

REUNION ANNUELLE SARCOMES

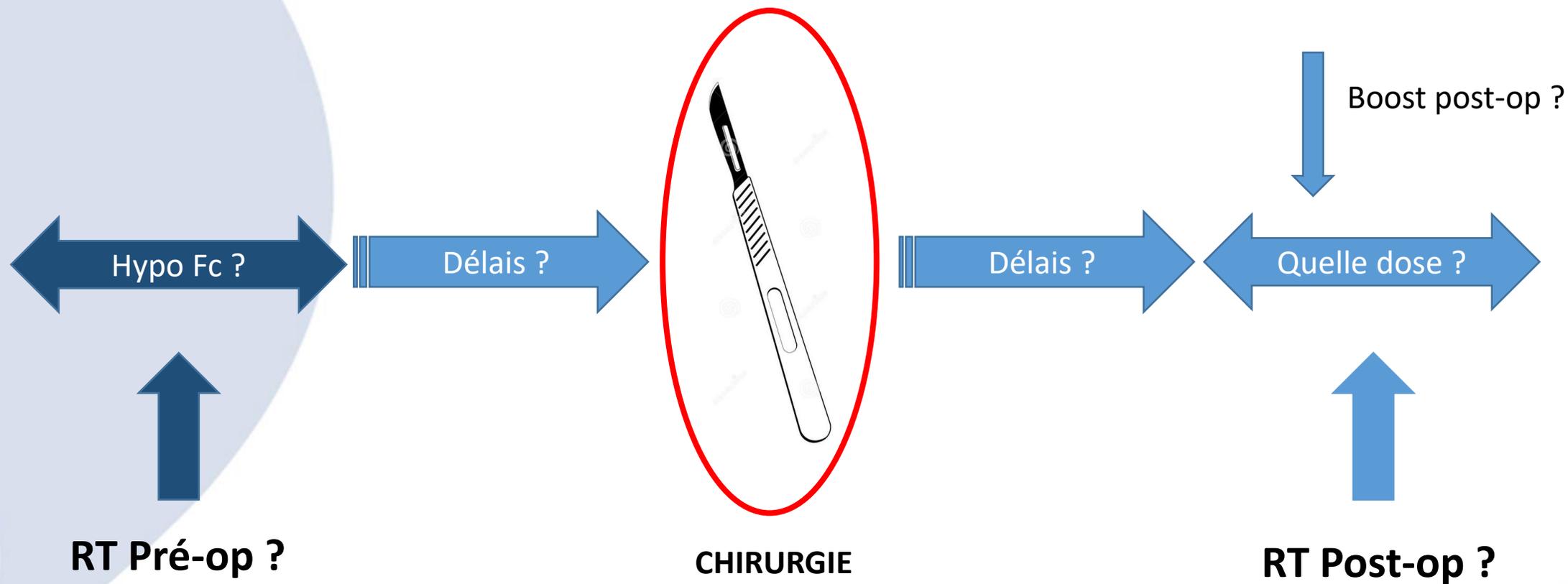
Bourgogne-Franche-Comté

Jeudi 7 novembre 2024

RADIOTHERAPIE PERI-OPERATOIRE DES SARCOMES
G.Truc



Quelles questions ?



Approche multidisciplinaire indispensable

- Chirurgien
- Radiothérapeute
- Oncologue médical pour une chimiothérapie dans des cas spécifiques
- Radiologues
- Anatomopathologiste



Approche multidisciplinaire indispensable



- Chirurgien
- Radiothérapeute
- Oncologue médical pour une chimiothérapie dans des cas spécifiques
- Radiologues
- Anatomopathologiste
- Un Onco-pédiatre
 - La RCPPI ou la RCP d'adulte doit garantir une double compétence médicale en cancérologie adulte et en cancérologie pédiatrique, soit via la participation directe, soit via un avis transmis (Réf. D. 6124-131-1 du code de la santé publique)

Des indications stables pour la RT des sarcomes

- Tumeurs profondes
- Grade 2 et 3
- > 5 cm de grand axe
- Chirurgie R1 ou inadéquate

- Grade 1, RT à discuter si
 - volumineuses lésions profondes
 - AVEC marges chir étroites ou incomplètes
 - ET une non réexcision possible, surtout si adjacent à des zones à risque

Place de la radiothérapie

- Associée à la chirurgie elle permet de préserver la fonction
 - Contrôle local et Survie similaires / résection radicale (excision compartimentale ou amputation) ^[1]
 - Réduit le risque de récurrence locale / chirurgie seule
 - La radiothérapie pré- ou post-opératoire est considérée comme une approche standard pour la plupart des sarcomes des tissus mous de grade intermédiaire ou élevé ^[2]

1/ Rosenberg SA et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196:305.

2/ Haas RL et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol* Biol* Phys.* 2012;84:572–80.

Radiothérapie pré ou post opératoire ?

Pré-op

- Dose plus faible (50 Gy)
- Meilleure oxygénation des tissus
- Meilleure définition des volumes (marges réduites)
- Taille de champs réduite (meilleure planification)
- Meilleur résultat fonctionnel à long terme
 - Moins de fibrose et de limitation articulaire
 - Moins d'oedeme
- Plus de CN post-op (35%)
- Risque de progression pdt la RT

Post-op

- Dose plus forte (50/54/60-66 Gy)
- Plus grands champs
- Plus de fibrose
- Plus d'oedeme
- CN locale #17 %

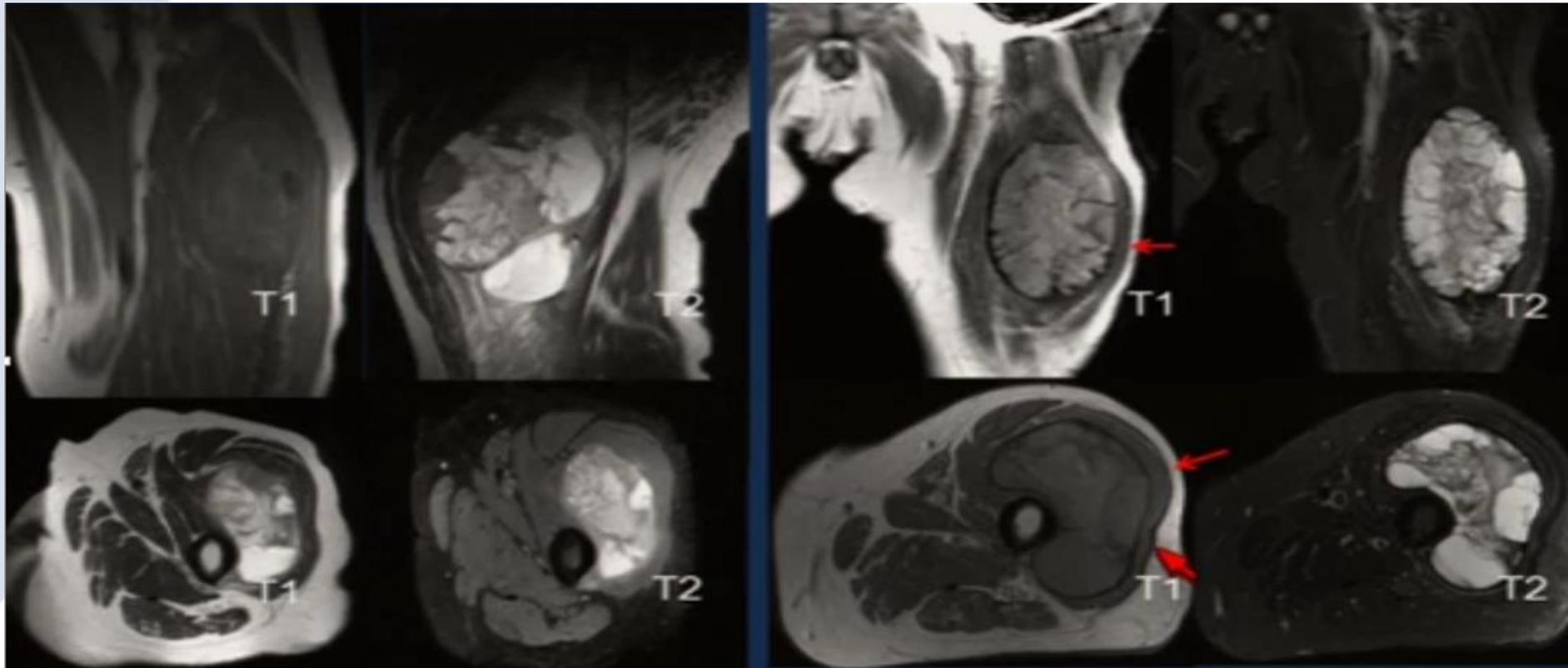
1. Evidence-Based Recommendations for Local Therapy for Soft Tissue Sarcomas. Peter W.T. Pisters, Brian O'Sullivan, Robert G. Maki. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 8 (March 10), 2007: pp. 1003-1008

2. Preoperative vs postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limb: A randomized trial. O'Sullivan et al. *Lancet* 2002; 359: 2235-2241.

