



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-216-z Pembrolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA	Anwendungsgebiet laut Zulassung: KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.
Zytostatika	
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	Teysuno ist bei Erwachsenen indiziert: für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
Capecitabin L01BC06 generisch	Xeloda wird angewendet: - in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) bei fortgeschrittenen Oesophaguskarzinomen.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	- fortgeschrittenes Magenkarzinom - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Folinsäure V03AF03 generisch	Calciumfolinat ist indiziert: - in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Doxorubicin	- fortgeschrittenes Magenkarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01DB01 generisch	
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> – Magenkarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Magenkarzinom
Docetaxel L01CD02 generisch	Adenokarzinom des Magens Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Antikörper	
Trastuzumab L01XC03 generisch	Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden.
Pembrolizumab L01FF02 KEYTRUDA	[...] <u>Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ)</u> KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.
Anmerkung: Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel, Trastuzumab) als Kombinationstherapie zugelassen.	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-216-z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.09.2022 abgeschlossen, die folgende am 17.08.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2.573 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

Nachträglich wurde die Leitlinie der Leitlinienprogramm Onkologie zum Magenkarzinom identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Referenzen, die in die Evidenzsynopse aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Guo, X. et al., 2019 [3].

A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy, prognosis, and toxicity of triplet chemotherapy with doublet chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- patients have pathologically proven advanced, recurrent, metastatic, or unresectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction

Intervention/Komparator:

- first-line chemotherapy setting: studies that compared at least two arms that consisted of the following chemotherapeutic drugs: fluoropyrimidine (F, either 5-fluorouracil [5-FU], capecitabine [Cap], or S-1), platinum (cisplatin [Cis] and oxaliplatin [Ox]), taxane ([T] and paclitaxel), anthracycline (doxorubicin [D] and epirubicin [E]), irinotecan (I), etoposide (E), semustine (Me), mitomycin (MMC), methotrexate (Mtx), uracil (U), or tegafur (Te)

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival (PFS), time to progress (TTP), objective response rate (ORR), and toxicity.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Register of Controlled Trials and all abstracts from the annual meetings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology conferences up to October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs involving 4540 patients and 8 types of triplet and doublet chemotherapy regimens
- Of these studies, 2380 were assigned to the triplet and 2160 to the doublet group / patients in every study ranged from 25 to 741

Charakteristika der Population:

- Median age was 51 to 70 years. In these studies, 2039 and 2501 (44.9 and 55.1%, respectively) patients were Asians and Westerners, respectively. PS was well balanced in all studies. All patients had an ECOG PS of 0 or 1.

Studienergebnisse:

- Triplet chemotherapy was superior compared with doublet chemotherapy in terms of improving median OS (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and PFS (HR = 0.82; 95% CI, 0.69–0.97; P = 0.02) and TTP (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and ORR (OR = 1.21; 95% CI, 1.12–1.31; P < 0.0001) among overall populations.
- Compared with doublet chemotherapy, subgroup analysis indicated that OS improved with
 - fluoropyrimidine-based (HR = 0.80; 95% CI, 0.66–0.96; P = 0.02), platinum-based (HR = 0.75; 95% CI, 0.57–0.99; P = 0.04), and
 - other drug-based triplet (HR = 0.79; 95% CI, 0.69–0.90; P = 0.0006) chemotherapies while
 - not with anthracycline-based (HR = 0.70; 95% CI, 0.42–1.15; P = 0.16), mitomycin-based (HR = 0.81; 95% CI, 0.47–1.39; P = 0.44), taxane-based (HR = 0.91; 95% CI, 0.81–1.01; P = 0.07), and irinotecan-based triplet (HR = 1.01; 95% CI, 0.82–1.24; P = 0.94) chemotherapies.
- For different patients, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy improved OS (HR = 0.89; 95% CI, 0.81–0.99; P = 0.03) among Western patients but did not improve (HR = 0.96; 95% CI, 0.86–1.07; P = 0.47) that among Asian patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, as a first-line treatment, improved OS, PFS, TTP, and OS in patients with advanced gastric cancer among overall populations, especially for fluoropyrimidine- or platinum-based triplet chemotherapy, which showed a significant improvement in OS. In the subgroup analyses, triplet chemotherapy improved OS in Western but not in Asian patients.

Kommentare zum Review

SR mit vergleichbarer Fragestellung: Cheng et al. 2019 [2], Luo et al. 2020 [6]

Wang G et al., 2019 [9].

Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

our paper aims to compare oxaliplatin-based regimen with cisplatin-based regimen in the treatment of GC in terms of meta-analysis to provide a suitable treatment option for patients diagnosed with GC

Methodik

Population:

- Erwachsene mit histologisch/zytologisch bestätigtem Magenkarzinom ohne Vortherapie

Intervention:

- oxaliplatin-based regimen

Komparator:

- cisplatin-based regimen

Endpunkte:

- OS, Krankheitsprogression, Response, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- Nov. 2018, CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PUBMED, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register, nur englischsprachige Publikationen

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

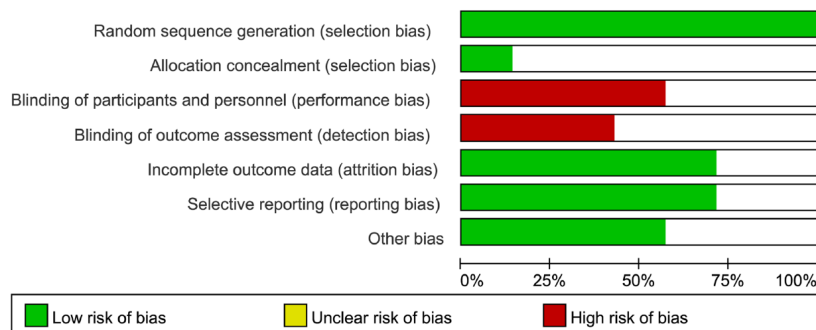
- 7 RCTs (N=2.297 Pat.)

Charakteristika der Population/Studien:

Study	Population	Patients		Sex		Age	TNM stage	Pathological type	Treatment cycle	Treatment regimen
		Oxaliplatin group	Cisplatin group	Male	Female					
Wang et al. 2008 [19]	China	103	97	–	–	28–71	IV	Adenocarcinoma	> 4	FOLFOX4, FP
Li et al. 2014 [18]	China	22	21	23	20	–	IV	Adenocarcinoma	3	FOLFOX4, FLP
Kim et al. 2014 [15]	Korea	39	38	54	23	35–74	III IV	Adenocarcinoma	3	DO DP
Yamada et al. 2015 [11]	Japan	343	342	447	208	21–85	IV	Adenocarcinoma	6	SOX CS
Al-Batran et al. 2008 [16]	German	112	106	143	75	27–86	III IV	Adenocarcinoma	6	FLO FLP
Cunnigham et al. 2008 [17]	UK	489	513	785	217	22–83	III IV	Adenocarcinoma	6	EOF ECF
Popov et al. 2008 [10]	Serbia	36	36	24	26	–	II	Adenocarcinoma	8	FOLFOX4, FLP

FOLFOX4/OLF Oxaliplatin + fluorouracil + calcium folinate, *DODOF* docetaxel + oxaliplatin (+fluorouracil), *SOX* oxaliplatin + tiggitto, *XELOX* oxaliplatin + capecitabine, *EOF* oxaliplatin + epirubicin + fluorouracil, *PLF* cisplatin + fluorouracil + calcium folinate, *DCF* cisplatin + docetaxel + fluorouracil, *SP/CS* cisplatin + tiggitto, *XP* cisplatin + capecitabine, *DP* cisplatin + docetaxel, *ECF* cisplatin + epirubicin + fluorouracil, – not mentioned

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- OS (nach 1 Jahr):
 - Vorteil für Oxaliplatin vs. Cisplatin: OR 1.25, 95% CI 1.00–1.56; p = 0.05, I²=28% (3 RCTs, N=1.263)

- Toxizität (Grad 3-4):
 - Gastrointestinal
 - Kein signifikanter Unterschied
 - Hämatopoetisch
 - niedrigere Toxizität in Oxaliplatin-Gruppe: OR=0.60, 95% CI 0.46–0.79; $I^2=58\%$, $p=0.0002$) bedingt durch Anämie und Neutropenie
 - periphere Neurotoxizität
 - Höhere Toxizität in Oxaliplatin-Gruppe: OR=2.21, 95% CI 1.52–3.21; $I^2=71\%$, <0.0001)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggested that oxaliplatin-based regimen had a significant advantage in treatment of GC compared with cisplatin-based regimen

3.3 Leitlinien

Alberta Health Services, 2021 [1].

Gastric cancer, Version 6.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft teilweise zu (Patientenvertretung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2020

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Der Empfehlungsgrad ist in der vorliegenden Leitlinie nicht berichtet.

