



Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

5. marts 2019 (DSG)

Administrativ godkendelse

21. december 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 05. marts 2022

INDEKSERING

Dansk sarkomgruppe, knoglesarkomer,
kemoterapi

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje	2
Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. anbefalinger	3
Ewings sarkom	3
Osteosarkom.....	3
High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom	4
Kondrosarkom – systemisk behandling.....	4
Kordomer.....	4
Kæmpecelletumor i knogle	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag.....	7
Ewings sarkom	7
Osteosarkom.....	8
High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom	10
Kondrosarkom – systemisk behandling.....	10
Kordomer.....	11
Kæmpecelletumor i knogle	11
4. Referencer	13
5. Metode.....	18
6. Monitoreringsplan.....	20
7. Bilag	21

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 sidehenvisning 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.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0 (2019)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnummer og opdateringsdato.

1. Anbefalinger

Ewings sarkom

1. Systemisk behandling af nydiagnosticeret Ewings sarkom, både for lokaliseret og metastaserende sygdom bør omfatte:

- Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 6 serier VIDE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 8 serier VAI eller VAC (A)
- Ved lav tumor nekrosegrad (<90%) vurderes omlægning af den konsoliderende kemoterapi til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte hos en snævert defineret gruppe (A)

2. Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatte:

- Cyklofosamid + topotecan (B)
- Højdosis ifosamid (B)
- Irinotecan + temozolamid (B)
- Gemcitabin + docetaxel (B)
- Carboplatin + etoposid (C)
- Patienter bør indgå i protokollert behandling (D)

Osteosarkom

3. Systemisk behandling af patienter primært diagnosticeret med lokaliseret high-grade eller debuterende metastatisk OS bør omfatte:

- 6 serier cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter < 40 år, med vid resektion efter 2. serie (A)
 - 6 serier cisplatin + doxorubicin for patienter > 40 år, med vid resektion efter 2. serie (B)
 - lav nekrosegrad får ingen konsekvens for det postoperative kemoterapiregime, idet en ændring til et andet aktivt regime med tillæg af ifosfamid + etoposid ikke har vist en effekt (A)
 - Der bør vanligvis gives 2 serier kemoterapi inden operation, som dels kan have en symptomlindrende effekt og give vigtig prognostisk information vurderet ud fra nekrosegraden af resektatet (A)
4. For patienter med recidiv både lokalt og ved metastatisk udbredning, hvor resektion ikke er muligt, har behandlingen et pallierende sigte og følgende regimer kan anvendes:
- Ifosfamid + etoposid (B)
 - Gemcitabin + docetaxel (B)
 - Regorafenib (A)
 - Pazopanib (C)

High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom

5. Systemisk behandling af patienter med high-grade spindelcelle/pleomorf sarkom bør følge de for osteosarkom gældende behandlingsregimer (B)

Kondrosarkom – systemisk behandling

6. Patienter med konventionelt kondrosarkom bør henvises til protokollert behandling (D)
7. Patienter med mesenchymalt kondrosarkom bør behandles a.m. ewings sarkom (D)
8. Patienter med dedifferentieret kondrosarkom bør behandles a.m osteosarkom (D))

Kordomer

9. Systemisk behandling til patienter med kordom bør omfatte:
- Imatinib (B)

- Sorafenib (B)

Kæmpecelletumor i knogle

10. Denosumab synes at have udvist klar klinisk effekt og bør anvendes hos:

- Udvalgte patienter med resektabel GCT hvor mindskning af tumor størrelse/udbredning kan medføre mindre mutilerende kirurgi (B)
- Patienter med inoperabel og/eller metastatisk GCT for at opnå symptomlindring og sygdomskontrol (B)

2. Introduktion

Knoglederiverede sarkomer udgør ca. 20 % af sarkomer med en aldersbetinget varierende forekomst af undertyper, aggressivitet og følsomhed for kemoterapi. Radikal kirurgi og i et vidt omfang stråleterapi, er gennemgående behandlingsmodaliteter som sikrer lokalkontrol.

Særligt gældende for Ewings sarkom (ES), high-grade osteosarkom (OS) og high-grade spindelcelle/pleomorfe sarkomer er perioperativ kemoterapi fast integreret i den primære behandling af både lokoregional og avanceret sygdom. Rationalet for kemoterapi i denne sekvens er dels at opnå down-staging af tumor og dels systemisk kontrol, idet alle tre sarkomundertyper må betragtes som værende mikrometastatisk udbredte på diagnosetidspunktet.

For ES og OS har in situ tumorrespons efter præoperativ kemoterapi en afgørende prognostisk betydning (målt på grad af nekrose over eller under 90%), og kan for ES en have terapeutisk konsekvens med vurdering om ændring af det postoperative kemoterapiregime ved ringe nekrosegrad.

Med udgangspunkt i en gennemgang af litteraturen og den vægtede evidens vil der herunder blive gjort rede for grundlaget for de opdaterede nationale retningslinjer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret centraliseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Anbefalingerne gælder for voksne patienter (alder > 18 år) med knoglesarkomer.

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 på de to danske sarkomcentre.

3. Grundlag

Ewings sarkom

- 1. Systemisk behandling af nydiagnosticeret Ewings sarkom, både for lokaliseret og metastaserende sygdom bør omfatte:**
 - **Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 6 serier VIDE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 8 serier VAI eller VAC (A)**
 - **Ved lav tumor nekrosegrad (<90%) vurderes omlægning af den konsoliderende kemoterapi til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte hos en snævert defineret gruppe (A)**
- 2. Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatte:**
 - **Cyklofosamid + topotecan (B)**
 - **Højdosis ifosamid (B)**
 - **Irinotecan + temozolamid (B)**
 - **Gemcitabin + docetaxel (B)**
 - **Carboplatin + etoposid (C)**
 - **Patienter bør indgå i protokollert behandling (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ewings sarkom (ES) er definitorisk highgrade og behandles ens uanset lokalisation (inkl. ekstraskelletal ES). Perioperativ kombinationskemoterapi i tillæg til lokalbehandling har markant bedret prognosen med 5 års overlevelse for både lokaliseret sygdom og metastatisk sygdom på hhv. 60-75% og 30% mod tidligere under 10% for lokalbehandling alene (1,2).

Der er internationalt enighed om kemoterapi er primærbehandling, idet der opnås en markant bedret overlevelse sammenlignet med historiske kontroller (1,2) [2a]. Ligeledes bør doseringsintensiteten være høj (3)[3a+]. Med udgangspunkt i aktive kemoterapeutika gives der en kombination af 5-6 stoffer som er udledt af to store aktive protokoller:

- 1) I Europa anvendes induktions kemoterapi med 6 serier vinkristin + ifosamid + doxorubicin + etoposid (VIDE) efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 8 serier med

vinkristin + actinomycin D + ifosfamid (VAI) eller vinkristin + actinomycin D + cyklofosfamid (VAC) udledt af EURO-EWING99 (4) [2b](5) [1b].

- 2) I Nordamerika anvendes alternerende serier vinkristin + doxorubicin + cyklofosfamid med ifosfamid og etoposid (VDC-IE) (6) [1b].

Imidlertid er der endnu ikke klarhed over hvilken sammensætningen af de perioperative kemoterapiregimer der er bedst, men begge behandlingsregimer bliver aktuelt sammenlignet i EuroEwing2012 (ISRCTN 92192408).

For patienter med **lokaliseret sygdom** og lav tumor nekrosegrad har der hidtil ikke været dokumentation for omlægning af konsoliderende kemoregime og kan ikke anbefales som standard. Derimod synes der nu at være dokumentation for omlægning til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte (7) hos en snævert defineret gruppe. For patienter under 50 år med høj risiko for recidiv opnåede man en signifikant forbedret EFS og OS efter 3 år som så ud til at fortsætte efter 8 år. Patienter med metastatisk sygdom (lungemetastaser) havde ingen gavn af denne behandling [1b].

For patienter med **primær metastatisk** sygdom er behandlingen den samme som ved lokaliseret sygdom, om end responsraten er reduceret og prognosen forværret. Der synes at være en bedre overlevelse blandt patienter med isolerede lungemetastaser i forhold til øvrige lokaliseringer (8) [2b].

