Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
27. december 2024 (DSG)
Administrativ godkendelse
16. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 5. marts 2028

INDEKSERING
Dansk sarkomgruppe, knoglesarkomer, kemoterapi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	**For Knoglesarkomer er følgende anbefalinger ændret:** **<u>Ewings sarkom:</u>** Tilføjet en reference Brennan et al 2022 til side 8 som yderligere understøtter gældende anbefaling. **Anbefaling 2.** Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter: Cabozantinib (B) udgår **<u>Osteosarkom:</u>** **Anbefaling 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: Cabozantinib (B) udgår Regorafenib (A) udgår (admin fejl sidst som er rettet) og bibeholder Regorafenib (B) **<u>Kondrosarkom:</u>** **Ingen ændring**
Referencer	Ændret til nyeste NCCN guidelines, hvor nye ESMO guidelines ikke forligger. Tilføjet 7 nye artikler til evidenstabel men ingen ændringer af referencer til referencelisten.
Litteratursøgning	Ny søgning foretaget indeholdende litteratur i perioden januar 2022 – november 2024.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Ewings sarkom 2
Osteosarkom 2
High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom 3
Kondrosarkom – systemisk behandling 3
Kordomer 3
Immunterapi 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
Ewings sarkom 6
Osteosarkom 7
High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom 9
Kondrosarkom – systemisk behandling 9
Kordomer 10
Immunterapi 10
4. Referencer 12
5. Metode 16
6. Monitorering 18
7. Bilag 19
8. Om denne kliniske retningslinje 33

1. Anbefalinger (Quick guide)

Ewings sarkom

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

    - **Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 9 serier VDC/IE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 5 serier IE/VC (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 behandlet med VIDE (A). Data savnes for VDC/IE.**

2. **Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter:**

    - **Cyklofosfamid + topotecan (B)**
    - **Højdosis ifosfamid (B)**
    - **Irinotecan + temozolamid (B)**
    - **Gemcitabin + docetaxel (B)**
    - **Carboplatin + etoposid (C)**
    - **Patienter bør indgå i protokolleret 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 (B)**
    - **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 tilbydes**
    - **Pazopanib (B)**
    - **Regorafenib (B)**
    - **henvisning til protokolleret 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)**

Immunterapi

10. Kan ikke anbefales som standardbehandling (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 vidst 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 9 serier VDC/IE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 5 serier IE/VC (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 behandlet med VIDE (A). Data savnes for VDC/IE.**

2. **Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter:**

    - **Cyklofosfamid + topotecan (B)**
    - **Højdosis ifosfamid (B)**
    - **Irinotecan + temozolamid (B)**
    - **Gemcitabin + docetaxel (B)**
    - **Carboplatin + etoposid (C)**
    - **Patienter bør indgå i protokolleret behandling (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ewings sarkom (ES) er definitorisk highgrade og behandles ens uanset lokalisation (inkl. ekstraskeletal 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: induktions kemoterapi med 6 serier vinkristin + ifosfamid + 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, 5).

2) I Nordamerika: alternerende serier vinkristin + doxorubicin + cyklofosfamid med ifosfamid og etoposid (VDC/IE og IE/VC)(6).

Seneste resultater fra et fase 3 studie som sammenligner disse to behandlingsregimer i EuroEwing2012 (ISRCTN 92192408) viser, at VDC/IE og IE/VC opnåede bedre overlevelse gældende både for EFS og OS med HR på hhv. 0.70 (0.51, 0.95) og 0.64 (0.42, 0.96), uden forskel I bivirkninger (7) [1b]. Yderligere opfølgning bestyrkede gevinsten af VDC/IE (8). Således er anbefalingen induktionskemoterapi med 9 serier VDC og IE (alternerende), lokalbehandling og 5 serier konsoliderende VC og IE (alternerende).

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. Gældende for behandling med VIDE induktionskemoterapi er der dokumentation for omlægning til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte (9) 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]. Der foreligger endnu ingen data for omlægning til højdosis kemoterapi efter VDC/IE induktionsbehandling.

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 lokalisationer (10) [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 kombinations kemoterapiregimer bestående af cyclofosfamid + topotecan (11) [2b-] (12) [4], højdosis ifosfamid (13), irinotecan + temozolamid (14) [4] (15) [2b] og gemcitabin + docetaxel (16) [2b-] (17) [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 (18) [4] ,cabozantinib [2b] (19) og regorafenib [2b-] (20)

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 (21).

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 (B)**
    - **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 (22). Siden har kliniske studier fundet effekt af kombinationsbehandling indeholdende ifosfamid, højdosis methotrexat (mtx) , cisplatin og doxorubicin (23, 24). I Europa anvender man et behandlingsregime forkortet til 32 uger med 3 slags kemoterapeutika med uændret overlevelse sammenlignet med historiske data. Regimet er nu konsolideret som standardbehandling og består af cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter under 40 år; (25, 26)[1b]. Trods en forbedret OS med tillæg af muramyl tripeptid (mifamurtid) til denne standardbehandling (26), er tolkningen af data endnu uafklaret og idet der ikke er fremkommet yderligere data som støtter brugen af mifamurtid kan dette ikke anbefales. For ældre patienter ses en kurativ signifikant effekt af samme standardregime, hvor især højdosis mtx ikke tåles nær som godt som hos yngre patienter (27)[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. Tumorrespons målt som nekrosegrad på resektionspræparatet er prognostisk afgørende, hvor en nekrosegrad >90% anses som god (28) med en 5 års overlevelse op til 80%. Ved en lavere nekrosegrad forværres prognosen markant med en 5 års overlevelse ned til 45% (29). 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 (24) [1b].

