



# Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus, GEJ og ventrikel

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

6. juni 2020 (DMCG)

#### **Administrativ godkendelse**

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

### **REVISION**

Planlagt: 11. juni 2022

### **INDEKSERING**

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

# Indholdsfortegnelse

|   |    |
|---|----|
| Om denne kliniske retningslinje.....  | 2  |
| 1. Anbefalinger (Quick guide).....  | 3  |
| Onkologisk palliation af patienter med non-kurabelt adenokarcinom i Esophagus, GEJ og Ventrikel ..... | 3  |
| Onkologisk palliation af patienter med non-kurabel planocellulært karcinom i Esophagus.....           | 3  |
| 2. Introduktion .....   | 4  |
| 3. Grundlag .....   | 5  |
| Onkologisk palliation af patienter med non-kurabelt adenokarcinom i Esophagus, GEJ og Ventrikel ..... | 5  |
| Onkologisk palliation af patienter med non-kurabel planocellulært karcinom i Esophagus.....           | 8  |
| 4. Referencer .....   | 11 |
| 5. Metode .....   | 15 |
| 6. Monitoreringsplan.....   | 16 |
| 7. Bilag .....  | 17 |

## 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)

### Onkologisk palliation af patienter med non-kurabelt adenokarcinom i Esophagus, GEJ og Ventrikel

1. Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom bør tilbydes palliativ kemoterapi (A)
2. Patienter bør tilbydes kombinationsbehandling (A)
3. To-stof (fluoropyrimidin og platin)- eller tre-stof (fluoropyrimidin, platin og taxan)-behandling kan anvendes afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske (A)
4. Patienter, hvis tumor har overekspression og/eller amplifikation af HER2 bør tilbydes behandling med trastuzumab og kombinations-kemoterapi (A)
5. Ved progression på første-linjebehandling bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling (A)
  - Irinotecan monoterapi (A)
  - Docetaxel eller paclitaxel monoterapi (A)
  - Ramucirumab monoterapi (A)
  - Ramucirumab i kombination med paclitaxel (A)
  - Trifluridine/tipiracil som 3.linje behandling (A)
  - Pembrolizumab til patienter med dMMR/MSI-H (B)
6. Palliativ ekstern strålebehandling (C) og brachyterapi (A) kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (C).

### Onkologisk palliation af patienter med non-kurabel planocellulært karcinom i Esophagus

7. Patienter i god almentilstand med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom bør tilbydes palliativ kemoterapi (B)
8. Palliativ ekstern strålebehandling (C) og brachyterapi (A) kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion.

## 2. Introduktion

### Formål

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

### Patientgruppe

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

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, hvor behandling ikke gives med kurativ intention, men hvor formålet er at forlænge overlevelsen, forbedre livskvalitet og/eller lindre symptomer. Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at fastslå sygdomsstadiet. Dette indebærer vurdering af spredning lokalt og fjernmetastaser. Der henvises til afsnit om diagnostik.

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

Kræft i esophagus og ventrikel er samlet den 8. hyppigste kræftform i DK. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 70 år. Den hyppigste histologiske type kræft i esophagus er planocellulært karcinom, som overvejende er lokaliseret højt 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. Hos resecerede patienter ligger 5-års overlevelsen for patienter med esophagus-, GEJ- eller ventrikelcancer på ca. 45%. Af patienter behandlet med kemoterapi med palliativt sigte er 31% i live 1 år efter start på første systemiske behandling (1).

