

PARTICULARITÉS DES SARCOMES DES TISSUS MOUS : à propos d'une série

YOUNSI Z.

Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Militaire Régional
Universitaire de Constantine.

E-mail : zaimyounsi@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

Les sarcomes des tissus mous sont un groupe hétérogène de tumeurs mésenchymateuses ; la pierre angulaire de traitement est la chirurgie. Ce travail est une étude rétrospective de 19 cas de sarcome des tissus mous, suivis et traités en oncologie entre janvier 2019 et mars 2021. C'est une cohorte de 12 hommes et 07 femmes, l'âge moyen est de 48 ans avec des extrêmes de 19 à 80 ans, et la tumeur est localisée aux extrémités dans 08 cas, une maladie métastatique est présente dans 05 cas, le liposarcome est le type histologique prédominant (06 cas) ; un traitement conservateur par chirurgie est préconisé chez 09 patients ; un traitement systémique par chimiothérapie est conduit chez 16 patients. En conclusion ; la mise en place des réseaux de concertation pluridisciplinaire nécessaire à la prise en charge des sarcomes des tissus mous ; mettre en œuvre les moyens diagnostiques et planifier un traitement médico chirurgical adapté, aboutit par conséquence à améliorer le pronostic et la survie.

Mot clés : Sarcomes, Tissus mous, Traitements systémiques, Chirurgie, RCP.

ABSTRACT : PARTICULARITIES OF SOFT TISSUE SARCOMAS : A CASE STUDY.

Soft tissue sarcomas are a heterogeneous group of mesenchymal tumors; surgery is the main treatment. This is a retrospective study of 19 cases of soft tissue sarcoma, followed and treated in oncology between January 2019 and March 2021. The objective is to focus on the epidemiological profile and the diagnostic and therapeutic aspects of soft tissue sarcomas. This is a cohort of 12 men and 7 women, the average age is 48 years with extremes of 19 to 80 years, and the tumor is located on the extremities in 8 cases, metastatic disease is present in 5 cases, liposarcoma is the predominant histological type in 6 cases; conservative treatment by surgery is recommended in 9 patients; systemic treatment with chemotherapy was carried out in 16 patients. Conclusion : The establishment of multidisciplinary consultation is necessary for the management of soft tissue sarcomas, to implement diagnostic means, plan appropriate medical-surgical treatment, and consequently leads to improved prognosis and survival.

Key words: Sarcoma, Soft tissue, Chemotherapy, Surgery, CPR.

INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs malignes rares, sporadiques sans cause évidente, d'origine mésenchymateuse qui forment un groupe varié et complexe avec un large éventail de différenciation qui peut dépasser plus de 70 sous-types histologiques. Ils se développent à tout âge, et peuvent toucher tous les organes et sont de pronostic très réservé. L'objectif de ce travail est d'appréhender les caractéristiques anatomiques de ces tumeurs, leurs manifestations cliniques, leur hétérogénéité histologique, leurs modalités thérapeutiques et évolutives.

PATIENTS ET MÉTHODES

C'est une étude descriptive rétrospective qui a colligé une cohorte de 19 cas de sarcomes des tissus mous, pris en charge durant une période de près de deux ans du 1^{er} janvier 2019 au 31 mars 2021. Notre travail a analysé les paramètres suivants : l'âge de survenue, le sexe, le volume tumoral, la localisation de la tumeur, le type histologique et le grade de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), le stade de la maladie, les traitements.

RÉSULTATS

1. Analyse descriptive

Il s'agit de 19 cas, 12 hommes et 7 femmes, l'âge moyen était de 48,7 ans (extrêmes= 19 à 80 ans). La taille tumorale moyenne était de 11 cm (extrêmes = 3 à 19 cm).

La localisation est ubiquitaire : membres (8 cas), rétro péritoine (5 cas) et l'épaule (3 cas), testicule (1 cas) pulmonaire (1 cas) et médiastin (1 cas).

Le diagnostic radiologique : Une tomодensitométrie (TDM) du site tumoral a été réalisée chez 6 patients, une imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 13 patients.

Une biopsie a été planifiée dans 11 cas, un traitement par biopsie exérèse dans les autres cas.

Une hétérogénéité des formes histologiques est retrouvée dominée par le liposarcome (6 cas), le synoviosarcome (4 cas), le sarcome à cellule pleiomorphe (3 cas), Léiomyosarcome (1 cas), le Fibrosarcome (2 cas), l'histiocytofibrosarcome (1 cas), le sarcome indifférencié (1 cas) et le de sarcome alvéolaire (1 cas) (figure 1).

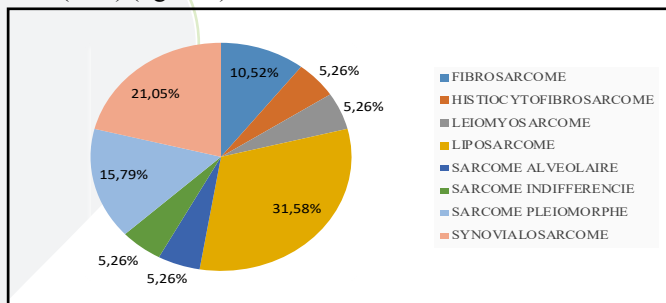


Figure 1. Types histologiques.

La tumeur était localisée dans 14 cas (74 %), dont 2 cas au stade I, 5 cas au stade II et 7 cas au stade III, métastatique (stade VI) dans 5 cas (26 %), dont 3 cas avec des localisations hépatiques et un cas avec des localisations pulmonaires.

Une chirurgie conservatrice a été réalisée pour 9 patients et une amputation dans 3 cas.

Une résection complète sans résidus (R0) est confirmée après étude anatomopathologique des limites de l'exérèse dans 6 cas, et cette résection est associée à un résidu de type R1 dans 4 cas et de type R2 dans 2 cas.

Une radiothérapie adjuvante est associée au traitement chirurgical chez 5 patients.

Un traitement exclusif par radiothérapie est fait pour un patient. La chimiothérapie, une arme thérapeutique qui permet le contrôle systémique de la maladie est préconisée soit en traitement néoadjuvant dans 2 cas, en post opératoire chez 5 patients et en situation palliative dans 9 cas.

La doxorubicine, antimétabolite de choix dans la prise en charge des STM, est utilisée pour 14 patients, dont 6 cas en monothérapie et 8 cas en poly chimiothérapie (figure 2).

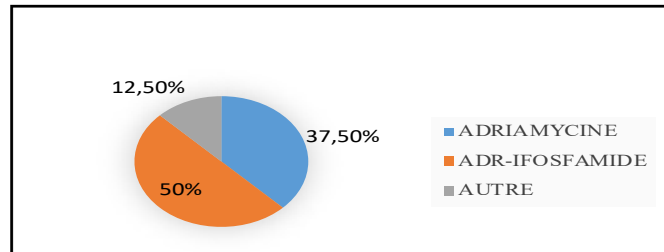


Figure 2. Types de chimiothérapie.

Parmi les 14 patients dont les tumeurs étaient localisées, 4 ont rechuté : au niveau local dans 1 cas et à distance dans 3 cas.

DISCUSSION

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes rares et représentent moins de 1 % de tous les cancers humains [1,2]. Peu de travaux épidémiologiques pour définir les facteurs de risques des STM ont été réalisés. Cependant, certaines maladies génétiques, notamment la neurofibromatose de Von Recklinghausen, et des facteurs environnementaux telles que l'exposition au chlorophénol, aux phénoxyherbicides ou à la dioxine sont reconnus comme facteurs prédisposants.

Le sarcome peut se développer 3 à 15 ans après une irradiation thérapeutique pour un lymphome, un cancer du col de l'utérus, une tumeur testiculaire ou un cancer du sein.

Aucun lien de causalité n'a été retrouvé dans notre travail.

1. Localisation topographique

Les sarcomes des tissus mous sont de localisation ubiquitaire. Mais les sièges les plus fréquents sont les hanches, le rachis, le rétro péritoine puis la tête et le cou. Dans notre étude, les STM intéressent les extrémités dans 44% des cas, le rétro péritoine dans 27% des cas (figure 3). Nos résultats concordent avec les données de la littérature médicale [3].

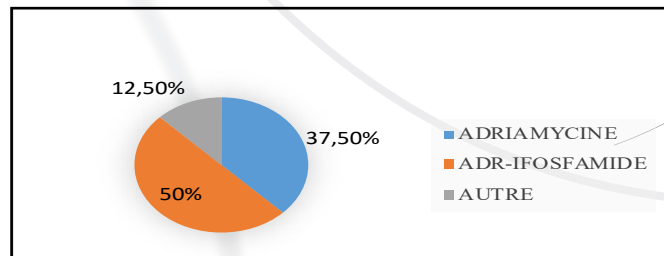


Figure 3. Localisation tumorale.

1.2. Syndrome tumoral

Les manifestations cliniques des sarcomes sont la douleur et les masses tumorales. Dans une cohorte de STM, traités entre janvier 2011, et avril 2011, la circonstance de découverte la plus fréquente était une masse indolore [3], comparable à notre étude qui retrouve une tuméfaction chez 15 patients, soit 83 %. Cette masse tumorale est suspecte devant son siège profond, sa

consistance solide et ses contours mal limités.

Dans notre étude, une taille tumorale de plus de 5 cm prédomine avec 16 cas ce qui est similaire aux travaux de l'Aarhus sarcoma center (2007 -2010) sur une population de 100 cas de STM, une tumeur de plus de 5 cm est présente dans 56 % des cas et de siège profond dans 63% des cas [4].

1.3. Maladie métastatique

La survenue des localisations métastatiques synchrones est retrouvée chez 05 patients. Dans une étude faite au MSKCC entre juillet 1982 et février 1997, sur une population de 403 patients atteints de sarcomes de tissus mous, 32% des cas étaient métastatiques d'emblée [5].

1.4. Imagerie par résonnance magnétique

L'IRM est reconnue comme l'examen de choix dans le diagnostic des sarcomes des tissus mous en montrant des anomalies de signal et de contraste, variant selon les types histologiques [6]. Selon Thomas Berquist, les critères de malignité sont définis par une taille supérieure à 5 cm, un caractère irrégulier des contours, et des composantes hétérogènes de la tumeur [7].

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs hétérogènes dont l'étude histologique est très complexe qui doit être faite par un pathologiste entraîné dans ce domaine. Le diagnostic de certitude est basé sur l'anatomopathologie, complétée par l'étude Immunohistochimie en cas de difficulté diagnostique [8]. Dans notre étude, le type histologique le plus fréquent était le liposarcome dans 9 cas (27 %). Cette fréquence élevée est retrouvée dans la littérature. Il est suivi des sarcomes pléomorphes puis des synovialosarcomes.

2. Sur le plan thérapeutique

2.1. Chirurgie

La chirurgie est la pierre angulaire de la prise en charge, avec des règles strictes sur les marges de sécurité et l'effraction capsulaire. L'exérèse doit être large sans effraction capsulaire. Parfois, la chirurgie radicale par amputation ou désarticulation représente le seul recours devant une infiltration très avancée.

2.2. Radiothérapie

La radiothérapie est proposée systématiquement pour optimiser le contrôle local après ou avant une chirurgie conservatrice [9], avec un bénéfice démontré de la radiothérapie préopératoire associé à une résection R0 [10].

2.3. La chimiothérapie

L'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante est controversée, les études sont contradictoires.

Ce rôle a été étudié par plusieurs études randomisées et deux méta-analyses. Malgré cet effort, les résultats restent incertains, les données de la méta-analyse de Sarcoma Meta-Analysis Collaboration qui a inclus 1568 patients dans 14 essais ont conclu à un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans rechute [11]. Des études randomisées de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) d'une cohorte de 819 patients traités par chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine retrouvent un gain de survie sans progression essentiellement pour les hommes, d'âge de moins de 40 ans [12,13].

Dans notre étude, une chimiothérapie néoadjuvante par doxorubicine a été administrée pour deux patients, ce faible nombre est dû essentiellement à un manque de discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Peu d'essais de chimiothérapie néoadjuvante sont faits, souvent de phase II, ne permettent pas de prédire la supériorité de cette

anthracycline comparée à la chirurgie seule. Cependant, certains travaux associant la doxorubicine à la chirurgie retrouvent plus de réponses histologiques, avec un gain significatif sur la survie [14].

Une étude récente, ISG-STs 1001, comparant l'utilisation d'un protocole standard épiubicine – ifosfamide à un schéma adapté au type histologique comme le trabectidine pour le liposarcome myxoïde, le gemcitabine pour le leiomyosarcome ou le synovialosarcome par l'ifosfamide à haute dose a montré l'absence de bénéfice pour ces traitements adaptés [15,16]. Une autre étude comparant 3 cycles de chimiothérapie préopératoire à base d'épirubicine et ifosfamide avec 2 cycles en post opératoire a démontré la non-infériorité du traitement néoadjuvant [17].

Dans notre travail, la chimiothérapie palliative est préconisée chez 17 patients dont 9 (52%) étaient métastatiques synchrones et 8 (47 %) étaient en récurrence métastatique.

La chimiothérapie de référence est la doxorubicine qu'elle soit en monothérapie (chez 10 patients) ou en association (chez 7 patients)

2.4. Le traitement des STM métastatiques est la chimiothérapie palliative

La doxorubicine est actuellement le traitement standard de la première lignée. Plusieurs études de phase 2 et 3 évaluant la supériorité de cet anthracycline en comparaison à d'autres drogues, avec des taux de réponse objective de 9 à 30%, et une survie globale médiane de 8 à 17 mois [18]. Van Glabbeke et al. ont mené une méta-analyse évaluant l'efficacité de la doxorubicine chez 2 185 patients atteints de STM métastatiques, avec une réponse objective de 26% et une survie globale de 51 semaines [19].

La dose recommandée de la doxorubicine est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant un maximum de 6 cycles en raison d'un risque cumulatif de cardiotoxicité.

Pour pallier à cette cardiotoxicité, d'autres molécules ont été utilisées : telle que l'épirubicine qui a donné des résultats comparables avec moins de toxicité cardiaque. La doxorubicine pegylée qui a démontré dans une étude de phase 2 une efficacité similaire à la doxorubicine avec une réponse objective de 9% sans cardiotoxicité mais avec une toxicité cutanéomuqueuse à type de syndrome main pied [20].

L'Ifosfamide est un agent alkylant important qui a démontré son efficacité dans les STM. Dans une étude de phase III de l'EORTC, 326 patients STM ont été recrutés pour comparer la dose standard de doxorubicine avec deux schémas différents d'Ifosfamide (bolus de 3 g/m²/jour aux jours 1 à 3 ou perfusion continue de 9 g/m² pendant 3 jours) comme traitement de première intention. Dans les trois groupes, des résultats comparables pour la survie sans progression (SSP) (2,5 contre 2,1 contre 3 mois, respectivement) et réponse objective (RO) (11,8%, 5,5%, 8,4%, respectivement) ont été reportés [21]. Les fortes doses en bolus continu sont plus efficaces, mais avec plus de toxicité. Cette toxicité est essentiellement hématologique et vésicale qui nécessite un traitement protecteur associé (Mesna). La Trabectidine, un cytotoxique inhibiteur sélectif de la transcription de l'ADN testé dans plusieurs études de phase 1 et 2 dans les formes avancées des STM après échappement ou résistances avec des résultats médiocres. Une étude de phase 3 sur 518 patients atteints de liposarcome ou leiomyosarcome métastatiques en 2^{ème} lignée en comparaison avec la dacarbazine avec une réponse objective de 10 %, et une survie sans progression de 4 mois, ainsi le Food and Drug Agency (FDA) a approuvé son utilisation dans ces deux types de cancers en 1^{ère} lignée en association avec la doxorubicine [22,23].

Les associations de polychimiothérapie ont été considérées pendant longtemps comme le standard thérapeutique, mais plusieurs essais n'ont pas démontré de bénéfice par rapport à la monothérapie à base de doxorubicine. Ceci a été confirmé par une méta-analyse ainsi qu'un essai randomisé de phase 3 de l'EORTC [24]. Cependant, certaines associations (essentiellement la doxorubicine et l'ifosfamide) ont permis d'améliorer la réponse clinique et radiologique, la survie sans progression sans bénéfice sur la survie globale [25].

Plusieurs traitements sont testés en deuxième ligne et sont potentiellement efficaces. Dans des études de phase 2 et 3, la Trabectedine est associée à une meilleure réponse et un allongement de la survie, dans le léiomyosarcome utérin, et le liposarcome myxoïde [26].

L'association de gemcitabine avec le docétaxel est la combinaison la plus efficace, testée en deuxième ligne dans une étude de phase 2 avec une RO de 20% et une médiane de survie globale de 18 mois, essentiellement dans le léiomyosarcome et les sarcomes pléomorphes indifférenciés [27].

Le pazopanib, un inhibiteur multikinase, testé dans une étude double aveugle de Phase III (the PALETTE trial), comparant le pazopanib à la posologie de 800 mg/j chez 369 patients présentant des sarcomes des tissus mous excepté le liposarcome en progression après une chimiothérapie standard, avec un bénéfice de la survie sans progression de 4,6 mois pour le Pazopanib, ce gain est confirmé dans des sous-groupes spécifiques comme le synoviosarcome [28,29].

2.5. L'immunothérapie

Récemment, avec les avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires des STM cibles potentielles des inhibiteurs de check-point PD1 et PD L1, plusieurs essais sont en cours [30].

Le pronostic des STM est souvent péjoratif, il dépend du volume, de la profondeur de la lésion, du grade histologique FN-LCC, et du reliquat tumoral.

CONCLUSION

Les STM sont un groupe tumoral rare et hétérogène avec un risque élevé de récurrence. La mise en place des réseaux spécialisés offre les moyens structurés de faire le diagnostic quasi formel d'un STM, de faciliter l'accès à des outils de caractérisation permettant d'évaluer son étendue, de planifier un traitement médico chirurgical adapté, de diffuser la culture de pluridisciplinarité dans la prise en charge et d'informer la communauté médicale des dangers des décisions hâtives et inadaptées, sources d'échec thérapeutique.

CONFLITS D'INTÉRÊTS : AUCUN.

DATE DE SOUMISSION : 22/03/2024.

DATE D'ACCEPTATION : 06/04/2025.

DATE DE PUBLICATION : 17/11/2025.

RÉFÉRENCES

- Ahmedin Jemal D, Tiwari RC, Murray T, Ghafour A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics. 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54(1):8-29.
- Stacchiotti S, Frezza AM. Ultra-rare sarcomas: A consensus paper from the Connective Tissue Oncology Society community of experts on the incidence threshold and the list of entities. 2021;127(16):2934-42.
- George A, Grimer R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? The Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2012;94(4):261-6.
- Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Rædkjær M, Safwat A, Keller J. Routes to diagnosis for suspected sarcoma: the impact of symptoms and clinical findings on the diagnostic process. Sarcoma. 2016;2016.
- Brennan MF, Antonescu CR, Maki RG. Management of soft tissue sarcoma: Springer; 2013.
- De Schepper A, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. European radiology. 2000;10(2):213-23.
- Berquist TH. MRI of the musculoskeletal system: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Blay J, Italiano A, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Chevreau C, et al. 13160 Improved nationwide survival of sarcoma patients 10 years after establishment of the NETSARC+ reference center network. Annals of Oncology. 2022;33:S1145-S6.
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. Journal of clinical oncology. 1998;16(1):197-203.
- Gingrich AA, Bateni SB, Monjazebe AM, Darrow MA, Thorpe SW, Kirane AR, et al. Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3252-63.
- Bui-Nguyen B, Italiano A, Delva F, Toulmond M. Chimiothérapie adjuvante des sarcomes des tissus mous de l'adulte. Bulletin du cancer. 2010;97(6):673-8.
- Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra H, 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. 2014;25(12):2425-32.
- Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litieri 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;109:51-60.
- Rodrigo R-S, Nathalie A, Elodie T, Gonzalo G-A, Philippe T, Françoise D, et al. Topoisomerase II-alpha protein expression and histological response following doxorubicin-based induction chemotherapy predict survival of locally advanced soft tissues sarcomas. European Journal of Cancer. 2011;47(9):1319-27.
- 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-STIS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. The Lancet Oncology. 2017;18(6):812-22.
- 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. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(19):2178-86.
- Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousa A, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2012;30(8):850-6.
- Italiano A, Toulmonde M, Bui-Nguyen B. Prise en charge des sarcomes des tissus mous avancés: quelle chimiothérapie après échappement aux anthracyclines? Bulletin du cancer. 2010;97(6):679-86.

19. Van Glabbeke M, Van Oosterom A, Oosterhuis J, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens-a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17:150-7.
20. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay J-Y, van Hoesel Q, Le Cesne A, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL®/CAELYX®) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European Journal of Cancer*. 2001;37(7):870-7.
21. Buesa J, Lopez-Pousa A, Martin J, Anton A, del Muro JG, Bellmunt J, et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Annals of Oncology*. 1998;9(8):871-6.
22. Demetri GD, Von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetz SM, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):786.
23. Chib S, Gogia A. Doxorubicin plus trabectedin for metastatic or unresectable leiomyosarcoma. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):e443.
24. Penel N, Watelle F, Vanhuyse M, Adenis A. Traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte métastatiques: évolution actuelle des concepts. *Bulletin du cancer*. 2010;97(6):687-91.
25. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *European journal of cancer*. 2010;46(1):72-83.
26. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):406-16.
27. Ali Osman K, Suleyman B, Metin O, Necati A, Alper S, Nuriye Yildirim O, et al. Efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel combination as a second line therapy for patients with advanced stage soft tissue sarcoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(2):463-7.
28. Van Der Graaf WT, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;379(9829):1879-86.
29. Lee ATJ, Benson C. Pazopanib as a choice for advanced solitary fibrous tumour. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):332-3.
30. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetz SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1493-501.