Recommendations

Stage IV (First Line)

- Palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life are indicated (e.g.: stent placement or radiotherapy to relieve dysphagia, obstruction, or bleeding).
- Palliative chemotherapy regimens are generally continued as long as tumour shrinkage or stability is confirmed, as long as the side effects remain manageable, as long as the patient wishes to continue, and as long as the treatment remains medically reasonable.
- Consider an early referral to palliative care

HER2 Normal:

- Preferred
 - Oxaliplatin/fluoropyrimidine or FOLFIRI [Level of evidence: I]
 - i. A network meta-analysis of systemic therapy for advanced gastric cancer demonstrated that anthracycline triplet chemotherapy and docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5FU) triplets showed no benefit over fluoropyrimidine (FP: 5-fluorouracil (5FU) or capecitabine) doublets for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), and increased toxicity was noted.
 - ii. A fluoropyrimidine doublet containing oxaliplatin or irinotecan significantly improved overall survival compared with a fluoropyrimidine plus cisplatin (for a fluoropyrimidine plus irinotecan, the HR for death was 0.85, 95% CI 0.71-0.99; for a fluoropyrimidine plus oxaliplatin, the HR was 0.83, 95% CI 0.71-0.98). The cisplatin-fluoropyrimidine doublet was also associated with more grade 3 or 4 toxicity.

FOLFOX/CAPOX Four phase III trials have compared oxaliplatin to cisplatin based regimens (including ECF) suggesting similar efficacy. A meta-analysis of the REAL-2 trial and two randomized phase II trials comparing oxaliplatin to cisplatin based regimens demonstrated that oxaliplatin was associated with significant improvements in PFS (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98) and overall survival (HR for death 0.88, 95% CI 0.78-0.99), and with less neutropenia, anemia, alopecia, and thromboembolic events, but with more neurotoxicity and diarrhea.

FOLFIRI

- i. Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/ m² IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/ m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/ m² as 46 hour infusion) every 2 weeks.
- ii. FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m² twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.
- iii. FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, p = 0.008). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.
- iv. Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

Palliative Chemotherapy Options (Established in the REAL-2 Clinical Trial) include:

Triplet regimens with anthracyclines are historically considered as options, but no longer preferred due to increased rates of toxicity, without clear improvements in PFS or OS.

i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/ m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m² IV over two to five hours) are administered on day one, and Capecitabine 625 mg/ m² PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.

ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/ m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m² IV over two to five hours) are administered on day one, and 5Fluorouracil (200 mg/ m²/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter ("CVC"), peripherally inserted central catheter ("PICC line"), or port.

iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).

iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

HER2 Positive:

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/ m²IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m² po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/ m² continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI95% 0.60-0.91, p = 0.0046). In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI

- In patients who have a contraindication to a platinum/fluoropyrimidine combination, or FOLFIRI, the following regimen may be considered as an alternative but it does not have the same degree of survival benefit: a. ELF: Three-week cycles where Etoposide (120 mg/ m²IV), Leucovorin (300 mg/ m²IV), and 5Fluorouracil (500 mg/ m²IV) are administered on days one, two, and three.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019 [5].

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL
- Zeitraum: 01/2012- 03/2017 (letzte Aktualisierung AG2: 26.09.2017)
- Die LL ist ab Veröffentlichung für 5 Jahre gültig (August 2024)

LoE/GoR

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Medikamentöse Tumorthherapie

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [609, 638-658]	
	Starker Konsens (96%)	
12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]	
	Starker Konsens (100%)	
12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

12.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.	
0	Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Starker Konsens (100%)	
12.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Konsens (86%)	
12.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

12.10.	Evidenzbaiserte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

12.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2- Überexpression/-Amplifikation

12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

12.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [693]	
	Starker Konsens (100%)	

Referenzen:

Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9742): p. 687-97.

Bang, Y., Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27.

Song, H., Zhu, J., Lu, D., Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer *Cochrane Database Syst Rev.* , 2017. 2016 Jul 19(7): p. CD011461.

Wagner, A.D., et al., Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 8: p. CD004064.

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4].