### Målgruppe for brug af retningslinjen

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

### 3. Grundlag

#### Onkologisk palliation af patienter med non-kurabelt adenokarcinom i Esophagus, GEJ og Ventrikel

1. **Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom bør tilbydes palliativ kemoterapi (A)**
2. **Patienter bør tilbydes kombinationsbehandling (A)**
3. **To-stof (fluoropyrimidin og platin)- eller tre-stof (fluoropyrimidin, platin og taxan)-behandling kan anvendes afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske (A)**
4. **Patienter, hvis tumor har overekspression og/eller amplifikation af HER2 bør tilbydes behandling med trastuzumab og kombinations-kemoterapi (A)**
5. **Ved progression på første-linjebehandling bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling (A)**
  - **Irinotecan monoterapi (A)**
  - **Docetaxel eller paclitaxel monoterapi (A)**
  - **Ramucirumab monoterapi (A)**
  - **Ramucirumab i kombination med paclitaxel (A)**
  - **Trifluridine/tipiracil som 3.linje behandling (A)**
  - **Pembrolizumab til patienter med dMMR/MSI-H (B)**
6. **Palliativ ekstern strålebehandling (C) og brachyterapi (A) kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion (C).**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1-3: Kemoterapi forlænger levetiden og bedrer livskvaliteten hos patienter med non-resektabel adenokarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel. Flere randomiserede undersøgelser har vist, at effekten af 5-FU- og platin-baseret kemoterapi og graden af bivirkninger er sammenlignelig for patienter med adenokarcinom i hhv. esophagus, GEJ og ventrikel (1b) og patienter med adenokarcinom behandles således efter samme retningslinjer uanset lokalisation (2, 3, 4). En metaanalyse af 3 studier viste, at 5FU-baseret kemoterapi forlænger levetiden med 6,7 måneder sammenlignet med best supportive care (BSC) hos patienter med avanceret ventrikelcancer (HR=0,3) (5). Desuden viste metaanalysen, at kombinationskemoterapi er mere effektiv end enkeltstofbehandling. I et stort fase III studie blev 1.002 patienter randomiseret til behandling med ECF, ECX, EOF eller EOX. Studiet viste non-inferioritet for capecitabine overfor 5-FU og for oxaliplatin overfor cisplatin. Herudover var der signifikant bedre effekt af EOX sammenlignet med ECF (mOS 11,2 versus 9,9 måneder) (4).

To-stof behandling med platin og fluoropyrimidin er undersøgt i flere randomiserede studier og anses for standard (3, 6). Som et alternativ til platin-baseret to-stof kombination er irinotecan-baseret behandling dokumenteret ækvivalent i et randomiseret fase II forsøg (7) og i to randomiserede fase III forsøg i 1. linje (8, 9) og kan anvendes som standard til udvalgte patienter.

Tre-stof kombinationer med taxan er undersøgt i flere randomiserede studier (Ib). I et fase III, randomiseret studie var tillæg af docetaxel til 5-FU/cisplatin (DCF) associeret med signifikant forbedret overlevelse, responsrate og tid til progression, men også øget toksicitet, herunder 29% febril neutropeni. 1-års overlevelsen blev øget fra 32% til 40%, og responsraten blev øget fra 25% til 37%. I studiet gik der længere tid inden QoL blev forringet ved tre-stofbehandling vs to-stof, men der var ikke forbedring af Quality of Life (QoL) (10). Samme forskel er efterfølgende vist i et kinesisk studie (11), hvor en lavere dosis af docetaxel og 5FU blev anvendt. I begge studier var medianalderen af inkluderede patienter cirka 10 år lavere end i REAL-2 studiet. Et fase II, randomiseret studie med biweekly, modifieret DCF overfor original DCF viste forbedret tolerabilitet og bevaret effekt (12). FLOT-regimet (5FU, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel) er undersøgt i et mindre fase II studie, hvor det resulterede i en median PFS på 5.1 måned og median overlevelse 11 mdr. (13). Al-Batran et al undersøgte kombinationen af FLOT vs FLO i en ældre population (>65 år) (14). Studiets konklusioner er hæmmet af en relativ lille inklusion (n=142), men viste samlet en længere – men ikke signifikant forøget OS – ved tre-stof behandling. Der blev observeret et større fald i QoL i de første 8 uger hos patienter behandlet med FLOT (47 % vs 20 %), mens det antal patienter, der oplevede bedring i QoL var ens i begge grupper (25 %).