Kemoterapi er ikke indiceret ved **low-grade periostale osteosarkomer**. Disse metastaserer sjældent og den primære behandling er kirurgi (30). 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 (31). 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 (32) [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 (33). 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 (34) [2b], gemcitabin + docetaxel (35) [2c], samt enkeltstof behandling med regorafenib (34-36) [1b-],pazopanib (37) [4] og cabozantinib (19) [1b-].

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 (38). [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 (39) [4].

Kondrosarkom – systemisk behandling

6. Patienter med konventionelt kondrosarkom bør tilbydes

- **Pazopanib (B)**
- **Regorafenib (B)**
- **henvisning til protokolleret 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. I nyere fase 2 undersøgelser er der fundet tegn på effekt af enkeltstof behandling med pazopanib (40) [2b] og regorafenib (41) [2b]. Derimod synes både mesenchymale og dedifferentierede kondrosarkomer at være følsomme for kemoterapi (42).

For patienter med **mesenchymalt kondrosarkom** er der observeret en forbedret overlevelse ved anvendelse af perioperativ kemoterapi med et doxorubicin indeholdende regime (43, 44) [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 kondrosarkom** er der ligeledes i små retrospektive opgørelser fundet aktivitet med doxorubicin, cisplatin og ifosfamid (42, 45) [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 (46) og sorafenib (47) 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 (48).

Immunterapi

10. Kan ikke anbefales som standardbehandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Resultaterne fra de få tilgængelige studier med immunterapi som primært undersøger effekten af anti PD-1 baserede immuncheckpoint hæmmere har ikke kunne vise en effekt hos patienter med knoglesarkomer (49-52) [2b]. Yderligere studier med kombinationsbehandling er pågående.

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 mikrometastisk 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.

4. Referencer

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. Lancet Oncol. 2010.
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. 2000.
3. Scurr M, Judson I. How to Treat the Ewing's Family of Sarcomas in Adult Patients. Oncologist. 2006.
4. Le Deley MC, 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. 2014.
5. 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. 2003.
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. 2012.
7. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, Broto JM, Gelderblom H, Gaspar N, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). J Clin Oncol. 2020.
8. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2022;400(10362):1513-21.
9. Whelan J, Le Deley MC, 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. 2018.
10. 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. 2010.
11. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, Souid AK, 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. 2006.
12. 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. 2006.
13. 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. 2009.
14. 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. 2009.
15. Raciborska A, Bilska 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. 2013.
16. 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. 2012.
17. Mora J, Cruz CO, Parareda A, de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. J Pediatr Hematol Oncol. 2009.

18. van Maldegem AM, Benson C, Rutkowski P, Blay JY, van den Berg H, Placzke J, et al. Etoposide and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: A large retrospective study. Pediatr Blood Cancer. 2015.
19. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, Penel N, Piperno-Neumann S, Bompas E, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020.
20. Attia S, Bolejack V, Ganjoo KN, George S, Agulnik M, Rushing D, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. Cancer Med. 2023;12(2):1532-9.
21. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rübe C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003.
22. 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. 1986.
23. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P. 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. 2005;23(34):8845-52.
24. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD. 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. 2016;17(10):1396-408.
25. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM. 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. 2015;33(20):2279-87.
26. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D. Osteosarcoma: The Addition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy Improves Overall Survival—A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008;26(4):633-8.
27. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. Tumori. 2018;104(1):30-6.
28. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. Cancer. 2003;97(12):3068-75.
29. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K. 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. 2002;20(3):776-90.
30. Laitinen M, Parry M, Albergo JI, Jeys L, Abudu A, Carter S. The prognostic and therapeutic factors which influence the oncological outcome of parosteal osteosarcoma. Bone Joint J. 2015;97(12):1698-703.
31. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B. Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. J Clin Oncol. 2003;21(10):2011-8.
32. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1998;16(11):3641-8.

33. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU. Osteosarcoma Relapse After Combined Modality Therapy: An Analysis of Unselected Patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). J Clin Oncol. 2005;23(3):559-68.
34. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(11):1493.
35. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019;37(16):1424-31.
36. 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. 2019;20(1):120-33.
37. 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. 2019;58(1):124-8.
38. Bramwell VH, 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. 1999;17(10):3260-9.
39. Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, et al. The 'other' bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone. J Bone Joint Surg Br. 2011;93(9):1271-8.
40. Chow W, Frankel P, Ruel C, Araujo DM, Milhem M, Okuno S, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. Cancer. 2020;126(1):105-11.
41. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study. Eur J Cancer. 2021;150:108-18.
42. Italiano A, Mir O, Cioffi A, Palmerini E, Piperno-Neumann S, Perrin C. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. Ann Oncol. 2013;24(11):2916-22.
43. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. Tumori. 2018;93(5):423-7.
44. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, Biau D, Bielack S, Campanacci DA. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. Eur J Cancer. 2015;51(3):374-81.
45. Staals EL, Bacchini P, Mercuri M, Bertoni F. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. J Bone Joint Surg Am. 2007;89(5):987-93.
46. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. J Clin Oncol. 2012;30(9):914-20.
47. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, Lebellec L, Laurence V, Collard O. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). Ann Oncol. 2015;26(10):2168-73.
48. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, Casale A, Palassini E, Frezza AM. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: A phase 2 clinical study. Cancer. 2018;124(20):4056-63.
49. Boye K, Longhi A, Guren T, Lorenz S, Næss S, Pierini M. Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. Cancer Immunol Immunother. 2021;70(9):2617-24.
50. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. Lancet Oncol. 2018;19(3):416-26.