For patienter med **behandlingsrefraktær eller recidiverende sygdom** findes der ingen data fra randomiserede undersøgelser, hvorfor den bedst applicerbare standard er baseret på mindre kohorte studier og opgørelser. Der er fundet aktive kombinationskemoterapiregimer bestående af cyclofosfamid + topotecan (9) [2b-] (10) [4], højdosis ifosfamid (11), irinotecan + temozolamid (12) [4] (13) [2b] og gemcitabin + docetaxel (14) [2b-] (15) [4]. Alle disse kombinationer indgår aktuelt i en pågående fase 3 undersøgelse i rEECur studiet (ISRCTN36453794). Desuden er der mulighed for at anvende carboplatin + etoposid (16) [4].

Ewings sarkom er strålefølsom og strålebehandling vil derfor gives som adjuverende behandling ved snævre margener eller som definitiv behandling i tilfælde hvor kirurgisk radikalitet ikke kan opnås. Kan også overvejes ved lav nekrosegrad (17).

Osteosarkom

3. Systemisk behandling af patienter primært diagnosticeret med lokaliseret high-grade eller debuterende metastatisk OS bør omfatte:

- 6 serier cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter < 40 år, med vid resektion efter 2. serie (A)
- 6 serier cisplatin + doxorubicin for patienter > 40 år, med vid resektion efter 2. serie (B)

- lav nekrosegrad får ingen konsekvens for det postoperative kemoterapiregime, idet en ændring til et andet aktivt regime med tillæg af ifosfamid + etoposid ikke har vist en effekt (A)
 - Der bør vanligvis gives 2 serier kemoterapi inden operation, som dels kan have en symptomlindrende effekt og give vigtig prognostisk information vurderet ud fra nekrosegraden af resektatet (A)
4. For patienter med recidiv både lokalt og ved metastatisk udbredning, hvor resektion ikke er muligt, har behandlingen et pallierende sigte og følgende regimer kan anvendes:
- Ifosfamid + etoposid (B)
 - Gemcitabin + docetaxel (B)
 - Regorafenib (A)
 - Pazopanib (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Kurativt intenderet behandling af **lokaliseret high-grade osteosarkomer** består af kemoterapi før og efter operation. Perioperativ kemoterapi er blevet standardbehandling siden man påviste en markant øget 6 års overlevelse fra 11% med lokalbehandling alene til 61% ved tillæg af flerstof kemoterapi (18). Siden har kliniske studier fundet effekt af kombinationsbehandling indeholdende ifosfamid, højdosis methotrexat (mtx), cisplatin og doxorubicin (19)(20). I Europa anvender man et behandlingsregime forkortet til 32 uger med 3 slags kemoterapeutika med uændret overlevelse sammenlignet med historiske data. Regimer er nu konsolideret som standardbehandling og består af cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter under 40 år; (21,22)[1b]. Trods en forbedret OS med tillæg af muramyl tripeptid (mifamurtid) til denne standardbehandling (21), er tolkningen af data endnu uafklaret og kræver yderligere granskning. Forventes afklaret ved næste revision. For ældre patienter ses en kurativ signifikant effekt af samme standardregime, hvor især højdosis mtx ikke tåles nær som godt som hos yngre patienter (23) [2b]. Hos patienter med færre serier kemoterapi (ophør pga. toxicitet) observeredes en ringere overlevelse, hvorfor mtx som udgangspunkt ikke anbefales patienter over 40 år i Danmark. Tumorespons målt som nekrosegrad på resektionspræparatet er prognostisk afgørende, hvor en nekrosegrad >90% anses som god (24) med en 5 års overlevelse op til 80%. Ved en lavere nekrosegrad forværres prognosen markant med en 5 års overlevelse ned til 45% (25). En lav nekrosegrad får ingen konsekvens for det postoperative kemoterapiregime, idet en ændring til et andet aktivt regime med tillæg af ifosfamid + etoposid ikke har vist en effekt (20) [1b].

Kemoterapi er ikke indiceret ved **low-grade periostale osteosarkomer**. Disse metastaserer sjældent og den primære behandling er kirurgi (26). Der savnes evidens for brug af kemoterapi.

Patienter som debuterer med **metastatisk sygdom** har en forringet prognose med en 10 års overlevelse ned til 24% trods intensiv behandling (27). Behandlingen er den samme som for patienter med lokalsygdom med perioperativ kemoterapi (i Danmark anbefales cisplatin + doxorubicin samt højdosis mtx for patienter < 40 år)

og radikal resektion af tumor og kendte metastaser [2c]. Patienter med lungemetastaser alene (få metastaser) er potentielt kurable (28) [4]. Patienter med ikke-resektabel sygdom betragtes som ikke-kurable hvor behandling har et pallierende sigte.

Den terapeutiske strategi for **patienter med recidiv** afhænger af tiden fra primær behandling, lokalisation og tumorbyrde. Det primære sigte er kirurgi hvis muligt (29). Ved ikke-resektabel sygdom er behandlingen palliativ, hvor mulighederne er strålebehandling og kemoterapi.

Der foreligger ikke studier som har undersøgt en formaliseret sekventiel rækkefølge af kemoterapiregimer efter 1. linje. Med udgangspunkt i de fase II/III studier der findes er der fundet aktivitet med kombinationerne ifosfamid + etoposid (30) [2b], gemcitabin + docetaxel (31) [2c], samt enkeltstof behandling med regorafenib (32) [1b-] og pazopanib (33) [4].

High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom

5. Systemisk behandling af patienter med high-grade spindelcelle/pleomorf sarkom bør følge de for osteosarkom gældende behandlingsregimer (B)

Dette er en sjælden undertype som historisk har vist tegn på at være følsom for kemoterapi ud fra cases. I et prospektivt studie fandt man en god effekt af samme behandlingsregime som anvendes til osteosarkomer med perioperativ kemoterapi (6 serier cisplatin + doxorubicin) både med nekrosegrad som prognostika og en overlevelsesgevinst (34). [2b] Ved en opgørelse over 25 år fandt man også her en god effekt af samme behandlingsregime som understøtter øvrige historiske data, om end man observerede lidt bedre overlevelse i forhold til forventet hos patienter med osteosarkom (35) [4].

Kondrosarkom – systemisk behandling

6. Patienter med konventionelt kondrosarkom bør henvises til protokollert behandling (D)

7. Patienter med mesenchymalt kondrosarkom bør behandles a.m. ewings sarkom (D)

8. Patienter med dedifferentieret kondrosarkom bør behandles a.m osteosarkom (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Konventionelle kondrosarkomer er den hyppigst forekommende undertype og den primære behandling er kirurgi. For high-grade, ikke resektabel og metastatisk udbredning findes ingen standardbehandling og kemoterapi er ikke anbefalet, idet denne type anses som værende kemoresistent. Derimod synes både mesenchymale og dedifferentierede kondrosarkomer at være følsomme for kemoterapi (36).

For patienter med **mesenchymalt kondrosarkome** er der observeret en forbedret overlevelse ved anvendelse af perioperativ kemoterapi med et doxorubicin indeholdende regime (37,38) [4]. Der findes ingen

data fra prospektive studier som har undersøgt den optimale kombinationsbehandling, men der synes at være vedtaget konsensus om at behandle efter samme principper som ved ewings sarkom [5].

For patienter med **dedifferentieret kondrosarkomer** er der ligeledes i små retrospektive opgørelser fundet aktivitet med doxorubicin, cisplatin og ifosfamid (39)(36) [4]. Idet der ikke findes prospektive undersøgelser som kan fastlægge det optimale kemoregime, er der konsensus om at behandle efter principperne gældende for osteosarkom [5].

Kordomer

9. Systemisk behandling til patienter med kordom bør omfatte:

- **Imatinib (B)**
- **Sorafenib (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Kordomer er fortrinsvist lokaliseret axielt, fremtræder sædvanligvis med langsom vækst og er derfor ofte af betydelig størrelse på diagnosetidspunktet. Den primære behandling er kirurgi og/eller stråler. Kordomer er kemoresistente hvorfor denne modalitet ikke har en plads hos denne patientgruppe. Derimod synes der at være observeret klinisk effekt af både imatinib (40) og sorafenib (41) i to fase 2 undersøgelser [2b]. Effekten af imatinib blev bekræftet i en nylig fase 2 undersøgelse, hvor man dog ikke fandt en gavnlig effekt ved tillæg af everolimus (42).