La radiothérapie pré-opératoire

Pour les sarcomes des membres

Une aide pour le chirurgien dont l'exérèse serait facilitée



On passerait d'une pseudo capsule à une vraie capsule après RT

Pré ou post opératoire. Comment choisir ?

- Au cas par cas en RCP
 - Radiothérapie pré- ou post-opératoire sont considérées comme des approches standards
- Prise en compte :
 - De **facteurs liés au patient**
 - Augmentation du risque de mauvaise cicatrisation
 - Diabétique, obèse, vasculaire...
 - De **facteurs liés à la tumeur**
 - Si des tumeurs particulièrement radiosensibles
 - les **liposarcomes myxoïdes**, où une réduction significative de la T peut être obtenue après RT, facilitant ainsi la chirurgie
 - Selon vitesse de progression
 - Chirurgie rapide et RT Post-op si - **Progression rapide - Tumeur douloureuse**
 - **Selon localisation**
 - Rt préopératoire associée à une incidence plus élevée de morbidité postopératoire
 - Si des problèmes aigus de cicatrisation sont anticipée comme problématique (face antérieure de jambe)

Pré ou post op ?

- Control local similaire en pré et post-opératoire [1]
- Les risques de toxicités aiguës et tardives diffèrent
 - ✓ RT pré-op = augmentation des complications aiguës et postopératoires / post-op [1]
 - ✓ RT post-op = toxicité tardive accrue [2]
- RT préopératoire meilleure option si :
 - L'objectif est de réduire la toxicité tardive,
 - Tumeur à la limite de l'opérabilité
 - Si la RT pré-opératoire pourrait rendre la tumeur opérable

1/ Brian O'Sullivan MB et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet. 2002

2/ Davis AM et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma

Radiother Oncol. 2005

Quelle dose ? Boost post op si RT pré-op et chir non R0 ?

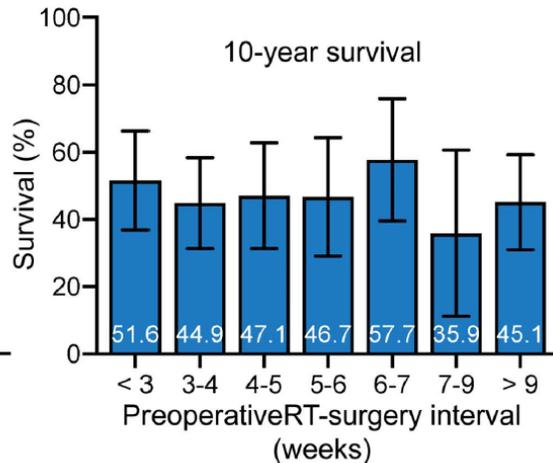
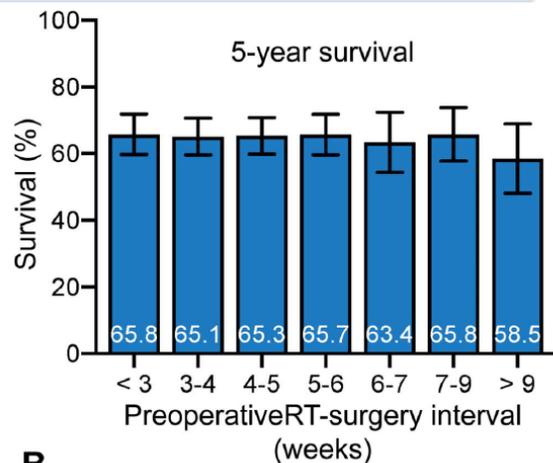
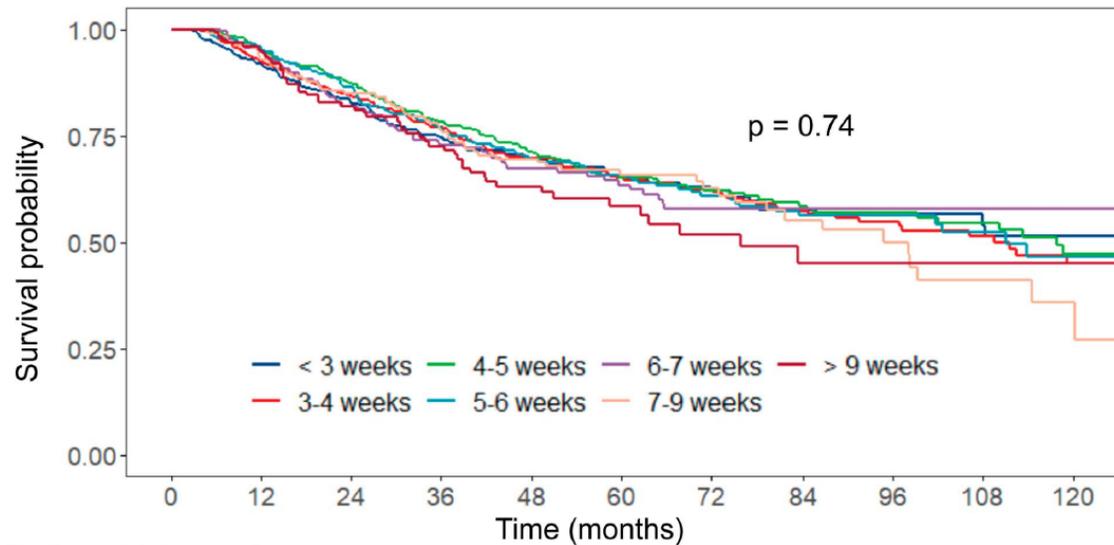
- Radiothérapie postopératoire
 - de 60 à 66 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy
 - Jamais dans les **4 semaines post chir et Jusqu'à 12 semaines**
- Radiothérapie préopératoire
 - de 50 à 50,4 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy ^[1]
 - La chirurgie est généralement effectuée entre **4 et 8 semaines après la fin de la RT**
 - **Pas de boost postopératoire** si les marges de résection sont positives
 - Peu susceptible d'apporter un bénéfice
 - Pas de preuve de son efficacité
 - Risque d'une toxicité tardive excessive ^[2,3]

1- Haas RL et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? Int J Radiat Oncol* Biol* Phys. 2012

2- Al Yami A 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

3- Pan E et al. Role of postoperative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. J Surg Oncol. 2014

Un meilleur délai entre RT pré-op et Chirurgie ?



