randomiseret fase III studie med dCRT, inkluderede i 1995-1999 i alt 236 patienter, > 80% med planocellulært karcinom samt identisk kemoterapi i begge arme og standard RT 50.4 Gy /28 fraktioner (1.8Gy/fx) sammenlignet med 64.8 Gy/36 fraktioner (1.8Gy/fx). Der var ingen forskel i lokoregional tumor kontrol blandt de to RT dosis niveauer, men 11 behandlingsrelaterede dødsfald i dosis eskalations-

armen (10%) sammenlignet med 2 dødsfald (2%) i standard armen. Syv af de 11 dødsfald indtraf før pt havde modtaget 50.4 Gy (42). Siden da er der sket en markant teknologisk udvikling i strålebehandling, der 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 undersøgt ved esophagus- og GEJ cancer med hensyn til tumor target definition, planlægning og levering af strålebehandlingen inklusiv adaptive strategier, der tager højde for anatomiske ændringer (45, 46, 47, 48). Et nyligt publiceret randomiseret fase II studie, viste en reduktion i klinisk betydende hjerte- og lunge sygdom opnået ved proton-baseret strålebehandling sammenlignet med standard IMRT (Intensity-Modulated Radio Therapy) photon-baseret strålebehandling til et mindre antal patienter behandlet med forskellige kemoterapi regimer og hhv neoadjuverende kemoradioterapi (nCRT) eller dCRT (49).

### Rationale

Konklusivt er photon-baseret kemoradioterapi med 50 Gy / 25 fraktioner stadig standard, kommende studier vil bl.a. afklare indikationen for dosis-eskalation og proton-baseret behandling.

### 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").

### Bemærkninger og overvejelser

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

## 4. Referencer

- (1) Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelkarcinomdatabase · National årsrapport 2018 RKKP's Videncenter · [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)
- (2) Cunningham D et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *NEJM* 2006; 355: 11-20.
- (3) Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multi-center phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–1721.
- (4) Alderson D 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*, 18: 1249–60, 2017
- (5) Al-Batran 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: 1948–57
- (6) Cats A 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: 616–28
- (7) Sjoquist KM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92 (Review)
- (8) Van Hagen P et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *NEJM* 2012;366:2074-84.
- (9) Shapiro J 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: 1090–1098.
- (10) Chan KKW et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int. J. Cancer*: 143, 430–437 (2018)
- (11) Klevebro F 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: 660–667.
- (12) Von Döbeln GA et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Diseases of the Esophagus* (2018) 32, 1–11.
- (13) Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *JCO* 2009; 27: 851–856.

- (14) Leong T et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* (2017) 24:2252–2258
- (15) Reynolds RV et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* (2017) 17:40
- (16) Smyth E 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 Sep; 3(9)
- (17) Miceli R et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Asian Gastric Cancer Patients Enrolled in the ARTIST Trial. *Oncology* 2019;97:38–43
- (18) Di Bartolomeo. 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. *The Oncologist* 2020;25:e460–e468.
- (19) Pietrantonio F et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *JCO* 37, 2019
- (20) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:725-30.
- (21) Smalley SR 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: 2327-33
- (22) Fuchs CS 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). 2017 *J Clin Oncol* 35:3671-3677
- (23) Lee J 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. *JCO* 2012, 30:268-273
- (24) Park SH 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. 2015 *JCO* 33:3130-3136.
- (25) Sakuramoto S et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *NEJM* 2007; 357: 1810-20.
- (26) Sasako 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. 2011 *JCO*; 29:4387-4393.
- (27) Bang YJ et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315–21.
- (28) Noh SH 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: 1389–1396.

- (29) Paoletti X et al. the GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729–37.
- (30) Bajetta E et al. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann of Oncol* 2014; 25: 1373–1378
- (31) Gebski V et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2007; 8(3): 226–34. (Review)
- (32) Mariette C 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. *JCO* 2014; 32: 2416–2422.
- (33) Stahl M et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *JCO* 2005; 23:2310-2317 Bedenne L et al. Chemoradiation followed by Surgery compared with Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *JCO* 2007;25:1160-68.
- (35) Herskovic A et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *NEJM* 1992;326(24):1593-8.
- (36) Cooper JS 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; 281:1623-7.
- (37) Wong R et al. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002092.
- (38) Markar S et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *JCO* 2015;33(33):3866-73.
- (39) Vincent J 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.
- (40) Crosby T et al. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy p/ cetuximab in oesophageal cancer. *Brit J Cancer*(2017) 116, 709–716.
- (41) Conroy T 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.
- (42) Minsky BD 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. *JCO* 2002;20:1167–1174.
- (43) Thomas M et al. NTCP model for postoperative complications and one-year mortality after trimodality treatment in oesophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2019 141:33-40. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31630867



(44) Trip AK et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradio-therapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 2014; 112: 289–294.

(45) Sudo K et al. Patterns of relapse after definitive chemoradiotherapy in stage II/III (non-T4) esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2018;94:47-54.

(46) Welsh J et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Cancer* 2012;15:2632-40.

(47) Hoffmann L et al. Setup strategies and uncertainties in esophageal radiotherapy based on detailed intra- and interfractional tumor motion mapping. *Radiother Oncol.* 2019;136:161-168.

(48) Xu HY et al. 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 Oct 16;13(1):200.

(49) Lin SH et al. Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *JCO* 2020 10;38(14):1569-1579

(50) Smyth et al Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016, Volume 27 (supplement 5). V 38-49 (Review)

(51) Lordick F et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v50–v57. (Review)

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi. Litteratur er fremsøgt med udgangspunkt i ESMO's guidelines. Til specifikke anbefalinger er foretaget søgninger på Pubmed med anvendelse af søgeord specifikke for anbefalingen.

### Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af DEGC's kliniske retningslinje anvendt nedenstående forenkede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine –Levels of Evidence (March 2009) <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>), 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. Anbefalinger er formuleret af medlemmer af onkologi-udvalget under DEGC.

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 (50) og Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (51).

### Interessentinvolvering

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

### Høring og godkendelse

Processen i revisionen har været, at retningslinjen er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer efter DMCG's retningslinjeskabelon- og metode. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference. Efter modtagelse af revisionsforslag er disse redigeret ind i den bestående tekst. Herefter er den sendt til høring DEGC's onkologiudvalg og efter accept herefter til godkendelse i DEGC styregruppe. Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været forskellig med hensyn til metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

- Jon Kroll Bjerregaard, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
- Lene Bæksgaard, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
- Eva Holtved, Overlæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Per Pfeiffer, Professor, Overlæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Morten Ladekarl, Professor, Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Mette Yilmaz, Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Marianne Nordmark, Overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

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

## 6. Monitoreringsplan

### Standarder og indikatorer

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

### Plan for audit og feedback

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

## 7. Bilag

Evidens- og Anbefalingsstyrkegraderingsskala (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/> )