51. Le Cesne A, Marec-Berard P, Blay JY, Gaspar N, Bertucci F, Penel N. Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. Eur J Cancer. 2019;119:151-7.
52. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(11):1493-501.

5. Metode

Litteratursøgning

Ud fra de i søgeprotokollen anvendte kriterier er der taget udgangspunkt i original litteratur, med ekslusion 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 – 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 – evidenstabeller). 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

Retningslinjerne er blivet rundsendt til øvrige medlemmer ad DSG til gennemlæsning inden fremlæggelse og for at sikre et sufficient grundlag til godkendelsesprocessen ved DSGs årsmøde i januar 2025.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DSG.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

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 og habilitet

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

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateret i regi af DSG i 2028.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

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 2.-3. år i takt med nye publicerede peer reviewede data udkommer.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	**For Knoglesarkomer er følgende anbefalinger ændret:** **<u>Ewings sarkom:</u>** **Anbefaling 1.** Systemisk behandling af nydiagnosticeret Ewings sarkom, både for lokaliseret og metastaserende sygdom bør omfatte: Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 9 serier VDC/IE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 5 serier IE/VC (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 behandlet med VIDE (A). Data savnes for VDC/IE. **Anbefaling 2.** Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter: Cabozantinib (B) er tilføjet **<u>Osteosarkom:</u>** **Anbefaling 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: Cabozantinib (B) er tilføjet Regorafenib (B) er tilføjet **<u>Kondrosarkom:</u>** **Anbefaling 6.** Patienter med konventionelt kondrosarkom bør tilbydes Tilføjes: Pazopanib (B) er tilføjet Tilføjes: Regorafenib (B) er tilføjet **<u>Kæmpecelletumor</u>** UDGÅR **<u>Immunterapi</u>** TILFØJES: **Anbefaling 10.** Kan ikke anbefales som standardbehandling (B)

Referencer	Ændret til nyeste ESMO og NCCN guidelines inkl henvisning til FaR RMS protokol. Tilføjet 10 nye artikler og fjernet 4 referencer til kæmpecelletumorer fra referenceliste. Til evidenstabellen er der tilføjet 12 artikler (bilag 6).
Litteratursøgning	Ny søgning foretaget indeholdende litteratur i perioden januar 2019 – november 2021.

Bilag 2 - Søgestrategi

Titel (på retningslinje)	*Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer*
DMCG	*DSG*
Kontakt med metodespecialist	*Ja*
Senest udfyldt	*xx/xx/2024*

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Kemoterapi og immunterapi til patienter med knoglesarkom*
Inklusions- og eksklusionskriterier	*Publikationsdato (periode): 2022 – 2024* *Sprog: Engelsk* *Publikationstyper: Guidelines, reviews, originale artikler*

Emneord	Populationen[1]	Intervention[1]	Sammenlignings intervention[1]	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	bone sarcoma; ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma	*Chemotherapy* *Immunotherapy* **drug*	*Clinical trials, phase II or III studies*	*Effect, overall survival, event free survival*

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	**Dato for søgning**	**Ansvarlig for søgningen**
European Society for Medical Oncology http://www.esmo.org/Guidelines	**(12/10/2024)**	NJ (1 guideline)
National Comprehensive Cancer Network	**(12/10/2024)**	NJ (1 guideline)

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

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx		
EURO-EWING99 http://www.euroewing.eu/	**(12/10/2024)**	NJ (1 guideline)
EURAMOS-1 http://www.euramos.org/euramos-1/	**(12/10/2024)**	NJ (1 guideline)

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	*Dato for søgning*	*Ansvarlig for søgningen*
Pubmed	**12/10/2024** **27/10/2024**	NJ

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	**Dato for søgning (dd/mm/åååå)**	**Ansvarlig for søgningen (navn(e))**
Pubmed	**12/10/2024)** **27/10/2024**	NJ

Søgestrategier

Guidelines søgning. Søgningen på de forskellige guidelines blev fortaget den 12/10/2024)
Følgende søgeord anvendt: bone sarcoma; ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma; chemotherapy; immunotherapy

PubMed: søgestreng anvendt til at finde review og original artikler. Søgning foretaget d. 12/10/2024 for Ewing sarkom, osteosakom, kondrosarkom, kordom, og d. 27/10/2024 for immunterapi

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:

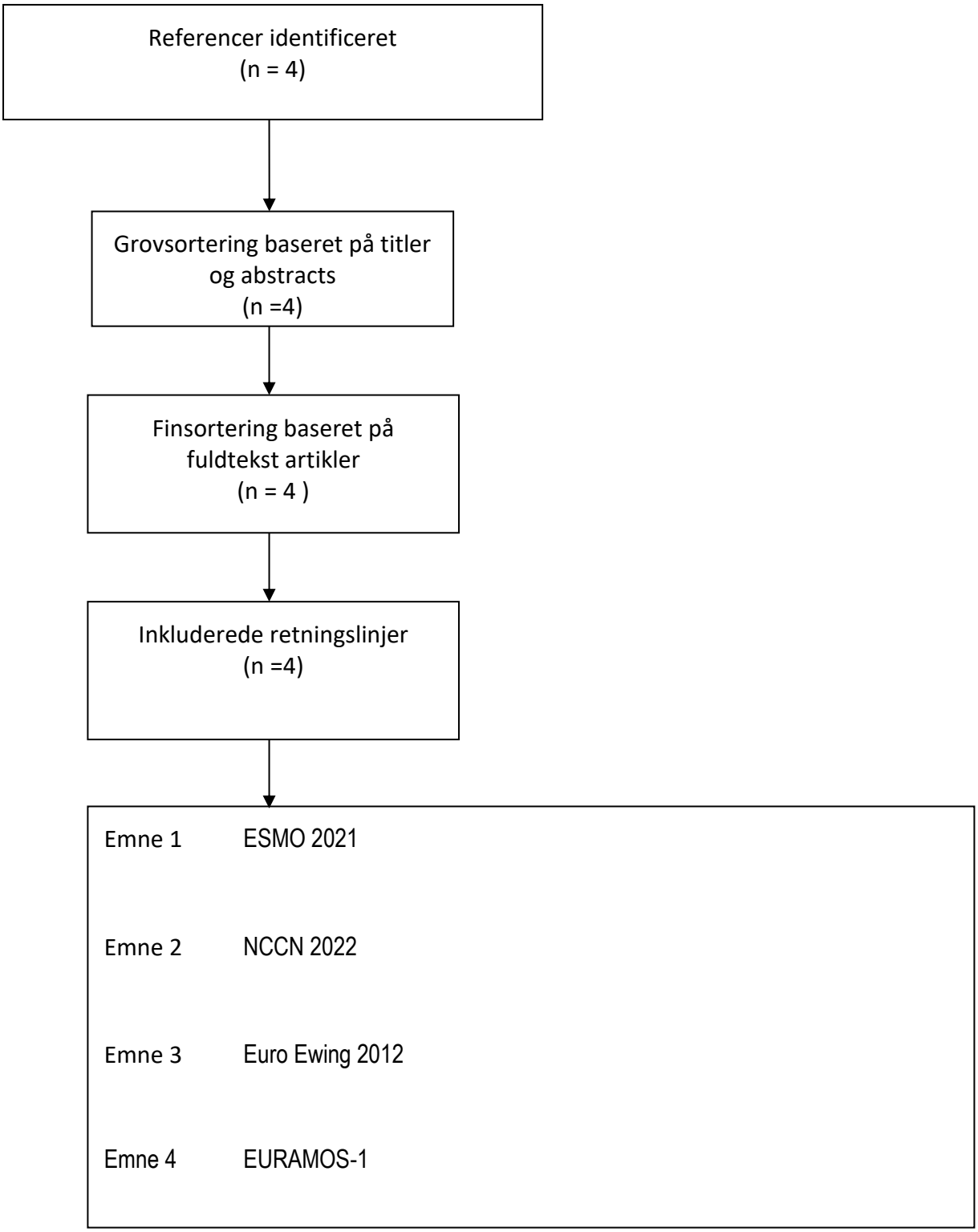
("osteosarcoma"[MeSH Terms] OR "osteosarcoma"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All 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])