B

Données de 2004 à 2014
US National Cancer Database
2176 p analysés

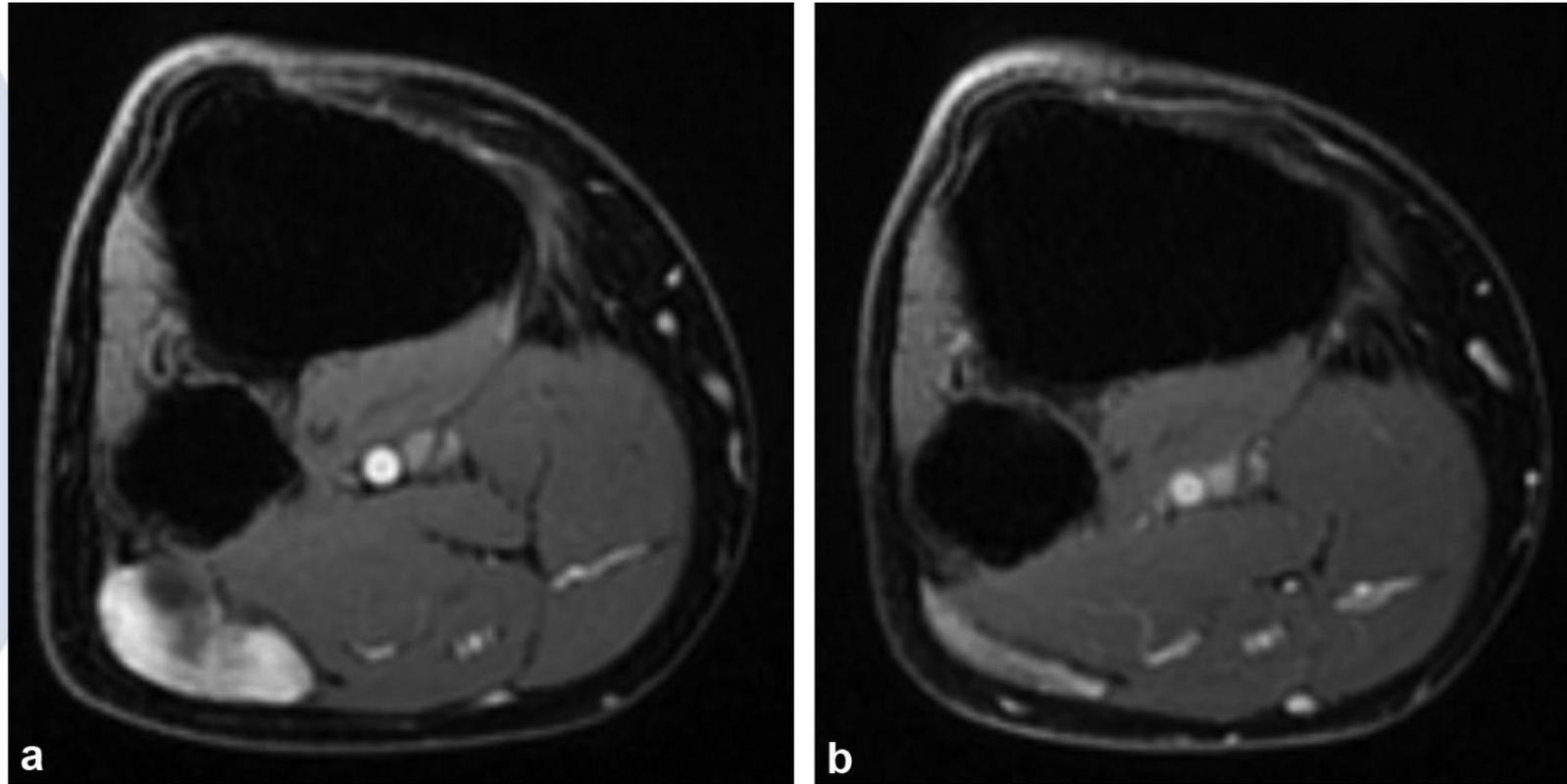
- Retarder la chir pour limiter les complications
- Mais sans altérer la survie
- Etude non exempte de critique mais
- Pas de diminution de la survie si chirurgie jusqu'à 120 jours après la radiothérapie

Désescalade pre-op ?

- Eventuellement pour certaines histologies
 - Liposarcome myxoïde
 - Essai non randomisé contrôlé DOREMY. 79p
 - 36 Gy en 18 fc de 2 Gy
 - 91% de réponses histopathologiques
 - Avec un suivi médian de 25 mois pas de rechute locale
 - Moins de morbidités (17% de complication de cicatrisation, 14% de grade 2)

Source	No. of patients	Design	Subgroup	Preoperative RT regimen	Rate, % Grade ≥2 toxic effect	R0	WC	LC	Follow-up, y
DOREMY trial	77 ^a	Prospective	All	18 × 2 Gy	14	94	17	100	2.1
O'Sullivan et al, ⁸ 2002; Davis et al, ⁹ 2005	88 ^a	Prospective	Preoperative group, various histological subtypes	25 × 2 Gy	37	84	35	92 ^b	3.3
Lansu et al, ¹⁰ 2019	32 ^c	Retrospective	Myxoid liposarcoma subgroup	25 × 2 Gy	NA	91	38	97	5
Chung et al, ⁷ 2009	88 ^d	Retrospective	Myxoid liposarcoma subgroup	25 × 2 Gy	NA	81	NA	98	5
O'Sullivan et al, ³⁴ 2013	59 ^e	Prospective	All, various histological subtypes	25 × 2 Gy	24	93	31	93 ^b	4
Wang et al, ³⁵ 2015 (RTOG-0630 trial)	57 ^f	Prospective	All, various histological subtypes	25 × 2 Gy	11	76	36	89	2

Liposarcome myxoïde



a/ Pre-op vs b/postop RT de 50 Gy d'un STM

Importance des sous-types de sarcomes

Analyse STRASS et STREXIT

- Essai EORTC-62092 dans les Sarcomes retro-péritonéaux (STRASS) phase3R
 - **Chirurgie avec ou sans radiothérapie** dans les RPS non métastatiques
 - **Intérêt d'une RT préopératoire dans la résection** pour les SRP
 - Objectifs : **Survie sans récurrence abdominale (SSRA)**, récurrence locale, maladie péritonéale trouvée lors de la résection, résection R2, tumeur ou un patient devenant inopérable, progression locale ou à distance durant la RT
 - Exclusion des patients en progression locale durant la RT
 - Les résultats globaux : l'ajout de RT préopératoire n'améliore pas la SSRA
- Une analyse en sous-groupe a révélé que les patients atteints de liposarcome avaient une amélioration absolue de 10 % de la SSRA 3 ans avec la RT préopératoire (75 % avec RT contre 65 % sans RT [HR], 0,62 ; IC 95 %, 0,38-1,02)

Importance des sous-types de sarcomes

Analyse STRASS et STREXIT

- Evaluation des résultats chez les patients traités dans le cadre de l'essai STRASS et hors-essai STREXIT
- Résultats similaires observés
- La RT préopératoire conventionnelle améliore le contrôle local
 - chez les patients atteints de **liposarcome bien différencié**
 - de **liposarcome dédifférencié de grade 1 ou 2** du rétropéritoine
- La RT préopératoire n'apporte rien
 - Chez les patients atteints de liposarcome dédifférencié de grade 3
 - Pour les léiomyosarcomes
- Comportements biologiques distincts = adaptation de la prise en charge thérapeutique aux sous-types histopathologiques.

