



Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

09. januar 2019 (DSG)

Administrativ godkendelse

05. november 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 17. marts 2021

INDEKSERING

DSG, sarkomer, kemoterapi, pallierende

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Førstelinje-behandling.....	3
Behandlinger efter førstelinje.....	3
Pallierende behandling af specifikke histologiske subtyper.....	4
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag.....	6
Førstelinje-behandling.....	6
Behandlinger efter førstelinje.....	8
Pallierende behandling af specifikke histologiske subtyper.....	11
4. Referencer.....	14
5. Metode.....	32
6. Monitoreringsplan.....	33
7. Bilag.....	34
Bilag 1 – Søgestrategi.....	34
Bilag 2 – Flowchart over selekteret litteratur.....	37
Bilag 3 – Evidenstabel (Doxorubicin).....	40
Bilag 4 – Evidenstabel (Ifosfamid).....	44
Bilag 5 – Evidenstabel (Trabectedin).....	47
Bilag 6 – Evidenstabel (Gemcitabin).....	49
Bilag 7 – Evidenstabel (Kemoterapi andet).....	51
Bilag 8 – Evidenstabel (Targeteret).....	54
Bilag 9 – Evidenstabel (Små studier med nogen effekt).....	57
Bilag 10 – Evidenstabel (Ingen effekt).....	59
Bilag 11 – Evidenstabel (Review).....	62

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, 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

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/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Førstelinje-behandling

1. Enkeltstof doxorubicin kan anvendes som førstelinje-behandling (B)
2. Kombinationsbehandling med doxorubicin og ifosfamid kan anvendes i særlige tilfælde af bløddelssarkomer, specielt ved histologiske subtyper følsomme for ifosfamid, hvor tumorregression kan være en særlig fordel og hos patienter som er i god performance status (A)
3. Kombinationsbehandling med gemcitabin og docetaxel kan være alternativ førstelinje-behandling til patienter med bløddelssarkomer, specielt ved uterint leiomyosarkom (C)
4. Kombinationsbehandling med trabectedin og doxorubicin kan anvendes ved leiomyosarkom (C)

Behandlinger efter førstelinje

5. Ifosfamid højdosis kan anvendes til patienter med bløddelssarkom såfremt dette ikke er anvendt i førstelinje (C)
6. Ifosfamid højdosis anbefales ikke til patientern meduterint leiomyosarkom, da ifosfamid ikke har vist sig effektiv (C)
7. Trabectedin kan anvendes - specielt ved myxoidt liposarkom og leiomyosarkom (B)
8. Docetaxel+gemcitabin kan anvendes såfremt dette ikke er anvendt i førstelinje eller docetaxel/gemcitabin+dacarbazin (B)
9. Pazopanib kan anvendes ved ikke-lipogent bløddelssarkom (B). Pazopanib kan dog overvejes anvendt ved dedifferentieret liposarkom (C)
10. Eribulin kan anvendes ved liposarkom (A)
11. Regorafenib kan anvendes ved ikke-lipogent bløddelssarkom (A)
12. Alle patienter, der er progredieret på antracyklinbaseret kemoterapi, bør indgå i kliniske forsøg, såfremt disse er tilgængelige for inklusion (D)

Pallierende behandling af specifikke histologiske subtyper.

Angiosarkom

13. **Angiosarkom kan behandles med taxaner eksempelvis docetaxel eller ugentlig palitaxel (B)**
14. **Gemcitabin enkelstof (C) evt. i kombination med docetxel (D)**
15. **Caelyx samt pazopanib kan ligeledes anvendes på indikationen (B)**

2. Introduktion

Bløddelssarkomer er en heterogen gruppe af tumorer udgående fra kroppens bindevæv. Der findes mere end 50 forskellige histologiske undergrupper(2). Patienter i alle aldersgrupper diagnosticeres med bløddelssarkom. Bløddelssarkomer er sjældne tumorer med en estimeret incidens på 4-5/100.000 om året i Europa. I Danmark diagnosticeres ca. 250 nye tilfælde om året(3,4). Den 5-års sygdomsspecifikke overlevelse er omkring 75% for patienter med lokaliseret sygdom. På diagnosetidspunktet har ca. 12% af patienterne metastatisk sygdom(5), patienter med dissemineret sygdom har en yderst dårlig prognose(6).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Da sarkomer er en sjælden og heterogen gruppe af sygdomme, er det afgørende med nationalt og internationalt samarbejde vedrørende retningslinjer for behandling og kliniske studier.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter med bløddelssarkom, hvor kurativ intenderet behandling ikke er mulig. Retningslinjen dækker kun voksne sarkompatienter, dvs. patienter over 18 år, og den inkluderer ikke patienter med Kaposi sarkom, solitære fibrøse tumorer, uterint endometrielt stromalt sarkom (ESS), udifferentieret endometrielt sarkom (UES), gastrointestinal stromal tumor (GIST), ekstraskelletalt Ewings sarkom, Ewing-lignende sarkomer samt embryonale/alveolære rhabdomyosarkomer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er vejledende og må aldrig træde i stedet for en individualiseret lægelig vurdering. Da behandlingen af sarkomer er centraliseret til 2 nationale centre, er denne retningslinje primært udarbejdet til sundhedspersonale (læger og sygeplejesker) på de to centre.

3. Grundlag

Førstelinje-behandling

1. **Enkeltstof doxorubicin kan anvendes som førstelinje-behandling (B)**
2. **Kombinationsbehandling med doxorubicin og ifosfamid kan anvendes i særlige tilfælde af bløddelsarkomer, specielt ved histologiske subtyper følsomme for ifosfamid, hvor tumorregression kan være en særlig fordel og hos patienter som er i god performance status (A)**
3. **Kombinationsbehandling med gemcitabin og docetaxel kan være alternativ førstelinje-behandling til patienter med bløddelsarkomer, specielt ved uterint leiomyosarkom (C)**
4. **Kombinationsbehandling med trabectedin og doxorubicin kan anvendes ved leiomyosarkom (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Til ovenstående fem anbefalinger om førstelinje-behandling behandlingen af patienter med bløddelsarkom danner 36 original-studier (se evidensstabel – doxorubicin appendix 1) og 2 review-artikler (se evidensstabel – review appendix 11) evidensgrundlaget. Herunder er de vigtigste studier trukket frem og præsenteret.

Doxorubicin og ifosfamid

Ved metastatisk sygdom er kemoterapeutiske regimer baseret på antracykliner som førstelinje-behandling(7,8) [1b, 1a]. På baggrund af systematiske reviews, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende antracykliner som førstelinje-behandling til styrke A ud fra Oxford 2009.

Kombinationsbehandling med doxorubicin plus ifosfamid er ikke bedre end doxorubicin monoterapi, når det gælder overlevelse(8-11) [1b, 1b,1a, 1b]. 3-stof kombination doxorubicin plus ifosfamid og dakarbazine er vist at give højere responsrater i forhold til 2-stof behandling med doxorubicin plus ifosfamid. 3-stof behandlingen er dog aldrig undersøgt i forhold til doxorubicin alene. Kombinationsbehandlingerne giver mere toksicitet end enkeltstof behandling med doxorubicin(1) [1b]. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser og systematisk review, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende kombinationsbehandling med doxorubicin og ifosfamid til styrke A ud fra Oxford 2009.

Median overlevelse ved enkeltstof doxorubicin øges fra ca. 8 til 19 måneder, med objektive responsrater (ORR) på mellem 9% og 24% og Progressions Fri Overlevelse (PFS) på mellem 2.7 og 6.4 måneder(9-19) [1b, 1b, 1b, 1b, 2b, 1b, 2b,2b, 1b, 1b]. Doxorubicin enkeltstof kan give Disease Control Rate (DCR) på op til 68%(16) [2b].

Et randomiseret fase 3 studie har undersøgt doxorubicin vs ifosfamid som førstelinje-behandling med bedste responsrater for doxorubicin(13) [1b]. Doxorubicin vs epirubicin som første linje behandling er ligeledes undersøgt. Man fandt ingen forskel i PFS eller overlevelse, men der var et toksisk dødsfald (cardiotoksicitet) i epirubicin-gruppen(12) [1b].

Olaratumab

Olaratumab er et humant monoklonalt platelet-derived growth factor (PDGF) antistof, hvis godkendelse bygger på et randomiseret fase 2 studie, som viste en overlevelseshfordel på 11.8 måneder for olaratumab plus doxorubicin i forhold til doxorubicin alene(17) [2b]. Dette har dog ikke kunne vises i et endnu ikke publiceret fase III studie, men er meldt ud fra firmaet. Derfor anbefales olaratumab ikke sammen med doxorubicin som førstevalg ved bløddelssarkomer hos patienter med metastatisk sygdom, da studiet ikke er publiceret endnu kan styrken af anbefalingen ikke påføres endnu.

Gemcitabin og docetaxel

Kombinationsbehandling med gemcitabin og docetaxel versus enkeltstof doxorubicin som førstelinje-behandling er undersøgt i et randomiseret fase 3 forsøg(18) [1b]. Studiet fandt ingen signifikant forskel i PFS eller overlevelse, dog tendens til lidt bedre OS på 17.8 måneder for patienter behandlet med doxorubicin mod 15.7 måneder for patienter behandlet med gemcitabin plus docetaxel. Der var ingen signifikant forskel i graden af toksicitet eller livskvalitet(18) [1b]. Gemcitabin plus docetaxel kan således være en alternativ førstelinje-behandling. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende gemcitabin og docetaxel som førstelinje-behandling til styrke B ud fra Oxford 2009.

Et randomiseret forsøg med doxorubicin vs docetaxel som førstelinje-behandling blev lukket før tid, da ingen patienter responderede på docetaxel(20) [2b].

Trabectedin

Et randomiserede forsøg har sammenlignet doxorubicin med trabectedin og ikke fundet forskel i PFS, studiet blev lukket og rapporterede ikke overlevelseshdata(21) [2b]. I translokerede sarkomer har doxorubicin vist højere ORR i forhold til trabectedin som førstelinje-behandling(22) [1a]. Kombinationen doxorubicin og trabectedin er vist ikke at øge PFS ved dissemineret bløddelssarkom i forhold til doxorubicin alene(23) [2b]. Kombinationsbehandling med trabectedin og doxorubicin er undersøgt i leiomyosarkom med høje ORR på op til 59.6% og DCR på 87.3% for uterint leiomyosarkom mens ORR og DCR var henholdsvis 39.4% og 91.8% for ikke-uterint leiomyosarkom. PFS for uterint leiomyosarkom var 8.2 måneder og for ikke-uterint leiomyosarkom 12.9 måneder. 109 patienter indgik i dette single-arm studie(24) [2b]. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende trabectedin i kombination med doxorubicin som førstelinje-behandling til styrke C ud fra Oxford 2009.

Ifosfamid + epirubicin som førstelinje-behandling har vist ORR på 48-52% , PFS mellem 6.3 og 8.5 måneder og på OS 9.3 til 24 måneder(25-30) [2b, 2c, 2b, 2b, 2b,2b]. Se evidens tabel (ifosfamid, appendix 4). Fælles for alle disse studier er, at der er få patienter og der er ingen randomisering. På baggrund af disse randomiserede

undersøgelser, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende Ifosfamid i kombination med epirubicin som førstelinje-behandling til styrke C ud fra Oxford 2009.

Patientværdier og – præferencer

Der forelægger ingen opgørelser over patient præferencer, men patienter vil altid blive inddraget i beslutningen om opstart af kemoterapi da der er tale om en lindrende/livsforlængende behandling. Der kan forekomme variation i om patienterne ønsker behandling.

Rationale

Rationalet bag udformningen af retningslinjen er ønske om at følge internationale guidelines. Doxorubicin behandling har vist sig ved bløddelssarkomer at have de højeste responsrater og den længste PFS. Derfor er denne behandling ofte første valg, på nær ved enkelte histologiske undertyper som beskrevet ovenfor. Doxorubicin behandling er veletableret i klinikken.

Bemærkninger og overvejelser

Valg af behandling afhænger i høj grad af patientens performance status og komorbiditet, da behandlingen kan medføre betydelig toksicitet herunder bl.a. myelosuppression og cardiotoxicitet.

De anførte regimer er allerede veletableret standard i pallierende behandling af bløddelssarkom i Danmark. Der er således ingen logistiske udfordringer i at efterleve anbefalingerne.

Behandlinger efter førstelinje

5. **Ifosfamid højdosis kan anvendes til patienter med bløddelssarkom såfremt dette ikke er anvendt i førstelinje (C)**
6. **Ifosfamid højdosis anbefales ikke til patientern meduterint leiomyosarkom, da ifosfamid ikke har vist sig effektiv (C)**
7. **Trabectedin kan anvendes - specielt ved myxoidt liposarkom og leiomyosarkom (B)**
8. **Docetaxel+gemcitabin kan anvendes såfremt dette ikke er anvendt i førstelinje eller docetaxel/gemcitabin+dacarbazin (B)**
9. **Pazopanib kan anvendes ved ikke-lipogent bløddelssarkom (B). Pazopanib kan dog overvejes anvendt ved dedifferentieret liposarkom (C)**
10. **Eribulin kan anvendes ved liposarkom (A)**
11. **Regorafenib kan anvendes ved ikke-lipogent bløddelssarkom (A)**
12. **Alle patienter, der er progredieret på antracyklinbaseret kemoterapi, bør indgå i kliniske forsøg, såfremt disse er tilgængelige for inklusion (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Til ovenstående syv anbefalinger om behandlinger efter førstelinje-behandling af patienter med bløddelssarkomer, danner 102 original-studier (se evidensstabel – ifosfamid, trabectedin, gemcitabin, kemoterapi andet og targeteret behandling appendix 4 til appendix 8) og 2 review-artikler (se evidensstabel – review appendix 11) evidensgrundlaget. Herunder er de vigtigste studier trukket frem og præsenteret.

Ifosfamid højdosis

For ifosfamid højdosis, se evidensstabel – ifosfamid, (appendix 4), som inkluderer 24 studier samt 1 review (se evidensstabel – review appendix 11). Disse studier danner grundlaget for anbefalingen.

Flere single-arm, fase 2 studier har vist, at højdosis ifosfamid kan have en effekt ved forskellige histologiske undertyper af bløddelssarkom(31-36)[2c, 2c, 2c, 2b, 1a, 2c]. Samme studier har vist, at leiomyosarkomer har lave objektive responsrater på <10% på denne behandling. Generelt varierer ORR ved ifosfamid monoterapi fra 16% til 39% og median PFS varierer mellem 3.5-8 måneder. I disse studier er ifosfamid anvendt efter anthracyklinbaseret kemoterapi. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser og systematisk review, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende højdosis Ifosfamid som behandling efter førstelinje-behandling til styrke B ud fra Oxford 2009.

Trabectedin

I forbindelse med udarbejdelsen af denne retningslinje er der identificeret 18 studier, der danner grundlag for anbefalingerne vedr. trabectedin (se evidensstabel – trabectedin).

Flere single-arm fase 2 undersøgelser har vist, at trabectedin har effekt på forskellige histologiske subtyper af bløddelssarkom. ORR svinger fra 5% til 26.6%, mens de samme studier har vist en median PFS mellem 1.6 og 5.9 måneder(37-46) [2b, 2b, 2b, 1a, 2b, 2b, 2b, 1a, 2b, 2a]. For leiomyosarkom har man fundet en median PFS på op til 5.8 mdr. i et enkelt studie(47) [2b].

Et randomiseret fase 2 forsøg har undersøgt trabectedin mod best supportiv care i translokerede sarkomer og fundet at trabectedin som 2. linjebehandling er bedre med en median PFS på 5.6 måneder versus 0.9 måneder for best supportiv care(48) [2b]. To randomiserede studier har sammenholdt trabectedin vs dacarbazin som 2.-linjebehandling til liposarkom og/eller leiomyosarkom. Begge studier fandt bedre PFS ved trabectedin(49,50) [1a, 2a].