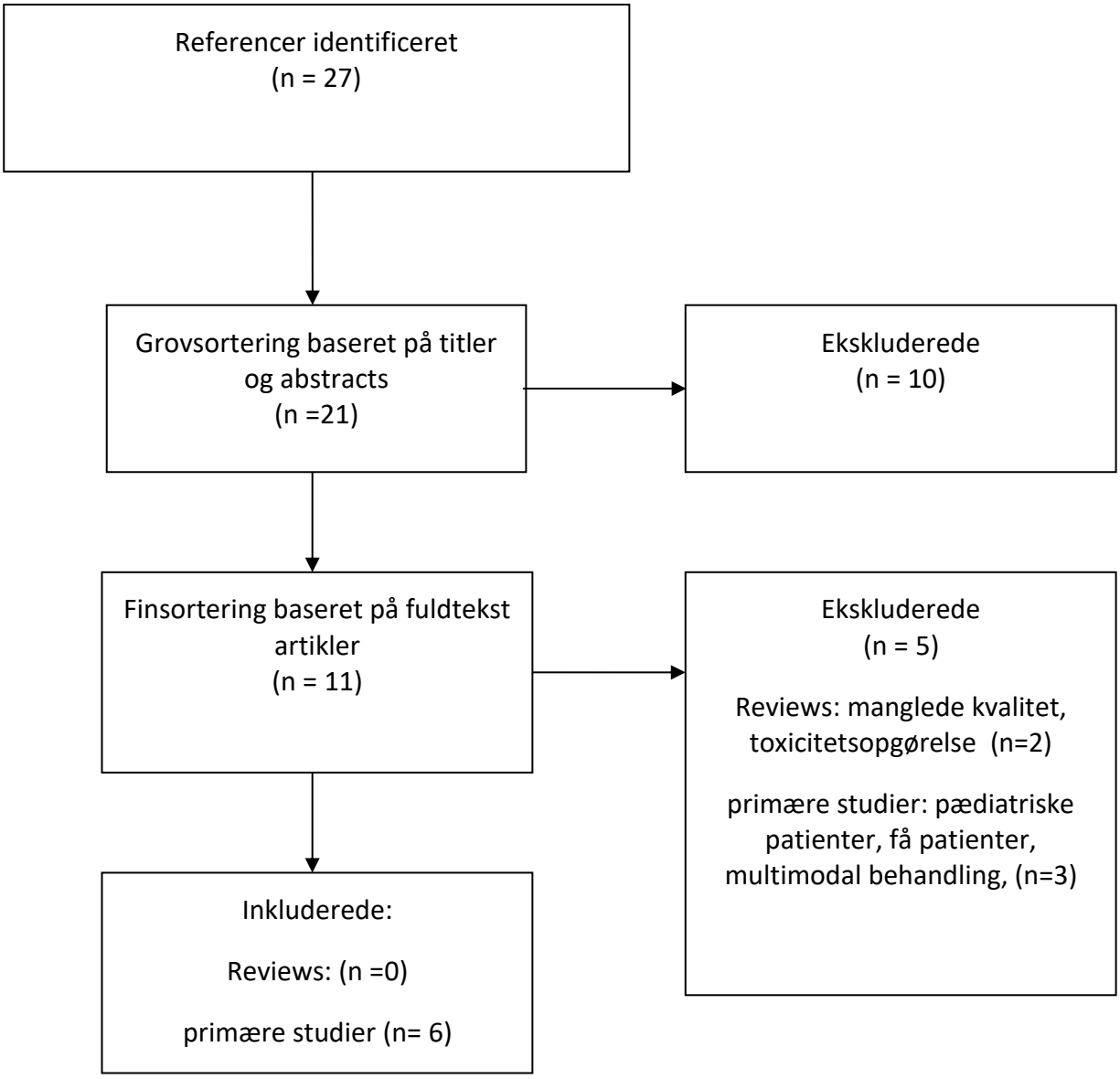
Kordomer:
("chordoma"[MeSH Terms] OR "chordoma"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All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

