



# Perioperativ kemoterapi til patienter med bløddelssarkomer kurativt intenderet behandling

## Version 1.1

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

09. januar 2019 (DSG)

#### **Administrativ godkendelse**

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

### **REVISION**

Planlagt: 09. januar 2022

### **INDEKSERING**

Dansk sarkomgruppe, bløddelssarkomer, perioperativ kemoterapi

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger .....	3
Perioperativ kemoterapi.....	3
Rhabdomyosarkom .....	3
2. Introduktion.....	4
3. Grundlag.....	5
Perioperativ kemoterapi.....	5
Rhabdomyosarkom .....	7
4. Referencer.....	9
5. Metode .....	11
6. Monitoreringsplan.....	12
7. Bilag .....	13

## Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

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

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

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

### Perioperativ kemoterapi

1. **For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi ikke anbefales som standardbehandling (A).**
2. **For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi overvejes i selekterede tilfælde ved patienter i god performance status, uden co-morbiditet og med store (> 5 cm) dybtliggende grad 3 tumorer, som er kemofølsomme (B).**

### Rhabdomyosarkom

3. **Perioperativ kemoterapi i form af 9 serier vinkristin + actinomycin D og ifosfamid, hvor ifosfamid administreres forskelligt afhængigt af risikostratificering bør anvendes til behandling af non-pleomorfe rhabdomyosarkomer (A).**

## 2. Introduktion

Den kirurgiske behandling af primære bløddelssarkomer er den eneste hidtidigt påviste afgørende positive prognostiske faktor for forlænget overlevelse og kurabilitet. Endvidere er evidensen klar for at kemoterapi har en afgørende plads som fast bestanddel før og efter kirurgisk behandling ved rhabdomyosarkom, ewingsarkom og osteosarkom. Derimod er der ikke klare beviser for om perioperativ kemoterapi har en plads ved behandlingen af bløddelssarkomer i øvrigt, hvilket har medført en del uenighed i opfattelsen af indikation herfor og gavnighed heraf. Indtrykket er at der findes en vekslende grad af tro, og dermed en forskel i fortolkningen og den kliniske ekstrapolering af data (respons versus overlevelse) som gavnligt effektmål for patienterne. Følgelig er der betydelig regionale/geografiske forskelle i anvendelse af perioperativ kemoterapi (1) som også sætter sit afsæt i design af randomiserede studier, og dermed vanskeliggør klare svar på om perioperativ kemoterapi er indiceret. Ydermere er bløddelssarkomer en yderst heterogen gruppe og kombineret med sin sjældenhed vanskeliggøres større kliniske studier yderligere. 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 bløddelssarkomer

### 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

### Perioperativ kemoterapi

- 1. For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi ikke anbefales som standardbehandling (A).**
- 2. For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi overvejes i selekterede tilfælde ved patienter i god performance status, uden co-morbiditet og med store (> 5 cm) dybtliggende grad 3 tumorer, som er kemofølsomme (B).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

##### *Adjuverende kemoterapi*

I en metaanalyse fra 1997 (SMAC 1) (2) [1a] analyserede man kildedata fra 14 randomiserede studier strækkende sig over en periode på 20 år og som omfattende 1568 patienter. Man undersøgte effekten af doxorubicinbaseret adjuverende kemoterapi hos patienter efter lokalbehandling for resektabel bløddelssarkom, og fandt en signifikant bedret effekt på lokal-, fjern- og tid til recidiv uden forbedret overall survival (OS). Ved en opfølgende analyse publiceret i 2008 (SMAC 2) (3) [1a] som inkluderede yderligere 4 randomiserede studier (dog uden brug af kildedata) med kombination af doxorubicin og Ifosfamid genfandt man den signifikante effekt på recidiv, og denne gang også en mindre men signifikant effekt på OS med en reduktion fra 46% til 40% for død svt en reduktion på 6% i absolut risiko for død. Et stort randomiseret fase 3 studie (EORTC 62771) (4) [1b] med 468 patienter fra 1994 som ikke blev inkluderet i metaanalysen viste en effekt af adjuverende doxorubicin på recidiv fri overlevelse (RFS) men ikke OS. Et andet fase 3 studie (EORTC 62931) fra 2012 med 351 patienter randomiseret til enten observation eller adjuverende doxorubicin og ifosfamid kunne ikke påvise en signifikant effekt på hverken RFS eller OS (5) [1b].

Der forelå nu resultater fra en metaanalyse og de to største randomiserede fase 3 studier som ikke kunne påvise en overlevelsesgevinst ved adjuverende kemoterapi i forhold til observation, men indikerede at interventionen kunne udskyde tid til recidiv. Selvom patientgrundlaget var omfattende var studierne ikke designet til/manglede styrke til at undersøge effekten i subgrupper herunder sarkom subtype, lokalisering og kendte risikofaktorer relateret til recidiv/metastase risiko. For at komme dette nærmere foretog man en eksplorativ sammenfattende analyse af kildedata fra begge EORTC studier for om muligt at identificere patientsubgrupper med prognostiske faktorer for påvirkning af RFS og OS, samt prediktive faktorer for en gavnlig effekt af adjuverende kemoterapi(6) [2a]. Studiet viste adjuverende kemoterapi var en uafhængig positiv prognostisk faktor for RFS men ikke for OS. Derimod viste resektionsmargen, tumorstørrelse og malignitetsgrad at være både prediktive og prognostiske afgørende faktorer for både RFS og OS. Selvom studiet skal anses som hypotesegenerende understreger det vigtigheden af 1) adjuverende kemoterapi ikke er standardbehandling til patienter med højmalignt bløddelssarkomer og 2) korrekt initial diagnosticering og kirurgisk behandling har en afgørende prognostisk betydning. Særligt sidstnævnte har markant forbedret prognosen de seneste 10 år. Ved at sammenligne observationspopulationerne i hhv. de to tidlige studier fra 1990'erne med det seneste fra 2008 er der ved forbedrede initial behandling (kirurgi og adjuverende strålebehandling samt centralisering) opnået en 10% forbedring af den 5 årige OS(6)(7) [1b, 2b].

Idet der savnes data fra prospektive randomiserede studier som kan belyse om adjuverende kemoterapi har en statistisk signifikant effekt i mere homogene populationer og kemofølsomme undertyper af bløddelssarkomer (fx synovial sarkom og myxoid liposarkom), vil vurderingsgrundlaget fortsat være præget af en del usikkerhed. Adjuverende kemoterapi kan således ikke anbefales som standard men kan overvejes i nøje udvalgte tilfælde. Beslutningsgrundlaget må således i bedste fald være en afvejning af klinisk relevans (sarkomtypens kemofølsomhed samt patientens performance status og co-morbiditet) og ekstrapolering af hypotesegenerende data (højrisiko faktorer: høj maligne tumorer (grad 2-3) målende >5 cm og lokaliseret dybt) som er i overensstemmelse med internationale guidelines (8)(9).