## Rationale

Konklusivt anses taxan-baseret tre-stofs kombination som værende bedste standard til udvalgte patienter i god almentilstand.

Ad anbefaling 4: I et fase III studie fandtes signifikant overlevelsesgevinst i 1. linje med kombination af trastuzumab og cisplatin og enten 5-FU eller capecitabine. Den mediane overlevelse blev forlænget fra 11,1 til 13,8 måneder hos patienter med HER-2 positivt adenokarcinom sammenlignet med to-stof-kemoterapi alene (HR 0,74). HER-2-positive tumorer blev demonstreret hos 22% af de screenede patienter. Effekten af trastuzumab var størst hos patienter med kraftigst HER2-ekspression (15).

Adskillige fase III studier af HER2-positive patienter med metastatisk adenocarcinom i ventrikel eller GEJ har vist negative resultater ved anden HER2-måltret behandling som T-DM1, lapatinib og pertuzumab (16, 17, 18, 19). Endv. er der ikke fundet effekt af højdosis trastuzumab (20) eller trastuzumab efter progression (21).

Ad anbefaling 5: Tre randomiserede studier af kemoterapi efter progression under eller lige efter platin- og 5-FU-holdig kemoterapi har demonstreret effekt på levetiden hos patienter i god almentilstand (22, 23, 24). COUGAR-02-studiet viste forlænget mOS fra 3,6 mdr. til 5,2 mdr. ved behandling med docetaxel vs BSC med HR 0,67 (22). Paclitaxel har levetidsforlængende effekt i 2.linje, dokumenteret i et mindre randomiseret studie (25). Et lille studie med irinotecan vs BSC viste ligeledes forlænget mOS fra 2,4 mdr. til 4,0 mdr. med HR 0,48 (23). Desuden viste en metaanalyse (26) inkluderende 238 patienter behandlet med irinotecan eller ugentlig docetaxel og 172 patienter behandlet med BSC, en signifikant nedsat risiko for død (HR=0,64).

Udover HER2-målet behandling er molekylært targeteret behandling undersøgt i flere randomiserede studier, men kun et stof er nået til klinisk anvendelse. Ramucirumab, en monoklonal VEGFR-2-receptor antagonist, er undersøgt i 2 fase III forsøg inkluderende patienter med platinresistent ventrikel- og GEJ-adenocarcinom, og har vist effekt ved såvel monoterapi (27) samt i kombination med docetaxel (28). I RAINBOW-studiet blev 665 patienter randomiseret til ramucirumab og paclitaxel versus placebo og paclitaxel som 2.-linje behandling, mOS var 9,6 mdr. versus 7,4 mdr., HR 0,807,  $p=0,017$ . Objektivt tumorrespons blev opnået hos 28% ved ramucirumab og paclitaxel og hos 16% ved paclitaxel og placebo ( $p=0,0001$ ) (28). Ramucirumab er afvist af danske myndigheder som standardbehandling.

Trifluridine/tipiracil er i et randomiseret fase III-studie af kemorefraktære patienter med adenocarcinom i ECV vist at forlænge overlevelsen sammenlignet med placebo med 31% nedsat risiko for død (HR 0,69,  $p=0,00058$ ). Den mediane overlevelse blev forlænget fra 3,6 mdr. til 5,7 mdr. (29). Trifluridine/tipiracil er ikke vurderet af danske myndigheder til denne indikation.