Bilag 2b – Flowchart

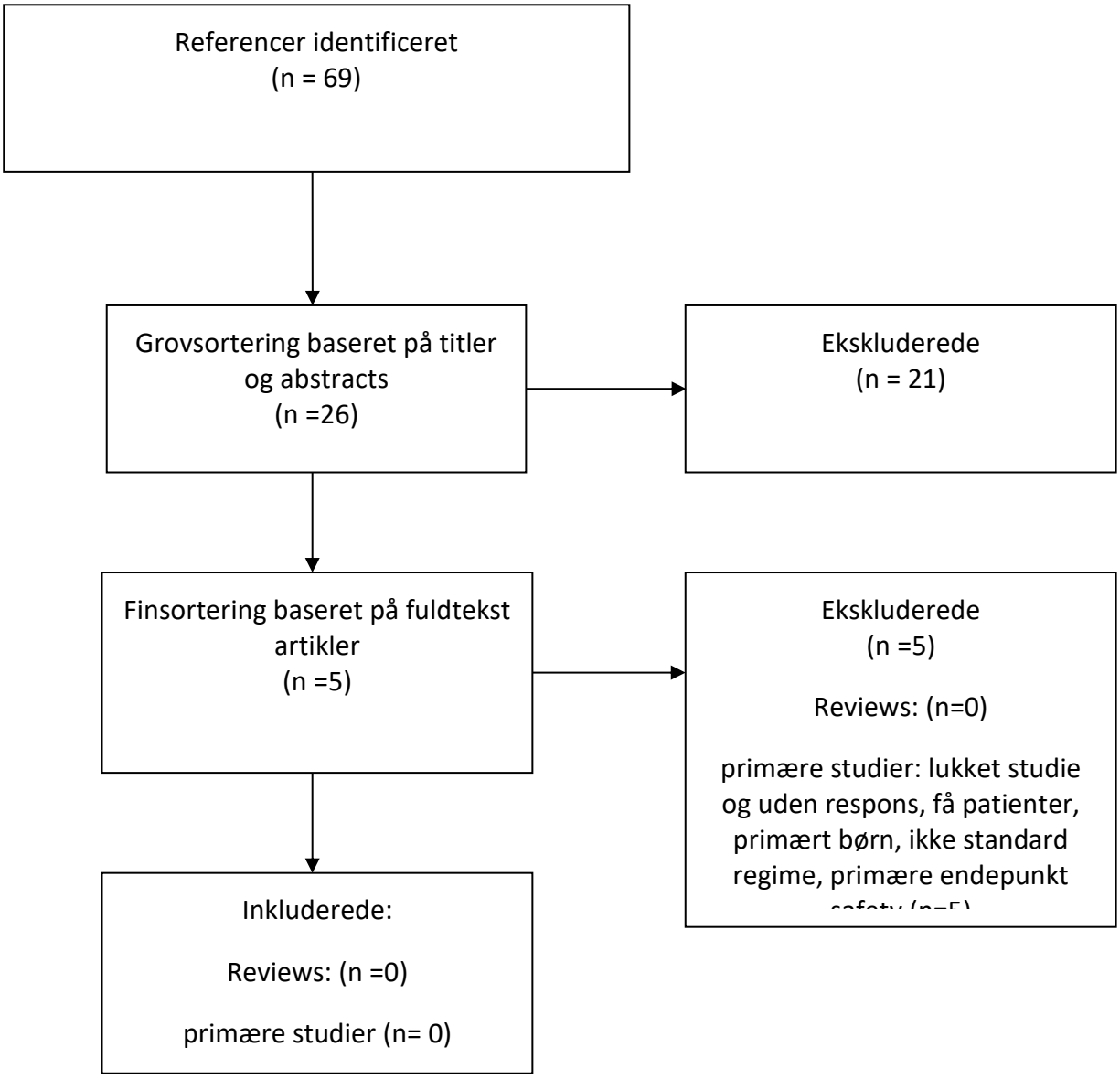
Flowchart – Guidelines



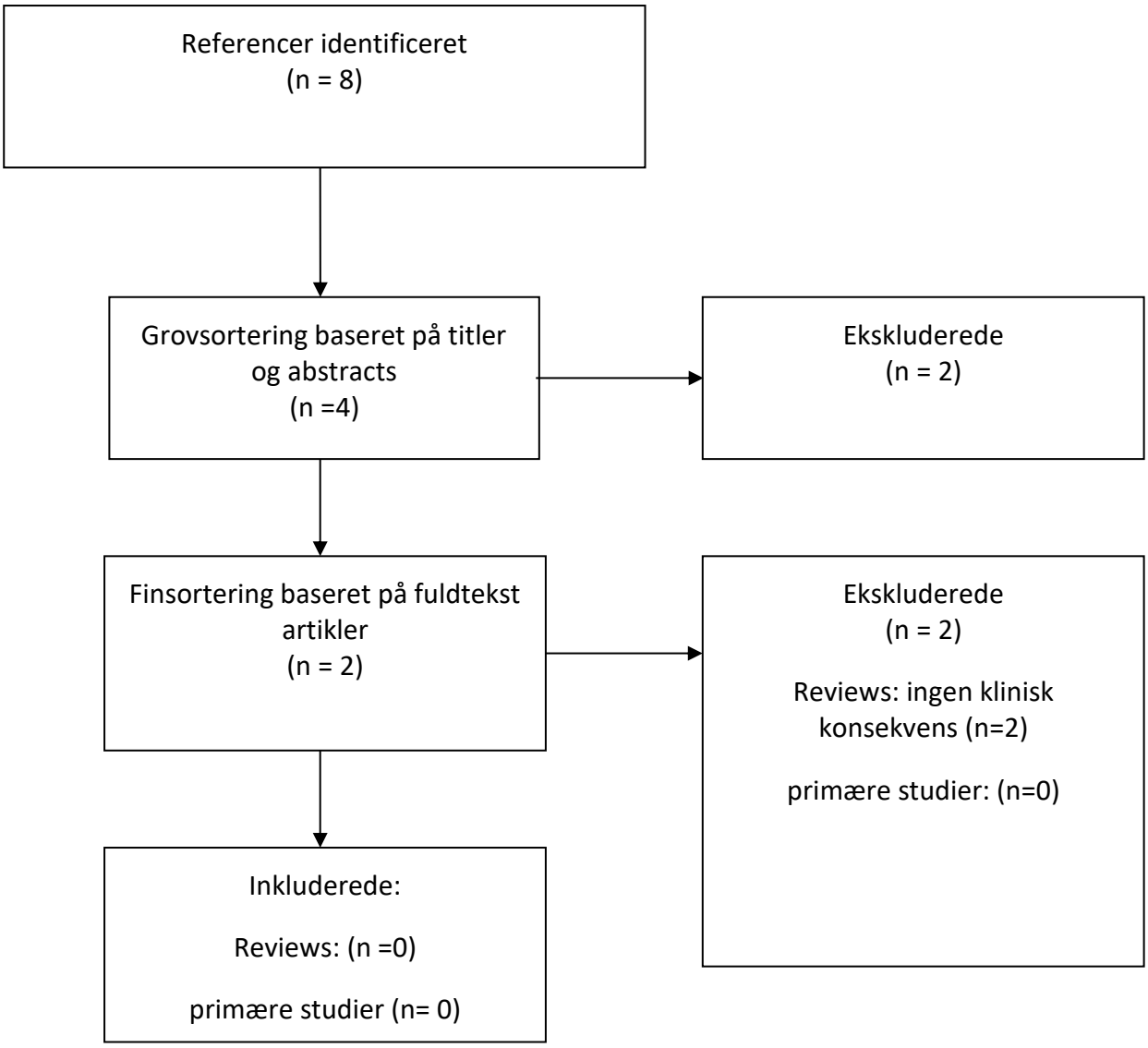
Flowchart – Ewings sarkom



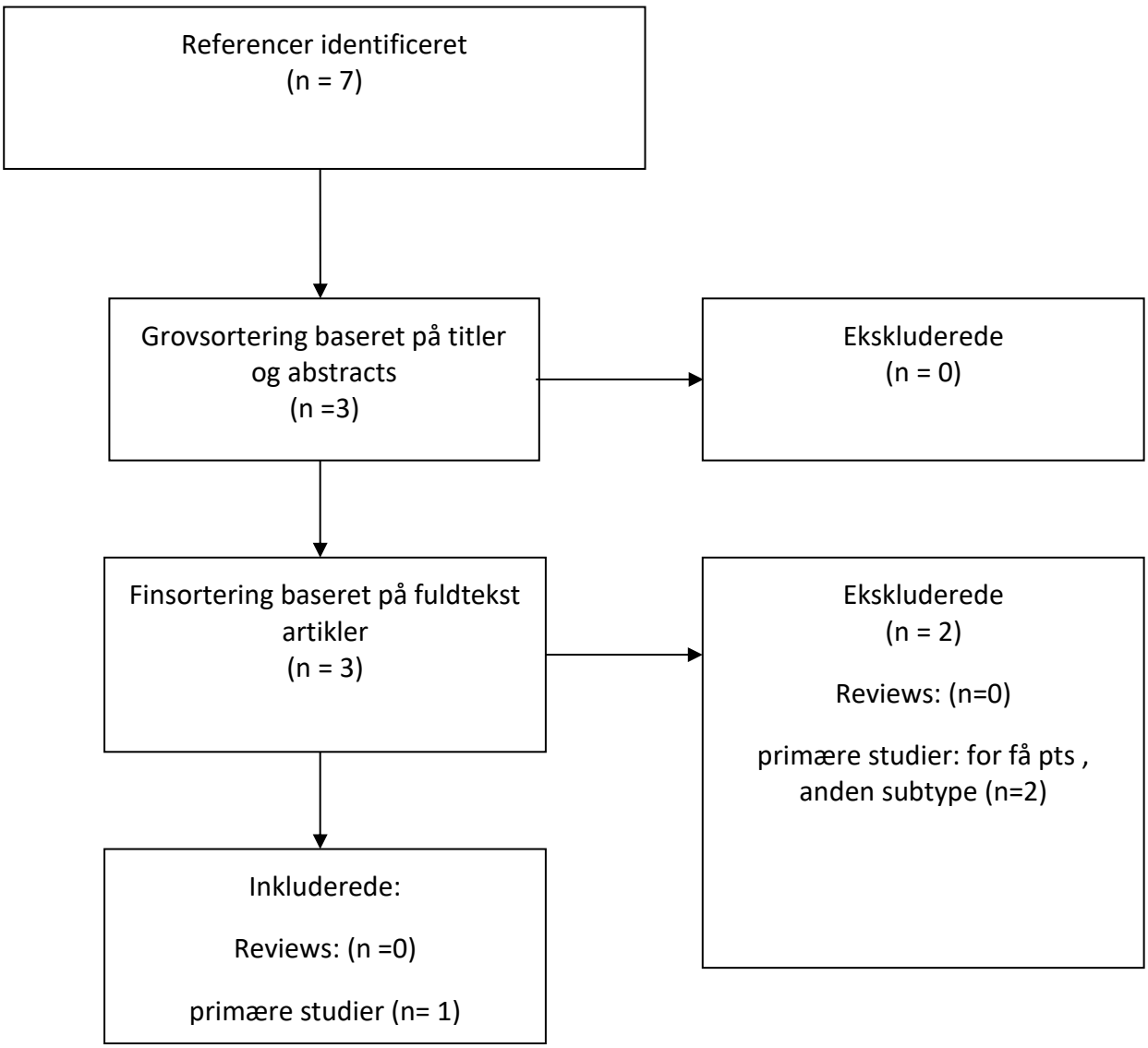
Flowchart – Osteosarkom



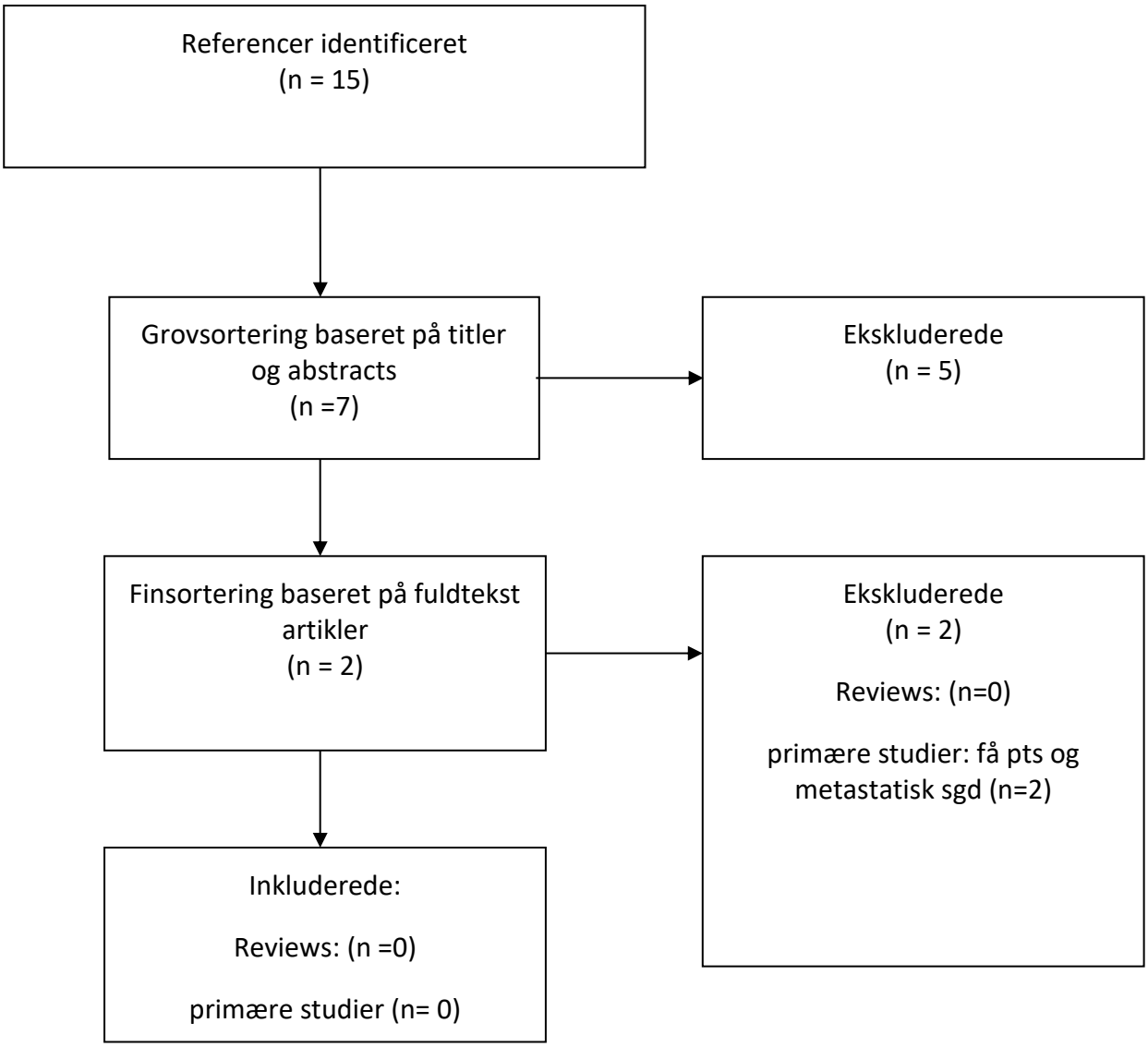
Flowchart – Kondrosarkom



Flowchart – Kordom



Flowchart – Immunterapi



Bilag 3 – Evidenstabel revision 2024

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

DMCG: DSG 2018	Retningslinjens emne/titel: ***Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer***							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Ewing sarkom								