Essai phase III VORTEX



- Essai randomisé de non infériorité, **stratifié sur les marges**, le grade, les centres
- Objectif principal: **réduire le volume de tissu irradié** sans dégradation du control local. 216 patients randomisés
- Résultats
 - Suivi médian: 4,8 ans/
 - Survie sans récurrence locale: C = 86% vs R = 84%
 - Survie globale à 5 ans: C = 72% vs R = 67%
 - Pas de différence de toxicité (fonctionnalité du membre à 2 ans)
 - Aucune preuve que des marges de radiothérapie plus petites (**2cm vs 5 cm**) amélioreraient la fonction des membres
- On ne peut donc pas recommander de réaliser de petits volumes

PredicT B. NCT05978024

Fait suite à PredicT A

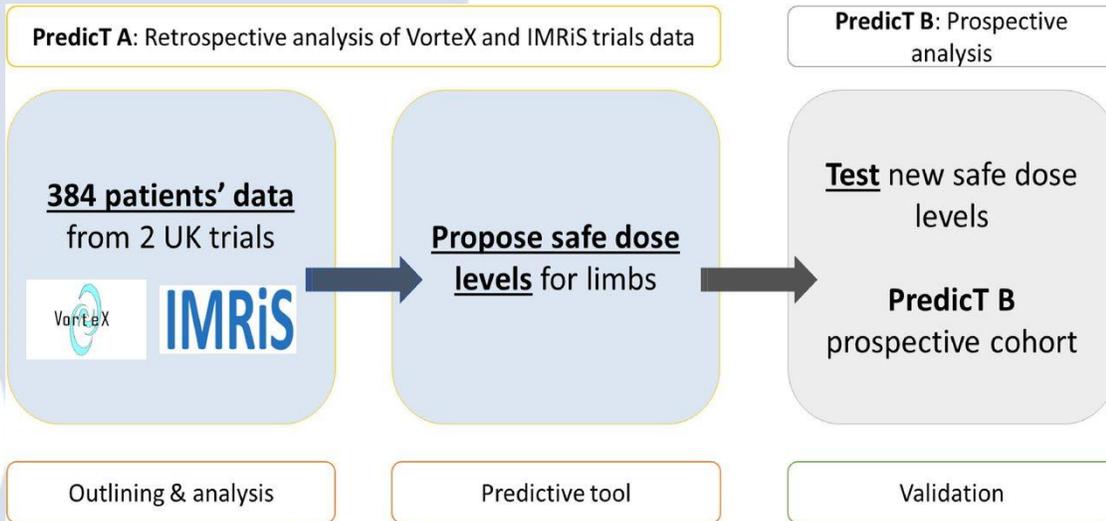
Modèle de prédiction des résultats de la RT créé à l'aide des données générées par les études prospectives Vortex et IMRiS.

PredicT B

Etude multicentrique prospective de cohorte

Etude des ES de la RT chez les patients porteurs de STM mbs

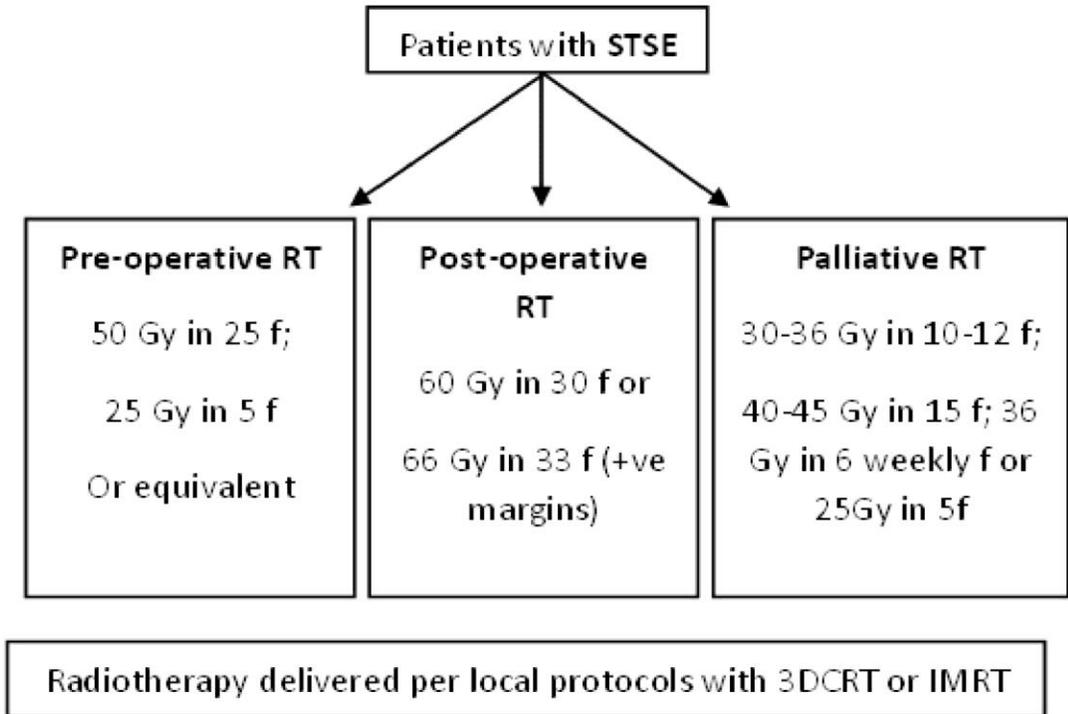
En cours de recrutement (2026)



PredicT B: Predicting radiotherapy response, Toxicities and quality-of-life-related functional outcome in soft tissue sarcoma of the extremities – cohort B

Study: Observational, prospectively recruited

Recruitment target: 150



Peut-on hypofractionner ?

- Quel intérêt ?
 - Un meilleur confort pour le patient
 - Un désencombrement machine
 - Lutter contre la radioresistance
 - α/β faible en faveur d'une meilleure réponse à l'hypofractionnement



Hypo-fractionnement modéré

- Essai HYPORST-STS
 - phase 2 monobras MD Anderson. Décembre 2018 à janvier 2021, 120 patients

RT préopératoire 42,75 Gy en 15 fractions (3 semaines)

Objectif principal:

Evaluation des complications cicatricielles majeures

Dans les 4 mois après chirurgie / Taux de référence historique de 35 % de l'essai SR2 du National Cancer Institute of Canada (NCIC) [RT préopératoire vs postopératoire]

- 48% IMRT
- délai médian avant la résection était de 5,7 semaines. 90% de R0
- Dans 80% des cas action d'un chir plasticien nécessaire à la fermeture
- Suivi post op 24 mois, 93% de CL à 30 mois
- Aucune toxicité aiguë de grade ≥ 3

Hypo-fractionnement modéré - Essai HYPORST

- Les **toxicités tardives** de grade ≥ 2
 - 3% Fibrose
 - 3 % lymphoedème (dont un patient nécessitant un pontage lymphatique)
 - Aucun patient n'a souffert de raideur articulaire
 - 3 % Toxicité cutanée de grade ≥ 2 selon les critères RTOG/EORTC
- Deux patients ont présenté des fractures du fémur nécessitant une stabilisation (taux de toxicité osseuse de 2 %)
- Contrôle local excellent
- Taux de complications majeures de plaie conforme / études de RT préop conventionnels

Ultra Hypo Fractionnement

- Intérêt croissant s'est développé pour les schémas de radiothérapie préopératoire à fractionnement hypo-court
 - 25 à 30 Gy en cinq fractions sur une semaine
 - taux de contrôle local équivalents aux schémas de fractionnement plus longs, sans augmenter la toxicité [1-2].

1-Parsai S et al. Early outcomes of preoperative 5-fraction radiation therapy for soft tissue sarcoma followed by immediate surgical resection. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5:1274–9.

2-Kalbasi et al. A phase II trial of 5-day neoadjuvant radiotherapy for patients with high-risk primary soft tissue sarcoma five-day neoadjuvant radiation for soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:1829–36.

Ultra Hypo-fractionnement

- Méta-analyse de **5 fractions préopératoires**
- 7 études. 220 p
- RT pour STS a démontré un excellent C local de 2 ans
- Bon contrôle avec une toxicité acceptable / RT fractionnée conventionnelle
 - 30% de toxicité cicatricielle
 - Tox cut aiguë : 12.7% grade 2 et 2.2% grade 3
 - Tox tardives : fibrose de grade 2 :11.1%, raideurs grade , lymphoedeme 6.0%
- Suggèrent que l'utilisation de doses plus élevées ≥ 30 Gy peut aider à obtenir un contrôle local optimal
- La RT ultra fractionnée apparait comme faisable et bien tolérée

References (Year)	Follow-up (median, mo)	No. patients	Dose
Kalbasi (2020) ¹³	29	50	30 Gy Daily
Leite (2021) ¹⁴	21	25	40 Gy Every other day
Spalek (2021) ¹⁵	24	46	25 Gy Daily
Gobo Silva (2021) ¹⁶	29	18	25 Gy Daily
Kubiczek (2022) ¹⁷	57	16	35-40 Gy Every other day
Bedi (2022) ¹⁸	36	32	35 Gy Every Other Day
Mayo (2023) ¹⁹	25	22	30 Gy Daily

- Zachary S. Mayo et al. Meta-Analysis of 5-Fraction Preoperative Radiotherapy for Soft Tissue Sarcoma. Am J Clin Oncol Vol 47, Number 9, September 2024

- Y.-S. Kao. Preoperative ultra-hypofractionation radiotherapy in extremity/trunk wall soft tissue sarcoma — A meta-analysis of prospective studies.