### Immunterapi

I et tidligt fase Ib studie fandtes, hos 39 PDL-1 positive patienter med avanceret sygdom i ventrikel eller GEJ, 22% responsrate ved behandling med checkpointinhibitor pembrolizumab. Behandlingen var tolerabel med 13% grad 3-4 bivirkninger (30). I et multikohorte fase I/II studium til patienter med kemorefraktær sygdom sås med kombinationen ipilimumab og nivolumab respons hos 24% uafhængigt af PDL-1 status (31). Til patienter, ligeledes med kemorefraktær sygdom, fandtes i et andet fase II multikohorte studium med 259 patienter behandlet med pembrolizumab en responsrate på 11,6% med responsvarighed på 8,4 mdr., og hos PDL-1 positive (CPS >1) tilsvarende 15,5% og 16,3 mdr. (32). På baggrund af sidstnævnte blev pembrolizumab godkendt af FDA i 3. linje til patienter med adenocarcinom i ventrikel eller GEJ, hvis tumor er PDL-1 positiv med CPS >1. Behandlingen er ikke vurderet eller godkendt til denne indikation af europæiske eller danske myndigheder. I samme multikohorte-studie fandtes såvel i monoterapi som i kombination med kemoterapi i 1. linje lovende responsrater på hhv. 25,8% og 60%, men med mere toksicitet i kombinationsarmen (75% versus 22,6% grad 3-5). Effekt sås hos både PDL-1 positive og -negative (33). I 2. linje fandtes ingen overlevelsesegevinst i gruppen af PDL-1 positive i et randomiseret fase III studium med 983 patienter med kræft i ventrikel og GEJ, behandlet med pembrolizumab versus standard kemoterapi (paclitaxel) (34). I et randomiseret fase III studium med 371 patienter i 3. linje fandtes ingen overlevelsesegevinst for avelumab, uafhængigt af PDL-1 status (35). Samlet foreligger der således ikke tilstrækkelig evidens for gevinst på levetid af immuncheckpointinhibitorer, hvorfor behandlingen ikke anbefales som standard.

Mikrosatellit instabile (MSI-H) eller mismatch repair deficiente (dMMR) tumorer med øget antal somatiske mutationer udgør en sjælden undergruppe af tumorer på tværs af cancertyper. Patienter med disse tumorer har øget chance for respons ved behandling med checkpointinhibitorer (36). I fase II KEYNOTE-158 studiet af 233 patienter med 27 forskellige, non-kolorektale cancere med progression under standardbehandling, sås en ORR på 34,3% og en mOS på 23,5 mdr. De 24 inkluderede patienter med ventrikelcancer havde en ORR på 45,8% og median progressionsfri overlevelse (mPFS) på 11 mdr. (37). En post-hoc subgruppeanalyse af KEYNOTE-61 studiet bekræftede resultaterne med en responsrate på 46,7% hos 15 patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i 2.-linje for MSI-H ventrikel- eller esophaguscancer, og en HR for død på 0,42 i forhold til de 12 patienter, som modtog paclitaxel, hvor responsraten var 16,7% (34). I en opgørelse af 149 patienter med MSI-H på tværs af tumortyper, inkluderet i 5 kliniske studier, fandtes en responsrate på 39,6%



og responsvarighed >6 mdr. hos 78% (38). På denne baggrund er pembrolizumab godkendt af FDA til behandling af patienter med ikke-resektable eller metastatiske cancere, som er MSI-H eller dMMR, er i progression og ikke har yderligere, tilfredsstillende alternative behandlingsmuligheder. Immunterapi på denne indikation er endnu ikke vurderet af europæiske eller danske myndigheder.