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)*

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus;
S3-Leitlinie, Langversion 3.1

Zielsetzung/Fragestellung

In der Leitlinie "Ösophaguskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 06/2017 – 09/2019)

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 (siehe Anhang Tabelle 1)

GoR

- Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.
- Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke:

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

- Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.
- Schema der Empfehlungsgraduierung:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Empfehlungen

9.2. Palliative Erstlinientherapie: Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs soll eine Systemtherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	
Level of Evidence 1a	[596]; [470]; [471]; [472]; [473]; [112]	
	Starker Konsens	
9.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab und der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) soll eine Cisplatin/Fluoropyrimidinbasierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 2	[602]; [233] 2: Leitlinienadaptationen S3-Magenkarzinom	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu HER2-überexprimierenden Tumoren

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs [602].

Neben dem PD-L1 Status ist der HER2-Status als prädiktiver Faktor anzusehen.

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwiesen (FISH+) (siehe auch [602]). Trastuzumab ist formal nur mit einer Cisplatin-/Fluoropyrimidin-Kombination zugelassen.

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Jacob-Studie, [612]). Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 p=0,0565). Damit ergibt sich keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges.

In einer Phase-3-Studie mit 345 Patienten wurde der Stellenwert von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in der Zweitlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Gatsby-Studie). Es zeigte sich für Trastuzumab-Emtansin kein Überlebensvorteil gegenüber einer Therapie mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel). Das mediane Überleben betrug 7,9 Monate für Trastuzumab-Emtansin und 8,6 Monate für die Taxan-behandelten Patienten (HR 1,15, p=0,86) [613].

Referenzen

602. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (Langversion 2.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/0090L), 2019.

612. Taberero, J., Hoff, P. M., Shen, L., Ohtsu, A., Shah, M. A., Cheng, K., et.al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19(10): p. 1372-1384.

613. Thuss-Patience, P. C., Shah, M. A., Ohtsu, A., Van Cutsem, E., Ajani, J. A., Castro, H., et.al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(5): p. 640-653.

9.3. Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS \geq 10 sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit Pembrolizumab eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[601] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) kann eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [52], [112], [128], [470], [615], [490].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien, insbesondere aus Asien, wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien berichtet, die den Stellenwert der Immuntherapie auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms etabliert haben.

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS \geq 10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS \geq 10: HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate, $p < 0,0001$ zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [601].

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit einem CPS \geq 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen.

In der 3-armigen randomisierten globalen CheckMate-648 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status. Bei PD-L1 positiven (hier Definition PD-L1 TPS \geq 1%) Karzinomen betrug die HR 0,54 und die mediane Überlebenszeit 15,4 gegenüber 9,1 Monate für die alleinige Chemotherapie. Der alleinige Immuntherapie-Arm mit Nivolumab und Ipilimumab führte gegenüber Cisplatin und 5-Fluorouracil ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Tumoren (HR 0,64; 13,7 vs 9,1 Monate, $p=0,0010$), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [614]. Nachdem die geänderten Empfehlungen zur Palliativtherapie in der Leitlinienkommission final abgestimmt worden waren, hat die EMA (European Medicines Agency) am 1.4.2022 Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1% bei Erwachsenen zugelassen. Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1% bei Erwachsenen zugelassen.

Referenzen:

601. Sun, JM, Shen, L, Shah, MA, Enzinger, P, Adenis, A, Doi, T, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study., 2021. 398 (10302)(10302): p. 759-771., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674>

9.5. Palliative Radio(chemo)therapie

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die perkutane Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms – ggfs. in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie – kann bei lokalen Symptomen (z. B. Blutung, Stenose, Kompression) im Rahmen der multidisziplinären Betreuung eingesetzt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Das Ziel der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms ist die Linderung typischer Symptome der fortgeschrittenen Erkrankung wie Dysphagie, Schmerzen oder Blutungen. Eine Verlängerung des Überlebens ist durch eine palliative Therapie nicht zu erwarten [633]. Insofern ist für die Beurteilung palliativer Therapieverfahren die subjektive Beschwerdelinderung aus Sicht der Patienten von entscheidender Bedeutung. Durch diese Betrachtung werden Therapieeffekt und Toxizität einer Therapie gleichermaßen erfasst.

Die verfügbare Literatur zur Beurteilung von Palliativtherapien anhand von Patientenbefragungen wurde von Amdal et al. in einer Übersichtsarbeit zusammengestellt [633]. Insgesamt 28 Studien, die Patientenbeurteilungen ausgewertet hatten, konnten identifiziert und ausgewertet werden. Der Vergleich der Ergebnisse nach Polychemotherapie, alleiniger Radiotherapie und einer Radiochemotherapie zeigte die Überlegenheit der Radiochemotherapie. Als Radiosensitizer wurden 5-FU oder Mitomycin C verwendet. Während eine akzelerierte Radiochemotherapie mit hoher Akuttoxizität vergesellschaftet war, zeigte eine normofraktionierte Radiotherapie mit simultaner Gabe von 5-FU ein gutes Ansprechen bei geringer Toxizität [633], [532].

