



HAL
open science

Radiothérapie préopératoire versus postopératoire dans les sarcomes des tissus mous : état des lieux et perspectives

Antonin Levy, Charles Honoré, Sarah Dumont, Rémi Bourdais, Andréa Cavalcanti, Matthieu Faron, Carine Ngo, Leila Haddag-Miliani, Axel Le Cesne, Olivier Mir, et al.

► To cite this version:

Antonin Levy, Charles Honoré, Sarah Dumont, Rémi Bourdais, Andréa Cavalcanti, et al.. Radiothérapie préopératoire versus postopératoire dans les sarcomes des tissus mous : état des lieux et perspectives. *Bulletin du Cancer*, 2021, 108 (9), pp.868-876. 10.1016/j.bulcan.2021.03.012 . hal-04504226

HAL Id: hal-04504226

<https://hal.science/hal-04504226>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Radiothérapie préopératoire *versus* post-opératoire dans les sarcomes des tissus mous : état des lieux et perspectives

Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas: state of the art and perspectives

Antonin Levy^{1-3*}, Charles Honoré⁴, Sarah Dumont⁵, Rémi Bourdais¹, Andréa Cavalcanti⁴, Matthieu Faron⁴,
Carine Ngo⁶, Leila Haddag-Miliani⁷, Axel Lecesne⁵, Olivier Mir⁵, Cécile Le Péchoux¹

1. Département d'Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France
2. Université Paris-Saclay, F-94270, Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Université Paris-Saclay, INSERM U1030, radiothérapie Moléculaire, F-94805, Villejuif, France
4. Département de Chirurgie, Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France
5. Département d'Oncologie Médicale, Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France
6. Département d'Anatomopathologie, Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France
7. Département de Radiologie, Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France

*Auteur correspondant : Antonin Levy

Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, F-94805, Villejuif, France.

Email: antonin.levy@gustaveroussy.fr

Conflits d'intérêts : aucun.

Résumé

La radiothérapie fait partie du traitement standard des sarcomes des membres. La radiothérapie pré-opératoire *versus* post-opératoire est un sujet controversé depuis des années. En cas d'irradiation pré-opératoire, le volume de traitement est plus limité, la dose délivrée possiblement plus faible et le volume tumoral plus facile à délimiter. Un seul essai randomisé a comparé ces deux séquences d'irradiation. Les résultats en termes de contrôle local et de survie étaient équivalents mais le risque de complications aiguës post-opératoires était plus élevé si l'irradiation était administrée avant la chirurgie. Cependant, dans la dernière mise à jour de cet essai, les patients ayant reçu une irradiation adjuvante présentaient une toxicité tardive plus sévère que ceux traités en pré-opératoire. De plus, avec les techniques d'irradiation modernes telles que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'image et les techniques de couverture par lambeau, l'incidence prévue des complications après irradiation pré-opératoire serait inférieure aux taux historiquement publiés. Les sarcomes proximaux localement avancés et l'échec d'autres traitements néoadjuvants sont désormais des indications classiques d'irradiation pré-opératoire. Comme pour les autres traitements néoadjuvants, la radiothérapie d'induction doit être personnalisée en fonction du sous-type histologique, du site tumoral et du rapport bénéfice/risque, ce qui est mieux apprécié par une équipe chirurgicale et oncologique multidisciplinaire dans un centre spécialisé dans la prise en charge des sarcomes.

Mots clés : sarcome ; cancer des tissus mous ; radiation ionisante ; oncologie radiothérapie

Abstract

Radiation therapy is a standard treatment for limbs soft tissue sarcomas. Preoperative versus postoperative radiotherapy has been a controversial topic for years. With preoperative irradiation, the treatment volume is more limited, the delivered dose possibly lower and the tumor volume easier to delimit. Only one randomized trial compared these two irradiation sequences. The results in terms of local control and survival were equivalent but the risk of acute postoperative complications was higher if irradiation was administered before surgery. However, in the latest update of this trial, patients who received adjuvant irradiation exhibited more severe late toxicity than those treated preoperatively. In addition, with modern irradiation techniques such as conformal with image-guided intensity modulated radiotherapy and flap coverage techniques, the incidence of complications after preoperative irradiation were lower than historically published rates. Locally advanced proximal sarcomas and the failure of other neoadjuvant treatments are nowadays classical indications for preoperative irradiation. As with other neoadjuvant treatments, induction radiotherapy must be personalized according to the histological subtype, the tumor site and the benefit/risk ratio, which is best appreciated by a multidisciplinary surgical and oncological team in a specialized center in the management of soft-tissue sarcomas.