Ad anbefaling 6: Effekten af palliativ strålebehandling er begrænset underbygget af kliniske studier. Der findes små retrospektive analyser, som viser effekt på blødning, smerter og obstruktive symptomer. Hyppigt anvendte eksterne stråledoser er 20-35 Gy/ givet som 4-15 fraktioner med 2-5 Gy per fraktion (39, 40, 41). Baseret på klinisk erfaring anvendes ekstern strålebehandling til symptomlindring af malign obstruktion, blødning og synkesmerter ved esophagus- og GEJ cancer. Evidensen herfor er baseret på enkelt randomiseret studium (41) og overvejende retrospektive opgørelse med et begrænset antal patienter (40). Et internationalt multicenter randomiseret fase III studie udført i perioden 2003-2012 sammenlignede kemoradioterapi med radioterapi alene hos 220 patienter med lokal-avanceret eller metastatisk esophagus- eller GEJ cancer. Studiet viste, at palliativ kemoradioterapi gav en moderat, men ikke statistisk forskellig, reduktion dysphagi-score sammenlignet med radioterapi alene, og uden forskel i overlevelsen, hhv. i dysphagi- progressions-fri overlevelse, og med signifikant mere grad3-4 toksicitet i kombinationsarmen. Studiet konkluderede, at strålebehandling alene er en sikker og veltolereret behandling af malign dysphagi (41). I et systematisk review og metaanalyse rapporteredes, at mere end 2/3 af patienterne havde klinisk effekt af pallierende strålebehandling med acceptabel toksicitet (40). I analysen identificeredes 150 studier, hvoraf 7 var duplikater og 136 var irrelevante. Syv retrospektive studier med få patienter (n=15-115) udført fra 2006 til 2010 dannede grundlag for analysens konklusioner. Man efterspurgte studier, der prospektivt kan afklare den optimale dosis og dosis per fraktion samt effekt på livskvalitet. I Danmark er ekstern strålebehandling tilgængelig på de 4 DEGC centre (RH, OUH, AUH og Aalborg).

Imens ekstern strålebehandling er udbredt tilgængelig har brachyterapi begrænset udbredelse og kræver en særlig ekspertise. Flere randomiserede fase III studier har sammenlignet brachyterapi med hhv. ekstern strålebehandling, hhv. stent anlæggelse og forskellige radioterapi- doser som led i palliation (42, 43, 44). Studierne er ikke individuelt sammenlignelige, idet de undersøger forskellige spørgsmål. Samstemmende viser de dog, at stent-anlæggelse har en hurtigt indsættende effekt med aftagende dysphagi, og en korterevarende lindring af de obstruktive symptomer sammenlignet med effekten opnået ved brachyterapi. Brachyterapi med to forskellige HDR doser 6Gy x 3 versus 8 Gy x 2 havde samme virkning (43). Derimod er effekten af brachyterapi længerevarende sammenlignet med stent-anlæggelse (42). Brachyterapi kan anvendes til tumorer i esophagus med begrænset udbredning, alene eller kombineret med ekstern pallierende strålebehandling (44). I Danmark er brachyterapi tilgængelig ved to centre (RH og AUH).

## Onkologisk palliation af patienter med non-kurabel planocellulært karcinom i Esophagus

### 7. Patienter i god almentilstand med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom bør tilbydes palliativ kemoterapi (B)

## 8. Palliativ ekstern strålebehandling (C) og brachyterapi (A) kan anvendes ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion.

### Litteratur- og evidensgennemgang

Ad anbefaling 7: Anvendelsen af pallierende kemoterapi ved planocellulær esophagus-cancer er baseret på studier af lav grad af evidens. Studierne er ældre, med lille patientantal og suboptimale kemoterapi-regimer. I en metaanalyse af 4 randomiserede studier med i alt 268 patienter i første-linje med kemoterapi eller targeteret behandling versus kontrolarm fandtes forlænget median overlevelse fra 6,5 mdr. til 8,0 mdr. (HR 0,76). Kun i to af studierne var interventionen testet mod ikke-aktiv kontrolarm (45). Alternativt er patienterne inkluderet som en mindre subgruppe i randomiserede studier med overvejende adenocarcinom i esophagus-GEJ og ventrikel. Anden-linje behandling er sparsomt beskrevet og ingen randomiserede studier har vist en overlevelsesevinst. Der er ikke konsensus vedrørende bedste behandlingsregime, men der anvendes traditionelt de samme stoffer, som anvendes ved adenocarcinomer (fluoropyrimidin, platin, taxan og irinotecan). Behandling med trifluridine/tipiracil eller ramucirumab er ikke afprøvet og anvendes derfor ikke til planocellulært karcinom. Der henvises i denne retningslinje til anbefalingerne for adenocarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel.