Cancer/Radiothérapie.Vol 27, Issue 2, April 2023

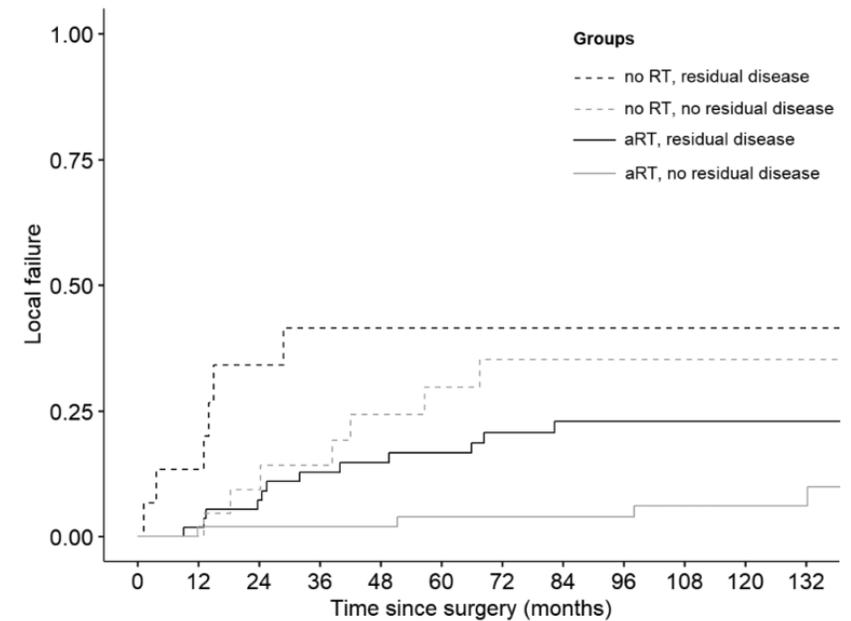
Que disent les experts ?

- Pas d'utilisation de l'hypofractionnement hors essais cliniques
- Le fractionnement conventionnel reste le standard actuel pré-op 50/25
- Un suivi plus long est nécessaire
 - Attention toxicité cutanée et osseuse tardive
- Nécessaire essai contrôlé randomisé comparant en RT préopératoire pour les STM
 - Fractionnements Conventionnel/ Hypofractionnement modéré/
Ultrahypofractionnement

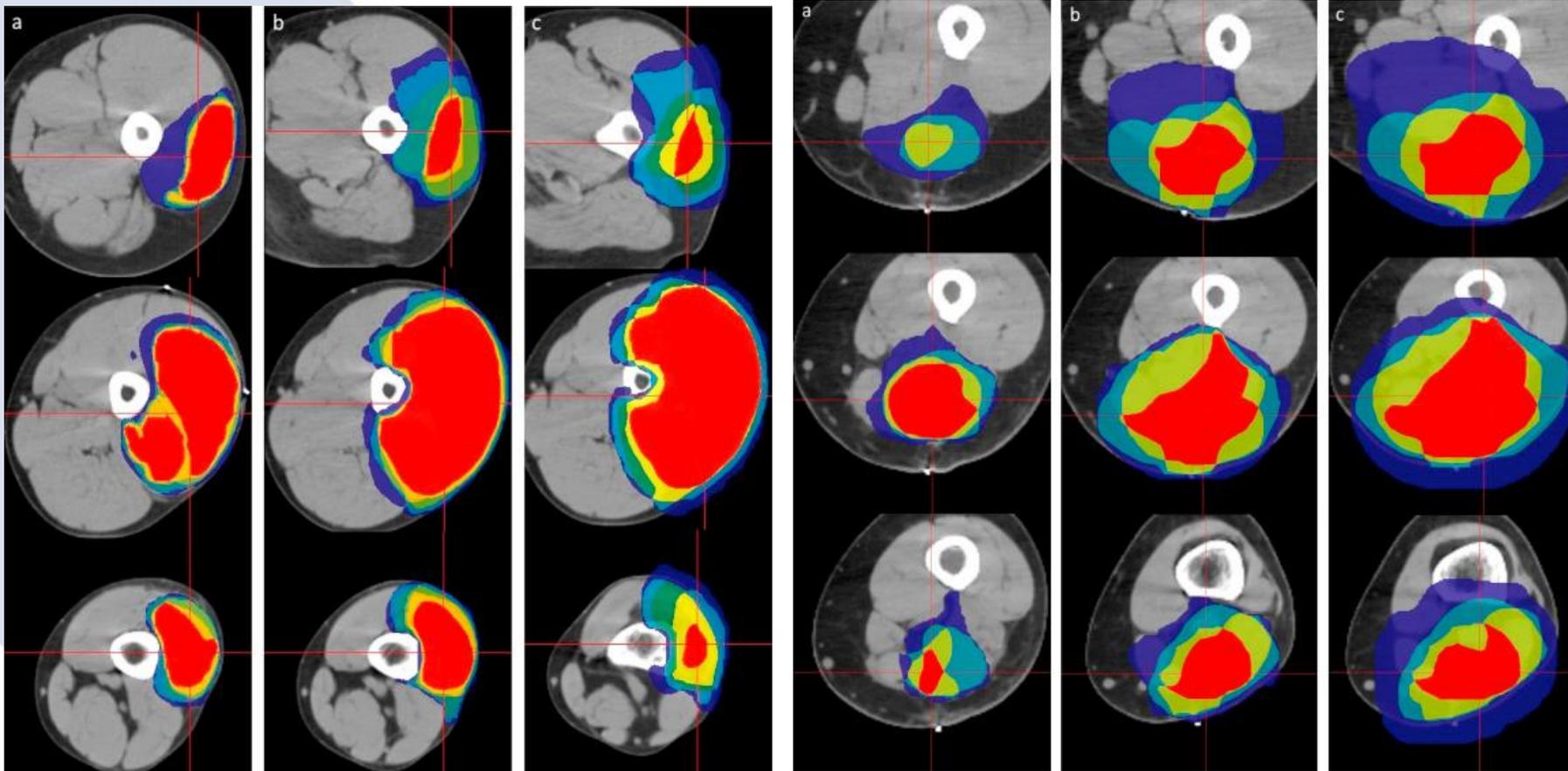
Baldini EH, Guadagnolo BA, Salerno KE, et al. Hypofractionated pre-operative radiation should not yet be used as standard of care for extremity and truncal soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 2024.

RT après une OUPS... chirurgie ?

