Perioperativ kemoterapi til patienter med bløddelssarkomer kurativt intenderet behandling

Version 1.3

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

REVISION
Planlagt: 31. januar 2027

INDEKSERING
Dansk sarkomgruppe, bløddelssarkomer, perioperativ kemoterapi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	For perioperativ behandling af patienter med bløddelssarkomer er hovedanbefalinger uændret men tilføjet tekst som forklarer overvejelser ud fra nyere studier, samt præciserer valgmuligheder for kemoterapi. • tilføjet til anbefaling 2: I) fortrinsvist neoadjuverende. II) Behandlingsvalg bør være antracyklin + ifosfamid (A). Trabectedin er en mulighed for patienter med myxoid liposarkom (A). Gemcitabin + dacarbazin eller doxorubicin + trabectedin kan overvejes til behandling af leiomyosarkom (C). For patienter med angiosarkom er taxanbaseret kemoterapi en mulighed (C). • tilføjet et afsnit om immunterapi som ikke kan anbefales som standard
Referencer	Ændret til nyeste NCCN guidelines inkl henvisning til FaR RMS protokol samt tilføjet 7 nye artikler jvf referenceliste og evidenstabel.
Litteratursøgning	Ny søgning foretaget indeholdende litteratur i perioden januar 2022 – november 2024.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Perioperativ kemoterapi 2
    Rhabdomyosarkom 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
    Perioperativ kemoterapi 4
    Rhabdomyosarkom 8
4. Referencer 10
5. Metode 13
6. Monitorering 14
7. Bilag 15
8. Om denne kliniske retningslinje 29

1. Anbefalinger (Quick guide)

Perioperativ kemoterapi

1. **For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi ikke anbefales som standardbehandling (A)**

2. **For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ, fortrinsvist neoadjuverende, 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). Behandlingsvalg bør være antracyklin + ifosfamid (A). Trabectedin er en mulighed for patienter med myxoid liposarkom (A). Doxorubicin + dacarbazin eller doxorubicin + trabectedin kan overvejes til behandling af leiomyosarkom (C). For patienter med angiosarkom er taxanbaseret kemoterapi en mulighed (C)**

Rhabdomyosarkom

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

4. **For patienter med meget høj risiko eller metatstatisk sygdom bør IVA tillægges doxorubicin - IVADo (A)**

5. **For patienter med høj eller meget høj risiko bør der tilbydes 6 måneders vedligeholdelsesbehandling med vinorelbine iv dag 1, 8 og 15 + cyklofosfamid po dag 1-28 (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 gavnlighed 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. Følgeligt er der betydelig regionale/geografiske forskelle i anvendelse af perioperativ kemoterapi (1)(1)(1)(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. **Anbefaling For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ kemoterapi ikke anbefales som standardbehandling (A)**

2. **For patienter med bløddelssarkomer kan perioperativ, fortrinsvist neoadjuverende, 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). Behandlingsvalg bør være antracyklin + ifosfamid (A). Trabectedin er en mulighed for patienter med myxoid liposarkom (A). Doxorubicin + dacarbazin eller doxorubicin + trabectedin kan overvejes til behandling af leiomyosarkom (C). For patienter med angiosarkom er taxanbaseret kemoterapi en mulighed (C)**

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, lokalisation 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. Et senere

databasestudie kunne ikke påvise en gevinst ved brugen af adjuverende kemoterapi blandt patienter behandlet for "high risc" bløddelssarkomer i torso og ekstremiteter udenfor kliniske studier(7). Efter udviklingen af prognostiske nomogrammer blev data fra EORTC 62931 studiet retrospektivt underlagt en subgruppeanalyse med Sarculator som værktøj for patienter med tumor lokalisation til ekstremitet/torso og alder, tumor > 5 cm, grad 3 samt subtype som variable. Efter primær analyse indsnævrede man yderligere inddelingen af patienterne i to grupper med enten lav (<60%) eller høj sandsynlighed (>60%) for 10 års OS. Kun for patienter med lav forventet OS fandt man en effekt af adjuverende kemoterapi HR = 0,50, 95% CI 0,30-0,90)(8). Således drejer det sig om studier med subgruppeanalyser som dermed mangler power og skal anskues som hypotesegenerende, og understreger vigtigheden af 1) adjuverende kemoterapi ikke er standardbehandling til patienter med højmaligne bløddelssarkomer, 2) behov for prospektive randomiserede studier med stratificering med og uden kemoterapi og 3) 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´rne 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, 9) [1b, 2b].

Idet der fortsat savnes data fra prospektive randomiserede studier som kan belyse om adjuverende kemoterapi har en statistisk signifikant effekt i mere homogene populationer, særlige risikofaktorer 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(10, 11).

Retroperitoneale/abdominale bløddelssarkomer

For nuværende er der ingen data som skelner mellem lokalisationen af primær tumor og effekt af adjuverende kemoterapi. Et kommende EORTC-STBSG baseret randomiseret studie vil søge at afklare dette. 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 (12) [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 og om muligt bedre overlevelsen. 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 (13) [1b]. I et databasestudie kunne man blandt patienter behandlet med neoadjuverende kemoterapi (Ifosfamid, doxorubicin eller gemcitabin) for "high risc" bløddelssarkomer

lokaliseret til torso og ekstremiteter lige akkurat måle en OS gevinst ved primær tumor målende over 10 cm. Denne effekt kunne imidlertid ikke genfindes ved tumorer over 5 eller 8 cm(14). Øvrige ukontrollerede studier udkom med både positive og negative effekter i forhold til historiske kontroller (15, 16) [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 (17) [1b].

I et randomiseret fase 3 forsøg (18) [1b] inkluderede man højrisiko patienter blandt fem kemoterapifølsomme undertyper af bløddelssarkom, 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. Resultaterne blev konsolideret ved den endelige analyse og længere follow up(19). 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. Studiet blev siden underlagt en post hoc analyse med Sarculator med det formål at sammenligne lav risiko (prOS>60%) og høj risiko (prOS<60%) patienter, udfra denne models inkorporering af kontinuerlige variable, for om muligt at identificere høj risiko patienter for hvem neoadjuverende kemoterapi kunne have en gevinst. Her fandt man at høj risiko patienter iht Sarculator behandlet med antracyklin + ifosfamid havde en bedre PFS og OS end forventet, medens der ikke var påvist en effekt hos lav risiko patienter eller behandling med histotypebestemt kemoterapi (20). Analysen var ikke planlagt og må anses som hypotesegenerende. Anvendelsen af Sarculator må anses som potentielt vejledende for nuværende. Inkorporeringen af denne og andre prognostiske modeller som standard må afvente resultater fra kommende relevante kliniske studier. Studiet udvidede kohorten af patienter med myxoid liposarkom hvor man siden fandt at trabectedin var non-inferiort med antracyklin + ifosfamid, hvorfor trabectedin kan overvejes ved myxoid liposarkom med/uden strålebehandling (21).

Data fra eksisterende randomiserede studier peger derfor på kombinations behandling med antracyklin + ifosfamid som værende basis for neoadjuverende kemoterapi hvis indiceret og trabectedin som en mulighed for patienter med myxoid liposarkom. For de øvrige enkelte undertyper af bløddelssarkomer samt skrøbelige patienter, savnes data for optimale systemiske neoadjuverende behandling. Udfra opgørelser og kliniske studier ved metastatisk sygdom er der identificeret signaler med effekt af andre typer kemoterapi som kunne være histospecifikke. For patienter med metastatisk/inoperabel leiomyosarkom har kombinationskemoterapi med enten doxorubicin + dacarbazine (22) eller doxorubicin + trabectedin inkl trabectedin vedligeholdelsesbehandling (23) vist effekt ved udbredt sygdom men savner endnu data fra den primære kurative setting. For patienter med stråleassocieret angiosarkom lokaliseret til bryst, har man ved en retrospektiv opgørelse fundet markant bedre 3 års lokalfri-, metastasefri- og overall overlevelse ved brug af neoadjuverende taxanbaseret kemoterapi (100%), sammenlignet med patienter uden neoadjuverende kemoterapi (hhv 63,9%, 47,5% og 56,1%). I sagens natur et meget lille studie med mange muligheder for bias, omend med et stærkt signal som kræver prospektiv validering (Van der Burg et al Breast 2024).

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 (24) [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 (25) [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.

Neo-adjuverende kemoterapi kan således heller 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(11). Førstevalg er antracyklin + ifosfamid (AI). Trabectedin er en mulighed for patienter med myxoid liposarkom. Til patienter med leiomyosarkom kan doxorubicin + dacarbazin eller doxorubicin + trabectidin overvejes. For patienter med angiosarkom kan taxanbaseret neoadjuverende kemoterapi overvejes hvor AI ikke er hensigtsmæssig, eller hos patienter med stråleassocieret angiosarkom lokaliseret til bryst.

Immunterapi

Der afventes fortsat resultater fra studier som undersøger effekten af perioperativ immunterapi alene eller i kombination med systemisk antineoplastisk behandling. I et nyligt publiceret fase 2 studie som undersøgte effekten af præoperativ strålebehandling med eller uden pembrolizumab, er der fundet tegn på effekt og grundlag for yderligere undersøgelser. Immunterapi kan således ikke anbefales som standard men bør undersøges nærmere protokolleret som led i kontrollerede studier fremadrettet.

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 overlevelsesgevinst (26) 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 heterogenicitet i de publicerede studier er det vanskeligt for nuværende overordnet at anbefale brugen af perioperativ kemoterapi til patienterne med bløddelssarkomer. Ved nyere retrospektive undersøgelser kunne det se ud til at patienter med særlig høj risiko for død måske kunne opnå en gevinst, men skal opfattes som hypotesegenerende. Der savnes fortsat prospektive studier med disse mere snævert definerede patientgrupper og standardiserede kemoterapi regimer som kan belyse dette. 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 risikostratificiering bør anvendes til behandling af non-pleomorfe rhabdomyosarkomer (A)**

4. **For patienter med meget høj risiko eller metatstatisk sygdom bør IVA tillægges doxorubicin - IVADo (A)**

5. **For patienter med høj eller meget høj risiko bør der tilbydes 6 måneders vedligeholdelsesbehandling med vinorelbine iv dag 1, 8 og 15 + cyklofosfamid po dag 1-28 (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 hyppigste 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(27). 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")(28, 29). Senest gældende risikostratificering kan findes i FaR-RMS protokollen i bilag 3.

Strålebehandling er indiceret hos patienter i klinisk gruppe II + III, og de nærmere anbefalinger fremgår af retningslinjer for strålebehandling 2021.

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 (IVAI). Tillæg af doxorubicin er ikke indiceret for patienter i "høj" risikogruppen (30) men denne patientgruppe bør tilbydes vedligeholdelsesbehandling med daglig cyklofosfamid og ugentlig vinorelbine i 6 måneder(31). For patienter i "meget høj" risikogruppen eller ved metastatisk sygdom afventes resultater fra det andet randomiserede studie med tillæg afer standardbehandling IVA med tillæg af doxorubicin (IVADo) vedligeholdelsesbehandling iht protokollerne som findes skitseret i bilag 3 hvor FaR-RMS er den seneste gældende. Hos patienter med tilbageværende tumor gives der vanligvis de 4 første serier som neoadjuverende, hvor man efter 3. serie billeddiagnostisk responsevaluerer 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(32, 33). Gældende for de non-pleomorfe undertyper er anbefalingerne adapterede fra de af børneonkologien aktive internationale aktive kliniske protokoller.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen for behandling af de non-pleomorfe undertyper følger resultater fra internationale randomiserede studier og opdateres på sigt iht tilgængelige publicerede resultater.

,

4. Referencer

1. Rothermundt C, Fischer GF, Bauer S, Blay JY, GrÃ¼nwald V, Italiano A, et al. Preâ€• and Postoperative Chemotherapy in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Expert Survey. The oncologist. 2018;23(4):461-7.
2. Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. Lancet. 1997;350(9092):1647-54.
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. 2008;113(3):573-81.
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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1994;12(6):1137-49.
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. The LancetOncology. 2012;13(10):1045-54.
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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25(12):2425-32.
7. Squires MH, Ethun CG, Suarez-Kelly LP, Yu PY, Hughes TM, Shelby RD, et al. Trends in the Use of Adjuvant Chemotherapy for High-Grade Truncal and Extremity Soft Tissue Sarcomas. J Surg Res. 2020;245:577-86.
8. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litiere S, Marreaud S, Kasper B, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. Eur J Cancer. 2019;109:51-60.
9. 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. 2017;12(2):e0158406.
10. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Clinical Sarcoma Research. 2016;6(1):20.
11. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(). Ann Oncol. 2021;32(11):1348-65.
12. 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. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(6):1006-12.
13. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2001;37(9):1096-103.
14. Zaidi MY, Ethun CG, Tran TB, Poultsides G, Grignol VP, Howard JH, et al. Assessing the Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Primary High-Risk Truncal/Extremity Soft Tissue Sarcomas: An Analysis of the Multi-institutional U.S. Sarcoma Collaborative. Ann Surg Oncol. 2019;26(11):3542-9.

15. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(22):4567-74.
16. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;56(4):1117-27.
17. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(8):850-6.
18. 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-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. The LancetOncology. 2017;18(6):812-22.
19. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. J Clin Oncol. 2020;38(19):2178-86.
20. Pasquali S, Castelli C, Collini P, Barisella M, Romagosa C, Bague S, et al. Immune contexture in high-risk soft tissue sarcomas (STS): A planned analysis of the ISG-STS-1001 randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):11572-.
21. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Myxoid Liposarcoma: Results of the Expanded Cohort of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish Sarcoma Groups (PSG). J Clin Oncol. 2024;42(8):898-906.
22. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer. 2020;126(11):2637-47.
23. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. N Engl J Med. 2024;391(9):789-99.
24. 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. The Lancet Oncology. 2010;11(6):561-70.
25. 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 Oncology. 2018;4(4):483.
26. Istl AC, Ruck JM, Morris CD, Levin AS, Meyer CF, Johnston FM. Call for improved design and reporting in soft tissue sarcoma studies: A systematic review and meta-analysis of chemotherapy and survival outcomes in resectable STS. J Surg Oncol. 2019;119(7):824-35.
27. Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. Expert review of anticancer therapy. 2010;10(8):1285-301.
28. Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma. Seminars in pediatric surgery. 2016;25(5):276-83.

29. Hawkins DS, Gupta AA, Rudzinski ER. What is new in the biology and treatment of pediatric rhabdomyosarcoma? Current opinion in pediatrics. 2014;26(1):50-6.
30. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C, Gallego MelcÃ³n 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. The Lancet Oncology. 2018;19(8):1061-71.
31. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, Gallego Melcon S, Merks JH, Kelsey A, et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1566-75.
32. ESMO. Guidelines 2022 [Available from: https://www.esmo.org/guidelines.
33. NCCN. Guidelines 2022 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician%20gls/default.aspx.

5. Metode

Litteratursøgning

Udfra 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 4 (Søgeprotokol/strategi).

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 2 (Flowchart) og bilag 5 (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

Retningslinjerne har været rundsendt til øvrige medlemmer af DSG til gennemlæsning og blev fremlagt inden godkendelsesprocessen ved DSGs årsmøde i januar 2022 for at sikre et sufficient grundlag.

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 denne 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 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 opdateres i regi af DSG i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Udfra 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

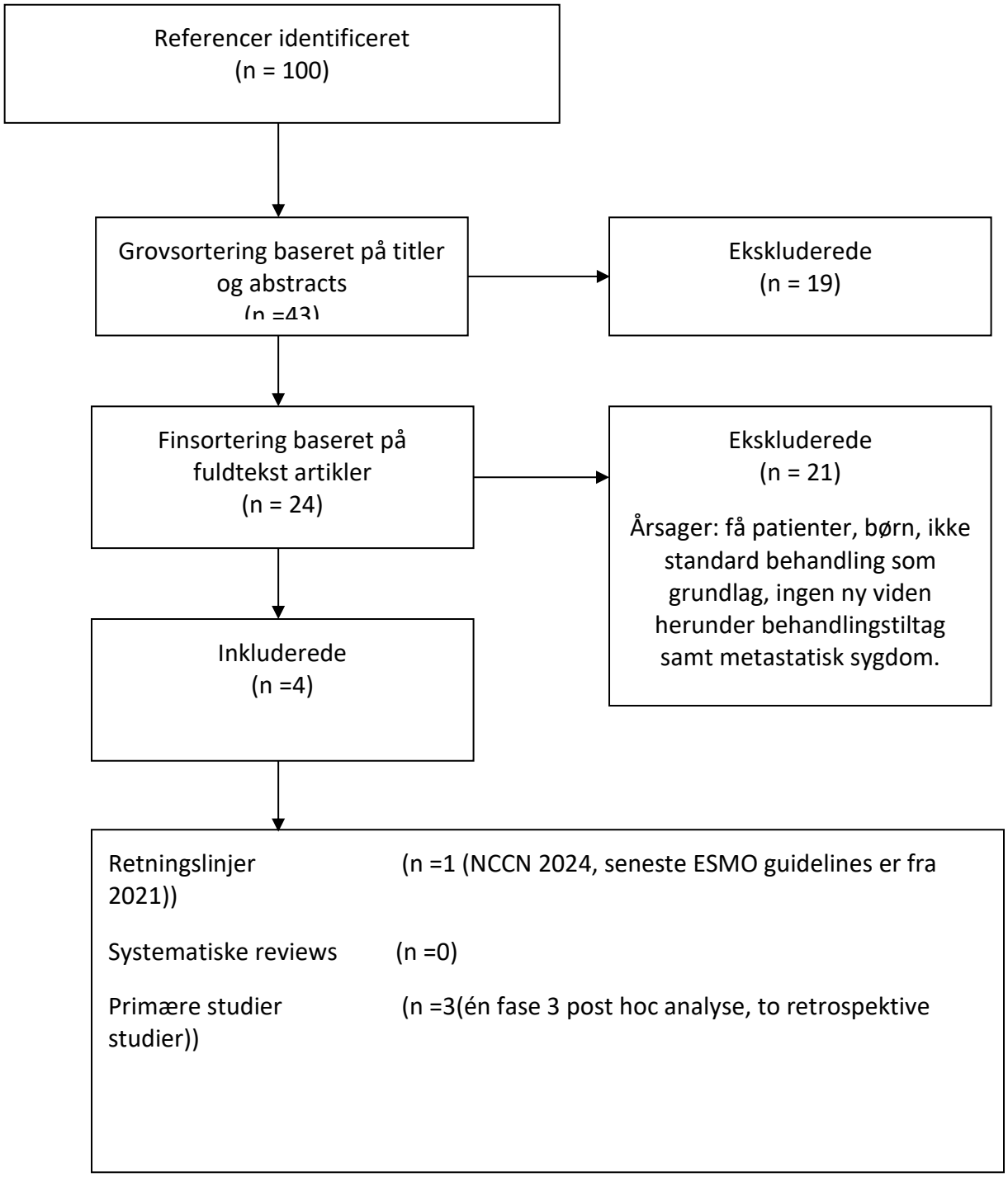
Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.2

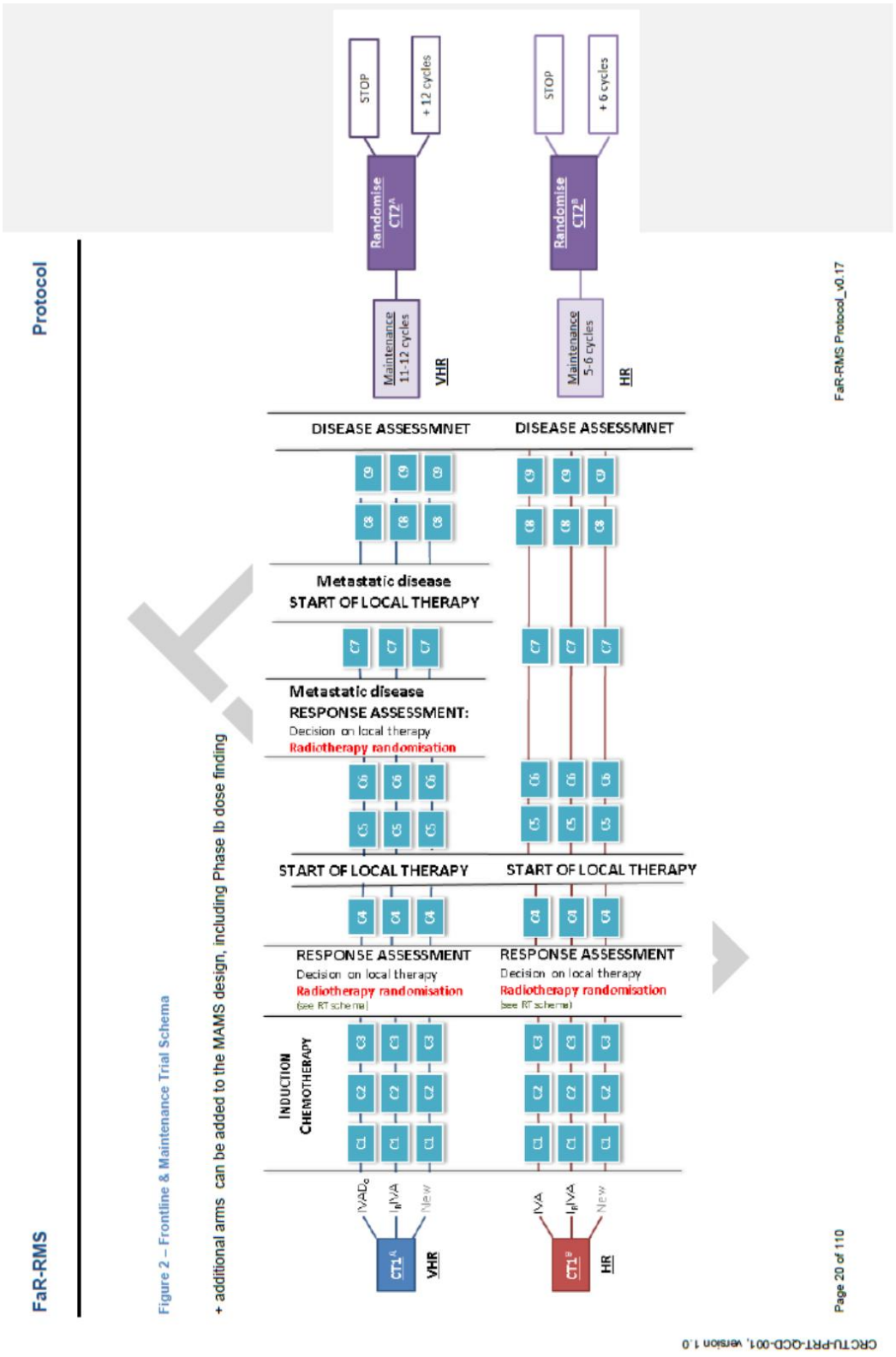
Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	For perioperativ behandling af patienter med bløddelssarkomer er hovedanbefalinger uændret men tilføjet tekst som forklarer overvejelser ud fra nyere studier, samt præciserer valgmuligheder for kemoterapi. • tilføjet til anbefaling 2: III) fortrinsvist neoadjuverende. IV) Behandlingsvalg bør være antracyklin + ifosfamid (A). Trabectedin er en mulighed for patienter med myxoid liposarkom (A). Doxorubicin + dacarbazin eller doxorubicin + trabectedin kan overvejes til behandling af leiomyosarkom (C). For patienter med angiosarkom er taxanbaseret kemoterapi en mulighed (C). • tilføjet et afsnit om immunterapi som ikke kan anbefales som standard
Referencer	Ændret til nyeste NCCN guidelines inkl henvisning til FaR RMS protokol samt tilføjet 7 nye artikler jvf referenceliste og evidenstabel.
Litteratursøgning	Ny søgning foretaget indeholdende litteratur i perioden januar 2022 – november 2024.

Bilag 2 - Flowcharts

Flowchart – Guidelines, systematiske oversigtsartikler og primære studier



Bilag 3 – FaR RMS schedule



Bilag 4 - Søgeprotokol

Emne

Titel (på retningslinje)	*Perioperativ kemoterapi til patienter med bløddelssarkomer kurativt intenderet behandling*
DMCG	*DSG*
Kontakt med metodespecialist	*Nej*
Senest udfyldt	*22/12/2024*

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Resultater fra studier med anvendelse af perioperativ kemoterapi er endnu inkonklusive. Hensigten med denne reviderede retningslinje er at sikre opdateret viden fra de nyeste studier for at sikre bedst mulige beslutningsgrundlag for den perioperative behandling af patienter med bløddelssarkomer i Danmark.
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): januar 2021 – november 2024 *Sprog og art: Engelsk, human* *Publikationstype(-r):metaanalyser, systematiske reviews, database studier, fase 2 og 3 studier*

Emneord	Populationen[1]	Intervention[1]	Sammenlignings intervention[1]	Outcomes[1]
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	*Soft Tissue Sarcoma, kurative intent*	*Chemotherapy, immunotherapy*	*Chemotherapy; no treatment*	*Response, survival*

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

[1] Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenlignings intervention' og 'Outcome'.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
NCCN https://www.nccn.org/guidelines/category_1	**24/11/2024**	Niels Junker
ESMO https://www.esmo.org/guidelines	**24/11/2024**	Niels Junker
FaR-RMS https://www.birmingham.ac.uk/research/crctu/trials/far-rms/index.aspx	**24/11/2024**	Niels Junker

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	*Dato for søgning*	*Ansvarlig for søgningen*
PubMed	**24/11/2024**	Niels Junker

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
PubMed	**24/11/2024**	Niels Junker

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

PubMed (antal hits=100)

(("sarcoma"[MeSH Terms] OR "sarcoma"[All Fields] OR "sarcomas"[All Fields] OR "sarcoma s"[All Fields]) AND (("neoadjuvancy"[All Fields] OR "neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields] OR "neoadjuvants"[All Fields] OR "neoadjuvent"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic 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 "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Bilag 5 – Arbejdsdokument – Evidenstabel

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

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: *Bløddelssarkomer – perioperativ kemoterapi*							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Gronchi, A	*2020*	*Fase 3, RCT*	*1b*	*Neo-adjuverende:* *epirubicin* *120 mg/m2 ifosfamide 9 g/m2* *vs. histotype kemo*	*Standard (A+I) vs histotype (HT) kemo:* ***trabectedin 1·3 mg/m²*** ***gemcitabine 1800 mg/m² + dacarbazine 500 mg/m²*** ***high-dose ifosfamide 14 g/m²*** ***ifosfamide 3 g/m² per day + etoposide 150 mg/m² per day dag 1-3*** ***gemcitabine 900 mg/m² on days 1 & 8 + docetaxel 75 mg/m² on day 8***	*287 pts*	***DFS 5 år*** *A+I=0,55 (95% CI, 0,46 to 0,63)* *HT=0,47 (95% CI, 0.38 to 0.57)* *HR: 1,23 (95% CI, 0,88 - 1,73; P= 0,32)* ***OS 5 år:*** *A+I= 75,7%*	*Endelige data analyse* *DFS 5 år ikke signifikant* *OS 5 år signifikant forskel til fordel for A+I*

							HT= 65,9% *HR= 1,77; 95% CI, 1,10-2,83; P=0,02*	
Istl, A. C	*2019*	*Metanalyse*	*1a*	*Adjuverende og neo-adjuverende kemoterapi*	*Ingen kemoterapi*	*3157 pts*	*5 års* ***OS**: HR 0.67 (0.28, 1.06)* ***PFS**: HR 0.69 (-0.63, 2.02)* ***LRFS**: HR 1.06 (0.74, 1.38)* ***DRFS**:HR 0.96 (0.51, 1.40)*	*Ti studier* *Ingen signifikant forskel* *Heterogenicitet* *Påpeger vigtighed af at rapportere toxicitet hvilket ofte reelt mangler i flere studier*
Squires, M. H	*2019*	*Database*	*2c*	*Adjuverende kemoterapi*	*Ingen kemoterapi*	*949 pts* *Early kohorte: 730 pts* *Late kohorte: 219 pts*	*Early vs Late* *Anvendelse adjuv kemoterapi:* *15,6% vs 14,6%* ***5 år RFS:*** *44,6% vs 59,2%: p=0,03*	*Perioden 2000 – 2016.* *Sammenligner brug af adjuv kemoterapi før (early kohorte) og efter (late kohorte) EORTC 62931 studiet.* *Uændret anvendelse af adjuv. Kemoterapi og fortsat ingen gavn målt på RFS (måske endda dårligere) og OS af adjuv. kemoterapi i begge kohorter.* *Heterogenicitet* *Retrospektivt, selektions bias*

							5 års OS: *59,4% vs. 66,8%; p= 0,11*	
Pasquali, S	*2019*	*Retrospektiv fra Fase 3, RCT*	*2b*	*Adjuverende:* *Doxorubicin 75 mg/m2 + Ifosfamid 5 g/m2* *Sarculator*	*Ingen kemoterapi*	*351 pts* *Subgruppe med 80 pts:* *Adjuv=41 pt* *Ingen=39*	***DFS*** *HR=0,49, 95% CI 0,28-0,85* ***OS*** *HR=0,50, 95% CI 0,30-0,90*	*STS ekstremitet/torso* *Pr-OS < 60% svt i alt 80 pts* *Ændret cut off i analysen* *Få pts* *Ikke planlagt subgruppe analyse*
Zaidi, M. Y	*2019*	*Database*	*2c*	*Neo-adjuverende:* *Doxorubicin* *Ifosfamid* *Gemcitabin*	*Ingen kemoterapi*	*770 pts* *216 modtog kemoterapi*	*5 år RFS og OS* *>5 cm NS* *>8 cm NS* *>10 cm:* *RFS 51% vs 40%; p = 0.053*	*Ekstremitet/torso, >5 cm, grad 2-3,* *Resektion* *Lige akkurat signifikant forskel på 5 års OS tumor >10 cm – hypotese generende!* *Uens/uafklarede kriterier for valg/fravalg af kemoterapi, regimer, antal serier etc. Hvilket påpeges af forfatterne*

							OS 58% vs 47%; p = 0.043	
van Houdt, W. J	*2019*	*Review*						*Retroperitoneale sarkomer* *Baggrundsviden*
Bisogno, G	*2019*	*Fase 3, RCT*		*Vinorelbine 25 mg/m2 iv dag 1,8,15* *+* *Cyclofosfamid 25 mg/m2 po dag 1-28* *6 måneder.*	*Ingen kemoterapi*	*371 pts* *185 pts kemo* *186 pts ingen*	*Kemo vs ingen beh* ***5 års DFS*** ***hazard ratio [HR]*** ***0,68 [95% CI 0,45–1,02]; p=0,061*** ***5 års OS*** ***HR 0,52 [95% CI 0,32–0,86]; p=0,0097***	***DFS:*** *77,6% (95% CI 70,6–83,2) vs. 69,8% (62,2–76,2) IKKE SIGNIFIKANT* ***OS:*** *86,5% (95% CI 80,2–90 · 9) vs. 73,7% (65,8–80,1) SIGNIFIKANT*

Squires, M. H., Ethun, C. G., Suarez-Kelly, L. P., Yu, P. Y., Hughes, T. M., Shelby, R. D., … Howard, J. H. (2020). Trends in the Use of Adjuvant Chemotherapy for High-Grade Truncal and Extremity Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Surgical Research*, *245*, 577–586. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.08.002

Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
D´Ambrosio L et al	*2020*	*Opgørelse*	*4*	*Dox + dacarbazin* *Dox + ifosfamid* *Doxorubicin*	***NA***	*Leiomyosarkom* *metastatisk*	*mPFS ORR* *9,2 mdr 30,9* *8,2 mdr 19,5* *4,8 mdr 25,6*	*mOS* *36,8 mdr* *21,9 mdr* *30,3 mdr*
Pasquali S et al	*2022*	*Retrospektiv fra Fase 3, RCT* *ISG-STS 1001*	*2b*	*Applicere risiko stratificering med SARCULATOR og sammenligne med anvendte risikofaktorer i protokollen på effekt af neoadjuverende kemoterapi*	*Neo-adjuverende* *Standard (A+I) vs histotype (HT) kemo:* ***AI:*** *epirubicin +* *ifosfamide* ***HT:*** *trabectedin* *gemcitabine + dacarbazine* *high-dose ifosfamide* *ifosfamide + etoposide* *gemcitabine +*	*287 pts* *SARCULTAOR* *Lav risiko n=162* *Høj risiko n=125*	*Høj risiko pts beh med AI:* *3 år OS: 0,85 vs 0,68* *5 år OS: 0,66 vs 0,58* $P = .040$	*SARCULATOR bedre til at identificere/reducere antallet af høj risiko patienter (n=125) end vanlige risikofaktorer for patienter med lokaliseret STS (n=287) som kan have gavn af AI baseret neo-adjuv. kemoterapi*

					docetaxel			
Boye K et al	*2022*	*Database*	*2c*	*Dox + ifos 6 serier*	*Real world vs protokol patienter*	*RW kohorte n=58* *Protokol n=83*	*MFS HR 1,26 (95% CI 0,75-2,14)*	*Samme udfald for RW vs protocol patienter behandlet med periop. Dox+ifos i Norge* *Ingen kontrolarm/sammenlign med pt uden periop. kemoterapi*
Van der Burg et al	*2024*	*Opgørelse*	*4*	*neoadjuverende kemoterapi:* *Paclitaxel (n=11)* *Doxorubicin + docetaxel (n=2)*	*Ingen neoadjuverende kemoterapi*	*Stråle associeret angiosarkom lok bryst (SAAB)* *35 pts* *Neoadjuv n=13* *Ingen n=22*	*3 års LRFS* *100% vs 63,9%* *3 års DMFS* *100% vs 47,5%* *3 års OS* *100% vs 56,1%)*	*Ikke ens fordeling af tillægsbehandling med stråleterapi med/uden hypertermi.* *Taxanbaseret neoadjuv behandling af SAAB ser lovende ud og kræver protokolleret afklaring.*
Gronchi A et al	*2024*	*Expanded cohort fra Fase 3, RCT* *ISG-STS 1001*	*1b*	*Trabectedin* *(n= 45)*	*Standard (A+I)* *(n= 56)*	*Myxoid liposarkom* *n=101*	*5 års DFS og OS: ingen signifikant forskel*	*Bekræfter trabectedin som non-inferiort til A+I*
Pautier P et al	*2024*	*Fase 3, RCT*	*1b*	*Doxorubicin*	*Doxorubicin + trabectedin*	*Leiomyosarkom* *n= 150*	*mOS:* *24 vs 33 mdr* *mPFS:* *12 vs 6 mdr*	ORR: 13% vs 36% 8% vs 20% opnåede operation

Mowery YM et al	*2024*	*Fase 2, RCT*	*1b-*	*Periop. pembrolizumab* *(n= 64)*	*Præ op RT* *(n= 63)*	*ITT n= 127*	*DFS* *HR 0,61 (p=0,032)*	*UPS og DDLPS ekstremitet/truncus* *2 år DFS bedre med pembrolizumab* *67% vs 52%*

Gronchi, A., Palmerini, E., Quagliuolo, V., Broto, J. M., Lopez Pousa, A., Grignani, G., … Casali, P. G. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *38*(19), 2178–2186. https://doi.org/10.1200/JCO.19.03289

Istl, A. C., Ruck, J. M., Morris, C. D., Levin, A. S., Meyer, C. F., & Johnston, F. M. (2019). Call for improved design and reporting in soft tissue sarcoma studies: A systematic review and meta-analysis of chemotherapy and survival outcomes in resectable STS. *Journal of Surgical Oncology*, *119*(7), 824–835. https://doi.org/10.1002/jso.25401

Pasquali, S., Pizzamiglio, S., Touati, N., Litiere, S., Marreaud, S., Kasper, B., … Gronchi, A. (2019). The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *109*, 51–60. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.009

Zaidi, M. Y., Ethun, C. G., Tran, T. B., Poultsides, G., Grignol, V. P., Howard, J. H., … Cardona, K. (2019). Assessing the Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Primary High-Risk Truncal/Extremity Soft Tissue Sarcomas: An Analysis of the Multi-institutional U.S. Sarcoma Collaborative. *Annals of Surgical Oncology*, *26*(11), 3542–3549. https://doi.org/10.1245/S10434-019-07639-7

van Houdt, W. J., Raut, C. P., Bonvalot, S., Swallow, C. J., Haas, R., & Gronchi, A. (2019). New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration. *Current Opinion in Oncology*, *31*(4), 310–316. https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000535

Bisogno, G., De Salvo, G. L., Bergeron, C., Gallego Melcón, S., Merks, J. H., Kelsey, A., … Ferrari, A. (2019). Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *20*(11), 1566–1575. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30617-5

Arbejdsdokument – Evidenstabel

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

Pasquali, S., Palmerini, E., Quagliuolo, V., Martin-Broto, J., Lopez-Pousa, A., Grignani, G., … Rutkowski, P. (2022). Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-STS 1001 randomized trial. Cancer, 128(1), 85–93. https://doi.org/10.1002/cncr.33895

Gronchi, A., Palmerini, E., Quagliuolo, V., Martin Broto, J., Lopez Pousa, A., Grignani, G., … Casali, P. G. (2024). Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Myxoid Liposarcoma: Results of the Expanded Cohort of a Randomized Trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish Sarcoma Groups (PSG). Journal of Clinical Oncology, 42(8), 898–906. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00908

van der Burg, S. J. C., Reijers, S. J. M., Kuijpers, A., Heimans, L., Scholten, A. N., Haas, R. L. M., … van Houdt, W. J. (2024). Neoadjuvant chemotherapy for radiation associated angiosarcoma (RAAS) of the breast: A retrospective single center study. Breast, 78(October), 103825. https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103825

Pautier, P., Italiano, A., Piperno-Neumann, S., Chevreau, C., Penel, N., Firmin, N., … Duffaud, F. (2024). Doxorubicin–Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. New England Journal of Medicine, 391(9), 789–799. https://doi.org/10.1056/nejmoa2403394

D'Ambrosio, L., Touati, N., Blay, J. Y., Grignani, G., Flippot, R., Czarnecka, A. M., … Gronchi, A. (2020). Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and. Cancer, 126(11), 2637–2647. https://doi.org/10.1002/cncr.32795

Mowery, Y. M., Ballman, K. V., Hong, A. M., Schuetze, S. M., Wagner, A. J., Monga, V., … Kirsch, D. G. (2024). Safety and efficacy of pembrolizumab, radiation therapy, and surgery versus radiation therapy and surgery for stage III soft tissue sarcoma of the extremity (SU2C-SARC032): an open-label, randomised clinical trial. The Lancet, 404(10467), 2053–2064. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01812-9

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