Kæmpecelletumor i knogle

10. Denosumab synes at have udvist klar klinisk effekt og bør anvendes hos:

- **Udvalgte patienter med resektabel GCT hvor mindskning af tumor størrelse/udbredning kan medføre mindre mutilerende kirurgi (B)**
- **Patienter med inoperabel og/eller metastatisk GCT for at opnå symptomlindring og sygdomskontrol (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Kæmpecelletumorer i knogle (Giant Cell Tumor, GCT) er en benign tumor udgået fra knogle og klassificeres som intermediær. Kendetegnende er aggressiv lokal vækst, hyppig lokalt recidiv efter kirurgi og sjældent metastaserende. Systemisk behandling retter sig mod blokering af osteoklastaktiviteten og omfatter bisfosfonater og denosumab.

Denosumab har i to fase 2 undersøgelser samt i en større opgørelse vist at have en høj grad af klinisk meningsfuld effekt hos op mod 90% af patienter med både resektabel og ikke resektabel GCT [2b+]. Effekten

indtræder strukturelt efter 3-4 mdr med begyndende calcificering, hvor operation på ny skal vurderes (43). I en interimanalyse opnåede 62% (16/26) af patienter med **resektabel sygdom** et mindre omfattende kirurgisk indgreb end planlagt, resulterende i en bedre morbiditet end forventet (44) [2b]. Denosumab kunne være gavnlige som neoadjuverende behandling, men er endnu ikke undersøgt i randomiserede kliniske forsøg. For patienter med **inoperable og/eller metastatiske sygdom** er der ligeledes påvist en betydelig klinisk effekt med sygdomskontrol(44) [2b] og behandlingen må betragtes som livslang (45) [4+]. Der foreligger ikke data for adjuverende behandling.

Rollen for bisfosfonater er meget sparsomt belyst og der mangler data som kan støtte en eventuel anbefaling som standardbehandling. Zoledronsyre har som adjuverende behandling ikke umiddelbart kunne påvise en gavnlige effekt og kan derfor ikke anbefales (46).

4. Referencer

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Dec 4];11(2):184–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152770>
2. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Sep 17 [cited 2018 Dec 4];18(17):3108–14. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.17.3108>
3. Scurr M, Judson I. How to Treat the Ewing's Family of Sarcomas in Adult Patients. *Oncologist* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2018 Dec 4];11(1):65–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401715>
4. Strauss SJ, McTiernan A, Driver D, Hall-Craggs M, Sandison A, Cassoni AM, et al. Single Center Experience of a New Intensive Induction Therapy for Ewing's Family of Tumors: Feasibility, Toxicity, and Stem Cell Mobilization Properties. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2018 Dec 4];21(15):2974–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885818>
5. Le Deley M-C, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide Compared With Ifosfamide in Consolidation Treatment of Standard-Risk Ewing Sarcoma: Results of the Randomized Noninferiority Euro-EWING99-R1 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Aug 10 [cited 2018 Dec 4];32(23):2440–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982464>
6. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2018 Dec 3];30(33):4148–54. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.41.5703>
7. Whelan J, Le Deley M-C, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2018 Dec 4];36(31):3110–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30188789>
8. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2018 Dec 6];116(2):443–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924786>
9. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, Souid A-K, Meyers PA, Gebhardt M, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2018 Dec 5];24(1):152–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.1717>

10. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Dec 5];47(6):795–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411206>
11. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, Staals E, Berta M, Balladelli A, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Dec 5];52(5):581–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/psc.21917>
12. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2018 Dec 5];53(6):1029–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/psc.22206>
13. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Dec 5];60(10):1621–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/psc.24621>
14. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2018 Dec 5];17(3):321. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2010-0265>
15. Mora J, Cruz CO, Parareda A, de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Dec 5];31(10):723–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00043426-200910000-00005>
16. van Maldegem AM, Benson C, Rutkowski P, Blay J-Y, van den Berg H, Placzke J, et al. Etoposide and carboplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: A large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Dec 6];62(1):40–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25251256>
17. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könnemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2018 Dec 4];55(1):168–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504050>
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Jun 19 [cited 2018 Nov 30];314(25):1600–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198606193142502>
19. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2018 Nov 30];23(34):8845–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246977>
20. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE

versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Nov 30];17(10):1396–408. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569442>

21. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: The Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy Improves Overall Survival—A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2018 Dec 11];26(4):633–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235123>
22. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Respons. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jul 10 [cited 2018 Nov 30];33(20):2279–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033801>
23. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori J* [Internet]. 2018 Jan 27 [cited 2018 Nov 22];104(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29218692>
24. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2018 Nov 30];97(12):3068–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.11456>
25. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2018 Dec 1];20(3):776–90. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.3.776>
26. Laitinen M, Parry M, Albergo JI, Jeys L, Abudu A, Carter S, et al. The prognostic and therapeutic factors which influence the oncological outcome of parosteal osteosarcoma. *Bone Joint J* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Nov 30];97–B(12):1698–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637687>
27. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2018 Nov 30];21(10):2011–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743156>
28. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2018 Dec 11];16(11):3641–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817286>
29. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma Relapse After Combined Modality Therapy: An Analysis of Unselected Patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jan 20 [cited 2018 Nov 30];23(3):559–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659502>
30. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, et al. Phase II/III trial of

- etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Jan 15 [cited 2018 Nov 30];20(2):426–33. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.2.426>
31. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, Paioli A, Cesari M, Longhi A, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Dec 20 [cited 2018 Nov 30];16(1):280. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098543>
 32. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Nov 23 [cited 2018 Dec 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30477937>
 33. Longhi A, Paioli A, Palmerini E, Cesari M, Abate ME, Setola E, et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2018 Nov 30];1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207179>
 34. Bramwell VHC, Steward WP, Nooij M, Whelan J, Craft AW, Grimer RJ, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Doxorubicin and Cisplatin in Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone: A European Osteosarcoma Intergroup Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2018 Dec 11];17(10):3260–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506628>
 35. Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, et al. The 'other' bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Dec 11];93–B(9):1271–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911541>
 36. Italiano A, Mir O, Cioffi A, Palmerini E, Piperno-Neumann S, Perrin C, et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2018 Dec 6];24(11):2916–22. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt374>
 37. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori* [Internet]. [cited 2018 Dec 6];93(5):423–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18038872>
 38. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, Biau D, Bielack S, Campanacci DA, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Dec 6];51(3):374–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804914011149>
 39. Staals EL, Bacchini P, Mercuri M, Bertoni F. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Dec 6];89(5):987–93. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-200705000-00010>
 40. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2018 Dec 6];30(9):914–20. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.35.3656>
 41. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, Lebellec L, Laurence V, Collard O, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group

(GSF/GETO). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Dec 6];26(10):2168–73. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdv300>

42. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, Casale A, Palassini E, Frezza AM, et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: A phase 2 clinical study. *Cancer* [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2018 Dec 6];124(20):4056–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216418>
43. van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay J-Y, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Dec 7];77:75–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917307876>
44. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay J-Y, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Dec 7];14(9):901–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867211>
45. Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, Sudan M, Picci P, Marchesi E, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Dec 7];76:118–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917307104>
46. Gouin F, Rochwerger AR, Di Marco A, Rosset P, Bonneville P, Fiorenza F, et al. Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Dec 7];50(14):2425–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804914007473>

5. Metode

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ikke i litteraturen en afdækning patient præferencer, men behandlinger vil altid indebære patientinddragelse med beskrivelse af foreliggende data.

Rationale

For de særligt kemofølsomme knoglesarkomer har kemoterapi en afgørende rolle for overlevelse og mulighed for kurabilitet, hvorfor dette anbefales som standardbehandling [evidens A]. Valg af kemoterapi vil være flerstofs kombinationer som anført under de specifikke sarkomundertyper [evidens A], som er sammensat af de mest aktive stoffer. Ved at give denne mest potente behandling up-front er hypotesen at der opnås kontrol af en ellers mikrometastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Idet der netop foreligger klar evidens for en forbedret overlevelse (overall survival, OS) opvejes morbiditetsrisikoen ofte ved en bivirkningstung behandling. Ved behandlingsrefraktær sygdom eller recidiv er der flere aktive kemoterapiregimer som aktuelt er ved at blive undersøgt i pågående studier. Resultater herfra afventes.