- Série rétrospective de 150p du CLB (2000-2015)
 - RT adjuvante après une Seconde chir chez STM
 - RT 50 Gy est sûre, associée à une réduction d'échec local
 - Survie sans récurrence locale plus longue
 - Bénéfique même en l'absence de résidus tumoraux ou en l'absence de facteurs pronostiques défavorables initiaux
- Dose > 50 Gy avait tendance à diminuer le nombre de récurrence locale mais sans améliorer la survie sans récurrence locale
 - Plus d'événements indésirables aigus graves (23,9 % contre 8 %)
 - Une dose plus élevée peut être envisagée chez les patients présentant une cicatrisation favorable



Le maillon faible Toujours le radiothérapeute



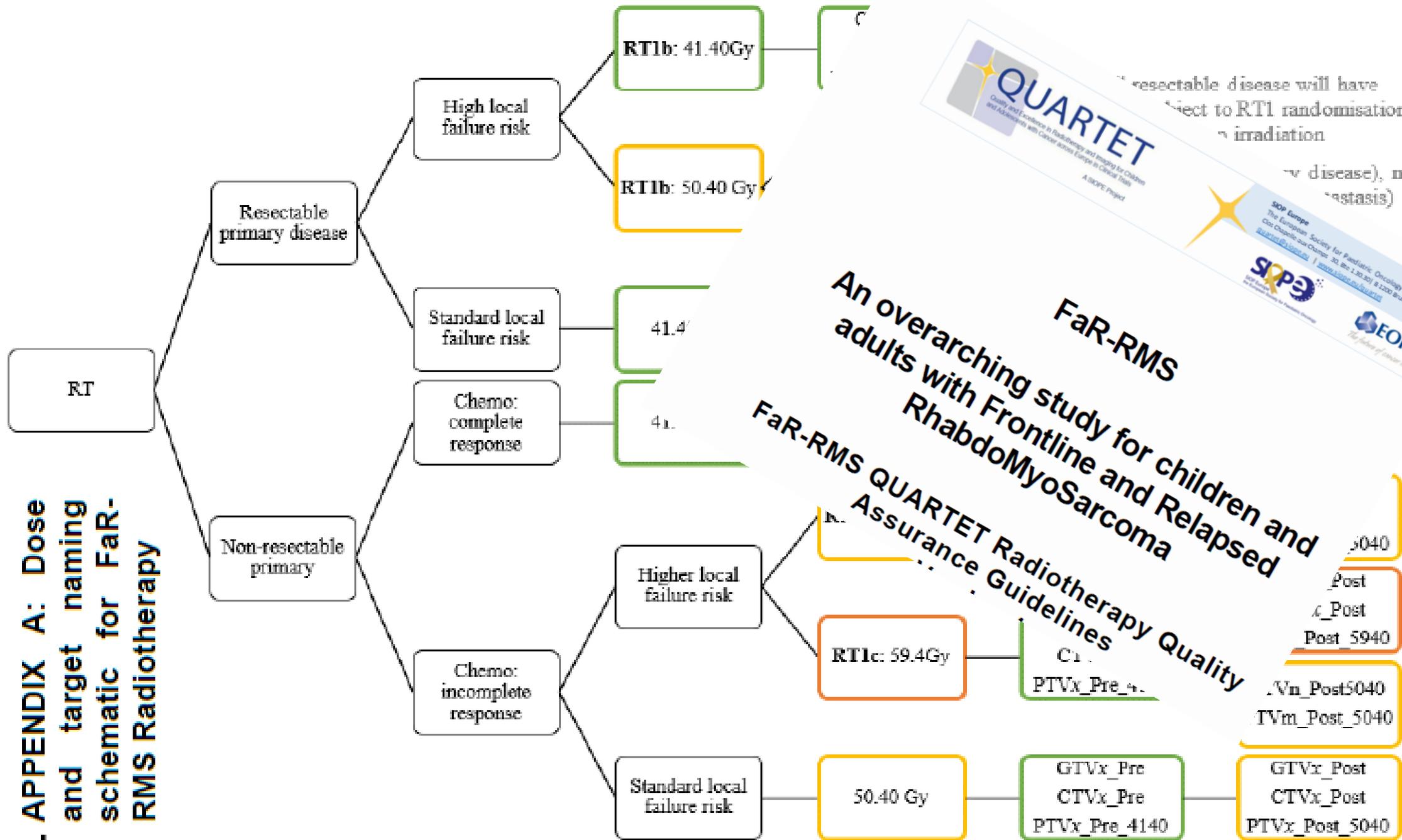
étude évalue la variabilité inter-observateur

courbe d'apprentissage de la délimitation du vol cible (ateliers)

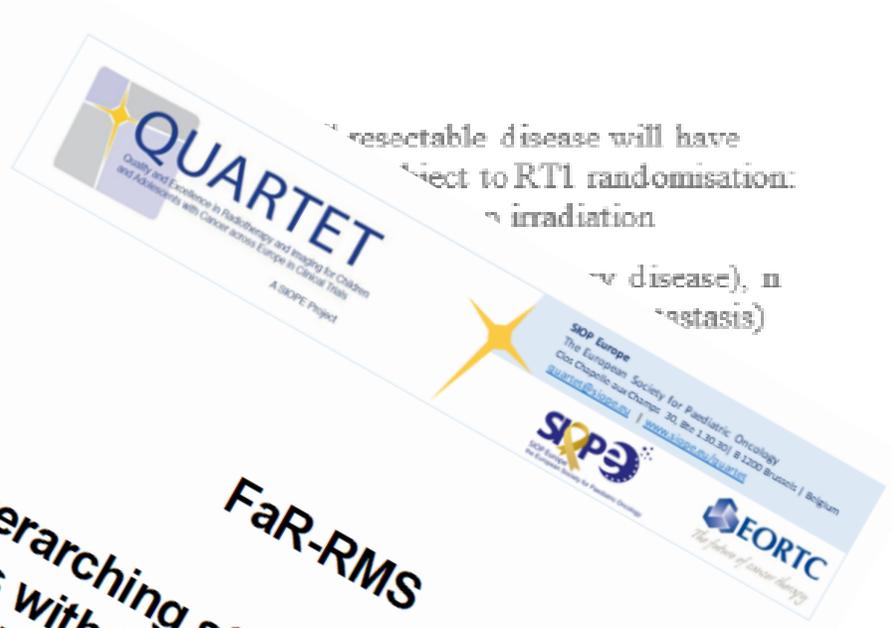
Pre-op > post-op ?

▲ IMRT

13. APPENDIX A: Dose and target naming schematic for FaR-RMS Radiotherapy



FaR-RMS
An overarching study for children and adults with Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma
FaR-RMS QUARTET Radiotherapy Quality Assurance Guidelines



Post 5040
 Post 5940
 Vn_Post5040
 TVm_Post_5040
 GTVx_Post
 CTVx_Post
 PTVx_Post_5040

Point EWING pédiatrie

- EE99 – EE2012
- Chir toujours discutée
- Eviter les chir de debulking: discuter RT exclusive si R2 prévisible
 - 54 Gy lit T + marges
 - Boost de 5,4 Gy (59,4Gy)
- Attention au BUSULFAN (dose moelle>30Gy)
- Pas d'hypofractionnement recommandé (absence de data)
- **RT pré-op rarement retenue** – 50,4 Gy si possible