Keywords: sarcoma; soft tissue neoplasms; ionizing radiation; radiation therapy;

Introduction

Les sarcomes des tissus mous de l'adulte sont des tumeurs rares, principalement localisées aux membres (membres : 60 %, tronc : 19 %, retro-péritoine : 125) [1]. Les sarcomes des tissus mous comprennent plus de 80 sous-types histologiques différents, les liposarcomes et les léiomyosarcomes étant les plus fréquents. En France en 2018, on estime à 2 701 le nombre de nouveaux cas de sarcomes des tissus mous. Les taux

d'incidence standardisés Monde sont de 2,7 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,1 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,3) [2,3]. En raison de leur rareté et du besoin fréquent d'un traitement multimodal, l'évaluation et la gestion des sarcomes des tissus mous doivent idéalement être organisées dans un centre spécialisé [4]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence, hormis pour les sarcomes rétropéritonéaux.

L'irradiation adjuvante est un standard pour les sarcomes des tissus mous des extrémités de haut grade depuis les années 1980 sur la base de trois essais randomisés [5-8]. Ces essais ont démontré que la radiothérapie diminue le risque de récurrence locale de 20 à 25 % par rapport à la chirurgie seule. Après une prise en charge par chirurgie et radiothérapie, la plupart des séries rapportent des taux de contrôle local de 85-90 % pour les sarcomes des tissus mous de haut grade et de 90-100 % pour les sarcomes des tissus mous de bas grade [9-14]. La radiothérapie pré-opératoire *versus* post-opératoire des sarcomes des tissus mous de membres a été un sujet controversé jusqu'aux résultats à long terme d'un essai randomisé. Dans cette revue, nous rappelons les principaux résultats de l'irradiation pré-opératoire des sarcomes des tissus mous puis présentons les principales perspectives dans ce domaine.

Radiothérapie adjuvante : un standard pour les sarcomes des tissus mous des extrémités

Suivant l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*), une chirurgie large carcinologique suivie d'une irradiation du lit tumoral est recommandée pour les sarcomes des tissus mous de haut grade (G2-3), profonds et de taille supérieure à cinq centimètres. L'indication d'irradiation doit être posée lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire [2].

Radiothérapie adjuvante : technique d'irradiation

L'irradiation conformationnelle externe adjuvante commence environ un mois après la chirurgie, une fois la plaie chirurgicale cicatrisée. La curiethérapie n'est généralement pas proposée chez les patients atteints de sarcomes des tissus mous compte tenu de l'importance du volume tumoral. Afin de limiter la taille du volume irradié, la zone traitée doit être immobilisée de manière reproductible. La planification du traitement par imagerie scanner doit être fusionnée avec l'IRM pour mieux définir les volumes cibles. Le volume traité doit

inclure l'ensemble du lit opératoire et la cicatrice. Le volume cible clinique optimal est débattu car il n'y a pas de données provenant d'essais contrôlés. Traditionnellement une marge longitudinale généreuse de cinq centimètres au-delà du lit opératoire était préconisée. Depuis l'utilisation courante de l'IRM, un volume cible clinique longitudinal de trois centimètres est généralement accepté. La marge radiale est généralement de 1,5 cm. Le volume cible clinique peut être diminué en cas de barrière anatomique non envahie (os, membrane interosseuse fascia majeurs...) [15,16]. La dose délivrée en post-opératoire est de 50 Gy en fraction quotidienne conventionnelle de 2 Gy.

[Intérêt d'un complément de dose](#)

La radiothérapie adjuvante délivrée à des doses plus élevées (supérieures à 50 Gy) est débattue. Il est décrit dans certaines séries qu'un complément de dose (*boost*) pourrait améliorer les résultats de contrôle local en cas de marge chirurgicale positive. La série rétrospective la plus importante a analysé 154 patients avec sarcomes des tissus mous (105 extrémités, neuf tronculaires) ayant des marges de résection positives [17]. Parmi les patients recevant des doses supérieures à 64 Gy, le taux de contrôle local à cinq ans était de 85 %. Ces doses de 60 à 66 Gy ont cependant été principalement utilisées dans d'anciennes études où les patients n'avaient pas d'IRM et où les techniques de radiothérapie seraient considérées comme sous-optimales par rapport aux normes actuelles. Des séries récentes chez un nombre limité de patients ont rapporté un taux de contrôle local similaire avec ou sans *boost* mais un risque potentiellement plus élevé de complications tardives en cas de complément d'irradiation [18,19]. Dans une analyse rétrospective de 414 patients ayant reçu une chirurgie et une irradiation adjuvante, en comparaison de plus fortes doses délivrées, une dose de 50 Gy permettait un taux de contrôle local comparable et la diminution du taux de complications tardives [13]. En l'absence de facteur de risque de rechute locale et tenant compte de la qualité de la chirurgie, une dose de 50 Gy peut être recommandée.

Radiothérapie pré-opératoire *versus* post-opératoire

[Principales données de la littérature](#)

La radiothérapie pré-opératoire *versus* post-opératoire des sarcomes des tissus mous de membres est un sujet controversé depuis des années. Des séries rétrospectives non contrôlées de patients ayant reçu une

irradiation post-opératoire ou pré-opératoire ont rapporté des taux de survie et de contrôle local au moins aussi bons en cas de radiothérapie pré-opératoire [20,21]. Un seul essai clinique de phase III évaluant cette question a été mené au Canada (étude NCIC SR2). Cette étude a randomisé 190 patients atteints de sarcomes des tissus mous des extrémités (83 % G2-3) entre irradiation pré-opératoires ou post-opératoire [22]. L'irradiation pré-opératoire délivrait 50 Gy et dix patients sur quatorze avec une marge positive ont aussi reçu un *boost* post-opératoire de 16 à 20 Gy. Tous les patients du groupe post-opératoire ont reçu une dose de 50 Gy et un *boost* (dose totale de 66 à 70 Gy). Les complications aiguës post-opératoires (critère d'évaluation principal) ont été définies comme une chirurgie secondaire de la plaie chirurgicale, une hospitalisation pour des soins de la plaie chirurgicale ou la nécessité d'un pansement profond ou de pansements prolongés dans les 120 jours suivant la résection. Après un suivi médian de 3,3 ans, les complications aiguës étaient significativement plus fréquentes en cas de traitement pré-opératoire (35 contre 17 %) [22]. Dans la dernière mise à jour (suivi médian de 6,9 ans ; **Tableau 1**), il n'y avait pas de différence de contrôle local entre les deux groupes, avec plus de 90 % des patients contrôlés localement. Les taux de contrôle régional ou à distance ainsi que les taux de survie sans progression et globale étaient également similaires [23]. Cependant, les patients traités par radiothérapie post-opératoire ont développé plus de toxicité tardive de G2 à 4 par rapport à ceux traités en pré-opératoire (86 contre 68 %, respectivement). En particulier, l'incidence de la fibrose sous-cutanée de G3-4 était plus élevée dans le groupe adjuvant. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, l'œdème et la raideur articulaire étaient tous deux plus fréquents dans le groupe post-opératoire. Les résultats fonctionnels étaient moins bons dans le groupe adjuvant. La taille du champ était prédictive pour des taux plus élevés de fibrose ($p = 0,002$) et de raideur articulaire ($p = 0,006$) [24].

Radiothérapie néoadjuvante : technique d'irradiation

La dose de 50 Gy est généralement administrée en fractions quotidiennes de 2 Gy. Selon un consensus d'experts, le GTV est déclinée sur la séquence IRM injectée pondérée en T1. Le volume cible clinique, respectant les barrières anatomiques, est d'un centimètre et demi en radial et de trois centimètres en longitudinal [15,16]. La chirurgie est réalisée quatre à six semaines après la fin de l'irradiation. Le *boost* post-

opératoire n'est en général pas proposé à la suite des résultats similaires des deux groupes (50 Gy vs 66-70 Gy) de l'étude randomisée [22]. Une diminution de dose dans certains sous-types histologiques [25] voire une modification du fractionnement (ex : hypo-fractionnement [26]) ont été suggérés par des analyses prospectives non-randomisées.

Avantages théoriques et indications de l'irradiation néoadjuvante

S'il existe des avantages potentiels des deux approches (**Tableau 2**), la radiothérapie pré-opératoire pourrait réduire la charge tumorale, permettant théoriquement une chirurgie plus conservatrice. Elle permet également une taille de champ plus limitée (pas de lit tumoral ni de cicatrice à inclure, **Figure 1**) et l'irradiation de tissus non remaniés par la chirurgie. Ceci conduirait à une diminution de la toxicité tardive sans compromettre le contrôle local [24]. Les problèmes de cicatrisation peuvent être graves si des vaisseaux majeurs ou de l'os sont exposés. L'association de l'irradiation pré-opératoire à l'utilisation de lambeaux de couverture a permis de diminuer le risque de toxicité aiguë post-opératoire.

De manière générale, les indications d'irradiation pré-opératoire pourraient être [15,21,27] :

- une chirurgie R1 planifiée
- les histologies dites radiosensibles (ex : liposarcome myxoïde)
- les sarcomes localement avancés, nécessitant la mise en place d'un lambeau
- les localisations chirurgicales complexes (ex : proche de structures vasculo-nerveuse)
- l'échec après chimiothérapie néoadjuvante/perfusion de membre isolée.

Avantages théoriques de l'irradiation adjuvante

La radiothérapie post-opératoire est réalisée après l'analyse histologique fine de la pièce opératoire. La biopsie initiale pouvant sous-estimer le grade, l'analyse anatomopathologique précise le grade, le sous-type histologique et permet aussi d'avoir connaissance de la marge chirurgicale. Ainsi, un sarcome finalement de bas grade ou de risque intermédiaire avec de bonnes marges pourrait conduire à ne pas indiquer une radiothérapie adjuvante, ce qui pourrait être un bénéfice chez un sujet jeune. Si l'utilisation d'une couverture cutanée par lambeaux a diminué le risque de complications aiguës post-opératoire, les patients à haut risque de complication chirurgicale (ex : comorbidités cardiovasculaires) demeurent de meilleurs candidats pour

une stratégie adjuvante.

Place des autres traitements néoadjuvants

Un traitement néoadjuvant est le plus souvent envisagé dans le cadre d'un sarcome des tissus mous localement avancé de haut grade ou récidivant, en particulier si le sauvetage du membre est problématique. Dans ces situations, la radiothérapie est le plus souvent sélectionnée, possiblement après une chimiothérapie à base d'anthracycline/ifosfamide. Le traitement néoadjuvant optimal et la meilleure façon d'intégrer la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie sont inconnus. Le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante seule dans ce contexte est incertain [28,29]. La perfusion de membres hyperthermiques isolée avec melphalan et TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale) est aussi une option si la tumeur est confinée à une extrémité. Cette technique est accessible dans un nombre limité de centre [30].

Le cas particulier du sarcome rétropéritonéal

Comme pour les autres sarcomes des tissus mous, le traitement standard des sarcomes rétropéritonéaux (SRP) est une chirurgie standard carcinologique (cf. ci-dessus). Cette chirurgie est, au mieux, réalisée en réséquant la tumeur « en bloc » emportant les structures adhérentes, même si celles-ci ne sont pas macroscopiquement infiltrées [31].

La valeur de la radiothérapie post-opératoire est débattue et pourrait s'associer à des toxicités digestives importantes à court et long terme. Une irradiation focale de zones anatomiques bien définies considérées à haut risque (R1) peut être discutée dans une minorité de cas [32].

En cas de radiothérapie première, en plus des avantages décrits ci-dessus, le sarcome rétropéritonéal peut lui-même déplacer l'intestin grêle du volume irradié, limitant le risque de toxicité. L'utilisation d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) pré-opératoire permet aussi d'améliorer l'indice thérapeutique en minimisant la dose aux tissus sains (cf. ci-dessous). L'irradiation pré-opératoire de sarcomes rétropéritonéaux résécables a été étudiée dans l'essai randomisé STRASS de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), qui a terminé son recrutement. Cette étude a comparé chez 266 patients une chirurgie précédée ou non d'une IMRT pré-opératoire. Les premiers

résultats ont été rapportés au congrès de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) 2019. Aucune différence de survie sans récurrence abdominale n'a été observée dans la population globale. Cependant, un avantage dans le groupe irradié pourrait être observé dans certains sous-groupes histologiques, tel que les liposarcomes (**Figure 2**) [33].

Perspectives

RCMI guidée par l'image

La RCMI permet une distribution de dose supérieure à l'irradiation conformationnelle 3D, à la fois en termes de conformité de dose dans la tumeur et de réduction de dose aux tissus sains, au prix d'une dose faible délivrée plus largement. La stratégie pré-opératoire pose souvent le problème de variation volumétrique (réponse ou pseudo-progression) en cours d'irradiation. La réalisation d'images quotidiennes (imagerie embarquée sur l'accélérateur linéaire) peut conduire à adapter les volumes en cours de traitement (radiothérapie dite « adaptative »). La RCMI pré-opératoire guidée par l'image a été évaluée dans une étude prospective de phase II pour les sarcomes des tissus mous [34]. L'incidence des complications post-opératoires aiguës était inférieure à celle observée dans l'essai randomisé Canadien NCIC SR2 [22] mais sans différence significative sur le plan statistique. Des profils de toxicité tardive favorables ont aussi été rapportés dans l'étude prospective RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0630 [35]. Cette étude a évalué chez 79 patients avec sarcomes des tissus mous une radiothérapie (75 % RCMI) pré-opératoire guidée par l'image. Les volumes cibles cliniques étaient définis en utilisant l'IRM initiale et un positionnement quotidien guidé par l'image (différents types selon l'accélérateur linéaire utilisé) était effectué. Le taux de toxicité G2 à 2 ans était inférieur à ceux décrits par l'étude randomisée Canadienne [22,35].

Protons

La protonthérapie est utilisée pour administrer des doses d'irradiation hautement conformes à des sarcomes localisés près de structures à risques. Les chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne ou paravertébraux en sont un exemple. Ce type de traitement est aussi en général préféré pour les tumeurs pédiatriques (ex : rhabdomyosarcomes) [36]. L'accès à ce type de technique est encore limité en France.

Association de traitements concomitants à la radiothérapie

La radiochimiothérapie initiale des sarcomes des tissus mous localement avancés de haut grade a été limitée par l'observation de toxicité liée au traitement et l'absence d'essais randomisés. Des chimiothérapies telles que la doxorubicine, l'ifosfamide ou une combinaison de plusieurs molécules ont été testées avec des taux de toxicité G4 de 80 à 90 % [37-39].

L'utilisation de nanoparticules, augmentant l'effet local de l'irradiation pré-opératoire des sarcomes des tissus mous de membres, a récemment été évaluée dans la phase III Act.In.SARc. Dans le bras expérimental, des nanoparticules (NBTXR3) de 50 nm composées de cristaux d'oxyde d'hafnium (HfO₂) étaient injectées directement dans la tumeur. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une réponse pathologique complète. Parmi 180 patients inclus, une réponse pathologique complète a été notée chez quatorze (16 %) des 87 patients du groupe NBTXR3 et sept (8 %) des 89 du groupe radiothérapie seule ($p = 0,044$). Dans les deux groupes de traitement, l'événement indésirable le plus courant G3-4 était la survenue d'une complication post-opératoire (9 % dans chaque groupe) [40].

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire stoppent l'inhibition des lymphocytes-T et réactivent l'immunité anti-tumorale. Les données actuellement disponibles concernant l'efficacité de l'immunothérapie dans les sarcomes restent limitées. Les principales données concernent les sarcomes métastatiques. L'étude de phase II SARCO28 (pembrolizumab) a démontré un taux de réponse globale de 20 % et 40 % des patients avaient une stabilité de la maladie. Dans une étude de phase 2 évaluant l'atezolizumab, des réponses durables ont été observées chez certains patients et des réponses pathologiques confirmées ont été rapportées chez huit patients sur dix-neuf [41,42]. Des données précliniques ont montré que la radiothérapie pourrait augmenter l'efficacité de l'immunothérapie [43]. Dans les sarcomes des tissus mous de membres localisés, l'essai randomisé de phase II RT-Immune (NCT03474094) évalue l'anti-PD-L1 (*Programmed death ligand-1*) atezolizumab. Deux des trois groupes de patients (**Figure3**) reçoivent une irradiation

Conclusion

La radiothérapie pré-opératoire présente plusieurs avantages par rapport à l'irradiation adjuvante, en

particulier de limiter la taille du volume irradié. Dans le seul essai randomisé comparant les deux séquences (néoadjuvante *versus* adjuvante), l'irradiation pré-opératoire a permis un contrôle tumoral similaire et la diminution du risque de toxicités à long terme [24]. L'utilisation de couverture par lambeaux permet aussi la diminution des complications cicatricielles post-opératoire après irradiation première. La radiothérapie d'induction doit être personnalisée en fonction du sous-type histologique, du site tumoral et du rapport bénéfice/risque de la radiothérapie. Celle-ci doit être discutée en équipe chirurgicale et oncologique multidisciplinaire dans un centre spécialisé dans la prise en charge des sarcomes. Le liposarcome myxoïde [25,44], les sarcomes localement avancés ou de localisation complexe (proche d'une articulation ou de structures vasculonerveuses) et l'échec après chimiothérapie néoadjuvante/perfusion de membre isolée pourraient être les meilleures indications d'une radiothérapie pré-opératoire. Une radiothérapie de plus courte durée, hypo-fractionnée, pourrait être proposée dans le futur [26]. L'intégration de nouvelles technologies dans la planification/administration du traitement pourrait conduire à diminuer les risques d'effets secondaires chez les patients recevant une irradiation pré-opératoire pour un sarcome des tissus mous.

Références

1. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54:94–109
2. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv268-iv269.
3. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.
4. Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019;30S:1407.
5. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196:305–315.
6. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 859–868.
7. Yang JC, Chang AE, Baker AR et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197–203.
8. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue

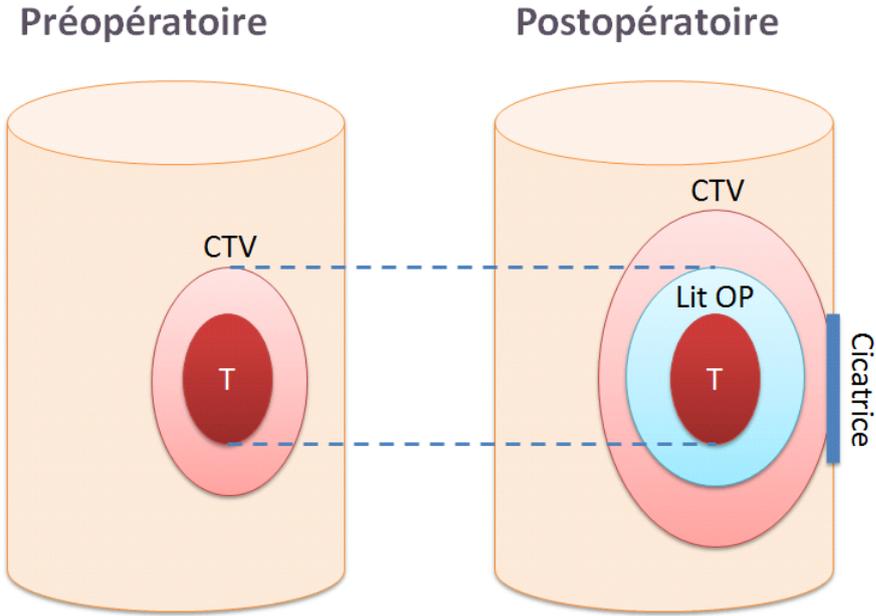
sarcoma of the extremity: 20-year followup of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2484–2489.

9. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and distant metastases after surgical resection of localised soft tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:671-80.
10. Bonvalot S, Levy A, Terrier P, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: Does local control impact survival? *Ann Surg Oncol* 2017;24:194-201.
11. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Extremity soft tissue sarcoma: the impact of adjuvant therapies across major histological subtypes. A comprehensive analysis of a large multi-institutional database. *Eur J Cancer*. 2018;105:19-27.
12. Cassier PA, Kantor G, Bonvalot S, et al. Adjuvant radiotherapy for extremity and trunk wall atypical lipomatous tumor/well-differentiated LPS (ALT/WD-LPS): a French Sarcoma Group (GSF-GETO) study. *Ann Oncol*. 2014;25:1854-60.
13. Levy A, Bonvalot B, Bellefqih S, et al. Is dose de-escalation possible in sarcoma patients treated with enlarged limb sparing resection? *Radiother Oncol* 2018;126:493-498.
14. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:96–104.
15. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:572.
16. Le Péchoux C, Moureau-Zabotto L, Llacer C, D, et al. [Radiotherapy of adult soft tissue sarcoma]. *Cancer Radiother*. 2016;20:S235-43.
17. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1460–9.
18. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1191–7.
19. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, et al. Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. *J Surg Oncol* 2014;110:817–22.
20. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:482.
21. Levy A, Bonvalot S, Bellefqih B, et al. Is preoperative radiotherapy suitable for all patients with primary soft tissue sarcoma of the limbs? *Eur J Surg Oncol*, 2014;40:1648-54.
22. Kalbasi A, Kamrava M, Chu FI, Telesca D, Van Dams R, Yang Y, et al. A Phase II Trial of 5-Day Neoadjuvant Radiotherapy for Patients with High-Risk Primary Soft Tissue Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26:1829-1836.
23. Lansu J, Bovée JVMG, Braam P, et al. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2021.
24. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235–2241.
25. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs. post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:815a.

26. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al; Canadian Sarcoma Group; NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005;75:48-53.
27. Llacer-Moscardo C, Terlizzi M, Bonvalot S, et al. Pre- or postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas. *Cancer Radiother.* 2020;24:501-512.
28. Italiano A, Penel N, Robin YM, et al Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2009;20:425.
29. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al, E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/Canadian Sarcoma Group. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001;37:1096.
30. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3350-7.
31. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2981-91
32. Le Péchoux C, Musat E, Baey C, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Ann Oncol.* 2013;24:832-7.
33. Bonvalot S, Gronchi A, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1366-1377.
34. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2013;119:1878-84.
35. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:2231.
36. Thariat J, Tessonier T, Bonvalot S, et al. [Proton therapy in soft tissue and bone sarcomas]. *Bull Cancer.* 2018;105:830-838
37. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2001;19:3203-9.
38. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, 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;116:4613-21.
39. Ryan CW, Montag AG, Hosenpud JR, et al. Histologic response of dose-intense chemotherapy with preoperative hypofractionated radiotherapy for patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2008;112:2432
40. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:1148-1159.
41. Tawbi HA, Burgess M et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1493-1501.

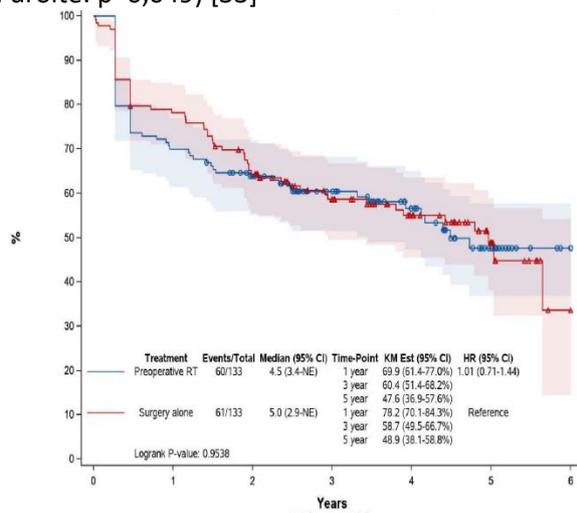
42. Burgess MA, Bolejack V, Van Tine BA, et al. Multicenter phase II study of pembrolizumab (P) in advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Final results of SARC028 and biomarker analyses. 2017 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr 11008).
43. Sharma A, Bode B, Studer G, et al. Radiotherapy of human sarcoma promotes an intratumoral immune effector signature. *Clin Cancer Res*; 2013;19:4843–4853.
44. Gronchi A, Hindi N, Blay JY, Redondo A, Sanfilippo R, Morosi C, et al. Trabectedin and radiotherapy in soft-tissue sarcoma (TRASTS) study: An international, prospective, phase II trial in localized myxoid liposarcoma—A collaborative Spanish (GEIS), Italian (ISG) and French (FSG) group study. *J Clin Oncol* 2020; 38, 15S: 11514 (Abstract #11514)

Figure 1: Comparaison des volumes d'irradiation en radiothérapie pré- et postopératoire

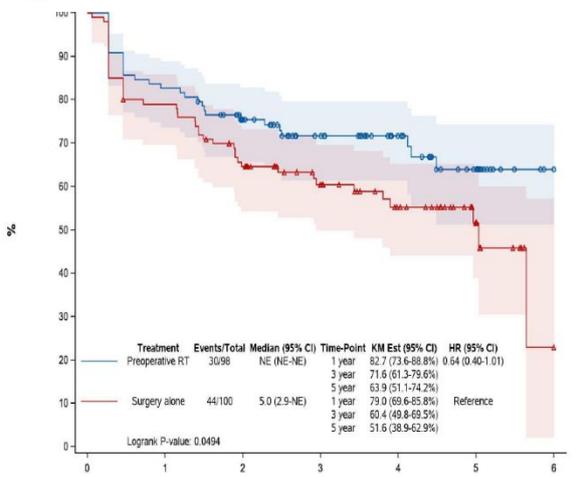


Abréviations : T : tumeur, CTV : volume cible clinique

Figure 2: Résultats de l'étude STRASS (population globale à gauche : pas de différence; liposarcomes à droite: p=0,049) [33]



	0	1	2	3	4	5	6
Preoperative RT	133	93	78	57	38	17	3
Surgery alone	133	103	82	57	40	17	2



	0	1	2	3	4	5	6
Preoperative RT	98	81	65	49	33	17	3
Surgery alone	100	78	61	42	29	13	1

Figure 3: design de l'étude RT Immune

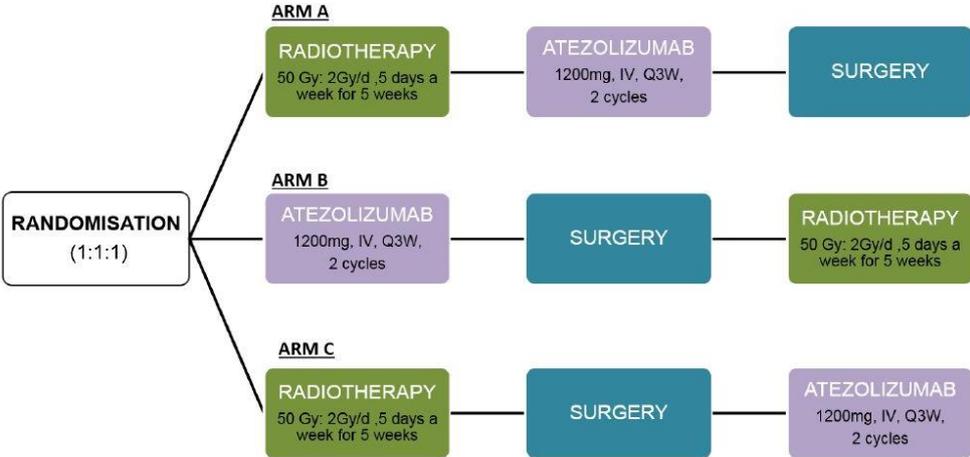


Tableau 1: Résumé des résultats de la phase III Canadienne (NCIC SR2)

n=182	Préopératoire (n=88)	Postopératoire (n=94)	p
Contrôle local	93%	92%	NS
Survie sans métastase	67%	69%	NS
Survie sans rechute	58%	59%	NS
Survie globale	73%	67%	NS
Survie spécifique	78%	73%	NS
Toxicité aigue	35%	17%	0,01
Fibrose	32%	48%	0,07
Œdème	15%	23%	NS
Raideur articulaire	23%	28%	NS
Score d'incapacité physique*	77	87	0,001

*Toronto Extremity Salvage Score ; NS : non significatif.

Tableau 2: Comparaison de l'irradiation préopératoire et postopératoire

	Préopératoire	Postopératoire
Dose	< 50 Gy	> 50-70 Gy
Volume irradié	< Tumeur (GTV)	> Lit opératoire + cicatrice
Délimitation	Précis (IRM)	Plus difficile
Complications	Aigües ^{*1}	Chroniques
Analyse histologique	Biopsie	Pièce opératoire
Marges chirurgicales	Non connues	Connues
Réponse tumorale	Oui, pouvant faciliter la chirurgie ^{*2}	Non
Dissémination peropératoire	Non	Possible
Hypoxie tissulaire postopératoire	Non	Possible

*Favorise la stratégie préopératoire, en particulier en cas (1) de patient sans comorbidité (2) d'histologie radiosensible en particulier (ex : liposarcome mixoïde)