For patienter med knoglesarkomer med lav evidens for effekt af systemisk behandling og/eller manglende kemofølsomhed, er der særlig fokus på livskvalitet og opnåelse lindrende effekt af de tilgængelige kemoterapeutika. Således vil den kliniske effekt blive vurderet hos den enkelte patient, som en vigtig parameter for om en behandling har et positivt outcome og er meningsfuld.

Bemærkninger og overvejelser

Givet den sjældne forekomst af knoglesarkomer hos voksenonkologiske patienter, er det fleste regimer og standarder adapterede af de i børneonkologien definerede standarder. Desuden kræver gennemførelsen af studier inklusion fra mange lande og tager flere år, hvorfor frekvensen af større fase 3 studier er begrænsede. Imidlertid er der studier på vej med bla. OS og ES som vil kunne bidrage med værdifuld viden. I andre mere sjældne undertyper er det ikke realistisk at gennemføre større studier, hvorfor evidensniveauet forbliver begrænset og disse undertyper må betragtes som orphan diseases.

Litteratursøgning

Ud fra de i søgeprotokollen anvendte kriterier er der taget udgangspunkt i original litteratur, med eksklusion af ikke relevant litteratur initielt ved grov selektion, og dernæst sikre inklusion af relevante publikationer ved finlæsning samt kontrollere krydsreferencer med eksisterende opdaterede reviews og guidelines (se bilag 1 – søgestrategi).

Litteraturgennemgang

Der er ved gennemgang af litteraturen lagt vægt på hierarkisk at inkludere studier med højest kvalitet, med en prioriteret inklusion af metaanalyser, randomiserede studier, kohortestudier og opgørelser hvor populationerne

er søgt så homogene som muligt, med klart definerede kriterier og outcomes (se bilag 2 – flow charts, samt bilag 3-5 – evidensstabeller). Evidensniveauer og gradering af anbefalingens styrke er baseret på skema iht. Oxford 2009.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udformet og formuleret af Niels Junker og Anders Krarup-Hansen, og vil blive forelagt øvrige medlemmer af dansk sarkom gruppe (DSG) i januar til endelig godkendelse. Der er lagt vægt på at outcomes skal være gavnlige for patienterne med primært en overlevelsesgevinst og minimere morbiditet. Der er ingen økonomiske betragtninger som ligger til grund for anbefalingerne.

Interessentinvolvering

Hverken patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere har været involveret i udarbejdelsen.

Høring og godkendelse

Retningslinjerne er blevet rundsendt til øvrige medlemmer ad DSG til gennemlæsning inden fremlæggelse og for at sikre et sufficient grundlag til godkendelsesprocessen ved DSGs årsmøde i januar 2019.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne i disse retningslinjer vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Sarkomer er både en meget heterogen sammensat gruppe og med begrænset forekomst. Dette vanskeliggør en dyberegående karakterisering af optimale kemoterapi regimer og forløb. Dette afspejles også i litteraturen. Der er brug for stadig nye studier som undersøger mere homogene patientpopulationer med særlige risiko stratificering, en stringent intervention (den optimale sammensætning og sekvens af kemoterapi, immunterapi og kombination af flere modaliteter) og en god kontrolarm. Deltagelse i internationale samarbejder og kliniske studier er påkrævet for at styrke evidensen af behandlingsvalg, og optimere livskvalitet og overlevelse for sarkompatienter fremover.

Forfattere

- Niels Junker, onkolog, afdelingslæge, Herlev Gentofte Hospital
Ingen interessekonflikter
- Anders Krarup-Hansen, onkolog, overlæge, Herlev Gentofte Hospital
Ingen interessekonflikter

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Ud fra registrerede data i den kliniske DSG database vil man kunne monitorere om guidelines bliver fulgt ud fra registrerede behandlingsparametre og overlevelse over tid. Denne information vil kunne tilgås via den årlige rapport.

Plan for audit og feedback

Retningslinjerne vil blive opdateret hvert 1.-2. år i takt med nye publicerede peer reviewede data udkommer.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Titel (på retningslinje)	<i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederivedede sarkomer</i>
DMCG	<i>DSG</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Ja</i>
Senest udfyldt	<i>05/01/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	<i>Kemoterapi til patienter med knoglesarkom</i>
Inklusions- og eksklusionskriterier	<i>Publikationsdato (periode): – 2018</i> <i>Sprog: Engelsk</i> <i>Publikationstyper: Guidelines, reviews, originale artikler</i>

Emneord	Populationen¹	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	bone sarcoma; ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma; Giant cell tumor,	<i>Chemotherapy</i> <i>*drug</i>	<i>Clinical trials, phase I, II or III studies</i>	<i>Effect, overall survival, event free survival</i>

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
European Society for Medical Oncology	(19/11/2018)	NJ (1 guideline)

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

http://www.esmo.org/Guidelines		
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx	(19/11/2018)	NJ (1 guideline)
EURO-EWING99 http://www.euroewing.eu/	(03/12/2018)	NJ (1 guideline)
EURAMOS-1 http://www.euramos.org/euramos-1/	(03/12/2018)	NJ (1 guideline)

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Pubmed	(03/12/2018)	NJ

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Pubmed	(03/12/2018)	NJ

Søgestrategier

Guidelines søgning. Søgningen på de forskellige guidelines blev foretaget den 19.11.2018 og 03.12.2018. Følgende søgeord anvendt: bone sarcoma; ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma; Giant cell tumor; chemotherapy.

PubMed: søgestreng anvendt til at finde review og original artikler. Søgning foretaget 03.12.2018.

Ewing sarkomer:

("sarcoma, ewing"[MeSH Terms] OR ("sarcoma"[All Fields] AND "ewing"[All Fields]) OR "ewing sarcoma"[All Fields] OR ("ewing"[All Fields] AND "sarcoma"[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] OR Review[ptyp])

Osteosarkomer:

("osteosarcoma"[MeSH Terms] OR "osteosarcoma"[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] OR Review[ptyp])

Kondrosarkomer:

("chondrosarcoma"[MeSH Terms]OR "chondrosarcoma"[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] OR Review[ptyp])

Kordomer:

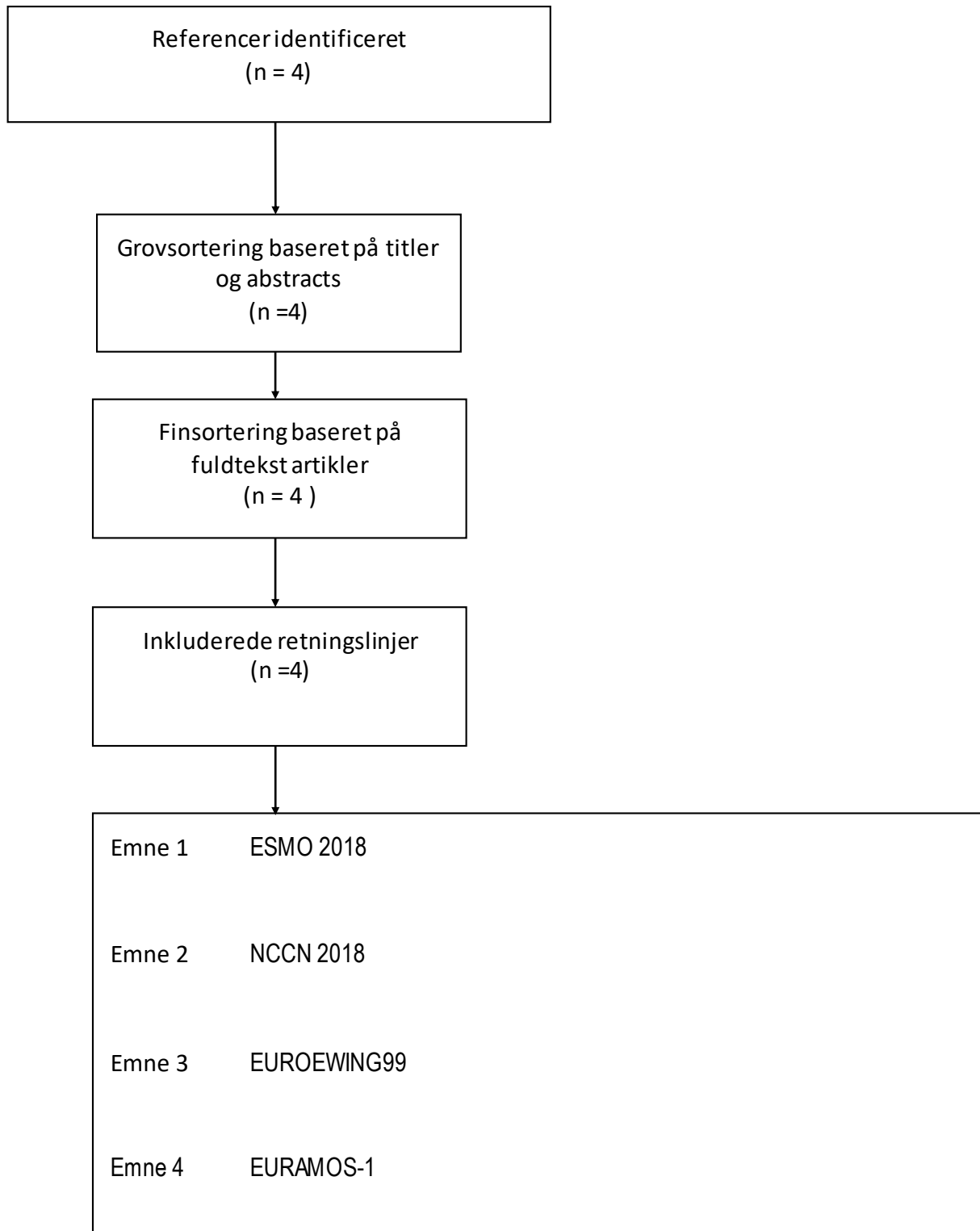
("chordoma"[MeSH Terms]OR "chordoma"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms]OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Kæmpecelletumor i knogle:

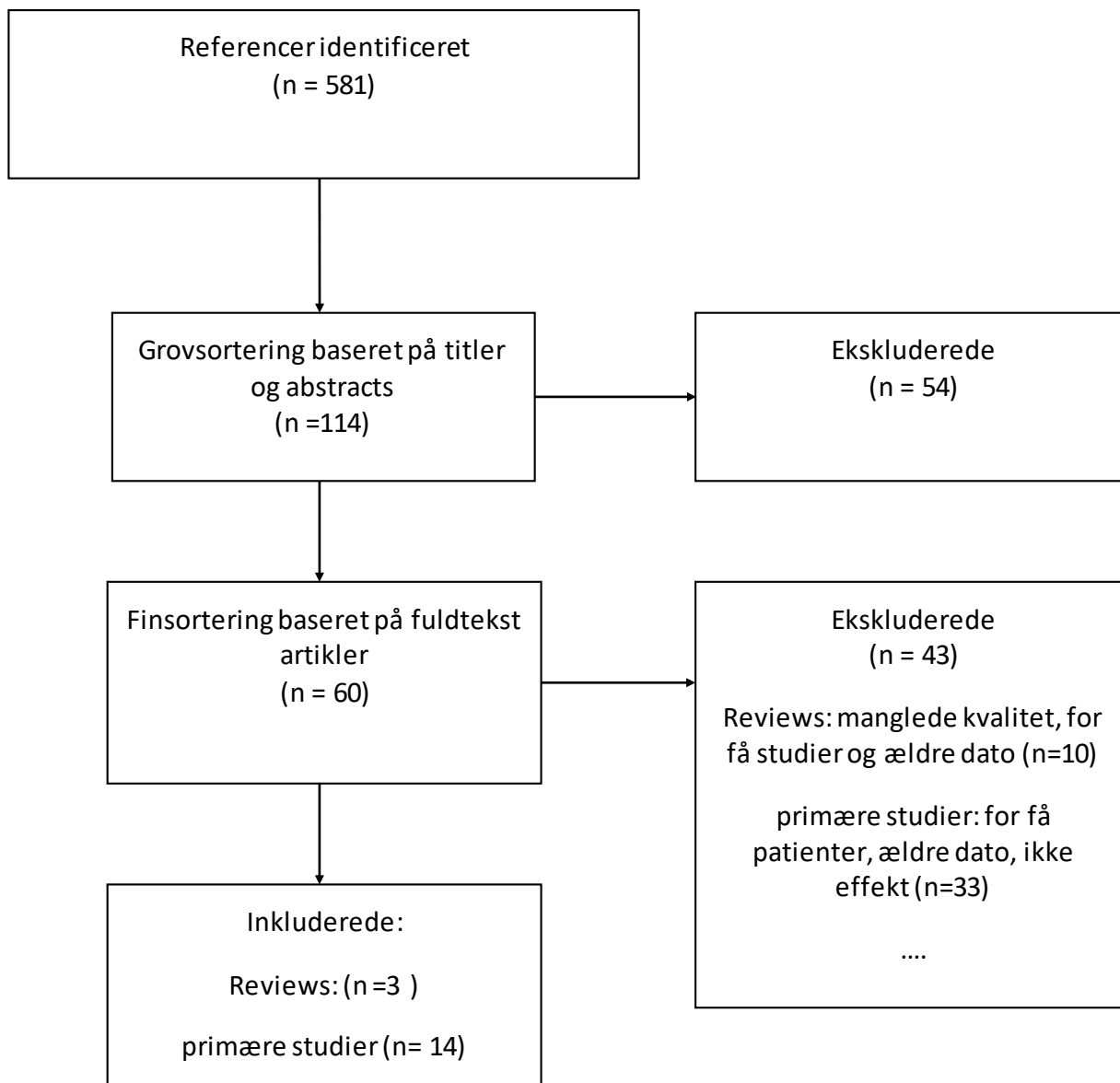
Giant cell tumor[All Fields]AND *drug[All Fields]AND (Clinical Trial[ptyp]OR Review[ptyp])