#### *Retroperitoneale/abdominale bløddelssarkomer*

For nuværende er der ingen data som skelner mellem lokaliseringen af primær tumor og effekt af adjuverende kemoterapi. Dog vil endometrie stromale sarkomer (ESS) ofte betragtes som indolente. Da ESS hyppigt udtrykker østrogen og progesteron receptorer, kan disse patienter med højrisiko profil tilbydes antihormon om end evidensen er sparsom. (10) [4]

#### *Neoadjuverende kemoterapi*

Rationalet for præoperativ kemoterapi er at opnå en klinisk bedring ved fx smerter, downstage mhp at afhjælpe det operative indgreb og nedsætte risiko for recidiv samt metastatisk sygdom. For at fastslå om præoperativ kemoterapi har et velbegrundet rationale må der i sagens natur foreligge et prospektivt studie med randomisering mellem standard primærbehandling med og uden præoperativ kemoterapi. Imidlertid foreligger der blot ét studie som er designet til netop dette, men som ikke kunne dokumentere en signifikant effekt af præoperativ kemoterapi (3 serier doxorubicin + ifosfamid) på hverken DFS eller OS efter 5 år (11) [1b]. Øvrige ukontrollerede studier udkom med både positive og negative effekter i forhold til historiske kontroller(12,13) [2c, 2b]. Trods den manglende dokumenterede effekt har der været en særlig overbevisning (deduceret ud fra et biologisk rationale og effekt ved metastatisk sygdom) om præoperativ kemoterapi er gavnligt for højrisikopatienter med bløddelssarkomer, hvorfor efterfølgende studier ikke er udført med en kontrolarm uden kemoterapi. Ganske relevant har man udvalgt en kombinationsbehandling med de to mest aktive stoffer, doxorubicin (eller dets equivalente epirubicin) og ifosfamid, og har efterfølgende dokumenteret at tre serier er ligeså godt som fem serier(14) [1b]. I et randomiseret fase 3 forsøg(15) [1b] inkluderede man højrisiko patienter blandt fem kemoterapifølsomme bløddelssarkom undertyper, og randomiserede patienterne til enten doxorubicin + ifosfamid eller et kemoregime som havde vist effekt mod en given sarkomtype. Studiet måtte stoppes før tid idet en tredje interimanalyse viste en markant ringere RFS of OS blandt patienterne (betinget af kortere "distant metastases-free survival") som modtog de histotype differentierede kemoterapi regimer. Idet man ikke inkluderede en kontrolarm uden kemoterapi, kan man blot gisne om hvorvidt neoadjuverende kemoterapi med doxorubicin + ifosfamid reelt gavner, eller om differentieret kemoterapi i virkeligheden har en skadelig effekt i forhold til observation.

I et EOTRC fase 3 studie blev 341 patienter med lokaliserede bløddelssarkomer (tumor grad 2-3 og > 5 cm) randomiseret til neoadjuverende kemoterapi (doxorubicin + Ifosfamid + etoposid) med eller uden regional hypertermi(16) [1b]. Her fandt man for gruppen af patienter som også modtog regional hypertermi sammen med neoadjuverende kemoterapi en højere responsrate samt signifikant bedre lokal PFS, DFS og OS både efter 5 år og 10 år(17) [1b]. Der var ingen kontrolarm uden kemoterapi. Resultatet indikerer at hypertermi forbedrer effekten af kemoterapi for derved bedre at opnå downstaging af primærtumor, og forbedre

muligheden for mindre omfattende kirurgisk indgreb til følge. Metoden er ikke standard og behandlingen bør udforskes yderligere i klinisk kontrollerede forsøg.

### Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ikke i litteraturen en afdækning patient præferencer, men et tilbud om/vurdering af perioperativ kemoterapi vil altid indebære patientinddragelse med beskrivelse af foreliggende data.

### Rationale

For bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi ikke anbefales som standardbehandling, idet der ikke foreligger evidens for en overlevelsesevinst men kan overvejes i selekterede tilfælde. Valg af kemoterapi vil være højdosis doxorubicin + ifosfamid (D+I) som er de mest aktive stoffer ved metastatisk sygdom og kombinationsbehandlingen er forbundet med toxicitet – både generelt og organspecifikt. Idet der ikke foreligger klare beviser for en forbedret overlevelse (overall survival, OS) risikerer man ved perioperativ kemoterapi at påføre patienten en bivirkningstung behandling som på sigt kan påvirke både almentilstanden og livskvalitet, samt begrænse muligheden for vigtige 1. og 2. linie behandlingsmuligheder ved recidiv/metastatisk sygdom. Faktorer som er væsentlige for både den faglige vurdering og ved inddragelse af patienten i overvejelserne omkring perioperativ kemoterapi.

### Bemærkninger og overvejelser

Givet den udbredte heterogenitet i de publicerede studier er det vanskeligt for nuværende overordnet at anbefale brugen af perioperativ kemoterapi til patienterne med bløddelssarkomer. Der er brug for mere snævert definerede patientgrupper og standardiserede kemoterapi regimer. Frekvensen af sådanne studier er formentlig begrænsede fremover, men der er studier på vej som vil kunne bidrage med værdifuld viden. Brugen af hypertermi synes at øge effekten af kemoterapi og virker lovende, hvorfor yderligere viden omkring brugen af denne teknik bør indsamles under kontrollerede forhold. Implementering af denne metode kræver særligt "know how" og apparatur, som med fordel kan etableres via samarbejde og deltagelse i et internationalt klinisk studie.

## Rhabdomyosarkom

- 3. Perioperativ kemoterapi i form af 9 serier vinkristin + actinomycin D og ifosfamid, hvor ifosfamid administreres forskelligt afhængigt af risikostratificering bør anvendes til behandling af non-pleomorfe rhabdomyosarkomer (A).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Rhabdomyosarkomer er meget sjældent hos voksne og kan her af praktiske grunde inddeles i pleomorfe og non-pleomorfe undertyper. Den **pleomorfe** undertype forekommer hyppigst hos voksne og skal behandles som andre former for bløddelssarkomer. De **non-pleomorfe** undertyper (inkl. embryonale og alveolære) er de hyppigst forekommende hos børn, hvor incidensen for de embryonale topper omkring 5 års alderen og de alveolære topper omkring 15 års alderen. Behandlingen af voksenonkologiske patienter med non-pleomorfe rhabdomyosarkomer følger de af børneonkologien anbefalede multimodale regimer omfattende kirurgi, strålebehandling og kemoterapi(18). Overordnet indledes med en klinisk og billedmæssig stadieinddeling og



dernæst operation (hvis makroskopisk radikalitet er mulig) som har både en terapeutisk og diagnostisk funktion mhp. at lave en klinisk klassificering (IRS gruppe I – IV). Derefter laves en risikostratificering som iht. den europæiske (EpSSG) version består af 8 undertyper (A-H) som kan inddeles i 4 risikogrupper ("Lav", "Standard", "Høj" og "Meget høj")(19)(20).

Strålebehandling er indiceret hos patienter i klinisk gruppe II + III, og de nærmere anbefalinger fremgår af retningslinier for strålebehandling 2018.

Kemoterapi er en fast integreret del hos alle kliniske grupper og består af 9 serier. Hos patienter i risikogruppe "Lav" gives vinkristin + actinomycin D (VA), og hos øvrige tillægges ifosfamid (4 serier undertype B, 5 serier undertype C og øvrige undertyper 9 serier) til VA (VAI). Tillæg af doxorubicin er ikke indiceret for patienter i "høj" risikogruppen (21). For patienter i "meget høj" risikogruppen afventes resultater fra det andet randomiserede studie med tillæg af vedligeholdelsesbehandling iht protokollen som findes skitseret i bilag 1. Hos patienter med tilbageværende tumor gives der vanligvis de 4 første serier som neoadjuverende, hvor man efter 3. serie billeddiagnostisk responsevurderer hvorudfra videre behandlingsstrategi lægges. Algoritmen for diagnostik og behandling er anført som udgør de europæiske guidelines, og som derfor også anbefales i Danmark.

### Rationale

Anbefalingerne følger de internationale guidelines (<http://www.esmo.org/Guidelines>; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)). Gældende for de non-pleomorfe undertyper er anbefalingerne adapterede fra de af børneonkologien aktive internationale aktive kliniske protokoller (bilag 7).

### Bemærkninger og overvejelser

Udover der ventes en snarlig opdatering af anbefalingen for behandling af de non-pleomorfe undertyper, er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

## 4. Referencer

1. Rothermundt C, Fischer GF, Bauer S, Blay J, Grünwald V, Italiano A, et al. Pre- and Postoperative Chemotherapy in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Expert Survey. *Oncologist* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Nov 28];23(4):461–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29192019>
2. Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. *Lancet* [Internet]. 1997 Dec 6 [cited 2018 Nov 16];350(9092):1647–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400508>
3. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2018 Nov 22];113(3):573–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23592>
4. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Schraffordt-Koops H, Buesa J, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1994 Jun [cited 2018 Nov 22];12(6):1137–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201375>
5. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Nov 22];13(10):1045–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512703467>
6. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Nov 22];25(12):2425–32. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdu460>
7. Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, et al. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 26];12(2):e0158406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28158190>
8. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2018 Nov 6];29(Supplement\_4):iv268–iv269. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285214>
9. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2018 Nov 26];6(1):20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27891213>
10. Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Nov 26];22(6):1006–12. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201207000-00016>
11. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, et al. A randomised phase II

- study on neo-adjuvant chemotherapy for “high-risk” adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2001 Jun [cited 2018 Nov 22];37(9):1096–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378339>
12. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2018 Nov 22];56(4):1117–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829150>
  13. Cormier JN, Huang X, Xing Y, Thall PF, Wang X, Benjamin RS, et al. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Nov 15 [cited 2018 Nov 22];22(22):4567–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542808>
  14. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousa A, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Mar 10 [cited 2018 Nov 22];30(8):850–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.37.7218>
  15. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Nov 22];18(6):812–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517303340>
  16. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Nov 28];11(6):561–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434400>
  17. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, Wust P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2018 Nov 22];4(4):483. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450452>
  18. Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2010 Aug 10 [cited 2018 Nov 28];10(8):1285–301. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/era.10.96>
  19. Hawkins DS, Gupta AA, Rudzinski ER. What is new in the biology and treatment of pediatric rhabdomyosarcoma? *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Nov 29];26(1):50–6. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00008480-201402000-00009>
  20. Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Nov 28];25(5):276–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105585861630049X>
  21. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C, Gallego Melcón S, Ferrari A, Oberlin O, et al. Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Nov 29];19(8):1061–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29941280>

## 5. Metode

### 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 2 (Søgestraegi).

### 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. Evidensniveauer og gradering af anbefalingens styrke er baseret på skema iht. Oxford 2009. Se bilag 3 (Flowchart) og bilag 4 (Evidenstabel).

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udformet og formuleret af Niels Junker og Anders Krarup-Hansen, og er blevet forelagt øvrige medlemmer af dansk sarkom gruppe (DSG). 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 har været rundsendt til øvrige medlemmer af DSG til gennemlæsning og blev fremlagt inden godkendelsesprocessen ved DSGs årsmøde i januar 2019 for at sikre et sufficient grundlag .

### 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 højrisiko karakteristika, en stringent intervention (er perioperativ kemoterapi gavnlig, og i så fald for hvilke patienter og med hvilken kemoterapi regime?) 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 – Rhabdomyosarkom RMS2005 behandlingsoversigt

Protocol EpSSG RMS2005

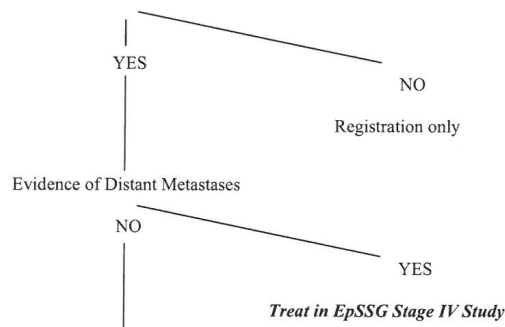
### 6.1 SUMMARY FOR ELIGIBILITY

Diagnosis of Rhabdomyosarcoma or other malignant mesenchymal tumours\*

**ELIGIBLE FOR REGISTRATION**

A pathologically proven diagnosis of RMS  
 Age < 21 years  
 Previously untreated except initial surgery  
 No pre-existing illness preventing treatment  
 No previous malignant tumours

Diagnosed ≤ 8 weeks  
 Pathology available for central review  
 Available for follow up  
 Written consent for treatment available



### ELIGIBLE FOR RMS 2005 PROTOCOL

Low Risk Group	Standard Risk Group	High Risk Group	Very High Risk Group
Subgroup A: ♦ VA x8	Subgroup B: ♦ IVA + VA  Subgroup C: ♦ IVA ±VA  Subgroup D: ♦ IVA	Subgroup E Subgroup F Subgroup G if -Age > 6 months -Informed consent given  <b>Randomised trial No. 1</b> (IVA vs. IVADo)  if -In CR or with minimal anomalies at the end of treatment  <b>Randomised trial No. 2</b> (stop treatment vs. maintenance)	Subgroup H ♦ IVADo + maintenance

\* undifferentiated soft tissue sarcoma and ectomesenchymoma are included in this protocol

**6.2 TREATMENT SUMMARY: LOW RISK GROUP**

Low Risk Group	Localised non alveolar RMS, microscopically completely resected (IRS Group I), at all sites, and nodes negative and tumour size ≤ 5 cm and age < 10 years
----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Surgery	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		
Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Cycle no.	1	2	3	4	5	6	7	8														

V = Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.  
 A = Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.

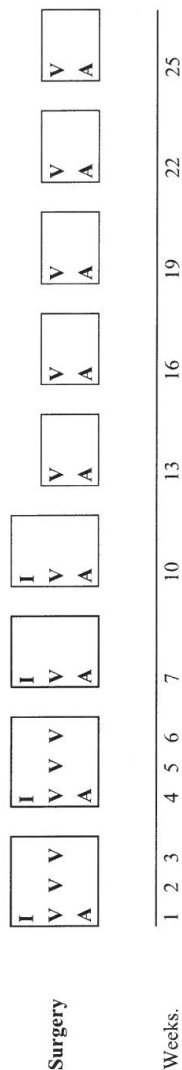
Cycles should not be started unless all these conditions are present: 2 x 10<sup>9</sup>/l WBC (or 1 x 10<sup>9</sup>/l neutrophils) + 80 x 10<sup>9</sup>/l platelets + absence of any relevant organ dysfunction.  
 Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.

For children ≤ 1 year (or ≤ 10 kg body weight) see first cycle doses will be calculated by body weight and increased in the following cycles if tolerated, see chapter 24.4.1.

For Low Risk Group treatment details: see chapter 13  
 For chemotherapy guidelines and dose modifications: see chapter 24.

**6.3 TREATMENT SUMMARY: STANDARD RISK GROUP - SUBGROUP B**

<b>SUBGROUP B</b>	Localised non alveolar RMS, microscopically completely resected (IRS Group D), at all sites, and nodes negative and tumour size > 5 cm or age ≥ 10 years
-------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



- I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m<sup>2</sup>).
- V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for total of seven consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/ m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.

Interval between courses is 3 weeks and chemotherapy courses should not be started unless all these conditions are present: 2 x10<sup>9</sup>/l WBC (or 1 x10<sup>9</sup>/l neutrophils) + 80 x10<sup>9</sup>/l platelets + absence of any relevant organ dysfunction.

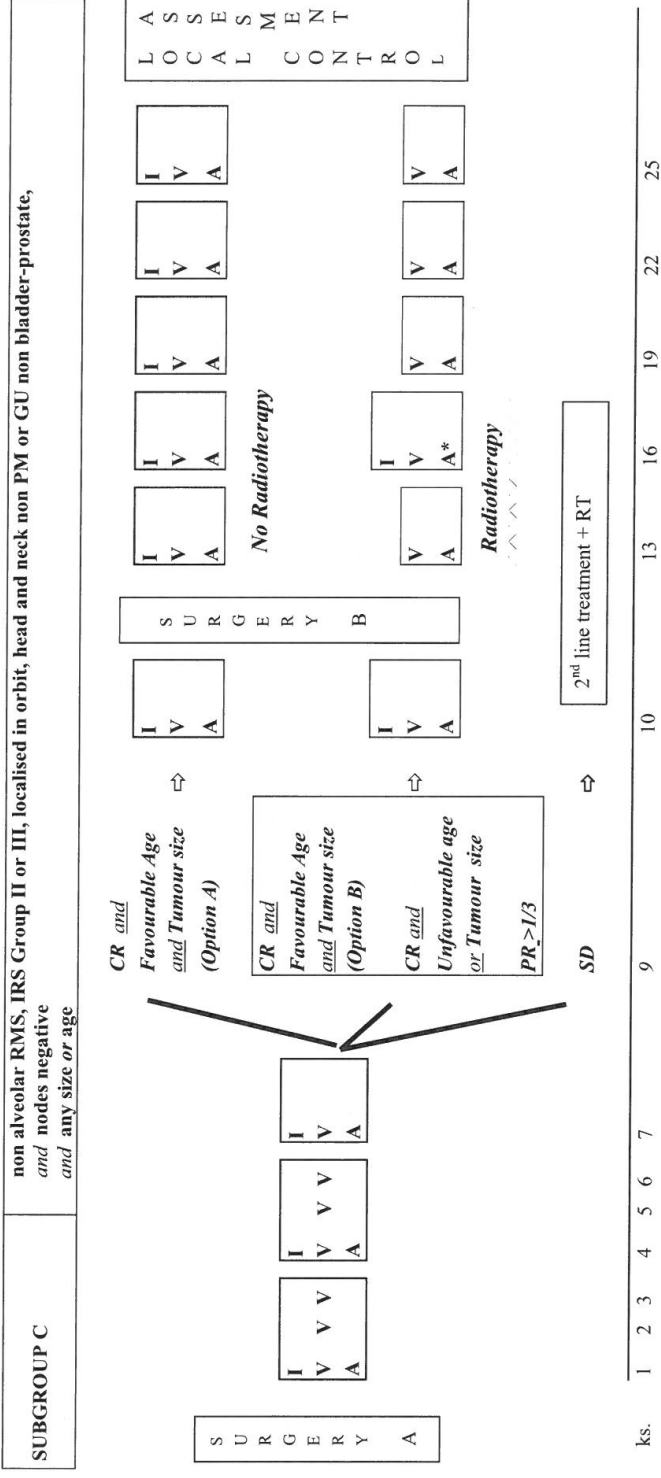
Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.

For children ≤ 1 month VA only should be administered in the 1<sup>st</sup> cycle. For children ≤ 1 year (or ≤ 10 kg) specific precautions (doses calculated by body weight, reduced ifosfamide dose if age < 3 mos, ...) must be applied, see chapter 24.4.1.

For *Standard Risk Group-Subgroup B* treatment details see chapter 6.3. For chemotherapy guidelines and dose modifications: see chapter 24.



**6.4 TREATMENT SUMMARY: STANDARD RISK GROUP – SUBGROUP C**

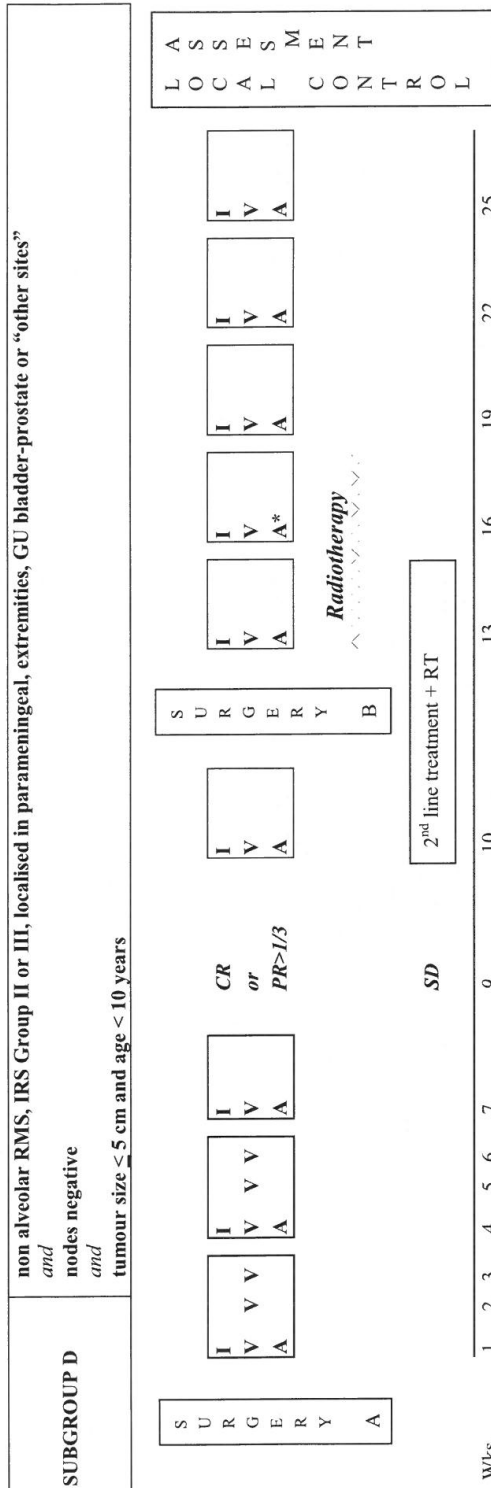


**I** Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m<sup>2</sup>).  
**V** Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max. single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.  
**A** Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.  
 \* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.1.1.

**Note:** Patients with favourable age (< 10 years) and tumour ≤ 5 cm at diagnosis, who achieve the complete remission after the initial treatment (3 courses of IVA + surgery) have two options:

- **Option A:** patients will receive 6 courses of IVA without radiotherapy.
- **Option B:** patients will receive 6 courses of IVA without radiotherapy only if the CR has been obtained through a secondary operation (histologically CR). Otherwise they will be treated as patients in CR with unfavourable features. *NOTE: The German (CWS), the Italian (STSC) and the Spanish Group do recommend option B.*

**6.5 TREATMENT SUMMARY: STANDARD RISK GROUP – SUBGROUP D**

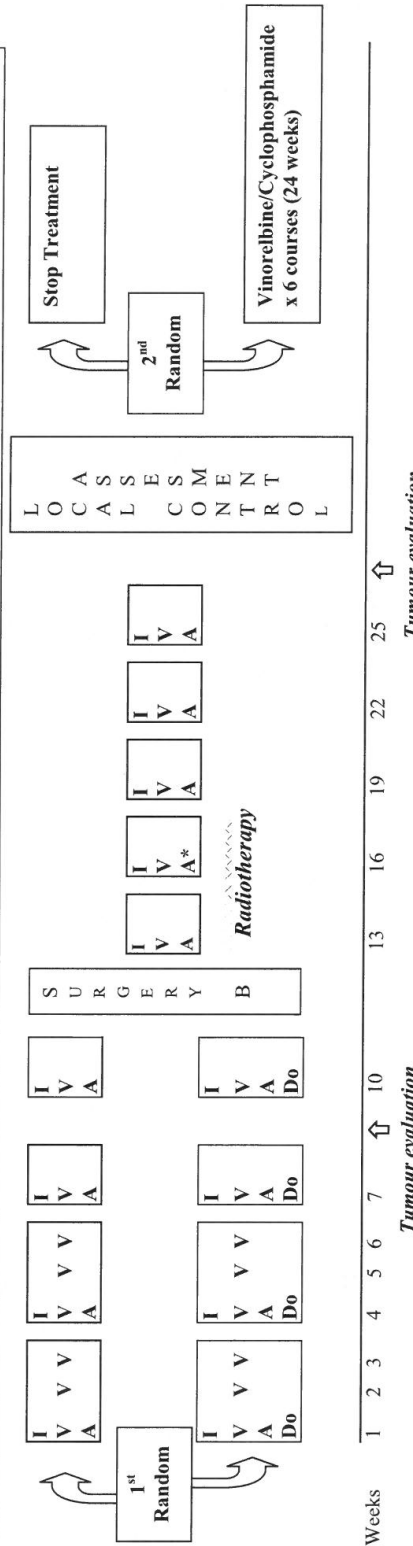


- I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m<sup>2</sup>).
- V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max. single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/ m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.  
\* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 15) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.

Interval between courses is 3 weeks and chemotherapy courses should not be started unless all these conditions are present: 2 x 10<sup>9</sup>/l WBC (or 1 x 10<sup>9</sup>/l µl neutrophils) + 80 x 10<sup>9</sup>/l platelets + absence of any relevant organ dysfunction.  
Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.  
For children ≤ 3 months VA only should be administered in the 1<sup>st</sup> cycle. For children ≤ 1 year (or ≤ 10 kg) specific precautions (doses calculated by body weight, reduced ifosfamide dose if age < 3 mos, ...) must be applied, see chapter 24.4.1.  
For Standard Risk Group - Subgroup D treatment details see chapter 14.5.  
See chapter 24 for chemotherapy guidelines and dose modifications.

6.6 TREATMENT SUMMARY: HIGH RISK GROUP

SUBGROUP E	non alveolar RMS, IRS Group II or III, localised in parameningeal, extremities, GU bladder-prostate or "other sites" and nodes negative, and tumour size > 5 cm or unfavourable age ≥ 10 year
SUBGROUP F	non alveolar RMS, IRS Group I or II or III, any site and nodes positive, and any tumour size or age
SUBGROUP G	alveolar RMS, and any IRS Group I or II or III, and any site and nodes negative, and any tumour size or age

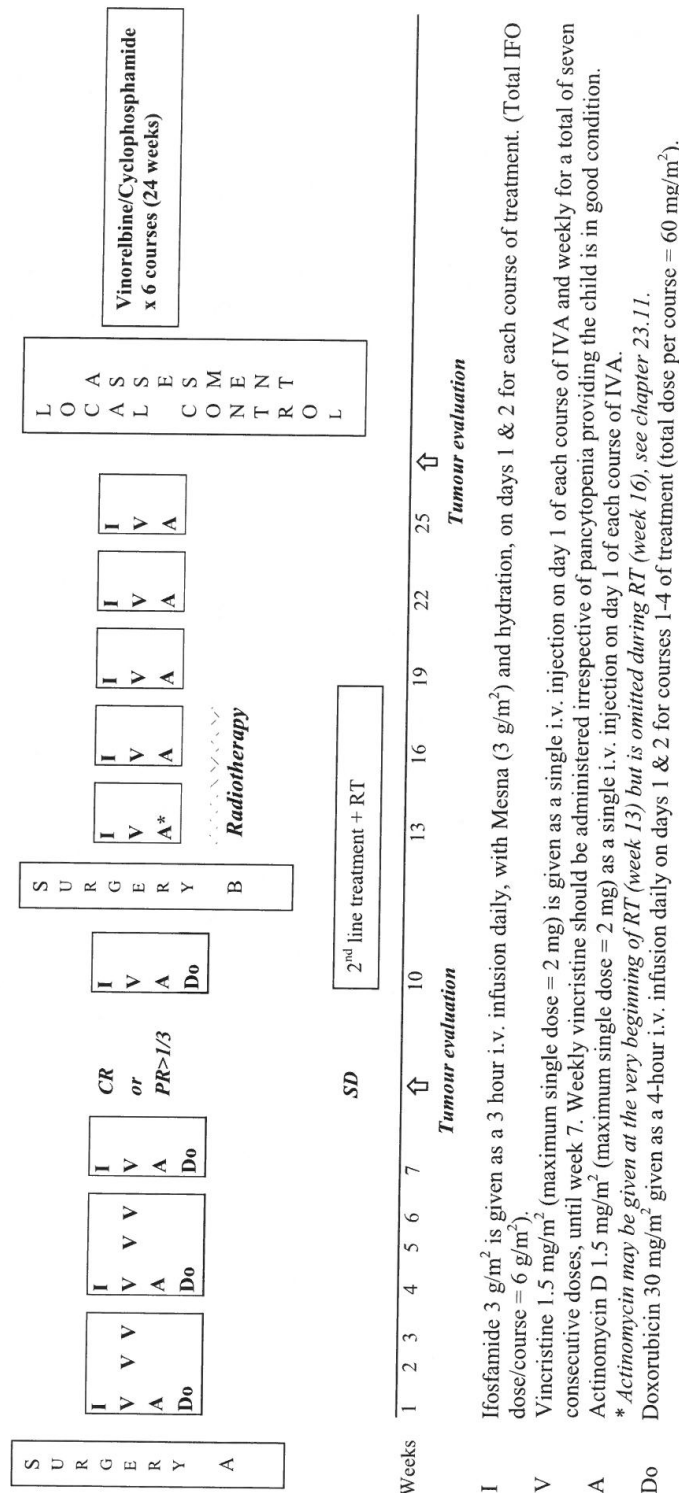


I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m<sup>2</sup>).  
 V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max. single dose=2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.  
 A Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course of treatment.  
 Do Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> given as a 4-hour i.v. infusion daily on days 1 & 2 for courses 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m<sup>2</sup>).  
 \* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.1.1.

**First Randomisation:** eligible patients must be randomised before chemotherapy treatment is started using the RDE system. If the randomization is refused or not applicable for whatever reason patients should be treated in Arm A (IVA).  
**Second Randomisation:** eligible patients should be randomised within 6 weeks following the administration of the 9<sup>th</sup> course of chemotherapy. If the randomization is refused or not applicable for whatever reason the standard treatment strategy is to stop treatment.  
 Interval between courses is 3 weeks and chemotherapy courses should not be started unless all these conditions are present: 2 x 10<sup>9</sup>/l WBC (or 1 x 10<sup>9</sup>/l neutrophils) + 80 x 10<sup>9</sup>/l platelets + absence of any relevant organ dysfunction. Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.  
 For High Risk Group treatment details: see chapter 15. For chemotherapy guidelines and dose modifications: see chapter 24.

### 6.7 TREATMENT SUMMARY: VERY HIGH RISK GROUP

SUBGROUP H	alveolar RMS and nodes positive (independently from any other variable such as tumour histology, site, size or patient age)
------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



**I** Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m<sup>2</sup>).

**V** Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose = 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course of IFA and weekly for a total of seven consecutive doses, until week 7. Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.

**A** Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course of IFA.  
*\* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.*

**Do** Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> given as a 4-hour i.v. infusion daily on days 1 & 2 for courses 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m<sup>2</sup>).

Interval between courses is 3 weeks and chemotherapy courses should not be started unless all these conditions are present: 2 x 10<sup>9</sup>/WBC (or 1 x 10<sup>9</sup>/l neutrophils) + 80x10<sup>9</sup>/l platelets + absence of any relevant organ dysfunction.  
 For *High Risk Group* treatment details: see chapter 16. For chemotherapy guidelines and dose modifications: see chapter 24

## Bilag 2 – Søgestrategi

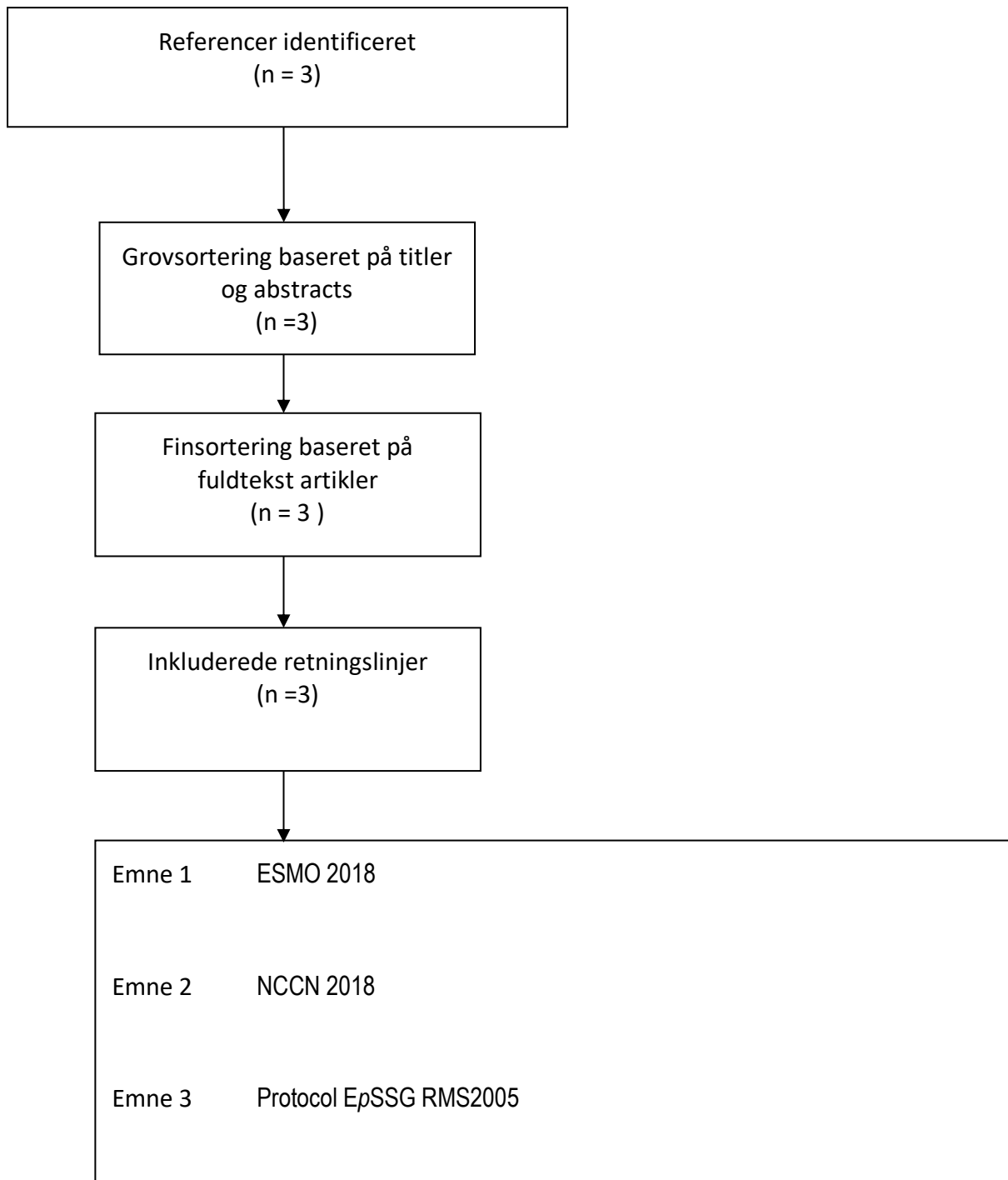
**Guidelines søgning.** Søgningen på de forskellige guidelines blev foretaget den 19.11.2018.

Følgende søgeord anvendt: soft tissue sarcoma; chemotherapy, adjuvant, neo-adjuvant.

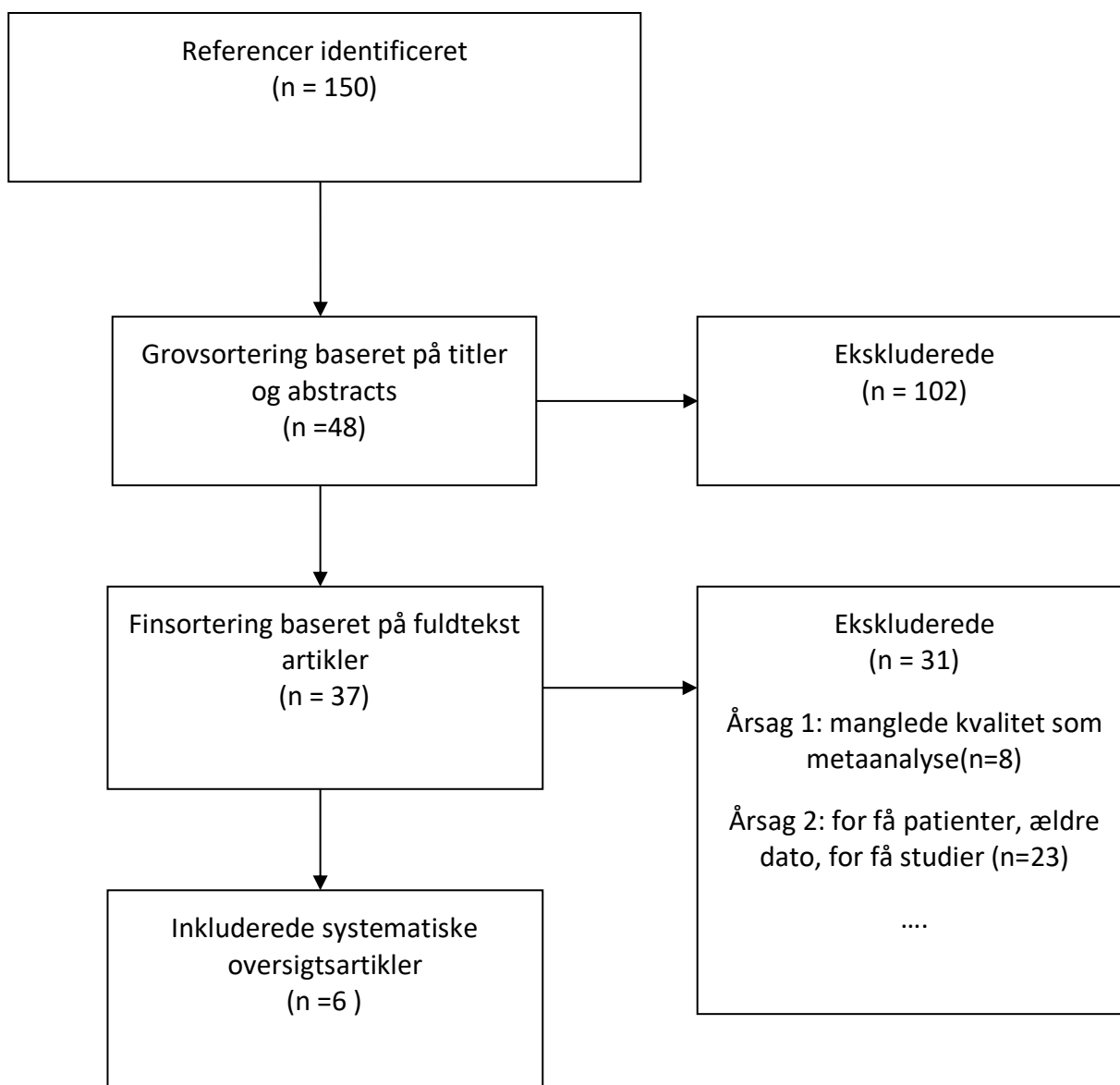
**PubMed: søgestreng anvendt til at finde review og original artikler.** Søgning foretaget 21.11.2018.

"soft tissue sarcoma"[All Fields] AND (("adjuvants, pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields]) OR ("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[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])

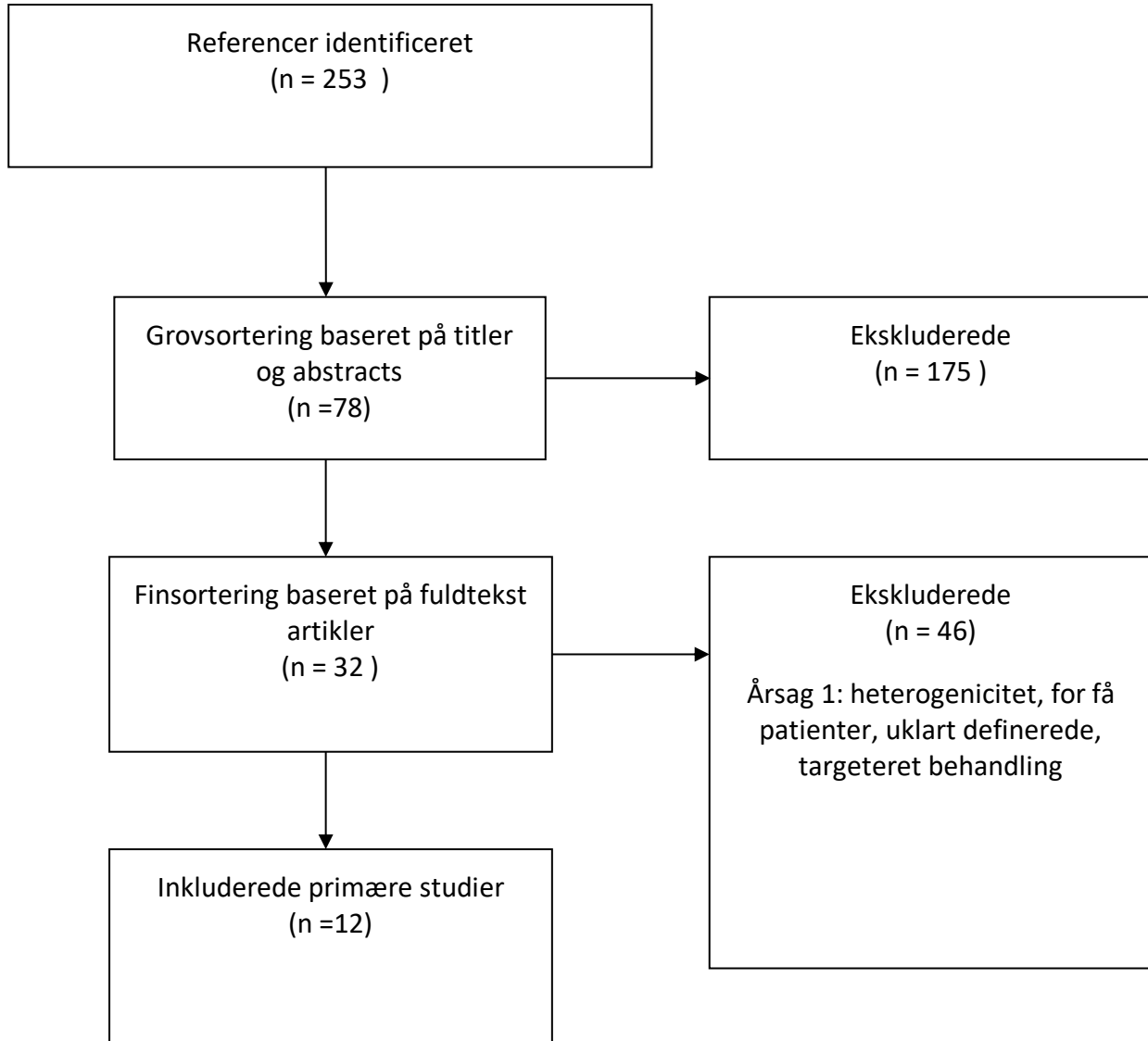
## Bilag 3 – Flowchart

*Flowchart – Guidelines*

## Flowchart – Systematiske oversigtsartikler



## Flowchart – Primære studier





## Bilag 4 - Evidenstabel

*Arbejdsdokument – Evidenstabel*

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

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Bløddelssarkomer – perioperativ kemoterapi</i>						
<i>Forfatter/ kilde</i>	<i>År</i>	<i>Undersøgelses-type/design</i>	<i>Under-søgelses kvaliteten jf. Oxford</i>	<i>Intervention</i>	<i>Sammenlignings intervention</i>	<i>Patient-population</i>	<i>Resultater (outcome)</i>	<i>Kommentarer</i>
Tierney, J. F.	1997	Metaanalyse	1a	Adjuverende: Doxorubicin baseret	Ingen kemoterapi	1568 patienter fra 14 random. studier	Lokal RFS: HR= 0.73 (95% CI 0.56–0.94, p=0.016)  Fjern RFS: HR= 0.70 (0.57–0.85, p=0.0003)  Overall RFS: HR= 0.75 (0.64–0.87, p=0.0001)  OS:	Øger tid til recidiv, men ingen OS-gevinst

							HR= 0.89 (0.76–1.03, p=0.12)	
Pervaiz, N	2008	Metaanalyse	1a	Adjuverende: Doxorubicin baseret	Ingen kemoterapi	1747 patienter fra 18 random. studier	Lokalrecidiv: OR=0.73 (95% CI, 0.56-0.94; P=0.02)  Fjernrecidiv: OR=0.67 (95% CI, 0.56- 0.82; P=0.0001)  Overall recidiv: OR=0.67 (95% CI, 0.56- 0.82; P=0.0001)  OS: HR= 0.77 (95% CI, 0.64-0.93; P=0.01)	Øger tid til recidiv, og en OS-gevinst.  Mangler imidlertid at inkludere EORTC fase 3 studiet af Bramwell et al 1994!
Bramwell, V	1994	Fase 3, RCT	1b	Adjuverende: Doxorubicin baseret  (CYVADIC)	Ingen kemoterapi	468 pts	RFS rate: 56% versus 43% (P = 0.007)  local recidiv rate: 17% versus 31% (P = 0.004)	Øger tid til recidiv, men ingen OS-gevinst.

							fjern recidiv rate: 32% vs. 36% (P = .004)  OS rate: 63% versus 56% (P = 0.64).	
Woll, P. J	2012	Fase 3, RCT	1b	Adjuverende:  Doxorubicin baseret  (Doxorubicin 75 mg/m <sup>2</sup> + Ifosfamid 5 g/m <sup>2</sup> )	Ingen kemoterapi	351 pts	RFS:  <b>HR 0.91 [0.67–1.22], p=0.51</b>  OS:  <b>HR 0.94 [95% CI 0.68–1.31], p=0.72</b>	Hverken RFS eller OS gevinst!
Le Cesne et al.	2014	Poolede data fra Woll et al og Bramwell et al	2a	Adjuverende:  Doxorubicin baseret	Ingen kemoterapi	819 pts		RFS bedre p=0.02  OS uændret p>0.1
Derbel et al	2017	Kohorte, retrospektiv	2b	Følge kliniske guidelines og centraliseret behandling	Følge vs ikke følge	472	PFS:  HR=0.44 [0.32-0.59], p<0.0001  OS:  HR=0.34 [0.16-0.68], p=0.003	Bedre prognose ved at holde sig til guidelines og behandles på et ekspertcenter
NCCN guidelines	2018	Guideline						Sikre referencer
Casali, P. G.	2018	Guidelines ESMO						Sikre referencer

Dangoor, A	2016	Review						Sikre referencer
Altman, A. D	2012	Caseseries + review	4	Arometasehæmmere		28 pts 4 pts case series	Mean OS: 69.9 mdr	Uklart hvorfor der beskrives responsrate når det er i adjuverende setting
Gortzak et al	2001	Fase 2, RCT	1b-	Neo-adjuv. Doxorubicin 50mg/m <sup>2</sup> + Ifosfamid 5g/m <sup>2</sup> 3 serier	Ingen kemoterapi	150 pts (134 eligible)	5 års survival estimate:  64% vs 65% (standard error 7%, logrank P=0.2204) (Fig. 2)  5 års DFS: 52% kir. Vs 56% neoadj (standard error of the mean: 7%, logrank P=0.3548) (Fig. 3).	Dosis: Dox 50 mg/m <sup>2</sup> dag 1 Ifos 5 g/m <sup>2</sup> dag 24 timer Mesna  Even with a median follow-up of more than 7 years, the statistical analysis of this study does not appear to show a large benefit from neo-adjuvant chemotherapy, with respect to either disease-free or overall survival, but the study was only designed to measure survival in the phase III part that was not performed. Since the

								<p>overall survival and progression-free survival curves for</p> <p>patients receiving chemotherapy were always slightly superior to those for surgery alone, it can therefore not be excluded that an extension of the study could have shown a small benefit for neo-adjuvant chemotherapy.</p>
Cormier et al	2004	Database	2c	<p>Både pre og post op kemo</p> <p>Doxorubicin baseret hos 88% af pts</p>	Ingen kemoterapi	<p>674 pts</p> <p>Preop: 214</p> <p>Postop: 122</p>	<p>Total benefits associated with chemotherapy in the first year were estimated to be 7%, 6%, 6%, and 8% for local, distant, and overall DFS and DSS,</p> <p>However, at <b>5 years</b>, the use of chemotherapy was associated with <b>higher rates of disease recurrence</b></p>	<p>The instantaneous hazard function curves for patients treated with chemotherapy compared with patients treated without chemotherapy crossed at approximately 1 year after the initiation of treatment</p>

							<p><b>and lower DFS and DSS, with cumulative 2%, 1%,</b></p> <p>2%, and 2% decrements in local, distant, and overall DFS</p> <p>and DSS</p>	
DeLaney et al	2003	Fase 2	2b	Både pre og post op kemo (MAID)	Historiske kontroller	48 pts	<p>MAID vs kontrol:</p> <p>5-year</p> <p>freedom from distant metastasis: 75% vs 44% (<math>p = 0.0016</math>)</p> <p>disease-free survival: 70% vs 42% (<math>p = 0.0002</math>)</p> <p>overall</p> <p>survival rate: 87% vs 58% (<math>p = 0.0003</math>)</p>	Viser en gevinst i forhold til historiske kontroller
Gronchi et al	2012	Fase 3, RCT	1b	epirubicin 120 mg/m <sup>2</sup> ifosfamide 9 g/m <sup>2</sup> + granulocyte colony-	Arm A) preop 3 serier	328 pts	<p>OS:</p> <p>HR of arm A vs arm B was 1.00 (90% CI, 0.72 to 1.39)</p>	Ingen forskel

				stimulating factor	Arm B) preop 3 serier + 2 serier post op.			
Gronchi et al	2017	Fase 3, RCT	1b	epirubicin  120 mg/m <sup>2</sup> ifosfamide 9 g/m <sup>2</sup>  vs. histotype kemo	Standard vs histotype kemo:  <b>trabectedin 1·3 mg/m<sup>2</sup></b>  <b>gemcitabine 1800 mg/m<sup>2</sup> + dacarbazine 500 mg/m<sup>2</sup></b>  <b>high-dose ifosfamide 14 g/m<sup>2</sup></b>  <b>ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> per day + etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> per day dag 1-3</b>  <b>gemcitabine 900 mg/m<sup>2</sup> on days 1 &amp; 8 + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> on day 8</b>	287 pts	Primary endpoint was disease-free survival  46 months  DFS: HR 2·00 (95% CI 1·22–3·26); p=0·006  OS: HR 2·687 (95% CI 1·104–6·940); p=0·034  Distant met. FS: HR 2·147 (95% CI 1·172–3·930); p=0·011	<b>At the third futility analysis, with a median follow-up of 12·3 months</b>
Issels et al	2010	Fase 3, RCT	1b	Neoadjuv kemo:	Neoadjuv kemo vs	341	Local DFS:	median follow-up of 34 months

				Doxorubicin+ ifosfamide+ etoposide  Regional hypertermi	Neoadjuv kemo + regional hypertermi		HR= 0.58 (95% CI 0.41–0.84; p=0.003),  DFS:  HR= 0.70 (95% CI 0.54–0.92; p=0.011)  OS:  HR= (HR 0.88, 95% CI 0.64–1.21; p=0.43  Responserate:  12.7% vs 28.8%	Bedre lokalkontrol
Issels et al	2018	Fase 3, RCT  Follow up	1b	Neoadjuv kemo:  Doxorubicin+ ifosfamide+ etoposide  Regional hypertermi	Neoadjuv kemo vs  Neoadjuv kemo + regional hypertermi	341	Local DFS:  HR= 0.65 (95% CI, 0.49-0.86; P = .002).  OS:  median duration of 15.4 years compared with 6.2 years in the NACT- alone group (HR 0.73; 95% CI, 0.54-0.98; P = .04	Median follow-up was 11.3 years  Nu med OS gevinst også



Rhabdomyosarkom								
Sultan & Ferrari	2010	Review						Baggrundslitteratur
Dasgupta et al	2016	Review						Baggrundslitteratur
Bisogno et al	2018	Fase 3, RCT	1b	VAI +/- Doxorubicin	Tillæg af Doxorubicin	484 pts	3 års EFS: <b>HR= 0·87, 95% CI 0·65–1·16; p=0·33</b>	Ingen forbedret EFS og mere toksisk ved tillæg af Doxorubicin  Første FASE 3 resultat fra EPSSG RMS 2005
PROTOCOL EPSSG RMS 2005	2005	Protocol						International standard adapteret fra børneonkologien