Die Entscheidung für eine lokale Palliativtherapie (perkutane Radiochemotherapie, Brachytherapie oder Stentimplantation) sollte in einem multidisziplinären Team abgestimmt werden [128].

Eine perkutane Radiotherapie 4-6 Wochen nach Stentimplantation verlängert das Dysphagie freie Intervall [634].

Referenzen:

552. Tachimori, Y., Role of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 57(2): p. 71-8.

633. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Guren, M. G., Bjordal, K., Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. Acta Oncol, 2013. 52(4): p. 679-90.

634. Javed, A., Pal, S., Dash, N. R., Ahuja, V., Mohanti, B. K., Vishnubhatla, S., et.al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. J Gastrointest.Cancer, 2012. 43(1): p. 63-69.

9.6. Palliative Brachytherapie

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[532]; [634]; [533]; [635]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie in zwei randomisierten Studien gezeigt wurde, kann die palliative Brachytherapie die Dysphagie und die Lebensqualität von Patienten mit inoperablen Ösophaguskarzinomen verbessern [633], [635]. Im Vergleich zur Stentimplantation tritt die Wirkung der Brachytherapie später ein, hält jedoch länger an. Eine Kombination von Stentimplantation mit der Brachytherapie ist möglich und sollte besonders bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine längere projektierte Lebenserwartung haben. In dieser Situation kann die Brachytherapie die Dauer der Wirkung des Stents auf die Dysphagie verlängern [633], [533].

Bei einer ausgeprägten Dysphagie sollte zunächst eine Stentimplantation erfolgen, die 1-4 Wochen später durch eine Brachytherapie ergänzt wird [634], [533].

Bei einer geringen Dysphagie erzeugt die alleinige Brachytherapie einen anhaltenden palliativen Effekt [533] und ist wegen der geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Stentimplantation als Therapie der Wahl anzusehen [635].

Die Wirkung der Brachytherapie kann durch eine zusätzliche perkutane Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie verbessert werden [636].

Die Entscheidung für eine palliative Brachytherapie und deren Kombination mit einer Stentimplantation oder einer perkutanen Radiochemotherapie sollte in einem multidisziplinären Behandlungsteam abgestimmt werden.

Referenzen:

533. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., Bjordal, K., Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*, 2013. 107(3): p. 428-33.

635. Homs, M. Y., Steyerberg, E. W., Eijkenboom, W. M., Tilanus, H. W., Stalpers, L. J., Bartelsman, J. F., et.al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9444): p. 1497-1504.

636. Rosenblatt, E., Jones, G., Sur, R. K., Donde, B., Salvajoli, J. V., Ghosh-Laskar, S., et.al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother.Oncol.*, 2010. 97(3): p. 488-494.

9.7. Endoskopische Stentapplikation

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[637]	
	Konsens	

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.	
Level of Evidence 4	[607]; [615]	
	Starker Konsens	

9.8. Stellenwert der intraluminalen lokalen Therapie

9.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Eine intraluminale thermoablativ Therapie bei Patienten mit exophytischem Ösophaguskarzinom in der palliativen Situation kann erwogen werden. Eine additive Brachytherapie oder Radiatio nach lokaler Tumorablation kann das dysphagiefreie Intervall verlängern.	
	Starker Konsens	

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [7,8].

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Zielsetzung

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz, trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt, trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.
- Update information
 - July 2023: We have reviewed the evidence and made new recommendations on palliative management of luminal obstruction with no curative intent for adults with oesophageal or oesophago-gastric junctional cancer.

LoE

Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

Recommendations were drafted on the basis of the group’s interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. [...] When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

[...] the word "offer" was used for strong recommendations and "consider" for weak recommendations.

Empfehlungen

First-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

Review question: What is the optimal palliative first-line systemic chemotherapy for locally advanced and/or metastatic oesophago-gastric cancer?