Bilag 2 – Flowchart

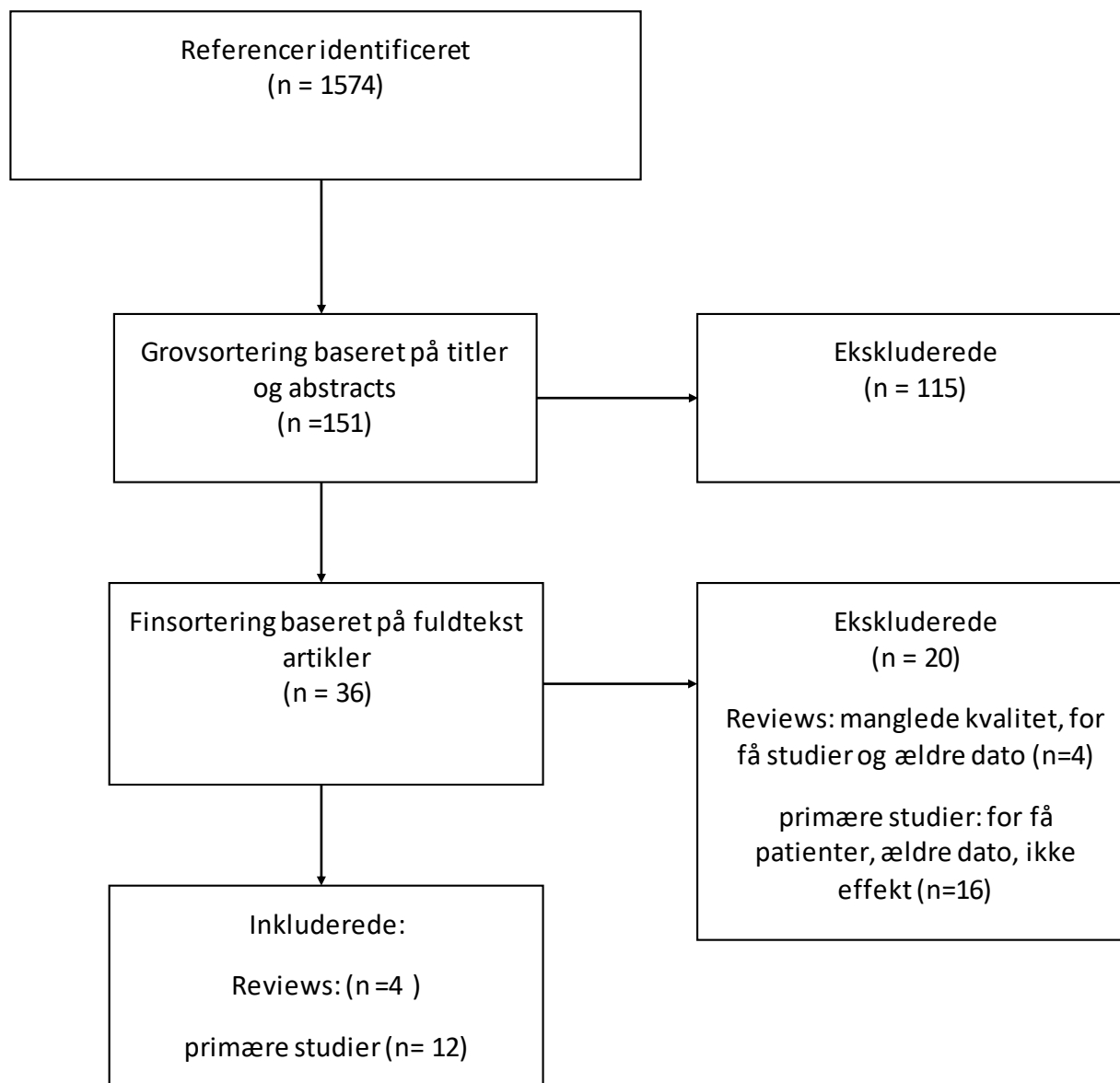
Flowchart – Guidelines



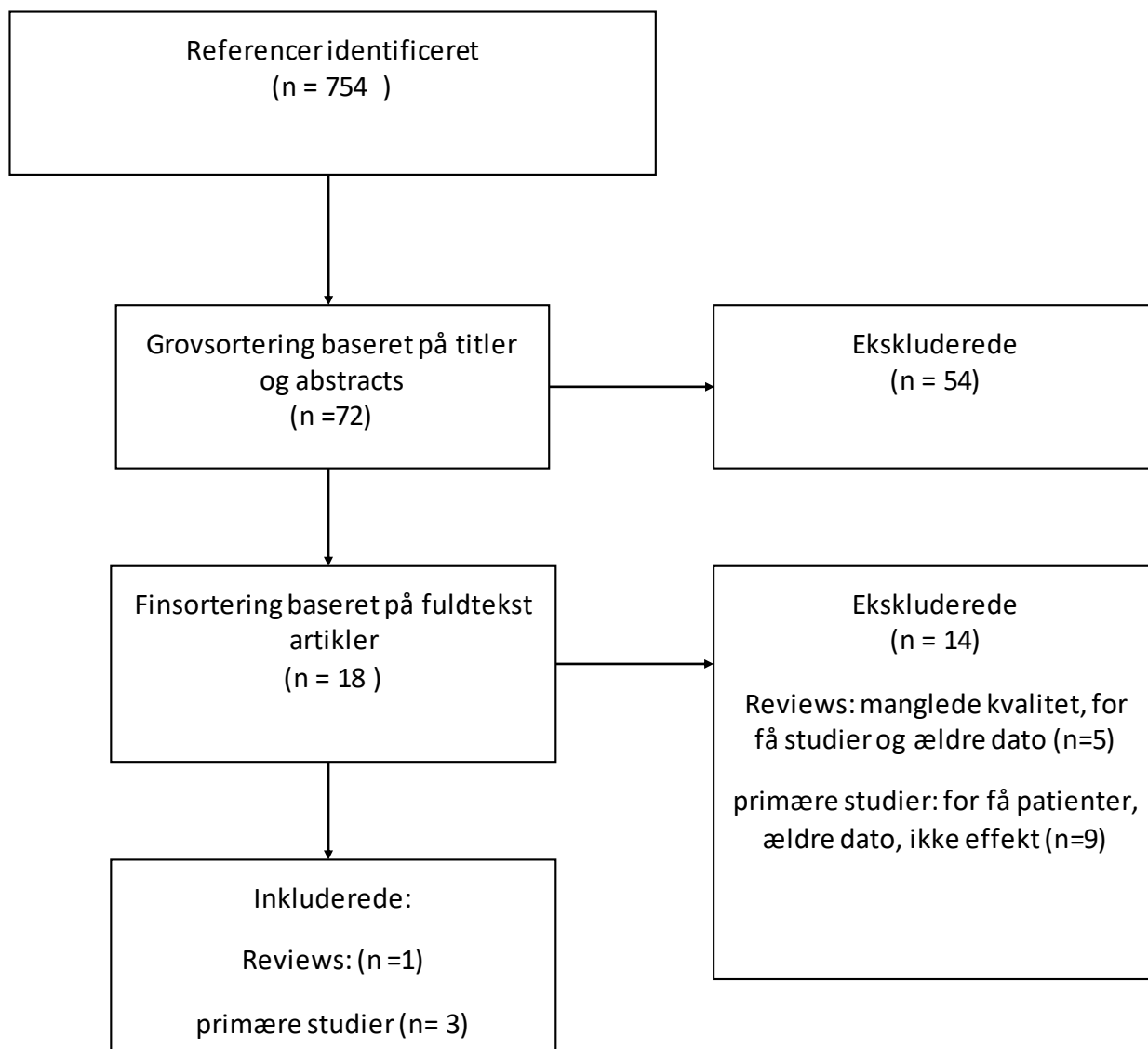
Flowchart – Ewing sarkom



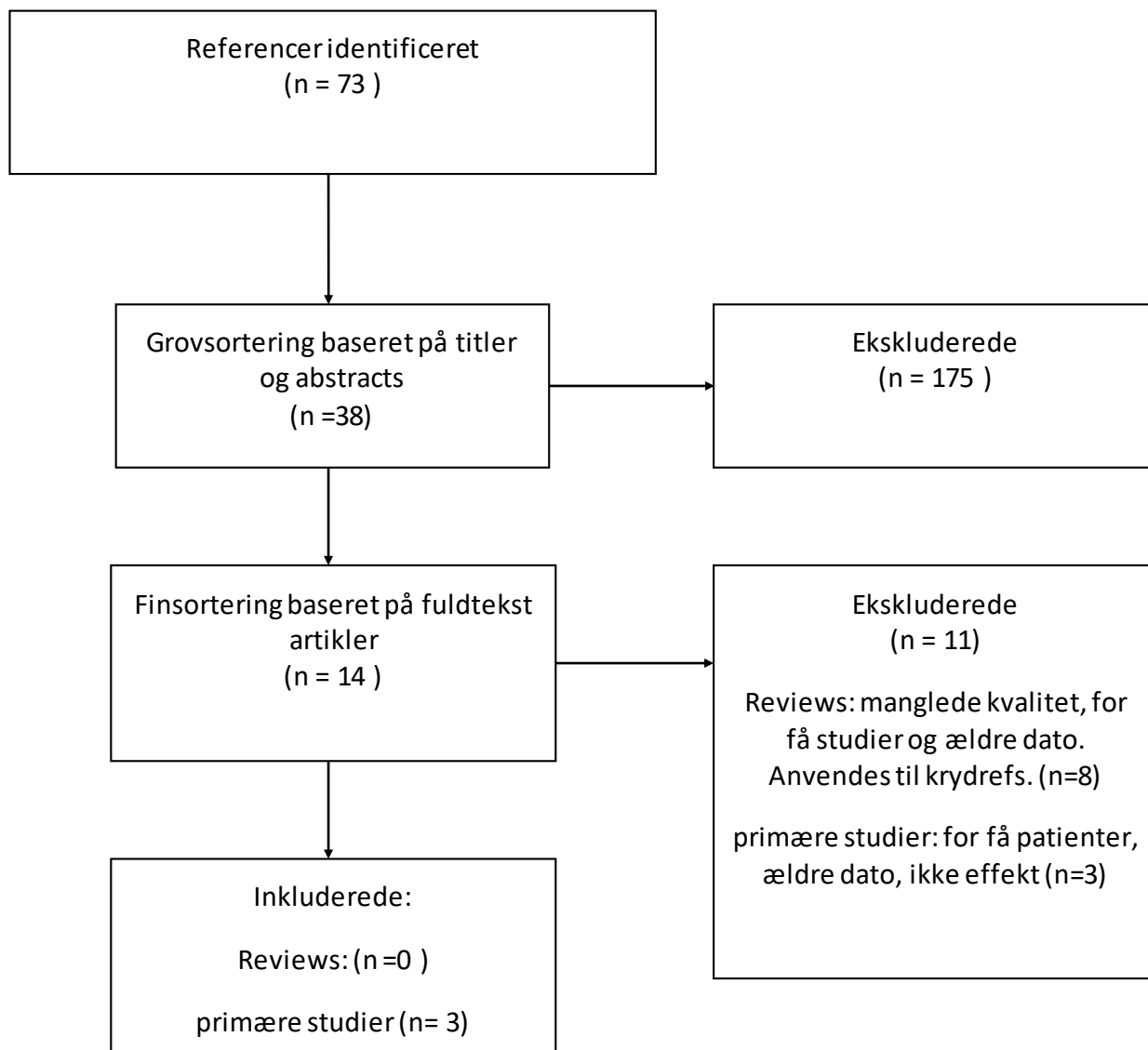
Flowchart – Osteosarkom



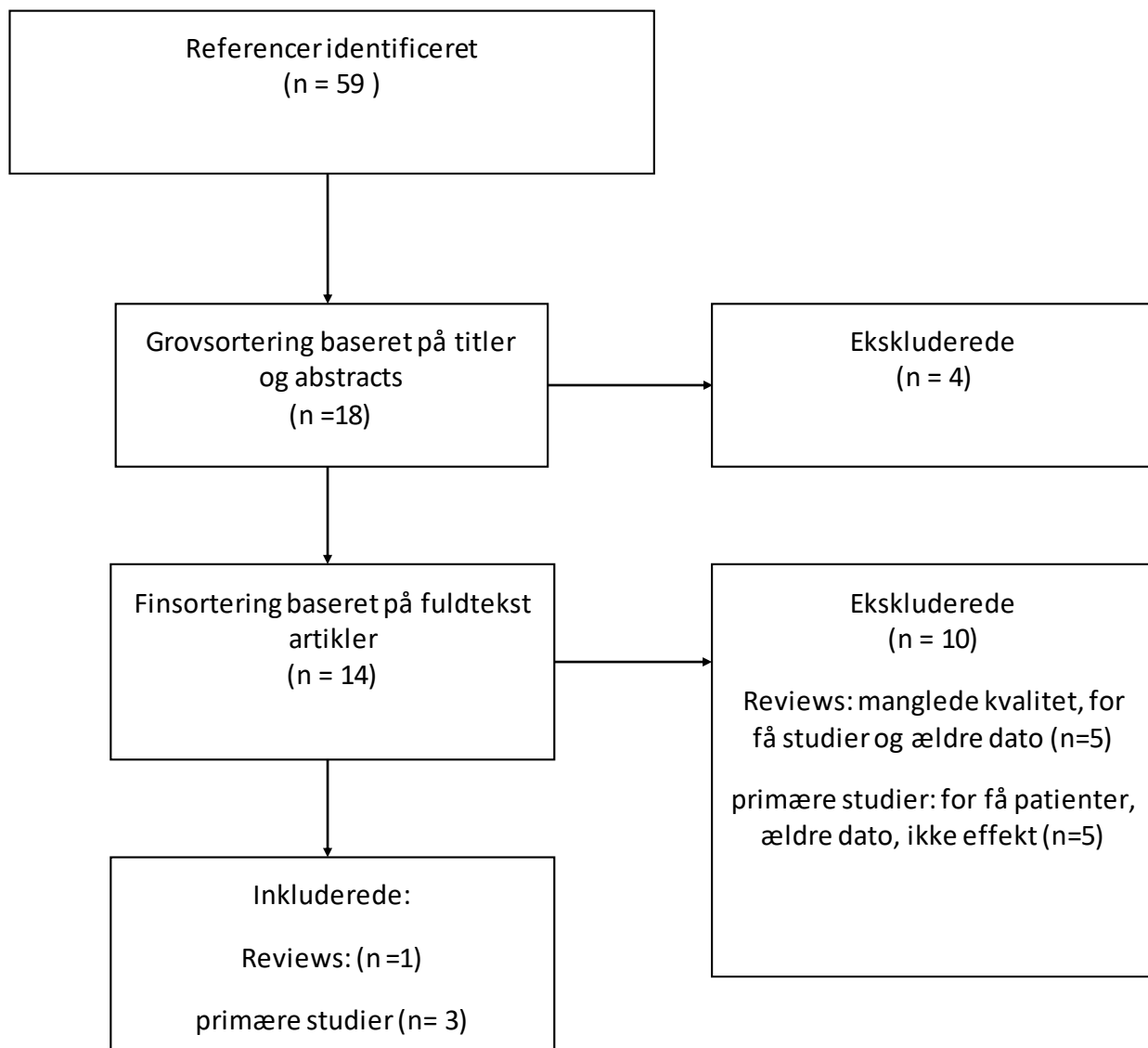
Flowchart – Kondrosarkom



Flowchart – Kordom



Flowchart – Kæmpecelle tumor i knogle



Bilag 3 – Evidenstabel ewing sarkom

Dette arbejdspapir kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

DMCG: DSG 2018		Retningslinjens emne/titel: <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer</i>						
Forfatter/ kilde	Ar	Undersøgelses-type/design	Under-søgelses-kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Balamuth & Womer	2010	Review	2a	Kemoregimer	Historiske kontroller		Forbedret overlevelse	Gennemgang af afgørende studier
Cotterill, S. J.	2000	Kohorte, retrospektiv	2b	Standard behandlinger	Historiske kontroller	975	-5 års RFS: 55% lokal sgd 22% mets sgd -RFS<2 år dårlig prognose -Bedret RFS og OS efter 1985	
Scurr & Judson	2006	Review	3a+	Dosis af kemoterapi	Børn vs voksne pt	Antal ikke opgivet	Doser anvendt i børneonkol protokoller gælder også for voksne Bedre overlevelse!	Heterogen baseret (opgørelser, databasestudier og prospektive kohorte studier)
Le Deley Euro-Ewing R1	2014	Fase 3 RCT	1b	Kan cyklofosfamid erstatte ifosfamid?	VAC vs VAI	856	HR = 1.12 (0.89-1.41)	Cyklofosfamid kan erstatte ifosfamid ifosfamid nyretox Cyklofosfamid lidt mere hæm tox
Strauss et al	2003	Kohorte, prospektivt	2b	VIDE	Ingen	30	Tox og tolerabilitet	Tilfører tox, men kan håndteres 83% pts fik 6 serier Udsætte 3-7 dage 80-95% pt Dosis red. 50% pts