### Immunterapi

I et fase II studium med pembrolizumab i 3. eller senere linje sås hos 121 patienter med esophagus-cancer en responsrate på 9,9%. Andelen af planocellulære carcinomer var 52%, og hos disse var responsraten 14,3%. Der fandtes PD-L1 overekspression med CPS>10 hos 47,9% og blandt disse var responsraten 13,8% (46). I et fase III studium blev 419 patienter (96% asiatiske) med planocellulær cancer i esophagus eller GEJ, i 2.linje randomiseret til nivolumab eller "standardbehandling" med taxan. Ét- og 2-årsoverlevelsen blev løftet fra 34% til 47% og fra 21% til 31% i den eksperimentelle arm, uafhængigt af PD-L1 ekspression (47). I et andet fase III forsøg randomiseredes 628 patienter til pembrolizumab versus standard kemoterapi (taxan eller irinotecan) i 2. linje. I en subgruppeanalyse af 168 patienter med planocellulært karcinom og PD-L1 overekspression med CPS>10 blev overlevelsen forlænget fra 6,7 mdr til 10,1 mdr. (HR 0,61) i pembrolizumab- versus kontrolarmen (48). På baggrund af dette studie har FDA godkendt pembrolizumab til behandling af patienter med inoperabel planocellulær esophagus-cancer med PD-L1 CPS på mindst 10 og med progression efter mindst 1 linje kemoterapi, men behandlingen er afvist af EMA. Samlet findes ikke tilstrækkelig evidens for gevinst på levetid af immuncheckpointinhibitorer hos kaukasiske patienter, hvorfor behandlingen ikke anbefales som standard.

Ad anbefaling 8: Effekten af palliativ strålebehandling er begrænset underbygget af kliniske studier. Der findes små retrospektive analyser, som viser effekt på blødning, smerter og obstruktive symptomer. Hyppigt anvendte eksterne stråledoser er 20-35 Gy/ givet som 4-15 fraktioner med 2-5 Gy per fraktion (39, 40, 41). Baseret på klinisk erfaring anvendes ekstern strålebehandling til symptomlindring af malign obstruktion, blødning og synkesmerter ved esophagus- og GEJ cancer. Evidensen herfor er baseret på enkelt randomiseret studium (41) og overvejende retrospektive opgørelse med et begrænset antal patienter (40). Et internationalt multicenter randomiseret fase III studie udført i perioden 2003-2012 sammenlignede kemoradioterapi med radioterapi alene hos 220 patienter med lokal-avanceret eller metastatisk esophagus- eller GEJ cancer. Studiet viste, at palliativ kemoradioterapi gav en moderat, men ikke statistisk forskellig,

reduktion dysphagi-score sammenlignet med radioterapi alene, og uden forskel i overlevelsen, hhv. i dysphagi- progressions-fri overlevelse, og med signifikant mere grad3-4 toksicitet i kombinationsarmen. Studiet konkluderede, at strålebehandling alene er en sikker og veltolereret behandling af malign dysphagi (41). I et systematisk review og metaanalyse rapporteredes, at mere end 2/3 af patienterne havde klinisk effekt af pallierende strålebehandling med acceptabel toksicitet (40). I analysen identificeredes 150 studier, hvoraf 7 var duplikater og 136 var irrelevante. Syv retrospektive studier med få patienter (n=15-115) udført fra 2006 til 2010 dannede grundlag for analysens konklusioner. Man efterspurgte studier, der prospektivt kan afklare den optimale dosis og dosis per fraktion samt effekt på livskvalitet. I Danmark er ekstern strålebehandling tilgængelig på de 4 DEGC centre (RH, OUH, AUH og Aalborg).