35. Offer trastuzumab (in combination with cisplatin¹ and capecitabine or 5-fluorouracil) as a treatment option to people with HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction [...].
36. Offer first-line palliative combination chemotherapy to people with advanced oesophago-gastric cancer who have a performance status 0 to 2 and no significant comorbidities. Possible drug combinations include:
 - doublet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine² in combination with cisplatin¹ or oxaliplatin³
 - triplet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine in combination with cisplatin or oxaliplatin plus epirubicin⁴.

Discuss the benefits, risks and treatment consequences of each option with the person and those important to them (as appropriate).

¹Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], cisplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

²Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], capecitabine did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

³Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], oxaliplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

⁴Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], epirubicin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

9.2.6 Evidence statements

9.2.6.1 Comparison 1: Combination versus single-agent chemotherapy

9.2.6.1.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (HR 0.77, 95% CI: 0.65-0.91).

9.2.6.1.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups

treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (OR 1.31, 95% CI: 0.38-4.55).

9.2.6.1.3 Treatment-related toxicity: Nausea and vomiting

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.44, 95% CI: 0.69-3.02).

9.2.6.1.4 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.28, 95% CI: 0.07-21.75).

9.2.6.2 Comparison 2: 5-FU/cisplatin combinations with or without anthracycline

9.2.6.2.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 167 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.70, 95% CI: 0.43-1.15).

9.2.6.2.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 1 RCT with 91 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.95, 95% CI: 0.58-1.57).

9.2.6.3 Comparison 3: 5-FU/anthracycline combinations with or without cisplatin

9.2.6.3.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 175 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with 5-FU/anthracycline/cisplatin versus 5-FU/anthracycline alone (HR 0.70, 95% CI: 0.54-0.89).

9.2.6.4 Comparison 4: Irinotecan versus non-irinotecan containing combinations

9.2.6.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 4 RCTs with 615 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.73-1.05).

9.2.6.4.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.83, 95% CI: 0.68-1.01).

9.2.6.4.3 Treatment-related death

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in terms of treatment-related death in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.21, 95% CI: 0.05-0.98).

9.2.6.4.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 535 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.65, 95% CI: 0.34- 1.24).

9.2.6.5 Comparison 5: Docetaxel versus non-docetaxel containing combinations

9.2.6.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 1048 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in overall survival in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.87, 95% CI: 0.76-1.01).

9.2.6.5.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 5 RCTs with 1067 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (OR 0.75, 95% CI: 0.33-1.67).

9.2.6.5.3 Time to progression

Very low quality evidence from 3 RCTs with 603 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (HR 0.85, 95% CI: 0.56, 1.29).

9.2.6.5.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 5 RCTs with 924 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.85, 95% CI: 0.65, 1.10).

9.2.6.5.5 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 31.25, 95% CI: 1.89, 516.54).

9.2.6.5.6 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Very low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.65, 95% CI: 0.29, 1.44).

9.2.6.5.7 Quality of life

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in quality of life for all domains in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations.

9.2.6.6 Comparison 6: Oral versus IV 5-FU combinations

9.2.6.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.77-0.99).

9.2.6.6.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression free survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.89, 95% CI: 0.79-1.01).

9.2.6.6.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.5, 95% CI: 0.05-5.42).

9.2.6.6.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.62-1.6).

9.2.6.6.5 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.81, 95% CI: 0.56-1.16).

9.2.6.6.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 1.31, 95% CI: 0.84-2.03).

9.2.6.7 Comparison 7: Cisplatin versus oxaliplatin combinations

9.2.6.7.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.91, 95% CI: 0.80-1.04).

9.2.6.7.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.90, 95% CI: 0.79-1.02).

9.2.6.7.3 Treatment-related death

Very low quality evidence from 3 RCTs with 363 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.42, 95% CI: 0.06-2.81).

9.2.6.7.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 214 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.42-2.36).

9.2.6.7.5 Treatment-related toxicity: any severe

Very low quality evidence from 1 RCT with 77 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in any severe toxicity (grade 3 or 4) in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 1.01, 95% CI: 0.74-1.39).

9.2.6.7.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 3.04, 95% CI: 1.83-5.04).

9.2.6.7.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant harmful effect in nausea and vomiting in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations, but there is uncertainty around the estimate (RR 1.41, 95% CI: 0.99-2.03).

9.2.6.8 Comparison 8: 5-FU combinations versus non-5-FU combinations

9.2.6.8.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.59, 95% CI 0.46-0.75).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Moderate quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.61, 95% CI 0.45-0.84).

Low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.56, 95% CI 0.39-0.81).