Womer et al COG Amerikanske regime	2012	Fase 3, RCT	1b	Kemoterapi hver 2. uge vs hver 3. uge	Standard: kemo hver 3. uge vinkristin + doxorubicin +	568	EFS: Standard 65% vs eksp 73% HR= 0,74, p=	5 års EFS primær end point

					cyklofosamid med ifosamid og etoposid (VDC-IE)		0,048 OS: Ikke signifikant	
Whelan, J. Euro-Ewing R2	2018	Fase 3, RCT	1b	højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte	Konsoliderende VAI	240	EFS: HR 0.64 (0.43-0.94) P= 0.026 OS: HR 0.63 (0.41-0.95) P=0.028	EFS primær OS sekundær
Haeusler, J	2010	Kohorte, retrospektiv	2b	VIDE + lokalbehandling + konsolid beh enten VAI eller højdosis kemo iht euroewing99 R3	Ingen lokalbehandling Lokalbeh mod enten primærtumor eller mets. Lokalbeh mod begge	120	EFS 3 år: 0.14 0.17 0.39	P<0.001
Bernstein, M.L., et al.	2006	Fase 2	2b-	Cyklofosamid + topotecan	Ingen	37	PR=21	Signal om aktivitet Pts havde SD ved behandling
Hunold, A., et al.	2006	Kohorte, retrospektiv	2b	Cyklofosamid + topotecan	Ingen	49	PR=32,6% SD=26,5%	Signal om aktivitet
Casey, D.A., et al.	2009	Opgørelse	4	Irinotecan + temozolamid	Ingen	19	ORR=63% TTP=8,3 mdr	Signal om aktivitet
Raciborska, A., et al.	2013	Kohorte, prospektiv	2b	Vcr + Irinotecan + temozolamid	Ingen	22	ORR=68,1% TTP = 3 mdr	Signal om aktivitet Indeholder Vincristin! rEECur studiet
Fox, E., et al.	2012	Kohorte, prospektiv	2b-	Gemcitabin + doctaxel	Ingen	14	ORR= 7% PR=2/14	Signal om aktivitet
Mora, J., et al.		Opgørelse	4	Gemcitabin + doctaxel	Ingen	6	ORR=67% CR=3/6 PR=1/6 (SD=1/6)	Signal om aktivitet
Ferrari, S., et al.	2009	Kohorte, prospektiv	2b	Ifosamid højdosis (15 g/m ²)	Ingen	37 (35 evaluerbare)	ORR=34% CR=2/35 PR=10/35 SD=11/35	Signal om aktivitet
Maldegem	2015	Opgørelse	4	Carboplatin + etoposid	Carbo+eto Vs	107 (61 vs 46)	5 year OS: 24% vs 20%	Bedre PFS med Carbo end ved Cis