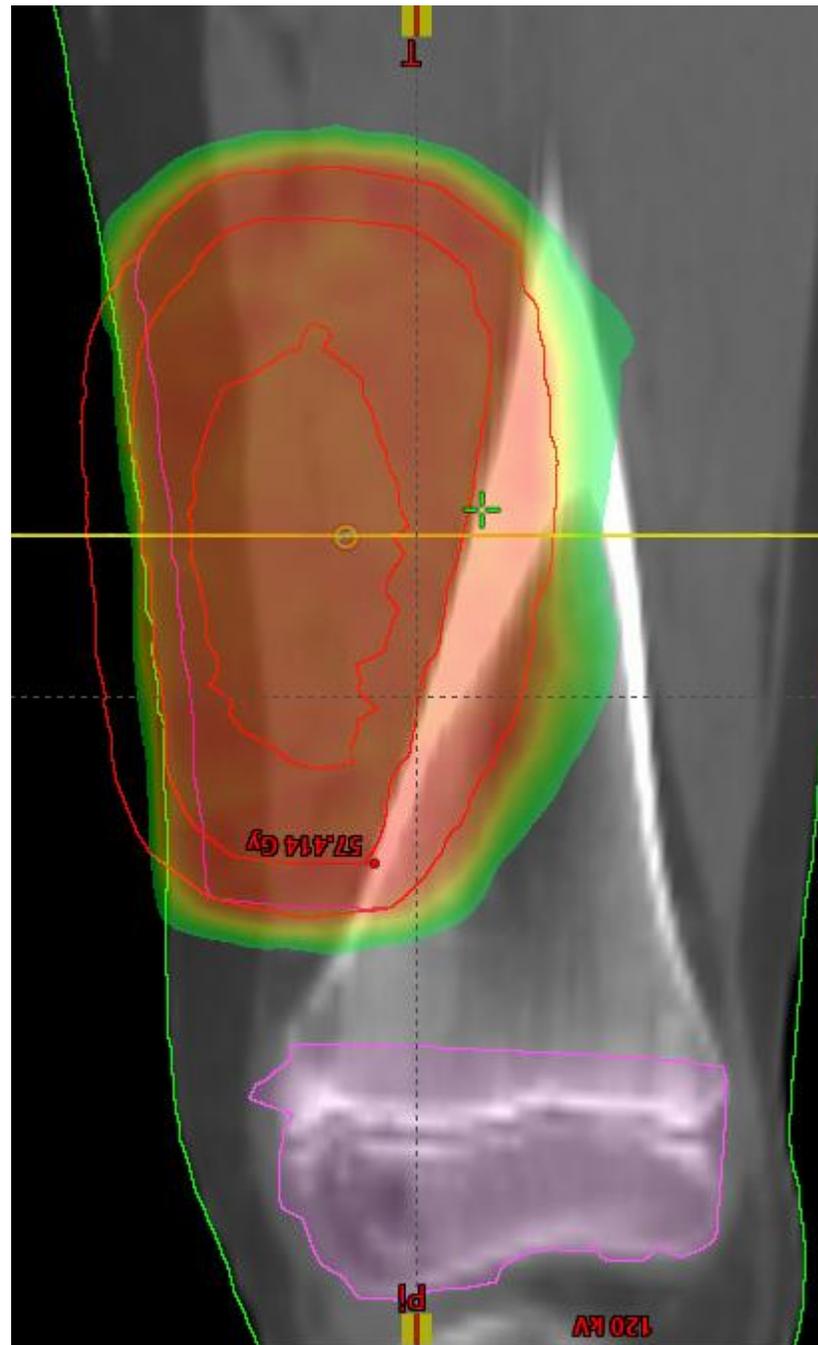
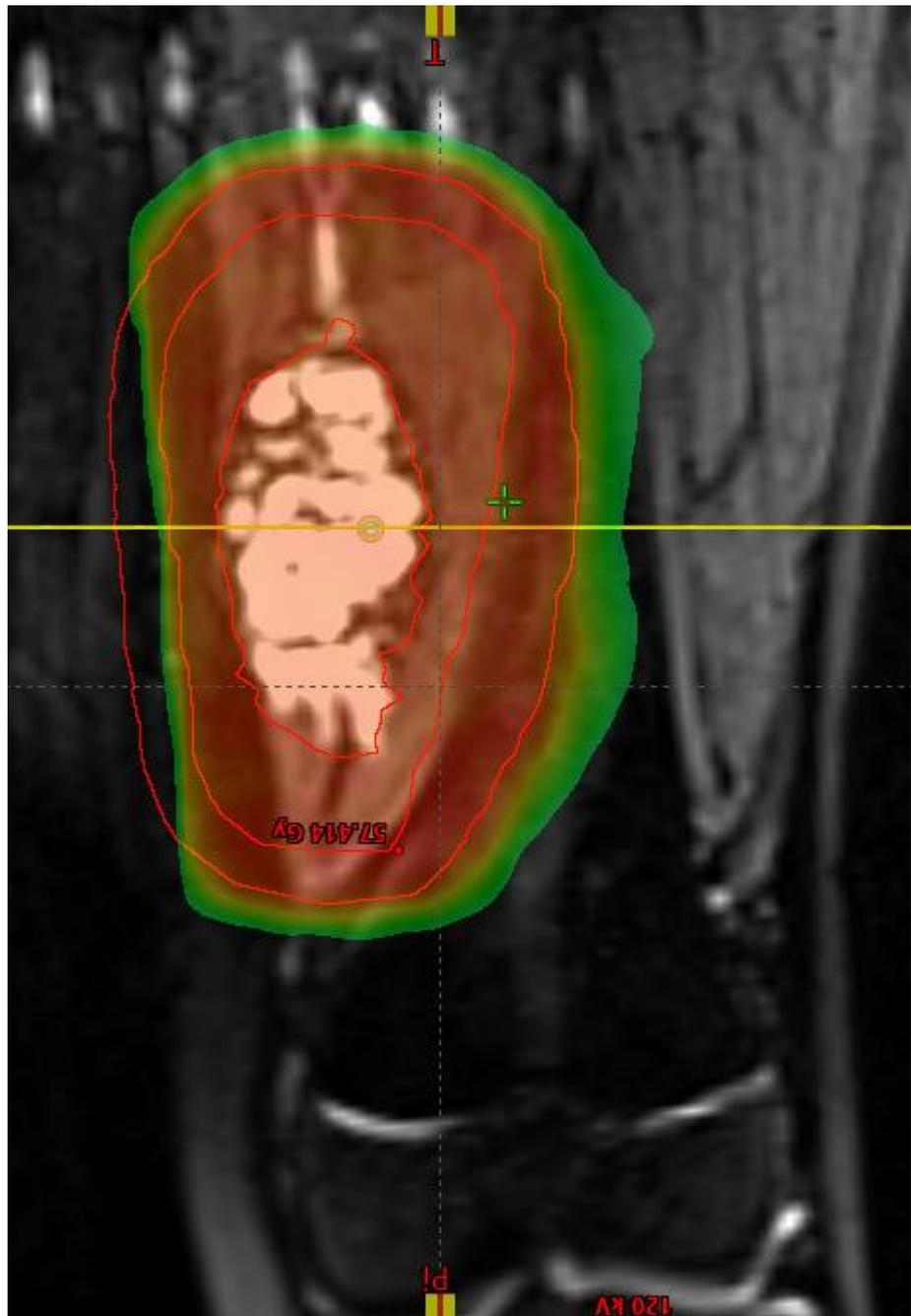
Point EWING pédiatrie

- RT post-op (début entre le second et quatrième cycle post-op)
 - 45 Gy sur lit T + marges
 - Boost 54 Gy sur vol réduit
- Tous les patients sont irradiés en post op SAUF:
 - R0 avec marges > 1mm
 - Bonne réponse histo (moins de 10% cellules viables)
 - ET tous les tissus initialement envahi réséqués
 - Enfants pour lesquels les séquelles sont trop importants
 - Très jeunes
 - Risque infectieux sur prothèse
 - Risque particulier de second cancer
 - Risques majeurs de CN post-op

Point EWING pédiatrie

- **RT de principe post-op**

- T spinale ou paraspinale
- Pelvis. Sauf si R0 et <200cc ET bonne réponse histo
- Fracture pathologique déplacée initiale
- **Epanchement pleural** prouvé ou pas = RT hémi-thoracique systématique
- RT bi pulmonaire (en fin de ttt pas de CT conco)
 - Jamais après BUMEL
 - 15 Gy < 14 ans
 - 18 Gy > 14 ans



Enfant de 12 ans
Sarcome à cellules rondes
EWING like

Discussion RCP:
Pas de résidu sur IRM postCT
Pas de ghost chir

RT exclusive 54 Gy

Epargne région épiphysaire

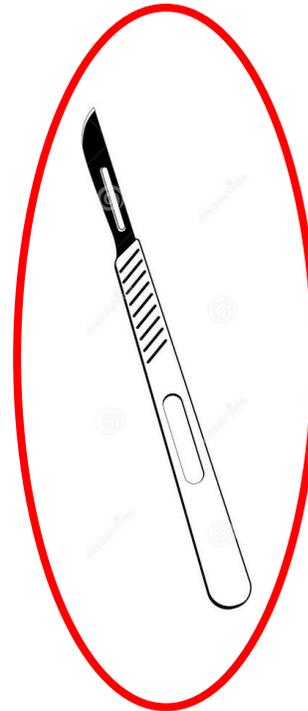
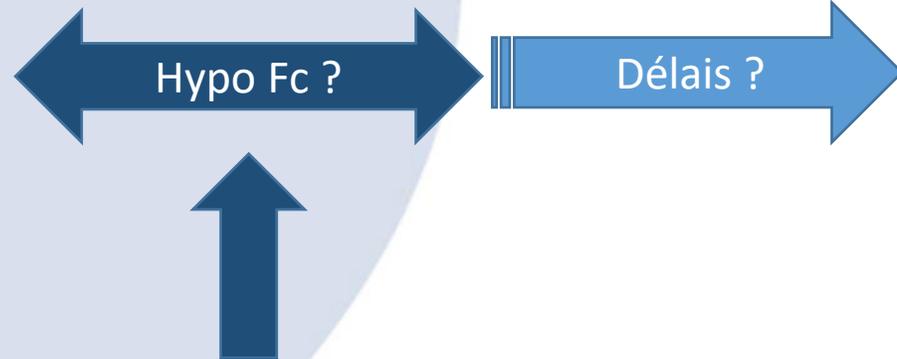
Prévention tertiaire +++

Conclusions

- hétérogénéité au sein des STM
 - Nécessité de tenir compte des sous-types histopathologiques
- La radiothérapie pré opératoire prend plus de place
 - Préférée en raison du moindre risque de toxicités à long terme et de l'impact fonctionnel / RT postopératoire
 - Mais tenir compte des co morbidité et de la localisation

Quelles Réponses ?

Standard:	50/25Fc
Essais:	HypoFc 42,7/15fc
	Ultra hypo 30/5 fc



CHIRURGIE

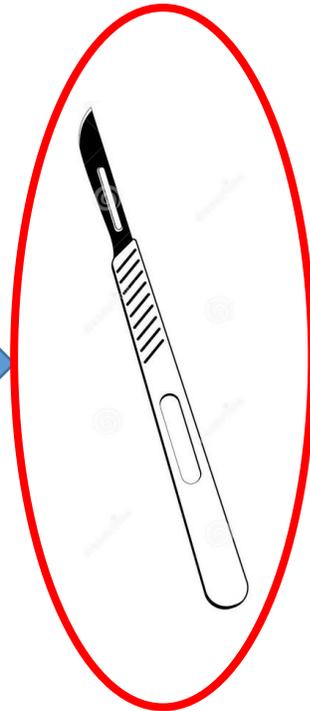
RT Pré-op
Rendre plus facilement opérable ?
Red de dose ... lipoSarc Myx

Quelles Réponses ?

Standard:	50/25Fc
Essais:	HypoFc 42,7/15fc
	Ultra hypo 30/5 fc

← Hypo Fc ? →

Chir > 6sem/
9 sem RT



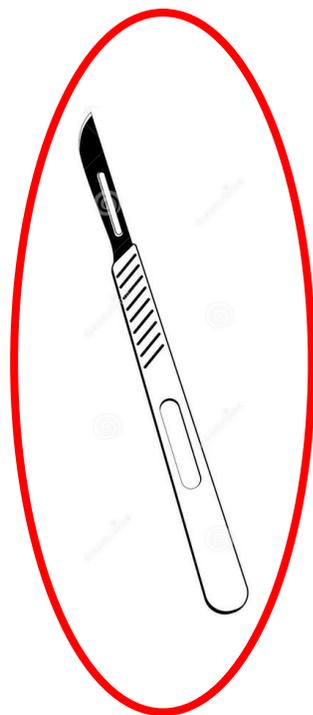
CHIRURGIE

RT Pré-op ?

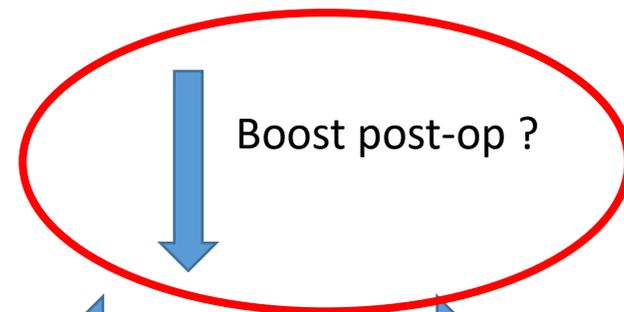
Red de vol ... lipoSarc Myx

Rendre plus facilement opérable ?

Quelles questions ?

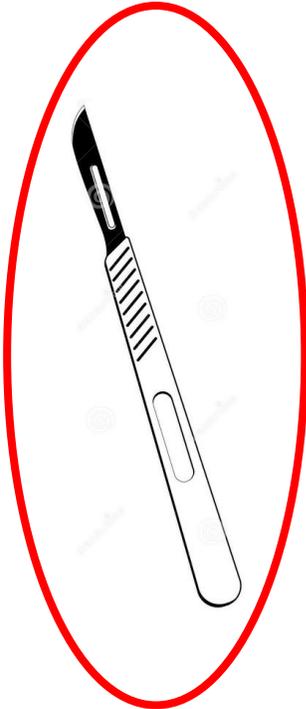


CHIRURGIE

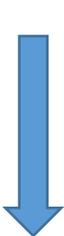


RT Post-op ?

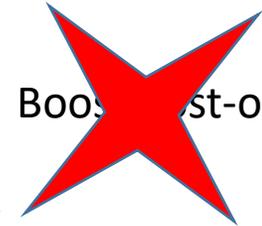
Quelles questions ?



CHIRURGIE

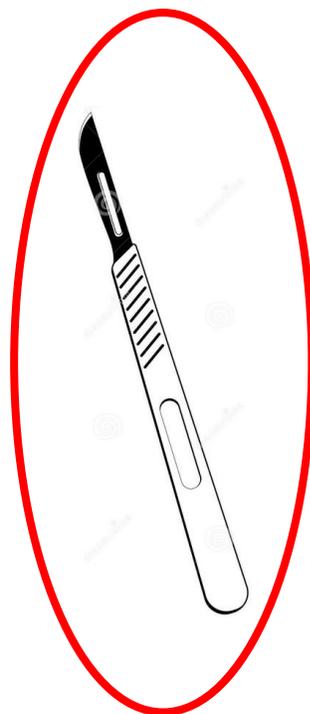


Boost ~~Post-op ?~~



RT Post-op ?

Quelles questions ?



CHIRURGIE

28/90 jours

Peu d'impact du délais
Mini 4 semaines
Max 90 jours

50/54/60/66 Gy



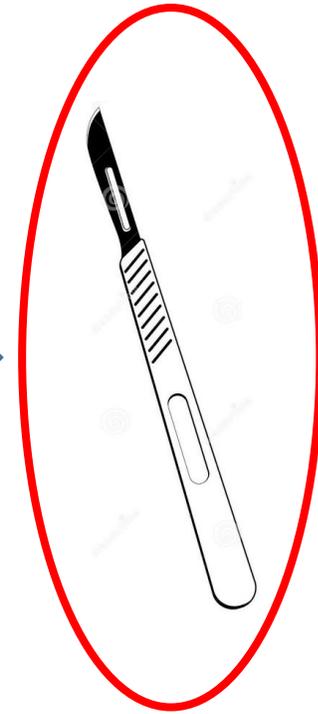
RT Post-op
Plutôt oui si:
T en progression rapide
T hyperalgique
P avec comorbidités ++

Quelles questions ?

Standard:		50/25Fc
Essais:	HypoFc	42,7/15fc
	Ultra hypo	30/5 fc

← Hypo Fc ? →

→ Chir > 6sem/RT →



CHIRURGIE

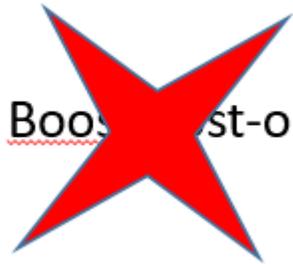
→ 28/90jours →

Peu d'impact du délais
Mini 4 semaines
Max 90 jours

← 50/54/60/66 Gy →

RT Post-op
Plutôt oui si:
T en progression rapide
T hyperalgique
P avec comorbidités ++

↓ Boost post-op ?



RT Pré-op
Rendre plus facilement opérable ?
Red de dose ... lipoSarc Myx
Hyofractionnement à venir ?