9.2.6.8.2 Two-year survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in two year survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU irinotecan based combinations (HR 3.07, 95% CI 0.66-14.37).

9.2.6.8.3 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.37, 95% CI 0.28-0.48).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

High quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.34, 95% CI 0.25-0.48).

Moderate quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.41, 95% CI 0.26-0.64).

9.2.6.8.4 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.34, 95% CI: 0.01-8.27).

9.2.6.8.5 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 2 RCTs with 231 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.64, 95% CI: 0.31-1.34).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, irinotecan based combinations (RR 0.61, 95% CI: 0.25-1.54).

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, cisplatin based combinations (RR 0.69, 95% CI: 0.20-2.33).

9.2.6.8.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant harmful effect in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 2.63, 95% CI: 1.23-5.64).

9.2.6.8.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 7.17, 95% CI: 0.92- 55.76).

9.2.6.9 Comparison 9: Platinum combinations versus taxane combinations

9.2.6.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (HR 0.75, 95% CI: 0.47-1.20).

9.2.6.9.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.92, 95% CI: 0.18-20.42).

9.2.6.9.3 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.44, 95% CI: 0.43-4.77).

9.2.6.9.4 Treatment-related toxicity: any severe

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.17, 95% CI: 0.86-1.59).

9.2.6.10 Comparison 10: FOLFIRI versus epirubicin/cisplatin/capecitabine

9.2.6.10.1 Overall survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.01, 95% CI: 0.82-1.24).

9.2.6.10.2 Progression-free survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 0.99, 95% CI: 0.81-1.21).

9.2.6.10.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.39, 95% CI: 0.45-4.30).

9.2.6.10.4 Treatment-related toxicity: any severe

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated a clinically significant harmful effect in treatment-related toxicity in groups treated with epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations versus FOLFIRI combinations (RR 1.69, 95% CI: 1.39-2.07).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)
am 16.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"]
2	[mh "Stomach Neoplasms"]
3	[mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh Adenocarcinoma]
4	((Esophag* OR oesophag* OR stomach OR gastric OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR gastr* NEXT esophag* OR gastr* NEXT oesophag*) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to Aug 2023

Systematic Reviews in PubMed am 16.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Esophageal Neoplasms/therapy[mh]
2	Stomach Neoplasms/therapy[mh]
3	(Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh]) AND therapy[sh]
4	(Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #2 OR #3 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR

#	Suchfrage
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	((#7) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 15.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Esophageal Neoplasms/therapy[mh]
2	Stomach Neoplasms/therapy[mh]
3	(Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh]) AND therapy[sh]
4	(Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	((#6) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane

#	Suchfrage
	database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication[pt] OR retraction of publication[pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Gastric Cancer; version 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 17.08.2023]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>.
2. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919877726.
3. **Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al.** A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1125.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_3.1.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
6. **Luo D, Wang L, Chen X, Xiong Y, Yi F, Ding J, et al.** Comparison of platinum/s-1 and platinum/5-fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Chemotherapy* 2020;65(1-2):11-20.
7. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. 4 July 2023. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.08.2023]. (NICE guideline; Band NG83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>.
8. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults: full guideline [online]. Last updated: 04 July 2023. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.08.2023]. (NICE guideline; Band NG83).

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.

9. **Wang G, Yang B, Fu Z, Wang X, Zhang Z.** Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2019;24(6):614-623.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-216-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	3. Oktober 2023

Indikation
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 mit CPS \geq 1 exprimieren.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard in der systemischen Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem, HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs war die Kombination aus einer Chemotherapie-Doublette, d. h. einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) mit dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab.</p> <p>Ganz aktuell ändert sich der Standard seit Ende August 2023 durch eine Erweiterung der EMA-Zulassung von Pembrolizumab: Jetzt wird Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie der Standard der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) werden.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind</p>

doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt [1-5].