				Cisplatin + etoposid	Cis+eto		PFS: 14,5 vs 6,3 mdr p=0.023	
--	--	--	--	----------------------	---------	--	------------------------------------	--

Bilag 4 - Evidenstabel osteosarkom

Dette arbejdspapir kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

DMCG: DSG2018		Retningslinjens emne/titel: <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederivedesarkomer</i>						
Forfatter/ kilde	Ar	Undersøgelses-type/design	Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Ferrari, S	2005	Kohorte, prospektiv	2b, B	Højdosis Ifosamid tillagt standard preop. kemo	Historiske resultater	157	5 års: EFS=63% OS=77% Øget tox!	Ingen gevnsammenlignet med historiske data inkl. forudgående pilotstudie
Marina, N	2016	Fase 3, RCT	1b, B	+/- Ifosamid + etoposid	Standard MAP Pt med <90% nekrosegrad	618	EFS: HR=0.98 (95% CI 0.78–1.23, p=0.86) OS: HR= 0.97 (95% CI 0.73–1.29, p=0.86)	Ingen gevnsammenlignet af MAPIE vs MAP
Meyers, P	2008	Fase 3, RCT	1b, B	+/- Ifosamid og/eller MTP	Standard MAP	662	+/- Ifos: EFS p=0.91 OS P=0.83 +/-MTP: OS: HR=0.71 (95% CI, 0.52 to 0.96)	Ingen gevnsammenlignet af MAPI vs MAP Lille OS gevnsammenlignet ved tillæg af MTP
Bielack, S	2015	Fase 3, RCT	1b, B	+/- INFa	Standard MAP Pt med >90% nekrosegrad	716	EFS: HR=0.83 (95% CI, 0.61 to 1.12; P =0.214)	En del tox til INFa og fratagelse i denne arm
Ferrari, S	2018	Kohorte, prospektiv	2b, B	+ højdosis mtx	Komb. af Cis, dox og ifos perioperativt + højdosis mtx til pts med < 50% nekrose	218 (subgruppe)	5 års OS: Lokal=66% Mets=23% 5 års OS:	Samme effekt sammenlignet med historiske data fra børneprotokoller Færre serier dårligere OS

					Historiske kontroller		< 6 serier kemo: 39% ≥ 6 serier 78%	
							Tox til mtx: 23% af pts måtte udsætte beh	Øget tox for voksne -> risiko for færre serier og dermed ringere OS
Kager, L	2003	Databasestudie	2c, B	Perioperativ kemoterapi (resektion)	Sammenlignet med historiske kontroller uden kemoterapi (kun lokalbehandling)	202	OS: 5 år= 29% 10 år= 24% EFS: 5 år= 18% 10 år= 16%	Indikerer 24% kan blive langtids-overlevende! Radikal resektion er prognostisk afgørende!!
Goorin et al	2002	Kohorte, prospektiv	2b, B	ifosfamid + etoposid	Ingen	43	ORR = 59% Tox: myelosuppr. Grad 4=83%	
Palmerini et al	2016	Kohorte, prospektiv	2c, B	gemcitabin + docetaxel	Ingen	51 (46 eval.)	ORR = 13% SD= 43% med PFS=3,5 mdr med OS= 7,5	
Duffaud et al	2018	Fase 2, RCT	1b-, A*	regorafenib	Placebo	38	Primær: Antal pts uden PD efter 8 uger Sek: PFS ORR Duration of response OS	65% vs 0% i placebo 16,4 uger vs 4,1 uge placebo 2 PR 6,2 og 12,9 mdr 11,3 mdr vs 5,9 mdr placebo
Longhi et al	2018	Case-series	4, C	pazopanib	Ingen	15	Response: PR=3 pts SD=6 pts CBR= 9 pts (60%) PFS: 6 mdr	
Bramwell et al	1999	Kohorte, prospektiv	2b, B	Cisplatin + doxorubicin resektion	Ingen	41	16 (42%) of 38 assessable specimens showed	Patients with a good pathologic response had longer survival times and times to progression

							<p>a good pathologic response ($\geq 90\%$ necrosis)</p> <p>5-year progression-free survival rate was 56% (95% confidence interval [CI], 40% to 72%)</p> <p>5-year survival rate was 59% (95% CI, 41% to 77%)</p>	<p>than did those with a poor response</p>
Pakos et al	2011	Opgørelse	4, C	<p>Cisplatin + doxorubicin Resektion</p> <p>Resektion alene</p> <p>Kemo alene</p>	Ingen	234	<p>five- and ten-year survival rates of patients aged <40: spindle cell sarcoma of bone were 74.7% and 71.9% , respectively</p> <p>five-year survival rates of 53% for patients < age of 40 with a non-metastatic limb osteosarcoma</p>	

Bilag 5 - Evidenstabel kondrosarkom, kordom og kæmpecelle tumor (CGT)

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

DMCG: DSG 2018		Retningslinjens emne/titel: <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer</i>						
<i>Forfatter/ kilde</i>	<i>Ar</i>	<i>Undersøgelses- type/design</i>	<i>Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford</i>	<i>Intervention</i>	<i>Sammenlignings intervention</i>	<i>Patient- population</i>	<i>Resultater (outcome)</i>	<i>Kommentarer</i>
<i>Kondrosarkom</i>								
Cesari et al	2015	Opgørelse	4*, C	Resektion og perioperativ kemoterapi	Historiske data	26	5-10 år DFS: 76% med kemo 17% uden kemo	Gælder for radikalt op. pts Pt som opnåede CR var OS 10 år= 27% mod 0%
Staals, E. L	2007	Opgørelse	4*, C	Resektion og perioperativ kemoterapi	Historiske data	15	OS 5 år: figur 5 Kir + kemo=80% Kir = 0%	Meget få pt og tallet skal tolkes yderst varsomt. Dog synes der at være et signal.
Italiano, A	2013	Opgørelse	4, C	Resektion og/eller perioperativ kemoterapi	Historiske data	180	PFS: Kemo 6,8 mdr vs 3 mdr uden OS: Respons: Mesenkym=31% Dediff = 20,5% Konven=11,5%	Mange forskellige kemoregimer
<i>Kordom</i>								
Stacchioti et al	2012	Kohorte, prospektiv	2b, B	Imatinib	Ingen	56 (50 eval.)	ORR= 2% (PR) SD= 70% PFS = 9 mdr	Ingen forværring af smerter hos 60% efter 6 mdr.

Bompas et al	2015	Kohorte, prospektiv	2b, B	Sorafenib	Ingen	27	9 mdr PFS: 73% Tox: dosisred hos 42%. Grad 3 77% ORR: 12 mdr OS:86%	Mediane PFS og OS endnu ikke nået – brug for længere tid til follow up
<i>GCT</i>								
van der Heijden	2017	Review	2a-, B*	Denosumab	Ingen			Nærmer sig konsensus guideline
Chawla et al	2013	Kohorte, prospektiv	2b-, B*	Denosumab	Ingen	282 Kohorte 1: Ikke resektabel Kohorte 2: resektabel	Median PFS ikke nået CBR: 99% Tox: Kæbenekrose Elektrolyt knogleømhed	Interimanalyse! Se fig. 2 (plateu?)
Palmerini et al	2017	Opgørelse	4, C	Denosumab	Ingen	97 43 resektabel 54 ikke- resekt/metastatisk	Toxicitet: Kæbenekr=6% Neuropati=11% Udslæt=9% Elektrolyt=4% Fraktur=4% TTP efter ophør: Median 8 mdr for 4/10 pts	Langtidsbivirkninger: Stiger ONJ med tiden? Risiko for PD ved ophør
Gouin et al	2014	Kohorte, prospektiv	2b-, B*	Zoledronsyre	Ingen	20	15% med recidiv	For lille et antal pts til at konkludere andet end ny undersøgelse påkrævet