### Rationale

Imens ekstern strålebehandling er udbredt tilgængelig har brachyterapi begrænset udbredelse og kræver en særlig ekspertise. Flere randomiserede fase III studier har sammenlignet brachyterapi med hhv. ekstern strålebehandling, hhv. stent anlæggelse og forskellige radioterapi- doser som led i palliation (42, 43, 44). Studierne er ikke individuelt sammenlignelige, idet de undersøger forskellige spørgsmål. Samstemmende viser de dog, at stent-anlæggelse har en hurtigt indsættende effekt med aftagende dysphagi, og en korterevarende lindring af de obstruktive symptomer sammenlignet med effekten opnået ved brachyterapi. Brachyterapi med to forskellige HDR doser 6Gy x 3 versus 8 Gy x 2 havde samme virkning (43). Derimod er effekten af brachyterapi længerevarende sammenlignet med stent-anlæggelse (42). Brachyterapi kan anvendes til tumorer i esophagus med begrænset udbredning, alene eller kombineret med ekstern pallierende strålebehandling (44). I Danmark er brachyterapi tilgængelig ved to centre (RH og AUH).

### Patientværdier og – præferencer

Ved valg af behandling bør patienten informeres om de dokumenterede behandlingsmuligheder. Patientens præferencer skal veje tungt i det endelige behandlingsvalg. Beslutning om hvilken behandling der vælges påvirkes af patientens præferencer i forhold til mulig effekt af behandlingen og risiko for bivirkninger. Tilrettelæggelse af den palliative behandling vil blive lavet i samråd med patienten i form af fælles beslutningstagen ("Shared decision making"). Ved ophør af behandling informeres patienten om rationalet bag og patientens ønsker høres.

## 4. Referencer

- (1) Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelkarcinomdatabase · National årsrapport 2018 RKKP's Videncenter · [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)
- (2) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–97.
- (3) Al-Batran SE et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1435-1442.
- (4) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. For the Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *NEJM* 2008; 358: 36-46.
- (5) Wagner AD et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
- (6) Kang YK. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial, 2009, *Ann Oncol*; 20:666-73
- (7) Bouché O et al. Randomized Multicenter Phase II Trial of a Biweekly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 Plus Cisplatin, or LV5FU2 Plus Irinotecan in Patients With Previously Untreated Metastatic Gastric Cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study—FFCD 9803. 2004 *JCO* 22:4319-4328.
- (8) Dank M et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. 2008; *Ann.Oncol*; 19:1450-57
- (9) Gimbaud R et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study, *JCO* 32:3520-3526, 2014.
- (10) Van Cutsem E et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *JCO* 24:4991-4997, 2006.
- (11) Wang J et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer, *Gastric Cancer* (2016) 19:234–244
- (12) Shah MA et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *JCO* 33:3874-3879; 2015
- (13) Al-Batran SE et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008; 19: 1882–1887.

- (14) Al-Batran SE et al., The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: A randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+)q. *European Journal of Cancer*. Volume 49, Issue 4, 2013, 835-842.
- (15) Bang YJ. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
- (16) Thuss-Patience P et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study; *Lancet Oncol* 2017; 18: 640–53
- (17) Hecht JR et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC, a randomized Phase III Trial; 2015 *JCO* 34:443-451.
- (18) Satoh T. Lapatinib plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-line Treatment of HER2-amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Population: TyTAN. 2014 *JCO*; 32: 2039-49
- (19) Taberero J et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. 2018 *Lancet Oncol*; 19: 1372-84
- (20) Shah MA et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line therapy in patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, 2017 *JCO* 35: 2558-67
- (21) Makiyama A et al. Randomized, phase II study of Trastuzumab Beyond Progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT). 2020, *JCO* 38.
- (22) Ford HER et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78–86.
- (23) Thuss-Patience P et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIOEur *J Cancer* 2011; 47:2306-2314.
- (24) Kang JH et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol* 2012; 30:1513-1518.
- (25) Hironaka S et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial 2013, *J Clin Oncol*; 31: 4428-4444.
- (26) Kim HS et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24:2850-2854.

- (27) Fuchs CS et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.
- (28) Wilke H et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.
- (29) Shitara K et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-48)
- (30) Muro K et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial; 2016 *Lancet Oncol* 17:717-26.
- (31) Janjigian et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer, 2018; *JCO* 36:2836-2844
- (32) Fuchs CS et al, Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial; 2018, *JAMA Oncol*.
- (33) Bang Y-J, Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as firstline therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study, 2019; *Gastric Cancer* 22:828-37
- (34) Shitara K et al, Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial, 2018 *Lancet* 392:123-133
- (35) Bang Y-J. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. 2018; *Annals of Oncology* 29: 2052–2060
- (36) Le DT. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. 2017; *Science* 357(6349): 409–413
- (37) Marabelle A. Efficacy of Pembrolizumab in patients with non-colorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II Keynote-158 study. 2019 *JCO* 37
- (38) Marcus L et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors; 2019 *Clin Cancer Res*;25:3753–8
- (39) Tey J et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2007; 67(2): 385-8.
- (40) Tey J et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. . *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):25797-25805. doi: 10.18632/oncotarget.15554.

- (41) Penniment MG et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicenter randomized controlled trial (TROG 03.01). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018,vol.3(2),114-124.
- (42) Homs MYV. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma – a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy; 2004, *EJC* 40; 1862-71
- (43) Sur RK et al. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma—an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2002; 53:127-33
- (44) Laskar SG. Combined brachytherapy and external beam radiation: an effective approach for palliation in esophageal cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7, 6: 453-461
- (45) Janmaat VT. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer (Cochrane Database of Systematic Reviews) 2017, Issue 11. Art. No.: CD004063.
- (46) Shah MA et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus The Phase 2 KEYNOTE-180 Study, 2019 *JAMA Oncol* 5(4): 546–550
- (47) Kato K et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, 2019 *Lancet Oncol*; 20: 1506–17
- (48) Shah MA. Pembrolizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Therapy for advanced Esophageal Cancer: Phase 3 KEYNOTE-181 Study. ASCO 2019, abstract 4010
- (49) 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.
- (50) Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Sup-plement 5): v50–v57.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

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

### Litteraturgennemgang

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

Der henvises til bemærkninger og overvejelser som beskrevet ovenfor. Der foreligger stærk evidens for pallierende behandling i første og anden linje med kemoterapi til patienter med adenocarcinom i esophagus, GEJ og ventrikel. Anbefalingerne bygger på studier, som i Oxford 2009 modellen, svarer til niveau 1 og niveau 2. Der foreligger kun få og små undersøgelser på området vedrørende pallierende kemoterapi til patienter med planocellulært carcinom i esophagus, men de peger på effekt af kemoterapi. Ligeledes foreligger kun få og små undersøgelser på området vedrørende pallierende strålebehandling, undersøgelserne peger på effekt af pallierende strålebehandling. På de sidstnævnte to områder må evidensen derfor karakteriseres som af beskeden til moderat kvalitet. Retningslinjen tager udgangspunkt i internationale guidelines, specielt Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (49) og Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (50).

### Formulering af anbefalinger

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

### Interessentinvolvering

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

### Høring og godkendelse

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

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

### Behov for yderligere forskning

Der er behov for ny viden og nye behandlingsmuligheder til patienter med esophagus- og ventrikelcancer, da mulighederne for standardbehandlinger er begrænsede. Yderligere forskning vedrørende patientgruppen anbefales. Derudover anbefales at 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 Nordsmark, 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 ventrikelkræft i Danmark har siden 2001 været tæt monitoreret gennem resultater samlet i DEGC's database med indrapportering til hospitalsledelsessystemet og årlige offentlige rapporter.

### Plan for audit og feedback

Hidtil har processen for opdatering af de kliniske retningslinjer under DEGC ikke været systematisk og ensartet. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nyttilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter. Der foregår årlig audit af DEGC

databasen. Databasen ønskes via LPR opkobling samt ressourcetilførsel opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

## 7. Bilag

Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringskala (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/> )