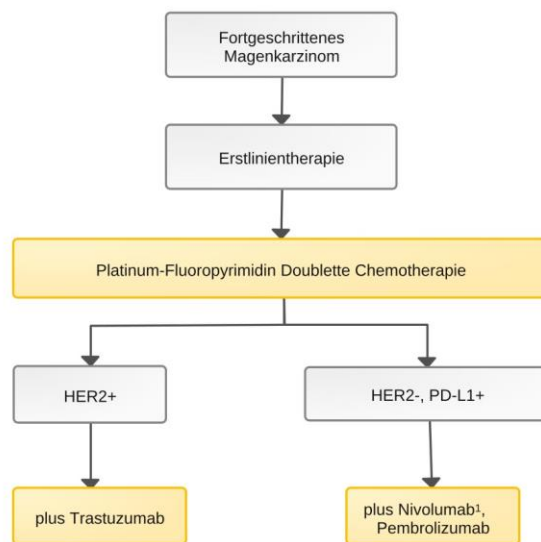
In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Bisher galten die folgenden Empfehlungen [2]:

12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	
12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

Graphisch sind die Therapieoptionen hier dargestellt [1, 4].

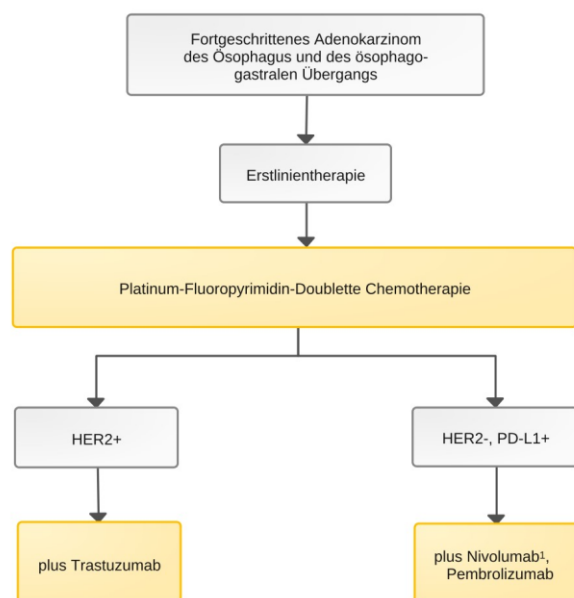
Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

¹ Nivolumab in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie; Pembrolizumab in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie. Positive Phase III-Studienergebnisse bei positivem CPS wurden auch bei Magenkarzinom in Keynote-859 berichtet

Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs



Legende:

¹ Nivolumab ist in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie; Pembrolizumab ist in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie. Positive Phase III-Studienergebnisse bei positivem CPS wurden auch bei Magenkarzinom in Keynote-859 berichtet

— Therapie in nicht-kurativer Intention

HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] HER2/CEP17 Ratio ≥ 2.0 . Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [6, 7]. Trastuzumab soll zur Chemotherapie bei Pat. mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [1-5]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrates und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie versus Chemotherapie allein bei oben genannten Selektionskriterien zeigte; dass die zusätzlichen Trastuzumab-Nebenwirkungen gering und kontrollierbar sind [8]. Kombinationen von Trastuzumab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie das historische Cisplatin-haltige ToGA Regime [9-11].

Bei Pat. mit HER2- Adenokarzinom hatte sich der Therapiestandard durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren geändert. Aktuell ändert sich auch der Standard beim HER+ Adenokarzinom auf der Basis der Studie Keynote-811. In einer Interim-Analyse führte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Trastuzumab-Platin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie bei PD-L1-positiven Pat. zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Ansprechrates [12]. Die FDA hatte Pembrolizumab bereits 2021 in dieser Indikation zugelassen, die EMA folgte Ende August 2023 [13].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese betreffen die Auswahl des Fluoropyrimidins und des Platin-Produktes, vor allem in Abhängigkeit von Komorbidität und zu erwartender Toxizität.

Referenzliste:

1. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2023.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:1005-1020, 2022.
DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Juni 2023. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Januar 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
5. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Juni 2023. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)
6. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M et al. : HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. *J Cancer Res Clin Oncol* 143:835-841, 2017. DOI: 10.1007/s00432-017-2374-x
7. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol* 39:1468-1478, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.02761
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-697, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X
9. Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al.: Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 51:482-488, 2015.
DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015
10. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P et al.: Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 83:1175-1181, 2019. DOI: 10.1007/s00280-019-03820-7
11. Takahari, D., Chin, K., Ishizuka, N. et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 22, 1238–1246, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00973-5>
12. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P et al.: The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 600:727-730, 2021. DOI: [10.1038/s41586-021-04161-3](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3)
13. [European Commission Approves KEYTRUDA® \(pembrolizumab\) Plus Trastuzumab and Chemotherapy as First-Line Treatment for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction \(GEJ\) Adenocarcinoma Expressing PD-L1 \(CPS ≥1\) - Merck.com](#)