Attia et al	2021	Fase 2 single arm	2b	Regorafenib	Ingen	N=30 metastatisk	8 uger PFR = 63% (19/30)	Primære endepunkt 8 mdr PFR>50% Endepunkt nået. mPFS = 14,8 uger ORR= 10% (3/30)
Duffaud et al	2023	Fase 2 RCT 2:1	1b-	Regorafenib	Placebo	N=36 metastatisk	8 uger PFR = 56% (13/23) vs 7,7% (1/13)	Primære endepunkt 8 mdr PFR>61% (14/23) og derfor ikke nået. Men viser tegn på kortvarig kontrol.
Brennan et al	2022	Fase 3	1b	VDC/IE + IE/VC	VIDE + VAI (VAC)	N=640	3 års OS= 82% vs 74%	VDC/IE vs VIDE: Febril neutropeni 58% vs 74% 12 uger kortere behandlingsvarighed
DuBois et al	2023	Fase 3	1b	VDC/IE	VDC/IE + Ganitumab	N=298 metastatisk	3 års EFS = 37,4% vs 39,1 %	Ikke aktiv med tillæg af Ganitumab
Koch et al	2023	Fase 3	1b	VIDE + VAI/VAC	VIDE + VAI/VAC + zoledronsyre	N=284 Lokaliseret (standard risiko)	3 års EFS = 84% vs 81,7%	Ingen gevinst tilllæg af zoledronsyre vedligeholdelsesbehandling Ewing 2008R1 trial
Subbiah et al	2022	Fase 2 single arm (basket)	2b	Lurbinectidin	Ingen	N=28 metastatisk	ORR=14,3%	mDOR= 4,2 mdr mPFS =2,7 mdr Endnu ikke godkendt lægemiddel under udvikling, afventer yderligere studier.
Osteosarkom								
Ingen nye refs.								

Kondrosarkom								
Ingen nye refs.								
Kordom								
Le Cesne et al	2023	Fase 2 RCT	1b-	Regorafenib	Placebo	N=27	PFR 6 mdr Ingen forskel	Cross over var tilladt
Immunterapi								
Ingen nye refs.								

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut