



Yumuşak doku sarkomlarında sistemik tedavi

Systemic treatment of soft tissue sarcoma

Leyla Özer¹, Özde Melisa Celayir¹, Mustafa Sungur²

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Atakent Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Yumuşak doku sarkomları (YDS) mezenkimal orijinli nadir görülen heterojen bir tümör grubudur. Histopatolojik olarak 100'den fazla alt tipi bulunmaktadır. En sık görülen alt türleri sırasıyla liposarkom, leiomyosarkom ve diferansiye olmayan pleomorfik sarkomdur. İmmünohistokimyasal (İHK) çalışmalar ve moleküler incelemeler histolojik alt tipin yanı sıra uygun hedefe yönelik tedaviler için de yol göstericidir. Lokalize hastalığın temel tedavisi rezeksiyondur. Histolojik alt tür, tümör çapı, grad, yerleşim yeri, derinliği ve cerrahi sınır gibi faktörler lokal nüks ve uzak metastazı belirleyen parametreler arasındadır. Neoadjuvan kemoterapiler (NAKT), R0 rezeksiyon ihtimalini artırabilir, tek başına veya radyoterapiyle beraber verilebilir. Adjuvan kemoterapinin (KT) sağkalım katkısına dair veriler çelişkilidir. Sınırlı metastatik hastalıkta sistemik tedavi sonrası primer ve metastatik tümörün rezeksiyonu hedeflenebilir. İleri evrede kemoterapilerin yanı sıra hedefe yönelik tedaviler umut vadetmektedir.

Anahtar sözcükler: yumuşak doku sarkomları; sistemik tedavi; hedefli tedavi

Soft tissue sarcomas are rare type of malignant tumors originating from mesenchymal cells with more than 100 subtypes. The most frequent histological subtypes are liposarcoma, leiomyosarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcomas, respectively. Immunohistochemical and molecular analysis help to determine histological subtypes and the selection of appropriate targeted therapy. The mainstay treatment of localized disease is surgical resection. Major factors affecting local recurrence and distant metastasis are subtype, size, grade, depth, and localization of tumor and R0 resection. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) either alone or in combination with radiotherapy may increase the probability of R0 resection rate. There is conflicting data regarding the overall survival benefit of adjuvant chemotherapy. Resection of both primary and metastatic disease may be considered after systemic therapy for limited metastatic disease. Targeted therapies in addition to cytotoxic chemotherapy are promising treatment alternatives for advanced-stage disease.

Key words: soft tissue sarcoma; systemic treatment; targeted therapy

Yumuşak doku sarkomları (YDS) mezenkimal orijinli heterojen bir tümör grubu olup erişkinlerde görülen tüm solid malignitelerin %1'inden azını oluşturmaktadır.^[1]

Histopatolojik olarak 100'den fazla alt tipi olan yumuşak doku sarkomları köken aldığı dokuya göre sınıflandırılmaktadır. Histolojik dağılım değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 10.000 hastalık bir seride sıklık sırasına göre liposarkomu leiomyosarkom ve diferansiye olmayan pleomorfik sarkom takip etmektedir.^[2] İmmünohistokimyasal (İHK) boyamalar tanıyı koymakta faydalıdır. Örneğin; desmin miyojenik farklılaşmanın tanımlanmasında değerli olup rabdomyosarkom ve daha az derecede leiomyosarkom ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. S100 antijeniyle pozitif boyanma berrak

hücreli sarkom ve perivasküler epitelioid hücreli tümörlere işaret etmektedir. İmmünohistokimyasal ile tanı konulamayan vakalarda moleküler testler de (FISH, RT-PCR) alt tipi tanımlamada yardımcı olabilmektedir.

Evrelemede en yaygın Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) sınıflaması kullanılmaktadır ancak YDS'lerde farklı olarak tümör özellikleri (T), lenf nodu (N) ve metastaza (M) (TNM) ek olarak prognostik önemi nedeniyle tümör derecesi (*grade*) de evrelemeye eklenmiştir.^[3]

Histolojik sınıflama; malignitenin derecesini, uzak metastaz olasılığını predikte etmekle kalmaz ayrıca hastalık ilişkili mortalitenin de bağımsız bir göstergesidir. Özellikle tümör boyutuyla lokal nüks ve uzak

İletişim / Contact: Prof. Dr. Leyla Özer • E-posta / E-mail: leyla.ozer@acibadem.com

ORCID ID: Leyla Özer, 0000-0003-4092-5051 • Özde Melisa Celayir, 0000-0002-8562-7085 • Mustafa Sungur, 0000-0001-6504-7924

Geliş / Received: 3 Nisan 2023 • **Revizyon / Revised:** 7 Mayıs 2023, 8 Temmuz 2023 • **Kabul / Accepted:** 13 Temmuz 2023

metastaz riski arasında yakın ilişki vardır. Ekstremitelerde YDS'lerde tümör boyutuna ek olarak lokal nüks ve uzak metastaz riskini belirleyen faktörler; histolojik alt tip, tümörün derecesi, cerrahi sınır, rekürrens durumu ve yerleşim derinliği gibi özelliklerdir.^[4]

YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA SİSTEMİK TEDAVİ

Ekstremitelerde sarkomlarının tedavisinde amaçlanan temel hedefler; ekstremitelerde fonksiyon kaybının minimale indirilmesi, morbiditenin düşük düzeyde tutulması, lokal nüksten kaçınma ve uzun sağkalımdır. Farklı histolojik alt tiplerin varlığı ve nadir görülen tümörler olması sebebiyle YDS'lerde tedavinin bireyselleştirilmesi ve sarkom alanında özelleşmiş merkezlerde tedavi edilmesi, tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörlerdendir. Lokal ileri YDS'lerde tedavide altın standart ve küratif yaklaşım primer kitlenin geniş cerrahi (en blok) rezeksiyonudur. Adjuvan eksternal *beam* radyoterapi (EBRT) ve brakiterapi tedaviyi tamamlayıcı olarak uygulanabilmektedir. Tarihsel olarak radyoterapi (RT) endike olduğunda adjuvan olarak kullanılmaktaydı ancak günümüzde R0 rezeksiyon ihtimalini arttırması sebebiyle özellikle ameliyat öncesi dönemde kullanılması tercih edilmektedir. Neoadjuvan (ameliyat öncesi) RT kararı multidisipliner olarak lokal nüks riski, olası cerrahi sınır pozitifliği, tümör çapı ve histolojik alt tip gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak verilmektedir.^[5]

Yumuşak doku sarkomları genel olarak kemoterapi duyarlılığı düşük olan farklı histolojik ve moleküler özelliklere sahip tümörlerdir. Örneğin; iyi diferansiye liposarkomlar, farklılaşmamış hâle gelerek daha hızlı büyüme eğilimi gösterebilirler. Miksoid ve yuvarlak hücreli liposarkomlar agresif olup lokal nüks etme ve metastatik davranış gösterme eğilimindedir ve bir dizi genetik değişiklik içerirler. *Sarculator* gibi uygulamalar özellikle sık görülen sarkom alt tiplerinin nüks riskini tayin etmek ve adjuvan kemoterapiden istatistiksel olarak fayda görme ihtimalini belirlemek için kullanılan araçlardır.^[6,7] Daha nadir görülen histolojik alt tipler için adjuvan/neoadjuvan kemoterapi kararı hasta bazında verilmelidir. Özellikle metastatik hâlede kemoterapi refrakter olduğu bilinen alveoler soft part sarkom ve berrak hücreli sarkom gibi alt türlerde neoadjuvan/adjuvan kemoterapi katkısının da sınırlı olduğu akılda tutulmalıdır; bu hastalarda doğrudan cerrahi tercih edilmelidir. Kemoterapi verilmesi düşünülen olgularda özellikle kitlenin boyutu, fonksiyon kaybı veya amputasyon riski gibi faktörler göz önüne alınarak neoadjuvan kemoterapi verilmesi düşünülebilir. Randomize bir çalışmada en az üç siklüse neoadjuvan kemoterapinin (NAKT) beş siklüse kıyasla *non-inferior* olduğu gösterilmiştir.^[8]

Neoadjuvan kemoterapi ile tümör volümü küçültülerek ekstremitelerde koruyucu cerrahi ve R0 rezeksiyon yapma ihtimali artar, mikrometastatik hastalığın eradike edilmesiyle uzak metastaz riski azalır. Ancak YDS'lerde hâlen sistemik tedavi etkinliğiyle ilgili çelişkiler mevcuttur. Özellikle prospektif bir çalışma yapılmamış olması, sadece tümör boyutu >10 cm olanlarda sağkalımda iyileşmenin gözlemlenmiş olması ve tedaviye ait ciddi yan etkiler olması NAKT kullanımını sınırlı hâle getirmiştir.^[9] Tek merkezli bir çalışmada neoadjuvan radyoterapi eş zamanlı KT (MAID: Mesna, doksorubisin, ifosfamid ve dakarbazin) verilen yüksek evreli (gradlı) (8 cm ve üzeri) ekstremitelerde YDS'li hastalarda sağkalımın historik kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[10] Benzer protokolün kullanıldığı RTOG 9514 çalışmasında evre II-III, (grad 2-3) büyük (8 cm ve üzeri) ekstremitelerde gövde yerleşimli YDS hastalarında yaklaşık sekiz yıllık takip sonunda beş yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) oranı %56 ve %71 olarak saptanmıştır.^[11] Adjuvan KT nüksleri geciktirebilir, lokal nüksleri azaltabilir ancak genel sağkalım açısından faydasına dair çelişkili veriler mevcuttur.^[12] Adjuvan KT erken randomize çalışmalarında çoğunlukla yalnız doksorubisin veya dakarbazinle birlikte kombine kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tek başına cerrahiye kıyasla adjuvan doksorubisin kullanılan 14 çalışmanın ikisinde adjuvan kemoterapi kolu; üçünde gözlem kolu sağkalım açısından daha üstünken, dokuz çalışmada her iki kolda anlamlı fark saptanmamıştır.^[13] Tek başına cerrahiyle cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin kıyaslandığı *Sarcoma Meta-Analysis Collaboration* (SMAC) meta-analizinde; KT kolundaki çalışmaların çoğu doksorubisin içermekteydi, ifosfamid içeren grup tüm çalışmaların %5'ten azını temsil etmekteydi. Bu meta-analizde adjuvan KT alan kolda daha uzun hastalıksız ve genel sağkalım saptanmıştır.^[14] Ekstremitelerde YDS'lerinde antrasiklin ve ifosfamid bazlı kombinasyon çalışmalarından İtalyan çalışması; çoğunluğun sinovyal veya liposarkom olduğu (kemosensitif histoloji), yüksek dereceli, büyük boyutlu (tümör >5 cm), veya tekrarlayan iğsi hücreli sarkomlu hastalar adjuvan KT veya gözlem grubuna randomize edilmişlerdir. Adjuvan kemoterapi olarak ifosfamid, mesna, etoposid tedavisi (birinci ve ikinci günlerde epirubisin 60 mg/m² + birinci ve beşinci günlerde ifosfamid 1.8 g/m²) ve granüosit koloni stimulan faktör desteği) kullanılan hastalarda uzak metastaz insidansında KT kolu lehine anlamlı fark olduğu için çalışma erken sonlandırılmıştır. Takipte dört yıllık genel sağkalım KT kolunda daha uzun saptanmıştır (%64'e karşı %50) ancak yedi yıllık medyan takipte bu fark istatistiksel olarak önemini kaybetmiştir. Lokal ve uzak nüks oranı da her iki grupta benzer (%44'e karşı %45) saptanmıştır.^[15,16]

Ancak adjuvan doksorubisin ve ifosfamid tedavisinin hastaliksiz veya genel sağkalım katkısı göstermediği çalışmalar da mevcuttur.^[17,18] Bin dokuz yüz yetmiş üç-2002 yılları arasında yapılan 18 randomize çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde SMAC meta-analizine benzer şekilde rezektabl YDS'sinde adjuvan KT ile lokal ve uzak nüks riski azalmış olup, genel sağkalım oranları daha yüksek saptanmıştır.^[19] Bu meta-analizde doksorubisinle birlikte ifosfamid kullanımının genel sağkalım yararı gösterilmiş ancak daha fazla toksisiteye sebep olduğu vurgulanmıştır.^[19] İki faz III STBSG-EORTC çalışmasının havuzlanmış meta-analizinde tümör çapı, yüksek histolojik evre (grad) ve R1 rezeksiyon RFS ve OS açısından bağımsız birer olumsuz prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.^[12] Adjuvan KT'nin hiçbir histolojik alt tipte faydası saptanmamış sadece R1 rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım katkısı gösterilmiştir. Ancak adjuvan kemoterapinin hiçbir zaman yetersiz ya da eksik bir cerrahiye kompanse edecek bir tedavi olmadığı akıldadır. Bu durumlarda teknik olarak mümkünse rezeksiyon düşünülmelidir. Evreye göre gözden geçirilecek olursa düşük dereceli YDS'lerinde evre I'de primer tedavi cerrahi olup cerrahi sınır 1 cm ve üzeri ise veya fasya intakt ise takip önerilmektedir. Cerrahi sınır 1 cm altında ise re-rezeksiyon veya adjuvan EBRT önerilir. Radyoterapi lokal nüksü azaltır ancak genel sağkalıma faydası saptanmamıştır. Evre II-III hastalıkta tümör çapı 5-10 cm üzerinde ise nüks riski yüksek kabul edilir. Evre II'de yüksek tümör yükü olan hastalarda öncelikle ameliyat öncesi RT sonrası cerrahi önerilir. Özellikle tümör yükü fazla olan evre III hastalarda ameliyat öncesi RT sonrası cerrahiye takiben adjuvan KT düşünülmelidir.^[20] Farklı histolojik alt tiplerde tedavi kararları evreden bağımsız olarak bireyselleştirilerek neoadjuvan KRT, cerrahi ve adjuvan KT ya da NAKT, cerrahi, adjuvan RT (kemoterapi eklenerek veya tek başına) düşünülebilir.^[20] Opere edilemeyen lokal ileri hastalık definitif RT, KT veya definitif KRT ile tedavi edilmelidir.^[21]

Metastatik YDS'lerinde hastalığın sınırlı veya yaygın metastatik hastalık olarak ayrılması önemlidir. Sınırlı metastatik hastalıkta tek bir organa yayılım söz konusu ise primer kitle ve metastatik lezyonların rezeksiyonu hâlinde hastaliksiz ve genel sağkalımda iyileşme görülebilmektedir. Yaygın metastatik hastalık için palyatif RT, sistemik tedavi, cerrahi veya en iyi palyatif bakım uygun şekilde planlanmalıdır.

Metastatik hastalıkta tek ajan KT doksorubisin, lipozomal doksorubisin, ifosfamid + mesna, gempitabin, trabektedin, epirubisin veya dakarbazin şeklinde olabilir. Multikinaz vasküler endotelial büyüme faktö-

rü (VEGF) inhibitörlerinden pazopanib (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından metastatik hastalıkta ikinci hat tedavi olarak önerilmektedir.^[22] Metastatik hastalıkta özellikle primer kitle rezeksiyonu ve metastezektomi hedefleniyorsa yanıt oranları daha yüksek olduğundan kombinasyon tedavileri tercih edilebilir. Doksorubisin + ifosfamid + mesna (AIM), doksorubisin + dakarbazin (AD), doksorubisin + ifosfamid + dakarbazin + mesna (MAID), gempitabin + dosetaksel verilebilir.^[2]

Histolojik alt tiplere göre farklı ajanlar önerilebilir. Örneğin INI1/SMARCB1 kaybıyla karakterize ileri evre epitelioid sarkomlar için tazemostat düşünülebilir.^[23] İleri evre leiomyosarkomlu hastalarda tek başına gempitabin veya dosetaksel ile kombine kullanımında progresyonsuz sağkalım (PFS) artışı gözlenmiştir.^[24] Alkilleyi bir ajan olan temozolamid ile yapılan faz II çalışmada sağkalım katkısı gösterilmiştir.^[25] Anjiyosarkomlar agresif tümörler olup lokal nüksler ve hematojen yayılımla karakterizedir; radyasyon ilişkili olanlar daha kötü prognozlu- dur. Anjiyosarkomlu hastalarda doksorubisin + ifosfamid tedavisiyle %10-20 oranında yanıt görülmektedir. Bunun dışında anjiyosarkomlarda taksan ve lipozomal doksorubisinle benzer yanıt görülmüştür.^[26] Yumuşak doku sarkomlarının büyüme ve yayılma aşamasında anjiyogenez yolunu kullandığı düşünülerek sistemik tedavide anjiyogenez inhibitörlerini test eden çalışmalar da yapılmıştır ancak daha önce antrasiklin bazlı KT alan hastalarda bir anjiyogenez inhibitörü olan bevasizumabın paklitaksel eklenmesi daha uzun progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalıma yol açmamıştır.^[27] Sorafenib ile yapılan bir faz II çalışmada, vasküler sarkom, liposarkom ve leiomyosarkom kolunda herhangi bir yanıtı yol açmadığı görülmüştür.^[28] Sinovyal sarkomlu hastalarda tek başına yüksek doz ifosfamid veya doksorubisin ile yanıt oranları %25 civarındadır; kombine kullanımlarıyla cevap oranları %58'e kadar çıkabilmektedir.^[29] Yumuşak doku sarkomlarının %1'inden daha azında nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) genlerinden birinde gen füzyonu saptanabilmektedir. İnfantil fibrosarkom, enflamatuvar miyofibroblastik tümörler ve spesifik edilemeyen sarkomlar NTRK gen füzyonuna sahip olabilmektedir. Selektif NTRK inhibitörlerinden larotreklinib ve entreklinibin kullanımı yetişkin ve pediatrik yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.^[30,31] Larotreklinib ile yapılan rezeksiyona uygun olmayan ya da metastatik tirozin reseptör kinaz (TRK) füzyon (+) solid tümörlü hastaların dâhil edildiği üç çalışmanın havuzlanmış analizine göre bu ilaçla objektif yanıt oranları %79 ve tam yanıt oranı %16 olarak saptanmış, medyan PFS 28,3 ay ve medyan OS 44,4 ay olarak bildirilmiştir.^[32]

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7-33. [Crossref](#)
2. Brennan MF, Antonescu CR, Alektiar KM, Maki RG. Management of soft tissue sarcoma. MSKCC 2016. [Crossref](#)
3. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Feb;16(2):144-152. [Crossref](#)
4. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: An analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530-43. [Crossref](#)
5. 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. [Crossref](#)
6. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: Histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1649-55. [Crossref](#)
7. 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. [Crossref](#)
8. 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;30:850-6. [Crossref](#)
9. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, Mazumdar M, Riedel E, Brennan MF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15(11):1667-72. [Crossref](#)
10. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1117-27. [Crossref](#)
11. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116(19):4613-21. [Crossref](#)
12. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: Pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(12):2425-32. [Crossref](#)
13. Antman KH. Adjuvant therapy of sarcomas of soft tissue. *Semin Oncol* 1997;24(5):556-60.
14. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD0014119.
15. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003;65(Suppl 2):80-4. [Crossref](#)
16. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238-47. [Crossref](#)
17. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045-54. [Crossref](#)
18. Blay JY, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: Still not proven. *Oncologist* 2009;14(10):1013-20. [Crossref](#)
19. 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. [Crossref](#)
20. Mullen JT. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2012;118(15):3758-65. [Crossref](#)
21. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicine alone versus intensified doxorubicine plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15 (4):415-23. [Crossref](#)
22. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86. [Crossref](#)
23. Stacchiotti S, Schöffski P, Jones R, et al. Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients with epithelioid sarcoma (NCT0261950). *J Clin Oncol* 2019;37:11003. [Crossref](#)
24. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: Results of sarcoma alliance for research through collaboration study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755-63. [Crossref](#)
25. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, Orrico R, Bagiella E, Troxel AB, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003;98(9):1942-6. [Crossref](#)
26. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, 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. *Eur J Cancer* 2001;37(7):870-7. [Crossref](#)

27. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, Bompas E, Cassier PA, Mir O, et al. Paclitaxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2797-802. [Crossref](#)
28. von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, Demetri GD, Bramwell V, Ryan CW, et al. Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 2012;118(3):770-6. [Crossref](#)
29. Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: An analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol* 2005;16(3):437-44. [Crossref](#)
30. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-39. [Crossref](#)
31. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82. [Crossref](#)
32. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531-40. [Crossref](#)