Trabectedin kan således give DCR (complet respons, partielt respons + stabil sygdom) på ca. 50%. Høje responsrater er set ved specielt myxoid liposarkom(51) [2b] og leiomyosarkomer. Bivirkninger til behandlingen er forbigående transaminasestigning og moderat myelosuppression. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende Trabectedin som behandling efter førstelinje-behandling til styrke B ud fra Oxford 2009.

Gemcitabin monoterapi eller kombinationsbehandling involverende docetaxel, gemcitabin eller dacarbazin

For Gemcitabin monoterapi eller kombinationsbehandling involverende doxetaxel, gemcitabin eller dacarbazin se evidensstabel – gemcitabin, (appendix 6), som inkluderer 15 studier, der danner grundlag for anbefalingen. I et af de første studier, der undersøgte effekten af gemcitabin enkeltstof, var der inkluderet 17 gastro-intestinale leiomyosarkomer, og ingen af disse responderede på gemcitabin. ORR for den resterende del af populationen var på 18%, mens median PFS var 3 måneder(52) [2b]. Andre studier, som har undersøgt

gemcitabin enkeltstof til bløddelssarkomer, har fundet lidt lavere såvel PFS som objektive responsrater (53-55) [2b, 2b, 2b]. Af de studier der har undersøgt effekten af enkeltstof gemcitabin er responderne ofte fundet blandt subtypen angiosarkom(56) [2b].

Kombinationsbehandling med gemcitabine og docetaxel har vist sig mere effektiv end gemcitabine enkeltstof i flere histologiske undergrupper, kombinationsbehandlingen er dog mere toksisk. ORR for enkeltstof gemcitabin var 8% og for kombinationsbehandling 18 %, PFS for gemcitabin enkeltstof var 3 måneder og PFS for kombinationsbehandling var 6.2 måneder(57) [1b]. I en retrospektiv opgørelse af kombinationsbehandling gemcitabine og docetaxel fandt man, at behandlingen var mere effektiv ved leiomyosarkomer i forhold til andre histologiske undertyper(58) [2b]. Gemcitabin kombineret med dacarbazin har ligeledes vist sig mere effektiv end dacarbazin enkeltstof med en PFS på op til 9.25 måneder for kombinationsbehandlingen(59,60) [1b, 2b]. Gemcitabin plus vinorelbin i kombination er ligeledes undersøgt med PFS på 3.4 måneder hos patienter med avanceret bløddelssarkom(61) [2b].

Kombinationsbehandlingen gemcitabine og docetaxe/dacarbazin er mere effektiv end gemcitabin alene På baggrund af disse randomiserede undersøgelser vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende gemcitabin kombinationsbehandling emd docetaxel eller dacarbaxin til styrke B ud fra Oxford 2009.

Dacarbazin

Se evidensstabel – kemoterapi. Et studie har undersøgt dacarbazin enkelstof i den angivne periode.

Dacarbazin er traditionelt anvendt i kombination med andre stoffer specielt i kombination med doxorubicin i forskellige regimer(7,62) [2b, 1b]. Et enkelt fase 2 studie single-arm har vist en ORR på 18% som 2.-linjebehandling(63) [2b]. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser og systematisk reviews vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende Dacarbazin til styrke D ud fra Oxford 2009.

Pazopanib

Se evidensstabel - targeteret behandling, hvor 4 studier indgår i udarbejdelsen af anbefalingen.

Pazopanib er en multitargeteret tyrosinkinasehæmmer. Grundlaget for anvendelse af pazopanib er et fase 2 studie med 142 patienter(64) [2b] og et randomiseret fase 3 studie med 372 patienter med metastatisk ikke lipogent bløddelssarkom(65) [1a]. Der var en signifikant bedre median progressions fri overlevelse på 4.6 måneder mod 1.6 måneder i placebo-armen. Total overlevelse var ikke signifikant bedre i pazopanib-armen(66) [1a]. Bivirkninger inkluderede blandt andet forhøjet blodtryk og påvirkede leverparametre.

Et mindre studie inkluderende 42 patienter med liposarkom, påviste en DCR på 68%, en median PFS på 4.4 måneder og en median OS på 12.6 måneder(67) [2b]. Den største effekt blev påvist for dedifferentieret liposarkom med PFS på 6.2 måneder mod 3.2 måneder for myxoidt liposarkom.(67) [2b]. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende pazopanib til styrke B ud fra Oxford 2009.

Eribulin

Se evidensstabel - targeteret behandling, hvor 4 studier danner grundlag for anbefalingerne.

Et fase 3 forsøg har sammenlignet effekten af eribulin med dacarbazin hos patienter med bløddelssarkom, som tidligere har modtaget antracyclinbaseret kemoterapi(68) [1a]. Eribulin og dacarbazin gav samme PFS på 2.6 måneder, herudover påviste forsøget en OS på 13.5 måneder for eribulin mod 11.5 måneder for dacarbazin(68) [1a]. Subgruppe analyse viste at liposarkomer havde en DCR på 64% og en totaloverlevelse

på 15.6 måneder for eribulin mod 8.4 måneder for dacarbazin(69) [1a]. I et tidligere fase 2 studie som inkluderede 128 patienter med STS fandt man en DCR på 47.6 % for dedifferentieret liposarkom(70) [2b]. På baggrund af disse randomiserede undersøgelser vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende behandlingen med eribulin til styrke A ud fra Oxford 2009.

Regorafenib

Se evidensstabel - targeteret behandling, hvor et randomiseret forsøg ligger til grund for anbefalingen. Regorafenib versus placebo har i et randomiseret forsøg med 182 patienter vist en effekt ved specielt synovialt sarkom med en DCR på 77% og en PFS på 5.6 måneder mod 1.0 måned for placebo. For liposarkom var der ingen effekt, hvorimod der for leiomyosarkom var en lille gevinst på PFS på 3.7 måneder for regorafenib mod 1.8 måneder i placebo gruppen(71) [1a]. På baggrund af denne randomiserede undersøgelse vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende Regorafenib til styrke A ud fra Oxford 2009.

Patientværdier og – præferencer

Der forelægger ingen opgørelser over patient præferencer, men patienter vil altid blive inddraget i beslutningen om opstart af kemoterapi, da der er tale om en lindrende/livsforlængende behandling. Der kan forekomme variation i om patienterne ønsker behandling.

Rationale

Rationalet bag udformningen af retningslinjen er ønske om at følge internationale guidelines. Forskellige behandlingsstrategier kan anvendes efter førstelinje behandling, og der er ikke en klar evidens for, i hvilken rækkefølge de enkelte behandlingsregimer skal anvendes. I valget af behandling vil man dog tage hensyn til den specifikke histologiske type og anvende den behandling der ud fra patientens almen tilstand og forventet største effekt vælge en af ovenforstående behandlinger.

Bemærkninger og overvejelser

Sarkomer er en heterogen gruppe af tumorer og repræsenterer en meget heterogen gruppe af patienter. Det er derfor vigtigt at tage hensyn til patientens alder, komorbiditet, almen tilstand, histologiske undertype, tidligere behandling og sygdomsudbredning samt individuelle patientønsker når behandlingsovervejelser diskuteres. Andre onkologiske behandlingsmodaliteter herunder blandt andet stråleterapi samt best supportive care bør naturligvis også indgå i behandlingsovervejelserne.

Ovenforstående anbefalinger bygger på en grundig litteraturgennemgang, klinisk erfaring og international konsensus. Studierne, der indgår i denne retningslinje, er ofte små eller inkluderer mange forskellige histologiske undertyper af sarkomer.

Pallierende behandling af specifikke histologiske subtyper

Angiosarkom

13. Angiosarkom kan behandles med taxaner eksempelvis docetaxel eller ugentlig paclitaxel (B)

14. Gemcitabin enkelstof (C) evt. i kombination med docetaxel (D)

15. Caelyx samt pazopanib kan ligeledes anvendes på indikationen (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Angiosarkom

Der forelægger ingen klar evidens for hvilken behandling der bør vælges som førstelinje.

Caelyx versus doxorubicin (evidenstabel – doxorubicin appendix 3) er blevet undersøgt i et randomiseret studie med 94 patienter. ORR for både doxorubicin og caelyx var lave i dette studie formentlig pga. et stort antal patienter med gastrointestinal stromal tumor (GIST), som udgjorde 33% af alle patienterne. Man fandt, at caelyx og doxorubicin havde samme ORR og PFS, men at caelyx var langt mindre marv- og cardiotoksisk men mere hudtoksisk(72) [2b]. Caelyx ophobes i tumor og hud og har en halveringstid på op til 50 timer. Et lille case-baseret studie med 6 patienter med angiosarkom har vist effekt af caelyx(73) [1c]. Caelyx har vist sig effektiv ved den vaskulære tumor Kaposi sarkom, hvorfor caelyx ligeledes tænkes anvendt ved angiosarkom (74) [2b]. *På baggrund af mindre studier, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende calyx til styrke B ud fra Oxford 2009 .*

En retrospektiv undersøgelse omfattende 125 patienter med angiosarkom fandt PFS på 4.2 måneder ved behandling med caelyx (11 patienter havde modtaget denne behandling), 4.0 måneder ved paclitaxel (41 patienter), 2.2 måneder ved enkelstof gemcitabin (11 patienter) og 1.6 måneder ved ifosfamid (12 patienter) (75) [2b]. En retrospektiv opgørelse har vist at enkeltstof gemcitabin har effekt ved angiosarkom med ORR på 68% og median OS på 17 måneder. 3 af disse patienter blev behandlet med kombination gemcitabin plus taxan, 2 havde partielt respons og en havde stabil sygdom(76) [c].

Angiosarkomer er følsomme for taxaner, som derfor kan anvendes som førstelinje behandling..

Paclitaxel (evidenstabel - kemoterapi) som enkeltstof har i single-arm studier vist en ORR på 7 til 53% med størst ORR for angiosarkom(77) [c]. Generelt er disse studier dog små. Behandling af angiosarkom med paclitaxel er vist at give en PFS på 6.6 måneder og en OS 19.5 måneder(78) [2b].

Et større randomiseret studie har undersøgt doxorubicin versus paclitaxel til behandling af angiosarkom. ORR for doxorubicin var 29% og for paclitaxel 53%, PFS for doxorubicin var 3 måneder mod 5.8 måneder for paclitaxel. OS var 10.3 måneder for paclitaxel mod 5.5 måneder for doxorubicin(79) [2b].

Paclitaxel er forsøgt kombineret med bevacizumab ved angiosarkom i et randomiseret fase 2 studie.

Kombinationsbehandlingen havde samme PFS som paclitaxel alene 6.6 måneder(78) [2b]. *På baggrund af mindre studier, vurderes styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende taxaner til styrke B ud fra Oxford 2009.*

Pazopanib anvendt ved vaskulære sarkomer har vist ORR på 23 %, DCR på 54 %, PFS på 3 måneder og OS på ca. 10 måneder(80) [c].

Patientværdier og – præferencer

Der forelægger ingen opgørelser over patient præferencer, men patienter vil altid blive inddraget i beslutningen om opstart af kemoterapi, da der er tale om en lindrende/livsforlængende behandling. Der kan forekomme variation i om patienterne ønsker behandling.

Rationale

Rationalet bag udformningen af retningslinjen er et ønske om at følge internationale guidelines. Anbefalingen bygger på få og små studier og der er ikke en klar rækkefølge af de anbefalede behandlings regimer.

Bemærkninger og overvejelser

Angiosarkom er en sjælden subtype af bløddelssarkom. Anbefalingerne i denne retningslinje bygger på små studier og retrospektive opgørelser.

4. Referencer

- (1) Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 Jul;11(7):1276-1285.
- (2) Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* 2014 Jun 15;120(12):1763-1774.
- (3) Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Keller J, Safwat A, Baerentzen S, Pedersen AB. Population-based Aarhus Sarcoma Registry: validity, completeness of registration, and incidence of bone and soft tissue sarcomas in western Denmark. *Clin Epidemiol* 2013 Mar 6;5:45-56.
- (4) Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013 Feb;49(3):684-695.
- (5) Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, Jorgensen PH, Hansen BH, Baerentzen S, et al. Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall. *Acta Orthop* 2014 Jun;85(3):323-332.
- (6) Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):415-423.
- (7) Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care. *Oncologist* 2005 Nov-Dec;10(10):833-841.
- (8) Bramwell VH, Anderson D, Charette ML, Sarcoma Disease Site Group. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003293. doi(3):CD003293.
- (9) Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):415-423.
- (10) Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 Jul;11(7):1269-1275.
- (11) Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995 Jul;13(7):1537-1545.

- (12) Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Crowther D, Verweij J, Buesa J, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer* 1998 Dec;78(12):1634-1639.
- (13) Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007 Jul 20;25(21):3144-3150.
- (14) Demetri GD, Le Cesne A, Chawla SP, Brodowicz T, Maki RG, Bach BA, et al. First-line treatment of metastatic or locally advanced unresectable soft tissue sarcomas with conatumumab in combination with doxorubicin or doxorubicin alone: a phase I/II open-label and double-blind study. *Eur J Cancer* 2012 Mar;48(4):547-563.
- (15) Gelderblom H, Blay JY, Seddon BM, Leahy M, Ray-Coquard I, Sleijfer S, et al. Brostallicin versus doxorubicin as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group randomised phase II and pharmacogenetic study. *Eur J Cancer* 2014 Jan;50(2):388-396.
- (16) Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, Sankhala K, Vasylyev L, Fedenko A, et al. First-Line Aldoxorubicin vs Doxorubicin in Metastatic or Locally Advanced Unresectable Soft-Tissue Sarcoma: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015 Dec;1(9):1272-1280.
- (17) Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016 Jul 30;388(10043):488-497.
- (18) Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 Oct;18(10):1397-1410.
- (19) Tap WD, Papai Z, Van Tine BA, Attia S, Ganjoo KN, Jones RL, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARC021): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 Aug;18(8):1089-1103.
- (20) Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 2000 May;18(10):2081-2086.
- (21) Bui-Nguyen B, Butrynski JE, Penel N, Blay JY, Isambert N, Milhem M, et al. A phase IIb multicentre study comparing the efficacy of trabectedin to doxorubicin in patients with advanced or metastatic untreated soft tissue sarcoma: the TRUSTS trial. *Eur J Cancer* 2015 Jul;51(10):1312-1320.
- (22) Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, Patel SR, Hohenberger P, Santoro A, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2014 Apr;50(6):1137-1147.

- (23) Martin-Broto J, Pousa AL, de Las Penas R, Garcia Del Muro X, Gutierrez A, Martinez-Trufero J, et al. Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study. *J Clin Oncol* 2016 Jul 1;34(19):2294-2302.
- (24) Pautier P, Floquet A, Chevreau C, Penel N, Guillemet C, Delcambre C, et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015 Apr;16(4):457-464.
- (25) Frustaci S, Foladore S, Buonadonna A, De Paoli A, Crivellari D, Carbone A, et al. Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1993 Sep;4(8):669-672.
- (26) Chevallier B, Leyvraz S, Olivier JP, Fargeot P, Facchini T, Vo Van ML. Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *Cancer Invest* 1993;11(2):135-139.
- (27) Saeter G, Alvegard TA, Monge OR, Strander H, Turesson I, Klepp R, et al. Ifosfamide and continuous infusion etoposide in advanced adult soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Phase II Study. *Eur J Cancer* 1997 Sep;33(10):1551-1558.
- (28) Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1438-1443.
- (29) Palumbo R, Neumaier C, Cosso M, Bertero G, Raffo P, Spadini N, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 1999 Jan;35(1):66-72.
- (30) Serrone L, Zeuli M, Papaldo P, Nardoni C, Pacetti U, Cognetti F. Ifosfamide and epirubicin combination in untreated sarcomas: two treatment schedules. *Onkologie* 2001 Oct;24(5):465-468.
- (31) Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995 Jul;13(7):1600-1608.
- (32) Tursz T. High-dose ifosfamide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1996 Jun;23(3 Suppl 7):34-39.
- (33) Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, Gatti C, Raffo P, Villani G, et al. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997 Nov;8(11):1159-1162.
- (34) Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, le Cesne A, Keizer HJ, Blay JY, et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000 Jan;36(1):61-67.
- (35) Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M, Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008 Jun;34(4):339-347.

- (36) Lee SH, Chang MH, Baek KK, Han B, Lim T, Lee J, et al. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Oncology* 2011;80(3-4):257-261.
- (37) Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004 Mar 1;22(5):890-899.
- (38) Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, Manola J, Ryan DP, Harmon D, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naive patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005 Aug 20;23(24):5484-5492.
- (39) Roylance R, Seddon B, McTiernan A, Sykes K, Daniels S, Whelan J. Experience of the use of trabectedin (ET-743, Yondelis) in 21 patients with pre-treated advanced sarcoma from a single centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Oct;19(8):572-576.
- (40) Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009 Sep 1;27(25):4188-4196.
- (41) Paz-Ares L, Lopez-Pousa A, Poveda A, Balana C, Ciruelos E, Bellmunt J, et al. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs* 2012 Apr;30(2):729-740.
- (42) Samuels BL, Chawla S, Patel S, von Mehren M, Hamm J, Kaiser PE, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013 Jun;24(6):1703-1709.
- (43) Buonadonna A, Benson C, Casanova J, Kasper B, Lopez Pousa A, Mazzeo F, et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 2017 Nov;28(10):1157-1165.
- (44) Blay JY, Casali P, Nieto A, Tanovic A, Le Cesne A. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. *Future Oncol* 2014 Jan;10(1):59-68.
- (45) Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005 Jan 20;23(3):576-584.
- (46) Takahashi M, Takahashi S, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, et al. Efficacy of Trabectedin in Patients with Advanced Translocation-Related Sarcomas: Pooled Analysis of Two Phase II Studies. *Oncologist* 2017 Aug;22(8):979-988.
- (47) Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012 Jan;124(1):48-52.

(48) Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015 Apr;16(4):406-416.

(49) Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016 Mar 10;34(8):786-793.

(50) Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, Ganjoo K, Jones RL, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2017 Sep;146(3):531-537.

(51) Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007 Jul;8(7):595-602.

(52) Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 2001 Aug 1;19(15):3483-3489.

(53) Okuno S, Edmonson J, Mahoney M, Buckner JC, Frytak S, Galanis E. Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas. *Cancer* 2002 Jun 15;94(12):3225-3229.

(54) Svancarova L, Blay JY, Judson IR, van Hoesel QG, van Oosterom AT, le Cesne A, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002 Mar;38(4):556-559.

(55) Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM, Mills GM, Borden EC, Karen A. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2006 Feb;29(1):59-61.

(56) Bauer S, Seeber S, Schutte J. Gemcitabine in the treatment of soft tissue sarcomas. *Onkologie* 2004 Apr;27(2):180-186.

(57) Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007 Jul 1;25(19):2755-2763.

(58) Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, Leyvraz S, Cherix S, Piperno-Neumann S, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006 Aug 1;119(3):706-711.

(59) Losa R, Fra J, Lopez-Pousa A, Sierra M, Goitia A, Una E, et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 Feb;59(2):251-259.

- (60) Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, Martin J, Martinez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011 Jun 20;29(18):2528-2533.
- (61) Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, Desai J, Salesi JM, Harmon DC, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer* 2007 May 1;109(9):1863-1869.
- (62) Bramwell VH, Santoro A, Rouesse J, Mouridsen H, Steward W, Van Oosterom A, et al. Review of the clinical trials activity of the Soft Tissue and Bone Sarcoma Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Semin Surg Oncol* 1988;4(1):45-52.
- (63) Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, Verweij J, Wagener T, Steward W, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1991 Apr;2(4):307-309.
- (64) Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schoffski P, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3126-3132.
- (65) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 May 19;379(9829):1879-1886.
- (66) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 May 19;379(9829):1879-1886.
- (67) Samuels BL, Chawla SP, Somaiah N, Staddon AP, Skubitz KM, Milhem MM, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer* 2017 Dec 1;123(23):4640-4647.
- (68) Schoffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016 Apr 16;387(10028):1629-1637.
- (69) Demetri GD, Schoffski P, Grignani G, Blay JY, Maki RG, Van Tine BA, et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *J Clin Oncol* 2017 Oct 20;35(30):3433-3439.
- (70) Schoffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, Bui NB, Bauer S, Hartmann JT, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011 Oct;12(11):1045-1052.

- (71) Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay JY, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Dec;17(12):1732-1742.
- (72) Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001 May;37(7):870-877.
- (73) Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 2005 Jul 15;104(2):361-366.
- (74) Udhain A, Skubitz KM, Northfelt DW. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Nanomedicine* 2007;2(3):345-352.
- (75) Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 2005 May-Jun;11(3):241-247.
- (76) Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, Bochicchio AM, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012 Feb;23(2):501-508.
- (77) Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008 Nov 10;26(32):5269-5274.
- (78) Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, Bompas E, Cassier PA, Mir O, et al. Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015 Sep 1;33(25):2797-2802.
- (79) Italiano A, Cioffi A, Penel N, Levra MG, Delcambre C, Kalbacher E, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012 Jul 1;118(13):3330-3336.
- (80) Kollar A, Jones RL, Stacchiotti S, Gelderblom H, Guida M, Grignani G, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 2017 Jan;56(1):88-92.
- (81) Steward WP, Verweij J, Somers R, Blackledge G, Clavel M, Van Oosterom AT, et al. Doxorubicin plus ifosfamide with rhGM-CSF in the treatment of advanced adult soft-tissue sarcomas: preliminary results of a phase II study from the EORTC Soft-Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117 Suppl 4:S193-7.
- (82) Wiklund TA, Blomqvist CP, Virolainen M, Elomaa I. Ifosfamide, vincristine, doxorubicin and dacarbazine in adult patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30(2):100-104.
- (83) Schutte J, Mouridsen HT, Steward W, Santoro A, van Oosterom AT, Somers R, et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31 Suppl 2:S204-9.

- (84) Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996 Aug;62(2):226-229.
- (85) Jager E, Klein O, Wachter B, Bernhard H, Dippold W, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Combination of 5-fluorouracil, adriamycin, ifosfamide and cisplatin in metastatic adult soft tissue sarcoma: results of a phase II study. *Oncology* 1996 Jan-Feb;53(1):58-63.
- (86) Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Kempf RA, Weiss RB, Clamon GH, et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1998 Apr 1;82(7):1288-1295.
- (87) Sandler A, Fox S, Meyers T, Rougraff B. Paclitaxel (Taxol) plus doxorubicin plus filgrastim in advanced sarcoma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 1998 Jun;21(3):241-245.
- (88) De Pas T, De Braud F, Orlando L, Nole F, Munzone E, Zampino MG, et al. High-dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas: is it feasible? *Ann Oncol* 1998 Aug;9(8):917-919.
- (89) Buesa JM, Fra J, Anton A, Lopez-Pousa A, Martin J, Garcia del Muro J, et al. Activity of doxorubicin after high-dose ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcoma: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 1998 Jul;9(7):783-785.
- (90) Palumbo R, Palmeri S, Gatti C, Villani G, Cesca A, Toma S. Combination chemotherapy using vincristine, adriamycin, cyclophosphamide (VAC) alternating with ifosfamide and etoposide (IE) for advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Oncol Rep* 1998 Jan-Feb;5(1):69-72.
- (91) Le Cesne A, Judson I, Crowther D, Rodenhuis S, Keizer HJ, Van Hoesel Q, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2000 Jul;18(14):2676-2684.
- (92) Comandone A, Bretti S, Bertetto O, Oliva C, Bergnolo P, Bumma C. Low dose adriamycin and ifosfamide in the treatment of advanced adult soft tissue sarcomas. *Anticancer Res* 2000 May-Jun;20(3B):2077-2080.
- (93) Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, Miller DS, Cohn DE, Rotmensch J. Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002 Jun;85(3):507-510.
- (94) van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, Favalli G, Mendiola C, Zanaboni F, et al. Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). *Eur J Cancer* 2003 Mar;39(4):481-487.

- (95) Kalofonos HP, Bafaloukos D, Kourelis TG, Karamouzis MV, Megas P, Iconomou G, et al. Adriamycin and cis-platinum as first-line treatment in unresectable locally advanced or metastatic adult soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2004 Jun;27(3):307-311.
- (96) Maurel J, Fra J, Lopez-Pousa A, Garcia del Muro X, Balana C, Casado A, et al. Sequential dose-dense doxorubicin and ifosfamide for advanced soft tissue sarcomas: a Phase II trial by the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer* 2004 Apr 1;100(7):1498-1506.
- (97) Kawai A, Umeda T, Wada T, Ihara K, Isu K, Abe S, et al. Alternating sequential chemotherapy with high-dose ifosfamide and doxorubicin/cyclophosphamide for adult non-small round cell soft tissue sarcomas. *J Orthop Sci* 2005 May;10(3):258-263.
- (98) Leyvraz S, Zweifel M, Jundt G, Lissoni A, Cerny T, Sessa C, et al. Long-term results of a multicenter SAKK trial on high-dose ifosfamide and doxorubicin in advanced or metastatic gynecologic sarcomas. *Ann Oncol* 2006 Apr;17(4):646-651.
- (99) Leyvraz S, Herrmann R, Guillou L, Honegger HP, Christinat A, Fey MF, et al. Treatment of advanced soft-tissue sarcomas using a combined strategy of high-dose ifosfamide, high-dose doxorubicin and salvage therapies. *Br J Cancer* 2006 Nov 20;95(10):1342-1347.
- (100) Fayette J, Penel N, Chevreau C, Blay JY, Cupissol D, Thyss A, et al. Phase III trial of standard versus dose-intensified doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine (MAID) in the first-line treatment of metastatic and locally advanced soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 2009 Oct;27(5):482-489.
- (101) Maurel J, Lopez-Pousa A, de Las Penas R, Fra J, Martin J, Cruz J, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *J Clin Oncol* 2009 Apr 10;27(11):1893-1898.
- (102) De Pas T, Rosati G, Spitaleri G, Boni C, Tucci A, Frustaci S, et al. Optimizing clinical care in patients with advanced soft tissue sarcoma: a phase II study of a new schedule of high-dose continuous infusion ifosfamide and doxorubicin combination. *Chemotherapy* 2011;57(3):217-224.
- (103) Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016 Jul 30;388(10043):488-497.
- (104) Toma S, Tucci A, Villani G, Carteni G, Spadini N, Palumbo R. Liposomal doxorubicin (Caelyx) in advanced pretreated soft tissue sarcomas: a phase II study of the Italian Sarcoma Group (ISG). *Anticancer Res* 2000 Jan-Feb;20(1B):485-491.
- (105) Bafaloukos D, Papadimitriou C, Linardou H, Aravantinos G, Papakostas P, Skarlos D, et al. Combination of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Br J Cancer* 2004 Nov 1;91(9):1639-1644.
- (106) Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P, Gynecologic Oncology Group. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005 Mar;96(3):749-752.

- (107) Blackledge G, Steward WP, Verweij J, Mouridsen H, Bramwell V, Schutte J, et al. Experience with ifosfamide in the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Semin Oncol* 1992 Feb;19(1 Suppl 1):14-18.
- (108) Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, Blackledge G, Somers R, Verweij J, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31 Suppl 2:S180-4.
- (109) Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, Malfetano JH. A phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent mixed mesodermal tumors of the ovary previously treated with platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1994 Apr;53(1):24-26.
- (110) Yalcin S, Gullu I, Barista I, Tekuzman G, Ozisik Y, Celik I, et al. Treatment of advanced refractory sarcomas with ifosfamide and etoposide combination chemotherapy. *Cancer Invest* 1998;16(5):297-302.
- (111) Papai Z, Bodoky G, Szanto J, Poller I, Rahoty P, Eckhardt S, et al. The efficacy of a combination of etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000 Jul 1;89(1):177-180.
- (112) Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2000 Nov;79(2):147-153.
- (113) Serrone L, Zeuli M, Gamucci T, Nardi M, Cognetti F. A phase II study of dose-intense ifosfamide plus epirubicin with hematopoietic growth factors for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas; a novel sequential schedule. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001 Mar;47(3):206-210.
- (114) van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, Dombrowsky P, Krzemieniecki K, Judson I, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002 Dec;38(18):2397-2406.
- (115) Yalcin B, Pamir A, Buyukcelik A, Utkan G, Akbulut H, Demirkazik A, et al. High-dose ifosfamide with hematopoietic growth factor support in advanced bone and soft tissue sarcomas. *Exp Oncol* 2004 Dec;26(4):320-325.
- (116) Siehl JM, Thiel E, Schmittel A, Hutter G, Deckert PM, Szelenyi H, et al. Ifosfamide/liposomal daunorubicin is a well tolerated and active first-line chemotherapy regimen in advanced soft tissue sarcoma: results of a phase II study. *Cancer* 2005 Aug 1;104(3):611-617.
- (117) Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007 Feb 10;25(5):526-531.
- (118) Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, Fisher C, Khabra K, Messiou C, et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013;2013:868973.

- (119) Okuno S, Ryan LM, Edmonson JH, Priebat DA, Blum RH. Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced sarcomas (E1797): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2003 Apr 15;97(8):1969-1973.
- (120) Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008 Jun;109(3):329-334.
- (121) Lee EM, Rha SY, Lee J, Park KH, Ahn JH. Phase II study of weekly docetaxel and fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue and bone sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 Mar;69(3):635-642.
- (122) Schmitt T, Kosely F, Wuchter P, Schmier JW, Ho AD, Egerer G. Gemcitabine and docetaxel for metastatic soft tissue sarcoma - a single center experience. *Onkologie* 2013;36(7-8):415-420.
- (123) Luo Z, Zhang X, Peng W, Wu X, Wang H, Yu H, et al. A Phase II Study of Gemcitabine, Vincristine, and Cisplatin As Second-Line Treatment for Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Medicine (Baltimore)* 2015 Oct;94(43):e1777.
- (124) Jelic S, Vuletic L, Milanovic N, Tomasevic Z, Kovcin V. High-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Tumori* 1990 Oct 31;76(5):467-471.
- (125) Lopez M, Carpano S, Di Lauro L, Vici P, Conti EM. Epirubicin and DTIC (EDIC) for advanced soft-tissue sarcomas. *Oncology* 1991;48(3):230-233.
- (126) Jelic S, Kovcin V, Milanovic N, Babovic N, Kreacic M, Ristic Z, et al. Randomised study of high-dose epirubicin versus high-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1997 Feb;33(2):220-225.
- (127) Jelic S, Babovic N, Kreacic M, Matkovic S, Milanovic N, Gavrilovic D, et al. Epirubicin 150 mg/m²-cisplatin versus epirubicin 180 mg/m²-cisplatin for advanced soft tissue sarcoma. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19(4):129-138.
- (128) van Hoesel QG, Verweij J, Catimel G, Clavel M, Kerbrat P, van Oosterom AT, et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1994 Jul;5(6):539-542.
- (129) Kostler WJ, Brodowicz T, Attems Y, Hejna M, Tomek S, Amann G, et al. Docetaxel as rescue medication in anthracycline- and ifosfamide-resistant locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2001 Sep;12(9):1281-1288.
- (130) Balcerzak SP, Benedetti J, Weiss GR, Natale RB. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1995 Dec 1;76(11):2248-2252.
- (131) Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK, Sugarman A, Pfister D, Ilson D, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998;16(7):442-446.

- (132) Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999 Sep;74(3):346-349.
- (133) Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001 Nov;83(2):268-270.
- (134) Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA, Gynecologic Oncology Group Study. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003 Apr;89(1):48-51.
- (135) Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010 Jun 1;28(16):2727-2731.
- (136) Goldstein D, Chevart B, Trump DL, Shiraki M, Comis RL, Tormey DC, et al. Phase II trial of carboplatin in soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1990 Oct;13(5):420-423.
- (137) Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991 Nov;9(11):1962-1966.
- (138) Keohan ML, Grever MR, Balcerzak SP, Antman K. A phase II Southwest Oncology Group study of cisplatin and continuous infusion vinblastine in the treatment of advanced soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 1997;15(3):255-256.
- (139) Blay JY, Papai Z, Tolcher AW, Italiano A, Cupissol D, Lopez-Pousa A, et al. Ombrabulin plus cisplatin versus placebo plus cisplatin in patients with advanced soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 May;16(5):531-540.
- (140) Licht JD, Mazanet R, Loehrer PJ, Gonin R, Antman KH. Phase IV trial of daily oral etoposide in the treatment of advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34(1):79-80.
- (141) Currie JL, Blessing JA, McGehee R, Soper JT, Berman M. Phase II trial of hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide (VP-16) in mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996 Apr;61(1):94-96.
- (142) Thigpen T, Blessing JA, Yordan E, Valea F, Vaccarello L. Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996 Oct;63(1):120-122.
- (143) Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998 Aug;70(2):267-271.
- (144) Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schoffski P, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3126-3132.

- (145) Benson C, Ray-Coquard I, Sleijfer S, Litiere S, Blay JY, Le Cesne A, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072. *Gynecol Oncol* 2016 Jul;142(1):89-94.
- (146) Subbiah V, Meyer C, Zinner R, Meric-Bernstam F, Zahurak ML, O'Connor A, et al. Phase Ib/II Study of the Safety and Efficacy of Combination Therapy with Multikinase VEGF Inhibitor Pazopanib and MEK Inhibitor Trametinib In Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Clin Cancer Res* 2017 Aug 1;23(15):4027-4034.
- (147) Kawai A, Araki N, Naito Y, Ozaki T, Sugiura H, Yazawa Y, et al. Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2017 Feb 1;47(2):137-144.
- (148) Bramwell VH, Eisenhauer EA, Blackstein M, Boos G, Knowling M, Jolivet J, et al. Phase II study of topotecan (NSC 609 699) in patients with recurrent or metastatic soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 1995 Oct;6(8):847-849.
- (149) Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, Mannel R, Van Le L. Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2000 Aug;23(4):355-357.
- (150) Budd GT, Rankin C, Hutchins LF, Wong L, Petruska PJ, Antman K, et al. Phase II trial of topotecan by continuous infusion in patients with advanced soft tissue sarcomas, a SWOG study. *Southwest Oncology Group. Invest New Drugs* 2002 Feb;20(1):129-132.
- (151) Miller DS, Blessing JA, Schilder J, Munkarah A, Lee YC. Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005 Aug;98(2):217-221.
- (152) Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3133-3140.
- (153) von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, Demetri GD, Bramwell V, Ryan CW, et al. Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 2012 Feb 1;118(3):770-776.
- (154) Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, Le Cesne A, Robin YM, Chevreau C, et al. Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist* 2012;17(2):260-266.
- (155) Santoro A, Comandone A, Basso U, Soto Parra H, De Sanctis R, Stroppa E, et al. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013 Apr;24(4):1093-1098.
- (156) D'Adamo DR, Dickson MA, Keohan ML, Carvajal RD, Hensley ML, Hirst CM, et al. A Phase II Trial of Sorafenib and Dacarbazine for Leiomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Oncologist* 2018 Aug 20.

(157) Chawla SP, Staddon AP, Baker LH, Schuetze SM, Tolcher AW, D'Amato GZ, et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012 Jan 1;30(1):78-84.

(158) Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Staddon AP, Milhem MM, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013 Jul 1;31(19):2485-2492.

(159) Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, Buesa JM, Martinez-Trufero J, Casado A, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005 Oct 15;104(8):1706-1712.

(160) Leahy M, Ray-Coquard I, Verweij J, Le Cesne A, Duffaud F, Hogendoorn PC, et al. Brostallicin, an agent with potential activity in metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2007 Jan;43(2):308-315.

(161) Hartmann JT, Mayer F, Schleicher J, Horger M, Huober J, Meisinger I, et al. Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: a noncomparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001). *Cancer* 2007 Aug 15;110(4):861-866.

(162) Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG, Choy E, Rosen L, Pappo A, et al. Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. *Cancer* 2012 Dec 1;118(23):5894-5902.

(163) Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, von Mehren M, Jovanovic BD, Brockstein BE, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013 Jan;24(1):257-263.

(164) Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Antonescu CR, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013 Jun 1;31(16):2024-2028.

(165) George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014 Mar 1;120(5):738-743.

(166) Gupta S, Gouw L, Wright J, Chawla S, Pitt D, Wade M, et al. Phase II study of amrubicin (SM-5887), a synthetic 9-aminoanthracycline, as first line treatment in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma: durable response in myxoid liposarcoma with TLS-CHOP translocation. *Invest New Drugs* 2016 Apr;34(2):243-252.

(167) Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Chi P, et al. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016 Jul 1;2(7):937-940.

- (168) Schoffski P, Wozniak A, Stacchiotti S, Rutkowski P, Blay JY, Lindner LH, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'. *Ann Oncol* 2017 Dec 1;28(12):3000-3008.
- (169) Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 Nov;18(11):1493-1501.
- (170) Taylor SA, Metch B, Balcerzak SP, Hanson KH. Phase II trial of echinomycin in advanced soft tissue sarcomas. A Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1990 Nov;8(4):381-383.
- (171) Earhart RH, Amato DJ, Chang AY, Borden EC, Shiraki M, Dowd ME, et al. Phase II trial of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine versus aclacinomycin-A in advanced sarcomas and mesotheliomas. *Invest New Drugs* 1990 Feb;8(1):113-119.
- (172) Muss HB, Bundy BN, Adcock L, Beecham J. Mitoxantrone in the treatment of advanced uterine sarcoma. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1990 Feb;13(1):32-34.
- (173) Casper ES, Baselga J, Smart TB, Magill GB, Markman M, Ranhosky A. A phase II trial of PALA + dipyridamole in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(1):51-54.
- (174) Kerbrat P, Somers R, Verweij J, Crowther D, Tursz T, Santoro A, et al. Phase II study of fotemustine in advanced soft tissue sarcomas. A trial of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1992;29A(1):143-144.
- (175) Somers R, Santoro A, Verweij J, Lucas P, Rouesse J, Kok T, et al. Phase II study of mitozolomide in advanced soft tissue sarcoma of adults: the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):855-857.
- (176) Schiesel JD, Carabasi M, Magill G, Casper E, Cheng E, Marks L, et al. Oral piritrexim--a phase II study in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 1992 Jul;10(2):97-98.
- (177) Kraut EH, Benedetti J, Balcerzak SP, Doroshow JH. Phase II trial of merbarone in soft tissue sarcoma. A Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1992 Nov;10(4):347-349.
- (178) Casper ES, Christman KL, Schwartz GK, Johnson B, Brennan MF, Bertino JR. Edatrexate in patients with soft tissue sarcoma. Activity in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1993 Aug 1;72(3):766-770.
- (179) Zalupski MM, Benedetti J, Balcerzak SP, Hutchins LF, Belt RJ, Hantel A, et al. Phase II trial of piroxantrone for advanced or metastatic soft tissue sarcomas. A Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1993 Nov;11(4):337-341.
- (180) Borden EC, Kim K, Ryan L, Blum RH, Shiraki M, Tormey DC, et al. Phase II trials of interferons-alpha and -beta in advanced sarcomas. *J Interferon Res* 1992 Dec;12(6):455-458.
- (181) Verweij J, Judson I, Steward W, Coleman R, Woll P, van Pottelsberghe C, et al. Phase II study of liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP/PE) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):842-843.

- (182) Knowling M, Bramwell V, Eisenhauer E, Boos G, Bodurtha A, Quirt I. Phase II trial of 10-EDAM in advanced soft tissue sarcoma. A study of the Canadian Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994 Oct;5(8):766-768.
- (183) Asbury R, Blessing JA, Smith DM, Carson LF. Aminothiadiaazole in the treatment of advanced leiomyosarcoma of the uterine corpus. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1995 Oct;18(5):397-399.
- (184) Cure H, Krakowski I, Adenis A, Tubiana N, Kerbrat P, Roche H, et al. Results of a phase II trial with second-line cystemustine at 60 mg/m² in advanced soft tissue sarcoma: a trial of the EORTC Early Clinical Studies Group. *Eur J Cancer* 1998 Feb;34(3):422-423.
- (185) Woll PJ, Judson I, Lee SM, Rodenhuis S, Nielsen OS, Buesa JM, et al. Temozolomide in adult patients with advanced soft tissue sarcoma: a phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1999 Mar;35(3):410-412.
- (186) Blay JY, Judson I, Rodenhuis S, Hermans C, Smith M, van Glabbeke M, et al. Phase II study of raltitrexed ('Tomudex') for patients with advanced soft tissue sarcomas refractory to doxorubicin-containing regimens. *Anticancer Drugs* 1999 Nov;10(10):873-877.
- (187) Smith HO, Blessing JA, Vaccarello L. Trimetrexate in the treatment of recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2002 Jan;84(1):140-144.
- (188) Kuenen BC, Tabernero J, Baselga J, Cavalli F, Pfanner E, Conte PF, et al. Efficacy and toxicity of the angiogenesis inhibitor SU5416 as a single agent in patients with advanced renal cell carcinoma, melanoma, and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2003 May;9(5):1648-1655.
- (189) Patel SR, Beach J, Papadopoulos N, Burgess MA, Trent J, Jenkins J, et al. Results of a 2-arm Phase II study of 9-nitrocamptothecin in patients with advanced soft-tissue sarcomas. *Cancer* 2003 Jun 1;97(11):2848-2852.
- (190) Okuno S, Maples WJ, Mahoney MR, Fitch T, Stewart J, Fracasso PM, et al. Evaluation of epothilone B analog in advanced soft tissue sarcoma: a phase II study of the phase II consortium. *J Clin Oncol* 2005 May 1;23(13):3069-3073.
- (191) Bailey HH, Mahoney MR, Ettinger DS, Maples WJ, Fracasso PM, Traynor AM, et al. Phase II study of daily oral perifosine in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006 Nov 15;107(10):2462-2467.
- (192) Patel S, Keohan ML, Saif MW, Rushing D, Baez L, Feit K, et al. Phase II study of intravenous TZT-1027 in patients with advanced or metastatic soft-tissue sarcomas with prior exposure to anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2006 Dec 15;107(12):2881-2887.
- (193) Reichardt P, Nielsen OS, Bauer S, Hartmann JT, Schoffski P, Christensen TB, et al. Exatecan in pretreated adult patients with advanced soft tissue sarcoma: results of a phase II--study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2007 Apr;43(6):1017-1022.

- (194) Ray-Coquard I, Le Cesne A, Whelan JS, Schoffski P, Bui BN, Verweij J, et al. A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1 expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin-containing regimens. *Oncologist* 2008 Apr;13(4):467-473.
- (195) Baker LH, Rowinsky EK, Mendelson D, Humerickhouse RA, Knight RA, Qian J, et al. Randomized, phase II study of the thrombospondin-1-mimetic angiogenesis inhibitor ABT-510 in patients with advanced soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2008 Dec 1;26(34):5583-5588.
- (196) Okuno S, Bailey H, Mahoney MR, Adkins D, Maples W, Fitch T, et al. A phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in patients with soft tissue sarcomas: a study of the Mayo phase 2 consortium (P2C). *Cancer* 2011 Aug 1;117(15):3468-3475.
- (197) Schuetze SM, Zhao L, Chugh R, Thomas DG, Lucas DR, Metko G, et al. Results of a phase II study of sirolimus and cyclophosphamide in patients with advanced sarcoma. *Eur J Cancer* 2012 Jun;48(9):1347-1353.
- (198) Ha HT, Griffith KA, Zalupski MM, Schuetze SM, Thomas DG, Lucas DR, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with metastatic or locally advanced soft tissue or bone sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2013 Feb;36(1):77-82.
- (199) Cassier PA, Lefranc A, Amela EY, Chevreau C, Bui BN, Lecesne A, et al. A phase II trial of panobinostat in patients with advanced pretreated soft tissue sarcoma. A study from the French Sarcoma Group. *Br J Cancer* 2013 Aug 20;109(4):909-914.
- (200) Eroglu Z, Tawbi HA, Hu J, Guan M, Frankel PH, Ruel NH, et al. A randomised phase II trial of selumetinib vs selumetinib plus temsirolimus for soft-tissue sarcomas. *Br J Cancer* 2015 May 12;112(10):1644-1651.
- (201) Toulmonde M, Le Cesne A, Piperno-Neumann S, Penel N, Chevreau C, Duffaud F, et al. Aplidin in patients with advanced dedifferentiated liposarcomas: a French Sarcoma Group Single-Arm Phase II study. *Ann Oncol* 2015 Jul;26(7):1465-1470.
- (202) Schmitt T, Mayer-Steinacker R, Mayer F, Grunwald V, Schutte J, Hartmann JT, et al. Vorinostat in refractory soft tissue sarcomas - Results of a multi-centre phase II trial of the German Soft Tissue Sarcoma and Bone Tumour Working Group (AIO). *Eur J Cancer* 2016 Sep;64:74-82.
- (203) Dickson MA, Mahoney MR, Tap WD, D'Angelo SP, Keohan ML, Van Tine BA, et al. Phase II study of MLN8237 (Alisertib) in advanced/metastatic sarcoma. *Ann Oncol* 2016 Oct;27(10):1855-1860.
- (204) Chugh R, Wathen JK, Maki RG, Benjamin RS, Patel SR, Meyers PA, et al. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3148-3153.
- (205) Schuetze SM, Wathen JK, Lucas DR, Choy E, Samuels BL, Staddon AP, et al. SARC009: Phase 2 study of dasatinib in patients with previously treated, high-grade, advanced sarcoma. *Cancer* 2016 Mar 15;122(6):868-874.
- (206) Pang A, Carhini M, Maki RG. Contemporary Therapy for Advanced Soft-Tissue Sarcomas in Adults: A Review. *JAMA Oncol* 2016 Jul 1;2(7):941-947.

(207) Le Cesne A, Reichardt P. Optimizing the use of trabectedin for advanced soft tissue sarcoma in daily clinical practice. *Future Oncol* 2015;11(11 Suppl):3-14.

(208) Radaelli S, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014 Jun;14(6):689-704.

(209) Jain A, Sajeevan KV, Babu KG, Lakshmaiah KC. Chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Indian J Cancer* 2009 Oct-Dec;46(4):274-287.

(210) Kopp HG, Patel S, Brucher B, Hartmann JT. Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(4):207-217.

(211) Tascilar M, Loos WJ, Seynaeve C, Verweij J, Sleijfer S. The pharmacologic basis of ifosfamide use in adult patients with advanced soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2007 Nov;12(11):1351-1360.

5. Metode

Litteratursøgning

Foreliggende litteratur er tilvejebragt på basis af grundig litteraturgennemgang (se søgeprotokol – bilag 1). Der er primært taget udgangspunkt i originallitteratur, hvorudfra der er fortaget en grov selektion med frasortering af ikke relevante publikationer (se bilag 2). Retningslinjerne er herefter udarbejdet og efterfølgende justeret/suppleret med informationer fra internationale guidelines (se søgeprotokol – bilag 1). Reviwartikler er anvendt i begrænset omfang for at sikre, at relevant litteratur er inkluderet (se flowchart - bilag 2).

Metaanalyser er anvendt i det omfang de har været tilgængelige og relevante. Hvor der ikke har været evidens bygger anbefalingerne på ekspertkonsensus.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget af Ninna Aggerholm Pedersen. Det er primært originallitteratur med specifikt fokus på kliniske forsøg, der danner grundlaget for denne retningslinje. De inkluderede studier er alle vurderet ud fra Oxford 2009. Der er udarbejdet evidenstabeller der opsummerer evidensgrundlaget for alle anbefalinger. Se bilag 3-11.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af Ninna Aggerholm Pedersen og Philip Blach Rossen. Anbefalingerne forelægges og diskuteres ved årsmøde i DSG primo januar 2019.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter eller andre ikke-DSG medlemmer involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er sendt til høring blandt DSG's medlemmer forud for DSG's årsmøde primo januar 2019. Retningslinjen for pallierende medicinsk behandling af patienter med bløddelssarkom vil blive forelagt og diskuteret ved DSG's årsmøde og forventes efterfølgende godkendt af DSG's medlemmer og bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De i retningslinjen direkte anførte behandlingsanbefalinger vil ikke medføre betydelige merudgifter, da de i væsentligt omfang allerede er implementerede på de 2 nationale sarkomcentre.

Nationalt samt internationalt samarbejde med fokus på at forbedre behandlingsmuligheder for sarkompatienter aktuelt samt fremadrettet er væsentligt. Fokus på og styrkelse af internationalt klinisk samt forskningsmæssigt samarbejde er essentielt og bør prioriteres højt. Løbende udvikling og forbedring af eksisterende behandlingstilbud til sarkompatienter er væsentlig. Anbefalingen omkring deltagelse i kliniske forsøg kan medføre merudgifter. Deltagelse i kliniske forsøg, nationalt og internationalt, medfører merudgifter til GCP-monitorering, KFE støtte, juridisk bistand, medarbejderfrikøb mhp varetagelse af protokolansvar mm.

Behov for yderligere forskning

Der er i høj grad behov for yderligere forskning inden for behandling herunder pallierende behandling af sarkompatienter. Prognosen for disse patienter er dårlig, og evidensen for mange af de behandlinger der tilbydes, bygger på små ikke-randomiserede studier. Sarkomer er, som tidligere anført, en sjælden og heterogen sygdom, med de forsknings- og behandlingsmæssige implikationer det medfører. Der er derfor behov for yderligere forskning indenfor området samt udvikling af nye behandlingsstrategier og optimere brugen af allerede eksisterende behandling. Dette kræver en høj grad af nationalt og internationalt samarbejde også vedrørende kliniske forsøg – et samarbejde der bør fremmes såvel internationalt som ved de 2 nationale sarkomcentre.

Forfattere

Ninna Aggerholm Pedersen, klinisk onkologi, 1. reservelæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
Philip Blach Rossen, klinisk onkologi, overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Der er ingen forfattere der har nogen interessekonflikter

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Da sarkomer er en sjælden og meget heterogen sygdomsgruppe omfattende mange forskellige histologiske subgrupper, vil behandlingen ofte bygge på en individualiseret behandlingsstrategi. Det er således ikke meningsfyldt at udvælge og monitorere på specifikke standarder og indikatorer i forbindelse med den palliative behandling af sarkom patienter.

Plan for audit og feedback

Retningslinjen skal med passende intervaller opdateres ud fra nationale og internationale peer review publicerede data.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Titel (på retningslinje)	<i>Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelsarskom</i>
DMCG	<i>DSG</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>22/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	<i>Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom</i>
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): 1990 – 2008 Sprog: Engelsk, dansk, svensk Publikationstyper: Guidelines, reviews, originale artikler

Emneord	Populationen¹	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Sarkom, bløddelssarkom, kræft i bløddele, kræft i bindevæv</i>	<i>Kemoterapi, targeteret behandling</i>	<i>Fase 1, 2 og 3 forsøg, kliniske forsøg</i>	<i>Effekt af behandlingen, overlevelsen, tid til progression.</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Sarcoma, soft tissue sarcoma,</i>	<i>Chemotherapy, targeted treatment,</i>	<i>Clinical trials, phase I, II or III studies</i>	<i>Effect, overall survival, time to progression</i>

Søgning efter guidelines

¹ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'. Der er ikke søgt på outcome.

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-in.net/library/international-guidelines-library	(19/11/2018)	NAP (16 hits 4 udvalgt – 2 findes ved andre links)
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq.csg.cg.mpg.ph.sg.sc	(19/11/2018)	NAP (1 guideline)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	(19/11/2018)	NAP (ingen)
Helsedirektoratet (Norge) https://helsedirektoratet.no/retningslinjer	(19/11/2018)	NAP (1 guideline)
Socialstyrelsen (Sverige) http://socialstyrelsen.se/	(19/11/2018)	NAP (1 guideline)
Australian Clinical Practice Guidelines https://clinicalguidelines.gov.au/	(19/11/2018)	NAP (1 guideline)
European Society for Medical Oncology http://www.esmo.org/Guidelines	(19/11/2018)	NAP (1 guideline)
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx	(19/11/2018)	NAP (1 guideline)

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(13/11/2018)	NAP
The Cochrane Library	(19/11/2018)	NAP

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

Medline	(28/10/2018)	NAP
---------	--------------	-----

Søgestrategier

Guidelines søgning. Søgningen på de forskellige guidelines blev foretaget den 19.11.2018. Følgende søgeord anvendt: Sarkom; Sarcoma; kemoterapi, cytoterapi, Chemotherapy.

Medline: søgestreng anvendt til at finde review artikler. Søgning foretaget 13.11.2018.

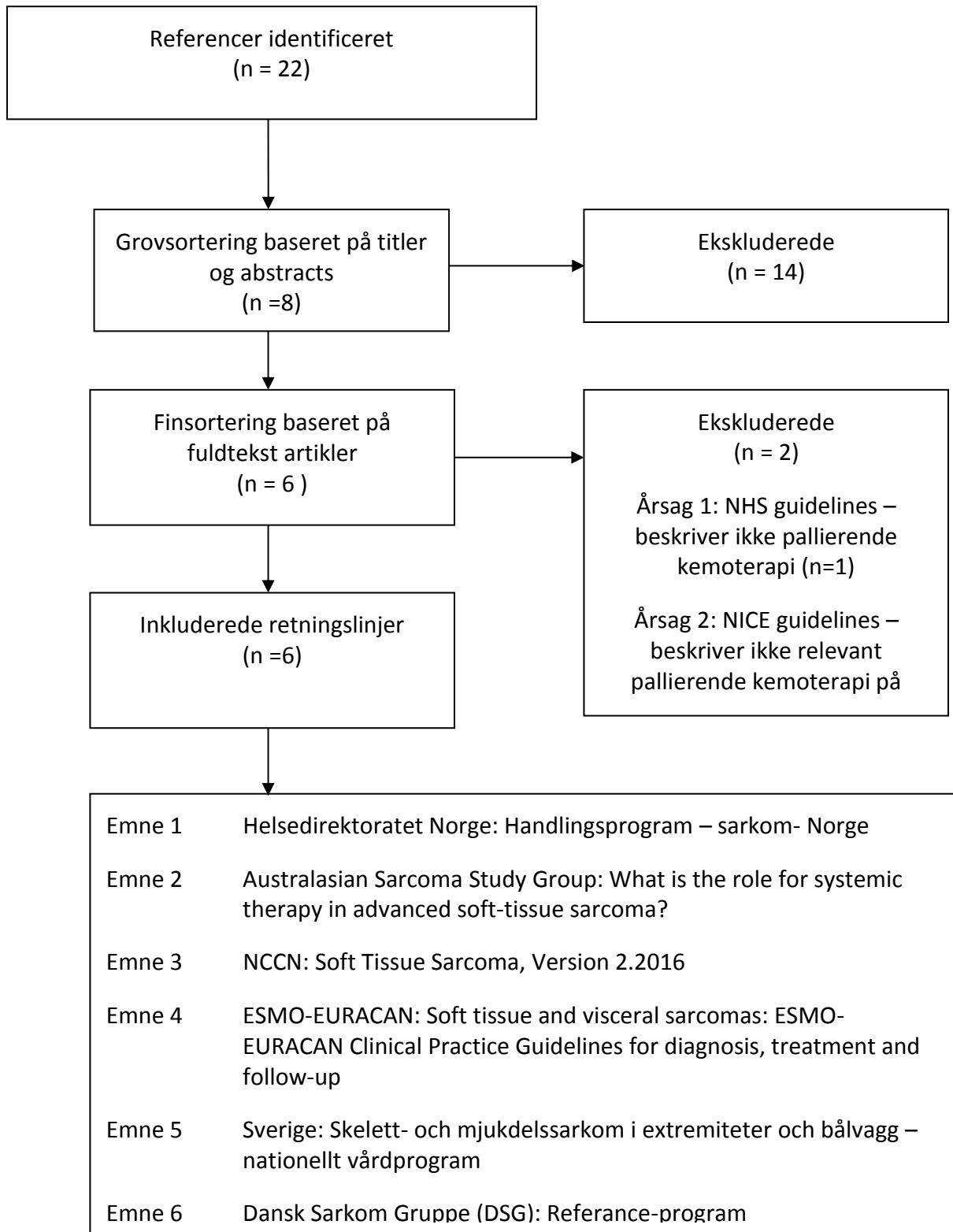
"Sarcoma"[Mesh] AND (advanced[All Fields] AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND Review[ptyp] AND (Review[ptyp] AND ("1990/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "adult"[MeSH Terms]) NOT Kaposi's[All Fields]

Medline: søgestreng anvendt til at finde original litteratur. Søgningen foretaget 28.10.2018.

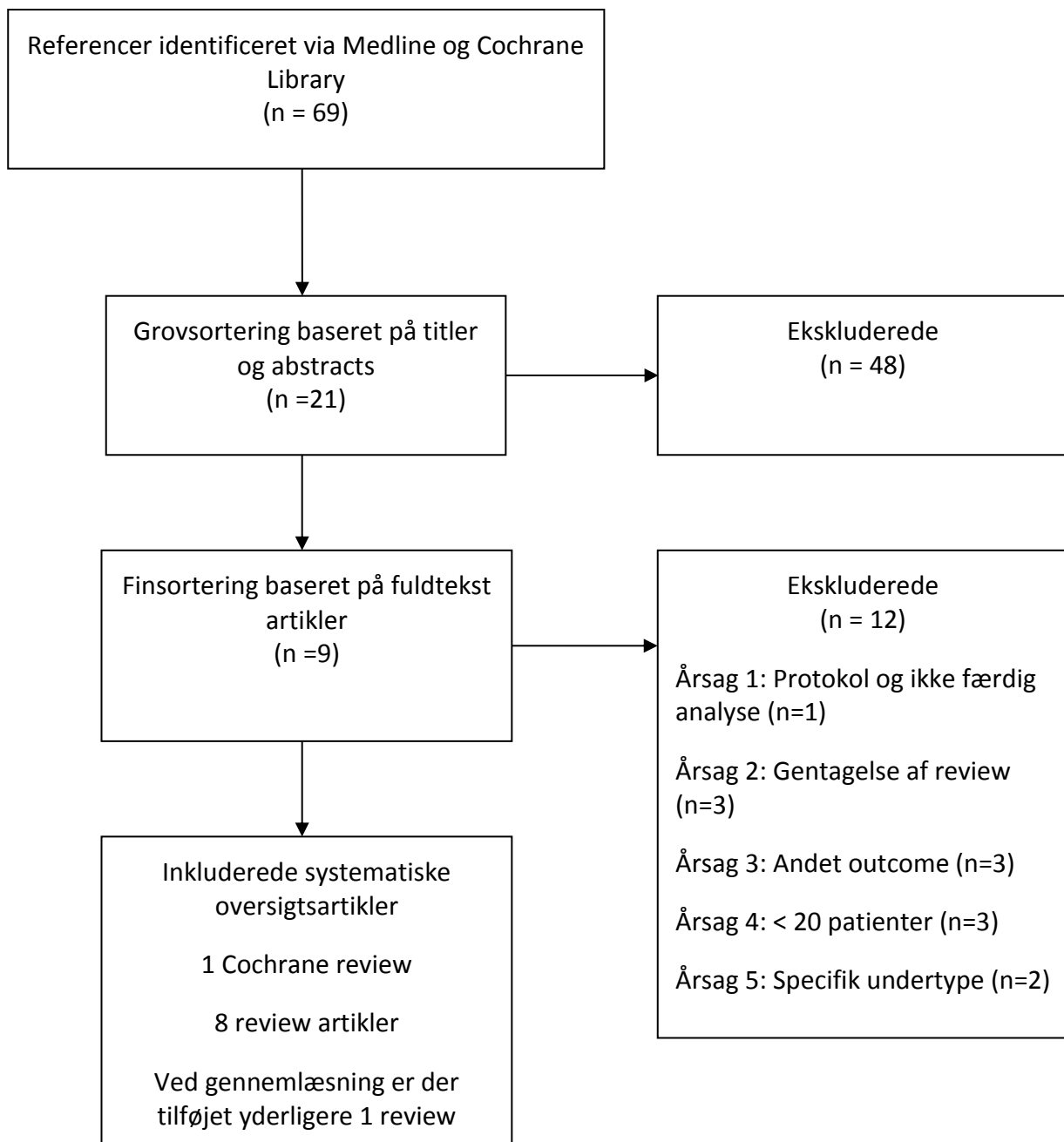
"Sarcoma"[Mesh] AND (advanced[All Fields] AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

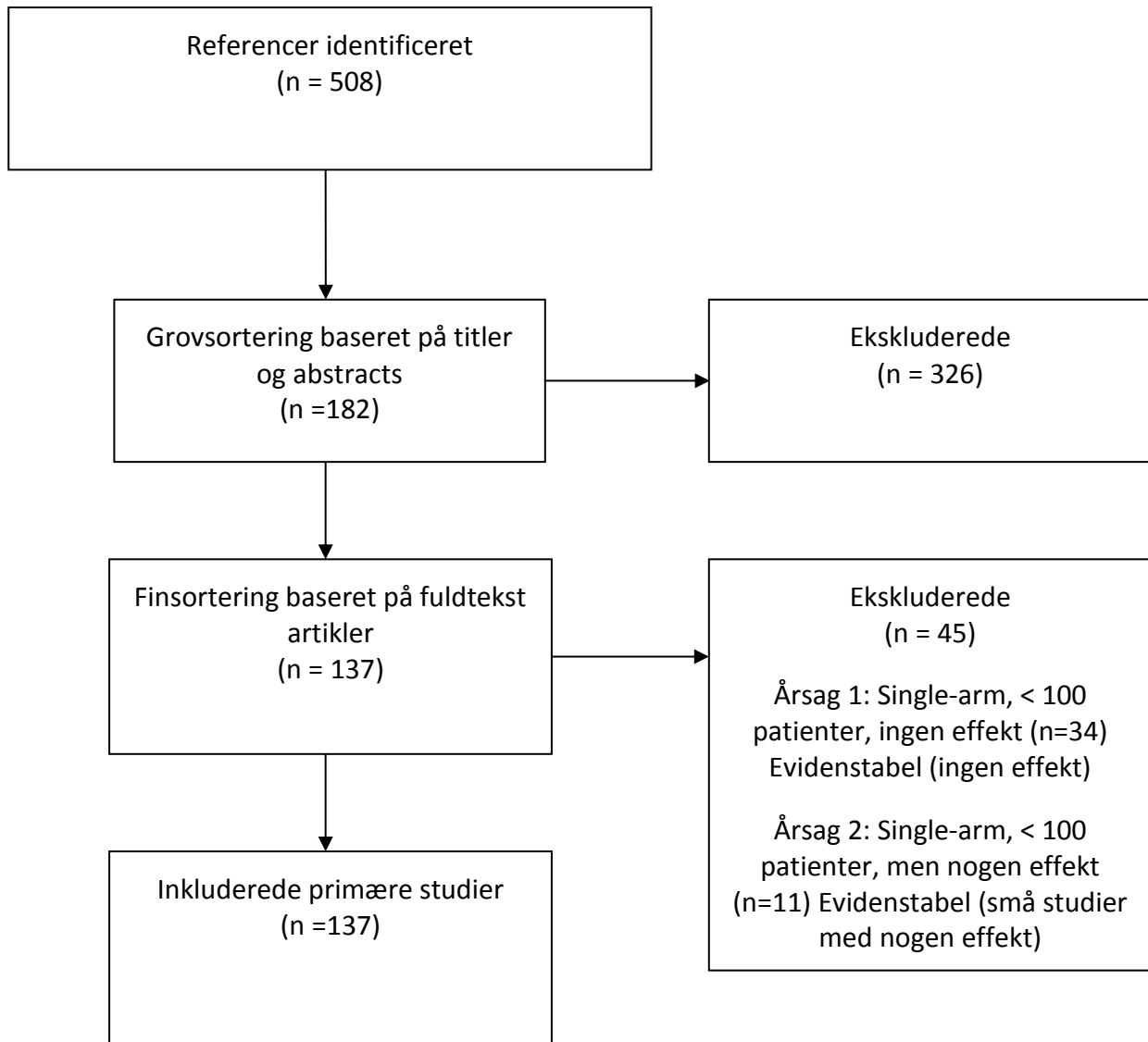
Cochrane Library Reviews. Søgningen foretaget den 19.11.2018. Søgeord "Sarcoma and chemotherapy"

Bilag 2 – Flowchart over selekteret litteratur

Flowchart – Guidelines

Flowchart – Systematiske oversigtsartikler



Flowchart – Primære studier

Bilag 3 – Evidenstabel (Doxorubicin)

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: <i>pallierende kemoterapi til behandlingen af patienter med bløddelssarkom - Doxorubicin</i>							
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient- population	Resultater (outcome)	Kommentarer
455: Steward WP et al.(81)	1991	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + ifosamid		STS (52)	ORR 43%	
444: Wiklund TA et al.(82)	1992	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + ifosamid, + Vincristin + Dacarbazine		STS (37)	ORR 46% PFS 5 m OS 9.6 m	
428: Edmonson JH et al.(10)	1993	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin	Doxorubicin+ Ifosamid eller Doxorubicin + Cisplatin Mitocycin	STS (279)	ORR dox 20%, ORR ifos+dox 34%	Ingen overlevelses gevinst, men mere myelosuppression ved kombinationsbehandlinger
427: Antman K et al(1).	1993	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin + Dacarbazine (ad)	Doxorubicin + Ifosamid + Dacarbazine (adi)	STS (340)	ORRad 17% ORRadi 32% PFSad 4 m PFSadi 6 m OSad 13 m OSadi 12 m	
431: Schütte J et al.(83)	1993	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + Ifosamid		STS (203)	ORR 35% PFS 6.7 m OS 13.5 m	
404: Santoro A et al.(11)	1995	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin (a)	CYADIC (cy) eller Doxorubicin + Ifosamid (ai)	STS (663)	ORR 24% ORRa 21.3 ORRcy 26.8% ORRai 25.2%	Ingen forskel i OS mellem behandlinger OSa 52 uger OScy 51 uger OSai 55 uger
386: Sutton G et al.(84)	1996	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + Ifosamid		Uterin leiomyosarkom	ORR 30.3% OS 9.6 m	

						(25)		
394: Jäger E et al.(85)	1996	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + Ifosfamid + Cisplatin + 5FU		STS (56)	ORR 30.3% PFS 4.5 m OS 11.8 m	
361: Antman K et a.l(86)	1998	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + Ifosfamid + Dacarbazine Mesna(MAID)		Rhabdomyosarkom (25)	ORR 62% PFS 10 m OS 15 m	
358: Sandler A et al.(87)	1998	Singelarm, fase 2	3	Doxorubicin + Paclitaxel		STS (29)	ORR 22.2% PFS 4.5 m OS 10.2 m	Konklusionen som dox enkeltstof
346: De Pas T et al.(88)	1998	Singelarm, fase 2	3	Doxorubicin + Ifosfamid		STS (23)	ORR 50% PFS 9 m	Meget toksisk
352: Buesa JM et al.(89)	1998	Singelarm, fase 2	3	Ifosfamide efterfulgt af Doxorubicin		STS (27)	ORR 31% PFS 4.9 m OS14.7 m	2 linjebehandling
362: Palumbo R et al.(90)	1998	Singelarm, fase 2	3	Vincristine + Doxorubicin + Cyclophosphamide Alernaerende med Ifosfamid + etoposid		STS (20)	ORR 45% OS10 m	2 CR, 7 PR
344: Nielsen OS et al.(12)	1999	Randomisere, fase 3	1b	Doxorubicin	Epirubicin	STS (334)	PFSdox 3.7 m PFSEpi 3.3 m OSdox 10.5 m OSEpi 10.9 m	1 linjebehandling 2 dødsfald i epi gruppen (cardiotox) Ingen forskel i PFS og OS
321: Le Cesne A et al.(91)	2000	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin + Ifosfamid	Doxorubicin (højdose) Ifosfamid	STS (314)	PFSlav 4.7 m PFShøj 7.2 m OSlav 13.1 m OShøj 12.8 m	Ingen forskel i OS Mere toksisk ved højdosis dox
324: Verweij J et al.(20)	2000	Randomisering, fase 2	2b	Doxorubicin	Docetaxel	STS (86)	ORR dox 30% ORR docetaxel 0%	Lukket før tid pga. ingen respondere til docetaxel – første linjebehandling
318: Comandone A et al.(92)	2000	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + Ifosfamid		STS (42)	ORR 28% OS 7.6 m	
282: Edmonson JH et al.(93)	2002	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin + Mitocycin + Cisplatin		Uterin leiomyosarkom (41)	ORR 23 % OS 6.3 m	
269: van Rijswijk RE	2003	Singelarm, fase 2	2b	Doxorubicin +		Uterin	ORR 56%	Meget toksisk

<i>et al.(94)</i>				<i>Ifosfamid + Cisplatin</i>		<i>carnisarkom (48)</i>	<i>OS 26 m</i>	
<i>259: Kalofonos HP et al.(95)</i>	2004	<i>Singelarm, fase 2</i>	3	<i>Doxorubicin + Cisplatin</i>		<i>STS (30)</i>	<i>ORR 16.7 % PFS 6 m OS 11.5 m</i>	
<i>261: Maurel J et al.(96)</i>	2004	<i>Singenarm, fase 2</i>	2b	<i>Sekventiel Ifosfamid efterfulgt af doxorubicin</i>		<i>STS (60)</i>	<i>ORR 38% PFS 6 m</i>	
<i>234: Kawai A et al.(97)</i>	2005	<i>Singelarm, fase 2</i>	2b	<i>Alternerende Ifosfamide og doxorubicin eller cyclofosfamid</i>		<i>Non-small round celle STS (42)</i>	<i>ORR 47.2%</i>	<i>Ingen PFS eller OS data</i>
<i>219: Leyvraz S et al.(98)</i>	2006	<i>Singelarm, fase 2</i>	2b	<i>Doxorubicin + Ifosfamid (højdosis)</i>		<i>Uterin sarkom (37)</i>	<i>ORR 49% PFS 27.7 m OS 30.5 m</i>	
<i>206: Leyvraz S et al.(99)</i>	2006	<i>Singelarm, fase 2</i>	2b	<i>Doxorubicin (højdosis) + Ifosfamid(højdosis)</i>		<i>STS (46)</i>	<i>ORR 48% PFS 16.2 m OS 19 m</i>	<i>Mange bivirkninger</i>
<i>193: Lorigan P et al.(13)</i>	2007	<i>Randomiseret, fase 3</i>	1b	<i>Doxorubicin</i>	<i>Ifosfamid</i>	<i>STS (326)</i>	<i>ORRdox 11.8% ORRifos 8.4%</i>	<i>Lukkede tidligere ingen gevinst af ifos I forhold til dox. Ifos havde mere tox</i>
<i>182: Fayette J et al.(100)</i>	2009	<i>Randomiseret, fase 3</i>	2b	<i>MAID</i>	<i>MAID højdosis</i>	<i>STS (162)</i>	<i>ORRmaid 35% ORRmaidhøj 38%</i>	
<i>179: Maurel J et al.(101)</i>	2009	<i>Randomiseret, fase 2</i>	2b	<i>Doxorubicin</i>	<i>Sekventiel Doxorubicin Ifosfamid</i>	<i>STS (132)</i>		<i>Lukket tidligere ingen effekt</i>
<i>147: De Pas T et al.(102)</i>	2011	<i>Singelarm, fase 2</i>	2b	<i>Doxorubicin + Ifosfamid (kontinuert)</i>		<i>STS (34)</i>	<i>PFS 7.1</i>	<i>Høj toksitet</i>
<i>Italiano A et al.(79)</i>	2012	<i>Randomiseret, fase 2</i>	2b	<i>Doxorubicin</i>	<i>Paclitaxel (ugentlig)</i>	<i>Angiosarkom (117)</i>	<i>ORRdox 29% ORRpac 53% PFSdox 3 m PFSpac 5.8 m OSdox 5.5 m OSpac 10.3</i>	
<i>130: Demetri GD et al.(14)</i>	2012	<i>Randomiseret, fase 1 og 2</i>	2b	<i>Doxorubicin</i>	<i>Doxorubicin + Conatumumab</i>	<i>STS (128)</i>	<i>PFSdox 6.4m PFSstest 5.6 m</i>	<i>Ingen forskel</i>
<i>82: Gelderblom H et al.(15)</i>	2013	<i>Randomiseret, fase 2</i>	2b	<i>Doxorubicin</i>	<i>Brostallicin</i>	<i>STS(118)</i>	<i>PFSdox 6.1 m PFSbro 1.6 OSdox 13.2 m</i>	<i>1 linjebehandling ingen forskel i OS</i>

							OSbro12.7 m	
73: Judson I et al.(6)	2014	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin	Doxorubicin + Ifosfamid	STS (555)	PFSdox 4.6 m PFStest 7.4 m OSdos 12.8 m OStest 14.3	Ingen signifikant forskel i OS. Kombinationsbehandlingen gav mere toksicitet
43: Chawla SP et al.(16)	2015	Randomised, fase 2	2b	Doxorubicin	Aldoxorubicin	STS (126)	DCRdos 68% DCRaldox 77% PFSdox 2.7m PFSaldox 5.6m OSdox 14.3 m OSaldox 15.8 m	ORRdox 5%, ORRaldox 26%
32: Tap WD et al.(103)	2016	Randomiseret, fase 2	2b	Doxorubicin	Doxorubicin + Oleratumab	STS (133)	PFSdox 4.1 m PFStest 6.6 m OSdox 14.7 m OStest 26.5 m	ORRdox 11.9% ORRtest 18.2%
6: Seddon B et al.(18)	2017	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin	Gemcitabin + Docetaxel	STS (257)	ORRdox 20% ORRgem 20% PFSdox 5.4 m PFSgem 5.5 m OSdox 17.8 m OSgem 15.7m	Første Linjebehandling
9: Tap WD et al.(19)	2018	Randomiseret, fase 3	1b	Doxorubicin	Doxorubicin + Evofosfamid	STS (640)	OSdox 19 m OSdoxevo 18.4 m	Ingen effekt
325: Toma S et al.(104)	2000	Singelarm, fase 2	2b	Calyx		STS (25)	ORR 12% DCR 88%	2 linjebehandling
307: Judson I et al.(72)	2001	Randomiseret, fase 2	2b	Doxorubicin	Calyx	STS (94)	ORRdox 9% ORRcalyx 10% PFSdox 2.73 m PFScal 2.16 m OSdox 8.2 m OScal 10.6	Mindre toksisk behandling med calyx.
250: Bafaloukos D et al.(105)	2004	Singelarm, fase 2	2b	Calyx + Paclitaxel		STS (42)	ORR 16% PFS 5.7 OS 13.2 m	
241: Sutton G et al.(106)	2005	Singelarm, fase 2	2b	Liposomalt doxorubicin		Uterin leiomyosarkom (35)	ORR 16.1%	Ingen PFS eller OS data

Bilag 4 – Evidenstabel (Ifosfamid)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom - ifosfamid</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient- population	Resultater (outcome)	Kommentarer
443: Blackledge G et al.(107)	1992	Review		Ifosfamid		STS		Artiklen kunne ikke findes
432: Bramwell VH et al.(108)	1993	Randomiseret, fase 2	1b	Ifosfamid	Cyclophosphamid	STS (171)	ORRcy 7.5% ORRifos 18%	1. linjebehandling
424: Frustaci S et al.(25)	1993	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid + epirubicin		STS (64)	ORR 28% OS 13 m	Bedre i non-viscerale sarkomer
430: Chevallier B et al.(26)	1993	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid + epirubicin		STS (30)	ORR 48% PFS 6.3 m OS 9.3 m	1. linjebehandling
418: Sutton GP et al.(109)	1994	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid + mesna		Mixed mesodermale ovarie tumorer (31)	ORR 17.9%	2. linjebehandling
405: Le Cesne A et al.(31)	1995	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid (højdosis) + tidligere behandlet med ifosfamid (lavdosis)		STS (40)	ORR 22% PFS 8 m OS 12 m	2. linjebehandling, Leiomyosarkom virker resistent.
388: Tursz T et al.(32)	1996	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid (højdosis)		STS (36)	ORR 33%	2. linjebehandling. Ingen leiomyosarkomer havde respons
368: Saeter G et al.(27)	1997	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid + epirubicin		STS (92)	ORR 42%	
367: Palumbo R et al.(33)	1997	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid (højdosis)		STS (38)	ORR 39% OS 19 m	2. linjebehandling. Ingen leiomyosarkomer

								responderede (4 patienter med SD)
360: Reichardt P et al.(28)	1998	Single-arm fase 2	2b	Ifosfamid + epirubicin + filgrastim		STS (46)	ORR 52% OS 24 m	1. linjebehandling, toksicitet relativ høj
356: Yalçin S et al.(110)	1998	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid + etoposide+ mesna		STS (26)	ORR 41.6% PFS 13.3 m	2. linjebehandling
348: Buesa JM et al.(89)	1998	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid		STS (48)	ORR 37.7%	1. linjebehandling, høj toksicitet
341: Palumbo R et al.(29)	1999	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid + epirubicin		STS (39)	ORR 59%	1. linjebehandling
320: Papai Z et al.(111)	2000	Single-arm, fase 2	2b	Etoposid+ ifosfamid+ cisplatin	Ingen	STS (104)	ORR 46% DCR 87%	
326: Nielsen OS et al.(34)	2000	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid (højdosis)		STS (124)	ORR 16% DCR 48% PFS 3.5 m OS 12.8 m	Leiomyosarkomer responderede ikke. 2. linjebehandling ORR 16% DCR 37% Meget toksicitet
311: Sutton G et al.(112)	2000	Randomiseret, fase 3	1b	Ifosfamid	Ifosfamid + cisplatin	Uterint carcinosarkom (224)	ORRifos 47% ORRifoscis 61% PFSifos 4 m PFSifoscis 5 m OSifos 7.6 m OSifoscis 9.4 m	Høj toksicitet, lille gevinst på PFS, men ingen på OS
305: Serrone L et al.(113)	2001	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid + epirubicin		STS (22)	ORR 37% OS 15 m	
298: Serrone L et al.(30)	2001	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid + epirubicin		STS (44)	ORR 35% PFS 8.5 m OS 13.5 m	1. linjebehandling
277: van Oosterom AT et al.(114)	2002	Randomiseret, fase 2	1a	Ifosfamid 1. linjebehandling	Ifosfamid 2. linjebehandling	STS (182)	ORR1day 10 % ORR1L3day 24% ORR2l1day 6% ORR2l3day 8%	1. linjebehandling DCR1day 45%, DCR3day 53% 2. linjebehandling DCR1day 34% DCR3day 58%
247: Yalcin B et al.(115)	2004	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid (højdosis) + GM-CSF		STS (39)	PFS 7 m OS 10 m	
230: Siehl JM et al.(116)	2005	Single-arm, fase 2	2b	Ifosfamid + liposomal daunorubicin		STS (40)	PFS 6 m OS 14 m	

199: Homesley HD et al.(117)	2007	Randomiseret, fase 2	1a	fosfamid	Ifosfamid + paclitaxel	Uterintcarcinosarkom (214)	PFSifos 3.6 m PFSkomb 5.8 m OSfos 8.4 m OSkombi 14.5 m	
2011 Lee SH et al. (36)	2011	Single-arm, fase 2	2c	Ifosfamid (højdos)		STS (30)	ORR26% PFS 2.9 m OS 8.7 m	2. og 3. linjebehandling
Martin-Liberal J et al.(118)	2013	Retrospektivt studie	2c	Ifosfamid		STS (34)	ORR 20 % DCR 48% PFS 4.2 OS 11.2	

Bilag 5 – Evidenstabel (Trabectedin)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom - trabectedin						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
245: Le Cesne A et al.(45)	2004	Single-arm, fase 2	2b	ET-743	Ingen	STS (104)	ORR 8% PFS 3.5 m OS 9.2 m	
262: Yovine A et al.(37)	2004	Single-arm, fase 2	2b	Ecteinascidin-743	Ingen	ST (54)	ORR 4% PFS 1.9 m OS 12.8 m	
227:Carcia-Carbonero et al.(38)	2005	Single-arm, fase 2	2b måske c	Ecteinascidin-743	Ingen	STS (36)	ORR 17% PFS 1.6 m OS 15.8 m	
194: Roylance R et al.(39)	2007	Singelarm, fase 2	2b måske c	Trabectedin	Ingen	STS (21)	ORR 14% PFS 3.9 m OS 9.9 m	
170: Demetri GC et al.(40)	2009	Randomiseret, fase 2	a	Trabectedin	Ingen	Liposarkom og leiomyosarkom (270)	ORR 5.6% PFS 3.3 m OS 13.9 m	Randomisering ved infusion 24 h vs 3 h. 24 h er bedst
137: Monk BJ et al.(47)	2011	Single-arm, fase 2	2b	Trabectedin	Ingen	Uterint leiomyosarkom (20)	ORR 10% PFS 5.8 m OS 26.1 m	
154: Paz-Ares L et al.(41)	2012	Randomiseret, fase 2	2b	Trabectedin	Trabectedin + dexametason	STS (40)	ORR 3% PFS 2.1 OS 10.2 m	Samme overlevelse og PFS
103: Samuels BL et al.(42)	2013	Single-arm, fase 2	2b	Trabectedin	Ingen	STS (807)	ORR 5.9% OS 11.9 m	
92: Blay JY et al.(44)	2013	Single-arm, fase 2	2b	Trabectedin	Ingen	Liposarkom/leiom yosarkom (129)	ORR 6.4% PFS 4.4 m OS 17.4 m	Som 2. linje eller efterfølgende linjer. Bedst når givet som 2 linje.
77: Blay JY et al.(22)	2014	Randomiseret, fase 3	a	Trabectedin	Doxorubicin	Translokeret sarkom (121)	ORR 27% dox ORR 5,9% TRA	Som 1. linjebehandling. Doxorubicin bedst respons
58: Pautier P et a.(24)	2015	Single-arm, fase 2	2b	Trabectedin + doxorubicin	Ingen	Leiomyosarkom (109)	ORR 59.6% PFS 8.2 m	Som 1. linjebehandling

							OS 20.2 m	
57: Kawai A et al.(48)	2015	Randomiseret, fase 2	2b	Trabectedin	Best supportive care	Translokeret sarkom (76)	PFS 5.6 m	2. linjebehandling
52: Bui-Nguyen B et al.(21)	2015	Randomiseret, fase 2	2b	Trabectedin	Doxorubicin	STS (133)	PFSdox 3.1 m PFStra 5.5 m	1. linjebehandling Lukket pga manglende superioreffekt af trabectedin
44: Demetri GD et al.(49)	2015	Randomiseret, fase 3	a	Trabectedin	Dacarbazin	Liposarkom/leiom yosarkom (518)	PFS 4.2 m OS 12.4 m	
34: Martin-Broto J et al.(23)	2016	Randomiseret, fase 2	2b	Doxorubicin	Doxorubicin + trabectedin	STS (115)	PFSdox 5.5 m PFStest 5.7 m	
10: Hensley ML et al.(50)	2017	Randomiseret fase 3	2a	Trabectedin	Dacarbazin	Leiomyosarkom uterint (232)	PFSdac 1.5 m PFStra 4 m OSdac 12.9 m OStra 13.4 m	Subgruppe analyse. 2. linjebehandling
5: Buonadonna A et al.(43)	2017	Single-arm, fase 4	2b	Trabectedin	Ingen	STS (219)	ORR 26.6% PFS 5.9 m	
13: Takahashi M et al.(46)	2017	Single-arm, fase 2	2b	Trabectedin	Ingen	Translokeret sarkom (66)	PFS 5.9 m OS 17.5 m	Specielt effektiv i myxoid/roundcell liposarkomer PFS 7.4

Bilag 6 – Evidenstabel (Gemcitabin)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom - gemcitabin</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient- population	Resultater (outcome)	Kommentarer
302: Patel SR et al.(52)	2001	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin		STS (56)	ORR 18% PFS 3 m OS 13.9 m	
Hensley ML et al.	2002	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin + docetaxel		Leiomyosarkom (44)	ORR 53% PFS 5.6 m	
280: Okuno S et al.(53)	2002	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin		STS (30)	ORR 3% PFS 2.1 m	
289: Svancarova L et al.(54)	2002	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin		STS (32)	ORR 3.23% PFS 1.5 OS 8.9 m	
273: Okuno S et al.(119)	2003	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin		STS (25)	PFS 13 m OS 15 m	
221: Von Buton G et al.(55)	2006	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin		STS (48)	ORR 7% OS 6 m	
Maki RG et al.(57)	2007	Randomiseret, fase 2	1b	Gemcitabin	Gemcitabin + docetaxel	STS (122)	ORRgem 8% ORRkombi 16% PFSgem3 m PFSkombi 6.2 m OSgem11.5 m OSkombi17.9 m	Mere toksicitet i kombinationsbehandlingen
213: Losa R et al.(59)	2007	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin + dacarbazine		STS (26)	PFS 9.25 m	
220: Bay JO et al.(58)	2007	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin + docetaxel		STS (133)	OS 12.1 m	
196: Dileo P et al.(61)	2007	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin + vinorelbin		STS (49)	PFS 3.4 m	
187: Hensley ML et	2008	Single-arm, fase 2	2b	Gemcitabin +		Uterin	PFS 4.4 m	

<i>al.(120)</i>				<i>docetaxel</i>		<i>leiomyosarkom (42)</i>	<i>OS 16 m</i>	
<i>146: Garcia-Del-Muro X et al.(60)</i>	<i>2011</i>	<i>Randomiseret, fase 2</i>	<i>1b</i>	<i>Dacarbazin</i>	<i>Gemcitabine + dacarbazine</i>	<i>STS (113)</i>	<i>PFS 2 gem PFS 4.2 kombi OS 8.2 gem PFS 16.8 kombi</i>	
<i>138: Lee EM et al.(121)</i>	<i>2011</i>	<i>Single-arm, fase 2</i>	<i>2b</i>	<i>Gemcitabin + docetaxel</i>		<i>STS (30)</i>	<i>PFS 2.5 m</i>	
<i>Stacchiotti et al.(76)</i>	<i>2012</i>	<i>retrospektivt</i>		<i>Gemcitabin +/- taxaner</i>		<i>Angiosarkom (25)</i>	<i>ORR 68% PFS 7 m OS 17 m</i>	
<i>94: Schmitt T et al.(122)</i>	<i>2013</i>	<i>Single-arm, fase 2</i>	<i>2b</i>	<i>Gemcitabin + docetaxel</i>		<i>STS (34)</i>	<i>PFS 8.6 m OS 22.4 m</i>	
<i>42: Luo Z et al. (123)</i>	<i>2015</i>	<i>Single-arm, fase 2</i>	<i>2b</i>	<i>Gemcitabin + vincristin + cisplatin.</i>		<i>STS (26)</i>	<i>ORR 23.1% PFS 4.8 m OS 15 m</i>	

Bilag 7 – Evidenstabel (Kemoterapi andet)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Pallierende kemoterapi til behandling af patienter med bløddelssarkomer – kemoterapi andet</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient- population	Resultater (outcome)	Kommentarer
458: Jelić S et al.(124)	1990	Singelarm	2c	Epirubicin + Cisplatin		STS (35)	ORR 57.1% OS 4 m	1 linjebehandling
454: Lopez M et al.(125)	1991	Singelarm	2b	Epirubicin + Dacarbazine		STS (56)	ORR 48% OS 14 m	Cardiotoksisk
379: Jelić S et al.(126)	1997	Randomiseret	1b	Epirubicin (høj)	Epirubicin (høj) + Cisplatin	STS (106)	ORRepi 29% ORRepicis 54%	Kombinationsbehandlingen mere toksisk
317: Jelić Set al.(127)	2000	Randomiseret	1a	Epirubicin (høj) + Cisplatin	Epirubicin (lav) + Cisplatin	STS (159)	ORRepihøj 53% ORRepilav 30% OShøj 14 m OSlav 11 m	Samme toksisitet
415: Van Hoesel OG et al. (128)	1994	Singelarm – fase 2	2c	Docetaxel	Ingen	STS(29)	ORR 17%	
297: Kostler WJ et al.(129)	2001	Singelarm – fase 2	2c	Docetaxel	Ingen	STS (27)	ORR 15% PFS 2.4 m OS 7.7	
395: Balcerzak SP et al.(130)	1995	Singelarm, fase 2	2b	paclitaxel	Ingen	STS(48)	ORR 12.5%	
349: Casper ES et al.(131)	1998	Singelarm, fase 2	2c	paclitaxel	Ingen	STS (28)	ORR 7% PFS 3.5 m	
334: Sutton G et al.(132)	1999	Singelarm, fase 2	3	paclitaxel	Ingen	uterin leiomyosarkoma (24)	ORR 9.1 % DCR 33.1 %	
299: Curtin JP et al.(133)	2001	Singelarm, fase 2	2b	paclitaxel	Ingen	utrin carcinosarcoma (53)	ORR 18.2%	

271: Gallup DG et al.(134)	2003	Singelarm, fase 2	2b	paclitaxel	Ingen	Uterin leiomyosarkom (53)	ORR 8.4% DCR 31.3 % PFS 1.5 m OS 12.1 m	
185: Penel N et al.(77)	2008	Singelarm, fase 2	2c	Ugentlig paclitaxel	Ingen	Angiosarkom (30)	ORR 18% PFS 4 m OS 8 m	
159: Powell MA et al.(135)	2010	Singelarm, fase 2	2b	paclitaxel + carboplatin	Ingen	uterin carcinosarcoma (45)	ORR 54% PFS 7.6 m OS 14.7 m	
45: Ray-Coquard IL et al.(78)	2015	Randomiseret, fase 2	2b	paclitaxel	Paclitaxel + bevacizumab	Angiosarkom (52)	ORRpax 45.8% ORRpaxb 28% PFSpax 6.6 m PFSpaxb 6.6 m OSpax 19.5m OSpaxb 15.9 m	
459: Goldstein D et al.(136)	1990	Singelarm, fase 2	2b	Carboplatin	Ingen	STS (50)	ORR 16%	
447: Thigpen JT et al.(137)	1992	Singelarm, fase 2	2b	Cisplatin	Ingen	uterin sarkom (96)	ORR 9% DCR 70% OS 7 m	
380: Keohan ML et al.(138)	1997	Singelarm, fase 2	3	Cisplatin + Vinblastine	Ingen	STS (20)	ORR 0%	Ingen effekt
55: Blay JY et al.(139)	2015	Randomiseret, fase 3	1a	Cisplatin	Cisplatin + Ombrabulin	STS (355)	ORRcis 1% ORRtest 4% PFScis 1.41 m PFStest 1.54 m OScis 9.33 m OStest 11.43 m	Ingen effekt
450: Buesa JM et al.(63)	1991	Singelarm, fase 2	2b	Dacarbazine	Ingen	STS (50)	ORR 18%	2 linjebehandling
419: Licht JD et al.(140)	1994	Singelarm, fase 2	3	Etoposid	Ingen	STS (25)	ORR 4%	
391: Currie JL et al.(141)	1996	Singelarm, fase 2	2c	Darcabazine + Etoposide+ Hydroxyurea	Ingen	Uterin sarkom (33)	DCR 15.7%	
385: Thigpen T et	1996	Singelarm, fase 2	3	Etoposid	Ingen	Uterin	PFS 2.1 m	

<i>al.(142)</i>						<i>leiomyosarkom (28)</i>	<i>OS 9.2 m</i>	
<i>350: Rose PG et al.(143)</i>	<i>1998</i>	<i>Singelarm, fase 2</i>	<i>3</i>	<i>Etoposid</i>	<i>Ingen</i>	<i>Uterin leiomyosarkom (26)</i>	<i>ORR 6.8%</i>	

Bilag 8 – Evidenstabel (Targeteret)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom – targeteret behandling						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
176: Sleijfer S et al.(144)	2009	Single-arm, fase 2	2b	Pazopanib	Ingen	STS (142)	ORRleio 44%, ORRsyn 49% ORRother 39%	Adipocystisk STS lukket. PFSleio 3.0 m, PFSsyn 5.4 m, PFSoth 3.0m, OSleio 11.8 m, OSSyn 10.3 m, OSoth 10 m
119: van der Graaf WT et al.(65)	2012	Randomiseret, fase 3	1a	Pazopanib	Placebo	STS (372)	ORRpazo 6% ORRpla 0% PFSpazo 4.6 m PFSpla 1.6 m OSpazo 12.5 m OSpla 10.7 m	DCRpazo 63% DCRpla 38%
37: Benson C et al.(145)	2016	Subgruppe analyse	2b	Pazopanib	Ingen	Uterint sarkom (44)	ORR 11.4% DCR 68.2% PFS 3 m OS 17.5 m	
24: Kollár A et al.(80)	2016	Retrospektivt	3	Pazopanib	Ingen	Vaskulært sarkom (angiosarkom, epithelioidt hemangioendothe- liom og intimal sarkom) (52)	ORR 23.1 % DCR 54.3% PFS 3 m OS 9.9 m	
8: Samuels BL et al.(67)	2017	Single-arm, fase 2	2b	Pazopanib	Ingen	Liposarkom (41)	ORR 2.4% DCR 44% PFS 4.4 m OS 12.6 m	
16: Subbiah V et al.(146)	2018	Single-arm, fase 2	2c	Pazopanib + trametinib (MEK hæmmer)	Ingen	STS (25)	ORR 8% PFS 2.3 m	
140: Schöffski P et al.(70)	2011	Single-arm, fase 2	2b	Eribulin	Ingen	STS (128)	ORRadi 6%, ORRleio 0%,	DCR dedifferentieret liposarkom 47.6 %,

							ORRsyn 5% ORRother 4%	PFS adipocystisk 2.6 m PFS leiomyosarkom 2.9 m PFS synovial sarkom 2.6 m PFS andre 2.1 m
40: Schöffski P et al.(68)	2016	Randomiseret, fase 3	1a	Eribulin	Dacarbazin	Leiomyosarkom/li posarkom (452)	ORReri 4% ORRdac 5% PFSeri 2.6 m PFSda 2.6 m OSeri 13.5 m OSeri 11.5 m	DCReri 56%, DCRdac 53% Effekt ved liposarkom, ved leiomyosarkom var dacarbazin lige så godt
7: Demetri GD et al.(69)	2017	Randomiseret, fase 3	1a	Eribulin	Dacarbazin	Liposarkom (143)	DCReri 64% DCRdac 44.4% PFSeri 2.9 m PFSdac 1.7 m OSeri 15.6 m OSdac 8.4 m	
21: Kawai A et al.(147)	2017	Single-arm, fase 2	2b	Eribulin	Ingen	STS (52)	PFSlipo/leio 5.5 m	
398: Bramwell VH et al.(148)	1995	Single-arm, fase 2	2c	Topotecan (topoisomerase I hæmmer)	Ingen	STS (22)	ORR 10.3%	Ingen effekt
316: Miller DS et al.(149)	2000	Single-arm, fase 2	2b	Topotecan	Ingen	Uterint leiomyosarkom (26)	ORR 11% DCR 19%	Ingen effekt
284: Budd GT et al.(150)	2002	Single-arm, fase 2	3	Topotecan	Ingen	STS (22)	ORR 0% OS 12 m	
229: Miller DS et al.(151)	2005	Single-arm, fase 2	2b	Topotecan	Ingen	Uterint sarkom carcinosarkoma (27)		Ingen effekt
Maki et al.(152)	2009	Single-arm, fase 2	2b	Sorafenib	Ingen	STS (145)	ORR angio 14% PFS 3.2 m OS 14.3 m	Aktiv ved angiosarkom, men begrænset aktivitet ved andre. PFS angio 3.8 m OS, angio 14.9 m Måske lidt effekt i leiomyosarkom
141: von Mehren M et al.(153)	2011	Single-arm, fase 2	2b	Sorafenib	Ingen	Vaskulært sarkom, liposarkom, leiomyosarkom		

						(51)		
127: Ray-Coquard I et al.(154)	2012	Single-arm, fase 2	2b	Sorafenib	Ingen	Angiosarkom (41)		
104: Santoro A et al.(155)	2013	Single-arm, fase 2	2b	Sorafenib	Ingen	STS (101)	ORR 14.5% DCR 47.4% PFS 4.2 m OS 11.9 m	Særlig effektiv ved leiomyosarkom
D-adamo et al.(156)	2018	Single-arm, fase 2	2b	Sorafenib + dacarbazine	Ingen	STS (37)	DCR 46% PFS 3.1 m OS 13.2 m	
134: Chawla SP et al.(157)	2012	Single-arm, fase 2	2a	Ridaforolimus (mTOR inhibitor)	Ingen	STS (212)	DCR 28.8 % PFS 3.8 m OS 10 m	
99: Demetri GD et al.(158)	2013	Randomiseret, fase 3	1a	Placebo	Ridaforolimus (mTOR inhibitor)	STS (711)	DCRrida 40.6% DCRplac 28.6% PFSrida 4.13 m PFSplac 3.4 m	Beskeden effekt med stort studie
25: Mir O et al.(71)	2016	Randomiseret	1a	Placebo	Regorafenib	STS (182)	ORR 11% DCR 67% PFSrego 2.9 m PFSplac 1.0 m	Liposarkom DCR 45 % ORR 0% Liposarkom PFSrego 1.1 m Liposarkom PFSplac 1.7 m Leiomyosarkom DCR 86%, ORR 0% Leiomyosarkom PFSrego 3.7 m Leiomyosarkom PFSplac 1.8 m Synovial DCR 77%, ORR 8% Synovial PFSrego 5.6 m Synovial PFSplac 1.0 m

Bilag 9 – Evidenstabel (Små studier med nogen effekt)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom – små studier med nogen effekt</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
225: Garcia del Muro X et al.(159)	2005	Single-arm, fase 2	2b	Temozolomid (alkylerende)	Ingen	STS (49)	ORR 15.5% PFS 2.2 m OS 8.1 m	5 ud af 11 havde uterintleiomyosarkom
203: Leahy M et al.(160)	2006	Single-arm, fase 2	2b	Brostallicin (alkylerende)	Ingen	STS (43)	ORR 5 % DCR 50% PFS 2.9 m OS 7.7 m	2. linjebehandling
195: Hartmann JT et al.(161)	2007	Single-arm fase 2	2b	Bendamustin hydrochlorid (aklylerende)	Ingen	STS (36)	ORR 3% DCR 34%	6 ud af 15 patienter med leiomyosarkom havde stabil sygdom
118: Wagner AJ et al.(162)	2012	Single-arm, fase 2	2b	Tivantinib (MET inhibitor)	Ingen	ASPS (27)	PFS 5.5 m	
113: Agulnik M et al.(163)	2012	Singelarm, fase 2	2b	Bevacizumab	Ingen	Angiosarkom, epitheloidt hemangioendothelium (32)	ORR 17% DCR 50% PFS 12.4 m	Studier fra kombinationer og fase 3 forsøg kommer senere
100: Dickson MA et al.(164)	2012	Single-arm, fase 2	2b	CDK4 hæmmer	Ingen	Differentieret og dedifferentieret liposarkom(30)	ORR 3% DCR: 15% PFS 4.5 m	
80: George S et al.(165)	2014	Singelarm, fase 2	2b	Letrozol	Ingen	Uterint leiomyosarkom ER og PR pos (27)	PFS 4 m	
39: Gupta S et al.(166)	2016	Singelarm, fase 2	2c	Amrubicin	Ingen	STS (24)	PFS 5.8 m OS 26 m	
35: Dickson MA et al.(167)	2016	Singelarm, fase 2	2b	Palbociclib (CDK4 inhibitor)	Ingen	Differentieret og dedifferentieret liposarkom (30)	PFS 4.4 m	Anden tidsperiode
4: Schöffski P et al.(168)	2017	Singelarm, fase 2	2c	Crizotinib (tyrsin kinase)	Ingen	Clear celle sarkom med MET	ORR 3.8% DCR69.2 %	

				<i>hæmmer)</i>		<i>alterationer (27)</i>	<i>PFS 4.4 m OS 9.2 m</i>	
<i>3: Tawbi HA et al.(169)</i>	<i>2017</i>	<i>Singelarm, fase 1</i>	<i>2b</i>	<i>Pembrolizumab (immunterapi)</i>	<i>Ingen</i>	<i>STS (40)</i>	<i>ORR 18% UPS (4/10) og dedifferentieret liposakom (2/10)</i>	<i>Dvs. 4 ud af 10 UPS patienter responderede</i>

Bilag 10 – Evidenstabel (Ingen effekt)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom – ingen effekt						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
457: Taylor SA et al.(170)	1990	Single-arm, fase 2	2b	Echinomycin (interkalerende peptid)	Ingen	STS (34)	ORR 0%	Ingen effekt
462: Earhart RH et al.(171)	1990	Randomiseret, fase 2	2b	6-diazo5oxoL norleucine (DON) (glutamin antagonist)	Aclacinomycin A (ACM)	STS (98)	ORRdon 0% OSdon 4.8 m OSacm 6.8 m	Ingen effekt
463: Muss HB et al.(172)	1990	Single-arm, fase 2	2c	Mitoxantrone (type II topoisomerase hæmmer)	Ingen	Uterint leiomyosarkoma (29)	PFS 1.4 m OS 4.1 m	
453: Casper ES et al.(173)	1991	Single-arm, fase 2	3	PALA + dipyridamole (phosphodiesterase hæmmer)	Ingen	STS (21)		Ingen effekt
446: Kerbrat P et al.(174)	1992	Single-arm, fase 2	2c	Fotemustine (alkylerende)	Ingen	STS (31)		Ingen effekt
445: Somers R et al.(175)	1992	Single-arm, fase 2	2c	Mitozolomide (alkylerende)	Ingen	STS (29)		Ingen effekt
440: Schiesel JD et al.(176)	1992	Single-arm, fase 2	2c	Piritrexin	Ingen	STS (26)		Ingen effekt
437: Kraut EH et al.(177)	1992	Single-arm, fase 2	2b	Merbarone (topoisomerase II hæmmer)	Ingen	STS (37)		Ingen effekt
425: Casper ES et al.(178)	1993	Single-arm, fase 2	2b	Edatrexate	Ingen	STS (35)	ORR 14%	Sparsom effekt fraset ved MFH
423: Zalupski MM et al.(179)	1993	Single-arm, fase 2	2c	Piroxantrone	Ingen	STS (25)	ORR 9%	Ingen effekt
435: Borden EC et al.(180)	1993	Single-arm, fase 2	2b	Interferon alfa	Ingen	STS (87)	ORR 5%	Ingen effekt

421: Verweij J et al.(181)	1994	Single-arm, fase 1	3	MTP/PE	Ingen	STS (20)		Ingen effekt
414: Knowling M et al.(182)	1994	Single-arm, fase 2	2c	10-EDAM	Ingen	STS (31)		Ingen effekt
401: Asbury R et al.(183)	1995	Single-arm fase 2	3	Aminothiadiazole	Ingen	Uterintleiomyosar kom (21)	ORR 0% DCR 25%	Ingen effekt
355: Curé H et al.(184)	1998	Single-arm, fase 2	2b	Cystemustine	Ingen	STS (32)	ORR 3.6%	Ingen effekt
336: Woll PJ et al.(185)	1999	Single-arm, fase 2	2b	Temozolomide (alkylerende)	Ingen	STS (31)	ORR 3.3% PFS 1.8 m OS 6.3 m	Ingen effekt
328: Blay JY et al.(186)	1999	Single-arm, fase 2	3	Raltitrexed (antimetabolit)	Ingen	STS (23)		Ingen effekt
295: Smith HO et al.(187)	2002	Single-arm, fase 2		Trimetrexate	Ingen	Uterint leiomyosarkom (28)		Ingen effekt
270: Kuenen BC et al.(188)	2003	Single-arm, fase 2	2c	SU5416 (tyrosin kinase hæmmer)	Ingen	STS (31)	PFS 2 m	Ingen effekt
268: Patel SR et al.(189)	2003	Single-arm, fase 2	2b	9-nitrocamptothecin (topoisomerase hæmmer)	Ingen	STS (56)	ORR 8%	Ingen effekt
237: Okuno S et al.(190)	2005	Single-arm, fase 2	3	Epothilone B (hæmmer microtubuli funktion)	Ingen	STS (21)	PFS 4.5 m OS 16.4 m	Ingen effekt
204: Bailey HH et al.(191)	2006	Single-arm, fase 2	3	Perifosine (Akt inhibitor og PI3K inhibitor)	Ingen	STS (23)	DCR 9%	Ingen effekt
202: Patel S et al.(192)	2006	Single-arm, fase 2	2c	TZT-1027	Ingen	STS (29)	PFS 1.5 m OS 5.9 m	Ingen effekt
198: Reichardt P et al.(193)	2007	Single-arm, fase 2	2b	Exatecan (strukturel analog)	Ingen	STS (39)	DCR 60%	Ingen effekt
189: Ray-Coquard I et al.(194)	2008	Single-arm, fase 2	2b	Gefitinib (EGFR hæmmer)	Ingen	HER1 synovialt sarkom (48)		Ingen effekt
184: Baker LH et al.(195)	2009	Single-arm, fase 2	2b	Thrombospindin-1 minetic angiogenesis inhibitor	Ingen	STS (42)	PFS 3.1 m	Ingen effekt
150: Okuno S et	2011	Single-arm fase 2	2b	Temsirolimus	Ingen	STS (41)	PFS 2.1	Ingen effekt

<i>al.(196)</i>				<i>(mTOR hæmmer)</i>				
120: Schuetze SM et al.(197)	2012	Randomiseret, fase 2	1b	Sirolimus (makrolid) + cyclophosphamid)	Ingen	STS (49)	PFS 3.4 OS 9.9	Ingen effekt
131: Ha HT et al.(198)	2013	Single-arm, fase 2	2c	Cetuximab (EGFR hæmmer)	Ingen	STS (21)	PFS 1.7 m OS 7.7 m	Ingen effekt
93: Cassier PA et al.(199)	2013	Single-arm, fase 2	2b	Panobinostat (histrone deacetylase hæmmer)	Ingen	STS (47)		Ingen effekt
53: Eroglu Z et al.(200)	2015	Randomiseret, fase 2	2b	Selumetinib (hæmmer af MAPK/ERK pathway) BRAF mut	Selumetinib + temsirolimus	STS (71)		Ingen effekt
49: Toulmonde M et al.(201)	2015	Single-arm, fase 2	2b	Aplidin	Ingen	Dedifferentieret liposarkom (24)	PFS 1.6 m OS 9.2 m	Ingen effekt
30: Schmitt T et al.(202)	2016	Single-arm, fase 2	2b	Vorinostat (historne deacetylase hæmmer)	Ingen	STS (40)	ORR 0% DCR 9% PFS 3.2 m OS 12.3 m	Ingen effekt 2. linjebehandling eller senere
26: Dickson MA et al.(203)	2016	Single-arm, fase 2	2b	Alisertib (aurora A kinase hæmmer)	Ingen	STS (72)		
Større studier uden effekt, ikke sammenlignet med tidligere anvendte stoffer.								
174: Chugh R et al.(204)	2009	Single-arm, fase 2	2a	Imatinib		STS (185)		Ingen effekt
41: Schuetze SM et al.(205)	2016	Single-arm, fase 2	2a	Dasatinib		STS (200)		Evt. lidt effekt i UPS

Bilag 11 – Evidenstabel (Review)

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Pallierende kemoterapi til patienter med bløddelssarkom - review</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
10: Pang A et al.(206)	2016	Review	1b	Pallierende kemoterapi til STS				Generelt anvendt til at sikre at relevant original litteratur er inkluderet i denne retningslinje
14: Le Cesne A et al.(207)	2015	Review	2b	Trabectedin				Trabectedin kan anvendes ved ældre og flere behandlinger giver ikke mere toksicitet
19: Radaelli S et al.(208)	2014	Review	4c	Pallierende kemoterapi til STS				Generelt, anvendt til at sikre at relevant original litteratur er inkluderet i denne retningslinje
32: Jain A et al.(209)	2009	Review	1b	Pallierende kemoterapi til STS				Generelt, anvendt til at sikre at relevant original litteratur er inkluderet i denne retningslinje
37: Kopp HG et al. (210)	2008	Review	4c	Pallierende kemoterapi til STS				Generelt, anvendt til at sikre at relevant original litteratur er inkluderet i denne retningslinje
38: Tascilar M et al.(211)	2007	Review	1b	Ifosfamid monoterapi				ORR 16%-55% OS 9-18 m
45: Sleijfer S et al.(7)	2005	Review	1b	Doxorubicin	Doxorubicin + andre kemoterapeutika			ORR 16-27% OS 7.7 -12 m Begrænsende pga myelosuppression og cardiomyopati
51: Bauer S et al.(56)	2004	Review	2b	Gemcitabin	Gemcitabin + andre kemoterapeutika			Effektiv ved angiosarkom evt ved LMS non-GI origin
52: Bramwell VH et al.(8)	2003	Review	1a	Doxorubicin				
Verma S et al. (35)	2008	Review	1a	Ifosfamid				
Fury MG et al.(75)	2005	Retrospektiv	2b	Forskellige behandlinger		Angiosarkom (125)		Doxorubicin (12 pt) PFS 3.7 m Caelyx (11 pt) PFS 4.2 m Paclitaxel (41 pt) 4.0 m Gemcitabin (11 pt) 2.2 m

								<i>Vinorelbine (6 pt) 3.1 m</i> <i>Ifosfamid (12 pt) 1.6 m</i>
--	--	--	--	--	--	--	--	---