

# RECOMMANDATION POUR LA RADIOTHERAPIE DES OSTEOSARCOMES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

Recommandations du groupe Tumeur osseuses de la SFCE et  
du GSF/GETO

Approuvé par le GROUPOS en juin 2022

Rédactrice : Valentine Martin

Relecteurs : Stéphanie Bolle, Line Claude, Sylvie Helfre, Nathalie Gaspar



# 1. TRAITEMENT LOCAL D'UNE TUMEUR PRIMITIVE AU DIAGNOSTIC

## 1.1. OSTEOSARCOMES LOCALISES OPERABLES AU DIAGNOSTIC

### 1.1.1. Place de la radiothérapie post-opératoire

La chirurgie est le traitement de référence des ostéosarcomes opérables. La qualité de la résection chirurgicale est pronostique (1). **En cas de résection microscopiquement ou macroscopiquement incomplète, la radiothérapie semble améliorer le contrôle local (2-8) sans que l'impact de la radiothérapie sur la survie ne soit démontré (2,4).**

Ces données sont issues d'études non randomisées, rétrospectives et souvent monocentriques. Elles représentent un faible niveau de preuve (grade C) et concernent majoritairement les localisations tumorales pour lesquelles la chirurgie R0 est difficilement faisable comme le rachis (9), le bassin (10) ou les localisations crânio-faciales (11-14).

**L'intérêt de la radiothérapie post opératoire des ostéosarcomes en résection complète mais mauvais répondeurs à la chimiothérapie n'a pas été démontré (15).**

**De même, le bénéfice de la radiothérapie en cas de facteur de risque tel qu'une tumeur fragmentée, la présence d'embolies tumorales endovasculaires ou une atteinte ganglionnaire n'a pas été prouvé.**

### 1.1.2. Place de la radiothérapie préopératoire

Dans le cas où l'exérèse de la tumeur ne peut à priori pas être réalisée avec des marges saines, certains patients ont reçu une irradiation pré opératoire. Les données sont peu détaillées et ne sont pas analysées de façon indépendante. Il est donc difficile d'en tirer une conclusion (2,5,16). Dans ce contexte, **il n'y a pas à l'heure actuelle de place pour la radiothérapie pré opératoire dans les ostéosarcomes.**

### 1.1.3. Programmation de la radiothérapie

En raison du temps inhérent à la préparation du traitement par radiothérapie, la demande de prise en charge en radiothérapie doit être anticipée. Elle doit être effectuée 3 à 4 semaines avant la date de début de traitement souhaitée.

En fonction de la récupération post opératoire, la radiothérapie doit débuter avec le 2<sup>ème</sup> et au plus tard le 4<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie post-opératoire, soit 4 à 8 semaines après la chirurgie.

### 1.1.4. Volumes

Il n'existe pas de consensus concernant les volumes ni les doses à utiliser dans la radiothérapie post opératoire des ostéosarcomes. D'après les protocoles utilisés dans la littérature on propose (2,5,17) :

**Pour les tumeurs axiales :**

CTV1= volume tumoral initial + 15 mm de marge isotropique + drains et cicatrices

CTV2= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

CTV3= volume tumoral résiduel, ou zone R1 si clairement identifiée avec le chirurgien, sans marge

**En cas de localisation rachidienne, la vertèbre au-dessus et la vertèbre en-dessous du GTV ne doivent pas être incluses systématiquement dans le CTV1 (18,19).**

**Pour les ostéosarcomes des membres (15,20) :**

CTV1= volume tumoral initial + 15 mm de marge radiale et 20 mm de marge cranio-caudale + drains et cicatrices

CTV2= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

CTV3= volume tumoral résiduel, ou zone R1 si clairement identifiée avec le chirurgien, sans marge

Dans tous les cas le CTV doit être corrigé afin de respecter les barrières anatomiques.

Le PTV1 est défini par CTV1 + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

Le PTV2 est défini par CTV2 + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

Le PTV3 est défini par CTV3 + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

### 1.1.5. Doses

La dose standard par fraction est de 2 Gy, une dose par fraction de 1,80 Gy devra être discutée pour les enfants < 10 ans.

Concernant la dose totale, on propose, dans la limite du respect des contraintes de doses aux organes à risque (2,5):

- PTV1 : 50 Gy
- PTV2 : 60 Gy
- PTV3 : 68-70 Gy

La technique de SIB (Simultaneous Integrated Boost) en IMRT ou en IMPT est intéressante car elle entraîne une augmentation modérée de la dose par fraction tout en facilitant l'optimisation de la dose aux organes à risque, et en limitant le nombre de séances.

On peut proposer le schéma suivant :

- PTV1 : 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy en concomitant avec PTV2 : 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy
- Puis PTV3 : 68-70 Gy en 4 à 5 fractions supplémentaires de 2 Gy ou 66 Gy en 30 fractions en SIB

## 1.2. OSTEOSARCOMES LOCALISES NON OPERABLES AU DIAGNOSTIC

### 1.2.1. Place de la radiothérapie

En cas de maladie inopérable ou de refus d'une chirurgie mutilante, la radiothérapie peut être proposée comme traitement local. Les ostéosarcomes sont classiquement radio résistants, la stérilisation tumorale nécessite donc une augmentation de la dose (6,8,15,20–22). Les études disponibles sont non randomisées et majoritairement mono centrées, le niveau de preuve est donc faible (grade C).

### 1.2.2. Techniques de radiothérapie

L'irradiation en photons reste le traitement standard actuellement pour les rares indications de radiothérapie. La protection possiblement optimisée des organes critiques par l'utilisation des protons, permet parfois de délivrer de fortes doses de manière plus conformationnelle (5,8). Plusieurs études suggèrent le bénéfice en contrôle local voire en survie des ions carbone qui possèdent, en plus de l'avantage balistique des protons, un haut TEL (17,23–25). Ces différents essais utilisent soit les photons ou les protons jusqu'à 45 Gy avec une surimpression par protons ou ions carbonés, soit un traitement par protons ou ions carbonés de manière exclusive.

Pour chaque dossier de patient non opérable, les possibilités d'adressage dans les centres possédant ces techniques de protons ou ions carbonés doivent être discutées de principe. L'utilisation des ions carbone doit se faire autant que possible dans le cadre d'essai clinique.

### 1.2.3. Programmation de la radiothérapie

En raison du temps inhérent à la préparation du traitement par radiothérapie, et du délai allongé en cas d'adressage dans un centre utilisant les protons et/ou les ions carbonés, la demande de prise en charge en radiothérapie doit être anticipée.

Elle doit être effectuée 3 à 4 semaines avant la date de début de traitement souhaitée.

La radiothérapie doit débuter au moment où aurait été réalisée la chirurgie soit 11 à 13 semaines après le début de la chimiothérapie dans les protocoles EURAMOS et OS2006 respectivement (26,27).

### 1.2.4. Volumes

Il n'existe pas de consensus concernant les volumes ni les doses à utiliser dans la radiothérapie exclusive des ostéosarcomes.

Par analogies aux autres sarcomes et d'après les protocoles utilisés dans la littérature on propose (2,17):

#### Pour les tumeurs axiales :

CTV1= volume tumoral initial + 15 mm de marge isotropique + drains et cicatrices

CTV2= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

En cas de localisation rachidienne, la vertèbre au-dessus et la vertèbre en-dessous du GTV ne doivent pas être systématiquement incluses en entier dans le CTV1 (18,19).

#### Pour les ostéosarcomes des membres (15,20):

CTV1= volume tumoral initial + 15 mm de marge radiale et 20 mm de marge cranio-caudale + drains et cicatrices

CTV2= volume tumoral initial sans marge et sans inclure les drains et cicatrices

Dans tous les cas le CTV doit être corrigé afin de respecter les barrières anatomiques.

Le PTV1 est défini par CTV1 + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

Le PTV2 est défini par CTV2 + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

### 1.2.5. Doses

La dose standard par fraction est de 2 Gy et le traitement délivré à raison de 5 à 6 séances par semaine. Une dose par fraction de 1,80 Gy devra être discutée pour les enfants < 10 ans.

Concernant la dose totale, on propose, dans la limite du respect des contraintes de doses aux organes à risque (2,17) :

- PTV1 : 50 Gy
- PTV2 : 68-70 Gy

Ou en SIB

- PTV1 : 54 Gy 1.8 Gy/séance
- PTV2 : 66 2.2Gy/séance

Dans certains cas de tumeur inopérable en situation palliative, une augmentation de la dose par fraction peut être proposée dans l'hypothèse d'augmenter le contrôle local et de diminuer le nombre total de séances.

On propose en SIB (Simultaneous Integrated Boost)

- PTV1 : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy
- PTV2 : 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy soit un équivalent 65 Gy pour un  $\alpha/\beta=3$

### 1.2.6. Radio-sensibilisants

L'adjonction d'agents radio sensibilisants est également une piste explorée dans quelques études. Ces agents, des radiotraceurs spécifiques de l'os comme le samarium 153 ou le radium 223, ont été utilisés dans plusieurs études mais ne le sont plus à l'heure actuelle (28). L'association de la radiothérapie à l'immunothérapie représente une combinaison prometteuse (29,30) qui doit pour le moment être réalisé uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

## 1.3. ADAPTATION DE LA CHIMIOTHERAPIE PENDANT LA RADIOTHERAPIE

La chimiothérapie des patients avec atteinte inopérable est celle du bras haut risque des protocoles ostéosarcome soit :

- AP (adriamycine - cisplatine) ou API (adriamycine - cisplatine - ifosfamide) dans le bras MEI de OS2006 et sarcome 13 respectivement
- EI (étoposide - ifosfamide) dans le bras API-AI de OS2006 et sarcome 13
- MAP (méthotrexate - adriamycine - cisplatine) dans le protocole Euramos

Cette chimiothérapie doit être adaptée pendant la radiothérapie.

- **Sont contre indiqué : VP16** (étoposide) (à discuter en cas d'irradiation de membre) (31), **adriamycine** (à discuter en cas d'irradiation de membre), **méthotrexate** (32).
- Sont autorisés : ifosfamide (à réévaluer en cas de volume vésical important dans le champ d'irradiation), cisplatine (en tenant compte de la toxicité rénale cumulée potentielle si les reins sont dans le champ d'irradiation).

Les chimiothérapies proposées pendant la radiothérapie sont donc :

- Cisplatine seul (AP) ou ifosfamide/cisplatine (API) dans le bras MEI (33-35)
- Ifosfamide seul dans le bras API-AI (36-38)
- Cisplatine seul dans l'Euramos

## 2. OSTEOSARCOMES EN RECIDIVE LOCO-REGIONALE

---

### 2.1. SANS ANTECEDENT D'IRRADIATION

La chirurgie reste le traitement de référence des récurrences loco-régionales (1). En cas de récurrence inopérable ou de refus d'une chirurgie mutilante, la radiothérapie peut être proposée selon les mêmes modalités que pour les ostéosarcomes au diagnostic.

### 2.2. AVEC ANTECEDENT D'IRRADIATION

En cas de récurrence en terrain irradié, la chirurgie est plus que jamais le traitement de référence. En cas de récurrence inopérable ou de refus d'une chirurgie mutilante par le patient, la radiothérapie peut être

proposée. Le volume traité est alors le volume tumoral macroscopique à la récurrence (GTV), sans marge (GTV=CTV). Le PTV est défini par GTV + 3 à 7 mm selon les recommandations locales.

La dose délivrée est comprise entre 60 et 68 Gy, à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction, et représente la dose maximale tolérable dans le respect des contraintes de dose aux organes à risque.

## 3. OSTEOSARCOMES METASTATIQUES : PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES

---

### 3.1. RADIOTHERAPIE EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES

#### 3.1.1. Métastases pulmonaires

La place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans le traitement des métastases pulmonaires n'est pas clairement définie. Cependant des études vont dans le sens d'un contrôle tout à fait satisfaisant de ces lésions secondaires (39,40). Elle doit donc être **discutée en cas de lésions secondaires uniquement pulmonaires**. Il n'existe pas de consensus concernant le nombre ni la taille maximale de ces lésions. Cependant **il ne semble pas raisonnable de le proposer pour plus de 5 lésions ni pour des métastases de plus de 3 à 5 cm**, en respectant toujours les doses recommandées aux organes critiques.

La dose délivrée est à déterminer en fonction de la taille et de la localisation des lésions, avec une dose par fraction allant de 5 à 10 Gy pour une dose totale de 40 à 60 Gy (39–41).

#### 3.1.2. Métastases osseuses

L'irradiation des métastases osseuses peut se discuter (consensus d'experts) chez des patients oligo-métastatiques, dont la tumeur primitive est contrôlée, notamment en conditions stéréotaxiques quand c'est techniquement possible. La dose délivrée est à déterminer en fonction de la taille et de la localisation des lésions, avec une dose par fraction allant de 5 à 10 Gy pour une dose totale de 30 à 60 Gy en 3 à 10 séances (42).

En pédiatrie, l'essai SBRT qui permettait l'inclusion de patients de moins de 20 ans pour traitement des métastases cérébrales, rachidiennes, ou pulmonaires des ostéosarcomes est clos (<http://clinicaltrials.gov/NCT02013297>). Seuls les résultats de toxicité sont pour le moment publiés avec un risque modéré et acceptable, consistant avec les données de la littérature. Les lésions secondaires peuvent être traitées selon ce protocole (43).

### 3.2. IRRADIATION DES POUMONS EN TOTALITE

Les quelques études portant sur l'irradiation des poumons en totalité dans la prise en charge des ostéosarcomes localisés sont très anciennes et de faible niveau de preuve. Cette technique ne semble pas apporter de bénéfice en contrôle local ni en survie globale dans un contexte de prophylaxie, elle **n'est donc pas recommandée**. Elle peut être discutée en cas de métastases multiples, bilatérales et inopérables (6,44).

## 4. OSTEOSARCOMES RADIO-INDUITS

---

La radiothérapie peut être utilisée en traitement des ostéosarcomes radio-induits en cas de tumeur inopérable ou de résection incomplète. Le volume traité sera alors le volume macroscopique seul avec la marge de PTV adaptée à la localisation tumorale et aux pratiques du centre. La dose recommandée est de minimum 60 Gy si possible, dans le respect des contraintes de doses aux organes à risque, en fractions de 2 à 2,5 Gy (1,2).

## 5. ESSAIS EN COURS EN 2022

---

L'essai ETOILE est actuellement ouvert en France, entre autres pour la prise en charge des patients majeurs porteurs d'ostéosarcomes en radiothérapie. Il propose une étude comparative randomisée du traitement par carbonothérapie versus photons ou protonthérapie pour des tumeurs radiorésistantes, dont les ostéosarcomes non opérables ou avec résidu macroscopique non opérable. (<http://clinicaltrials.gov/>) (NCT02838602)

En pédiatrie, l'essai SBRT (PHRC) qui permettait l'inclusion de patients de moins de 20 ans pour traitement en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales, rachidiennes, ou pulmonaires des ostéosarcomes est clos. (<http://clinicaltrials.gov/> : Essai NCT02013297)

L'essai de phase I/II utilisant les ions carbonés au centre d'Heidelberg en Allemagne est actuellement clos (NCT01005043).

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Redondo A, Cruz J, Lopez-Pousa A, Barón F. SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013. *Clin Transl Oncol*. déc 2013;15(12):1037-43.
2. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2005;61(2):492-8.
3. Lamplot JD, Denduluri S, Qin J, Li R, Liu X, Zhang H, et al. The Current and Future Therapies for Human Osteosarcoma. *Curr Cancer Ther Rev*. févr 2013;9(1):55-77.
4. Oertel S, Blattmann C, Rieken S, Jensen A, Combs SE, Huber PE, et al. Radiotherapy in the treatment of primary osteosarcoma--a single center experience. *Tumori*. août 2010;96(4):582-8.
5. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen Y-L, Yock TI, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer*. 1 oct 2011;117(19):4522-30.
6. Claude L, Rousmans S, Carrie C, Breteau N, Dijoud F, Gentet J-C, et al. [Standards and Options for the use of radiation therapy in the management of patients with osteosarcoma. Update 2004]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2005;92(10):891-906.
7. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, et al. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2021;68 Suppl 2:e28352.
8. Osteosarcoma and MFH of Bone Treatment (PDQ®)—Health Professional Version - National Cancer Institute [Internet]. [cité 18 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/bone/hp/osteosarcoma-treatment-pdq>
9. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, Hillmann A, Delling G, Salzer-Kuntschik M, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer*. 15 févr 2002;94(4):1069-77.
10. Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling G, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 janv 2003;21(2):334-41.
11. Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, Benjamin RS, Sturgis EM. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer*. 15 juill 2009;115(14):3262-70.
12. König M, Osnes TA, Lobmaier I, Bjerkehagen B, Bruland ØS, Sundby Hall K, et al. Multimodal treatment of craniofacial osteosarcoma with high-grade histology. A single-center experience over 35 years. *Neurosurg Rev*. juill 2017;40(3):449-60.
13. Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, Segas J, Carrau RL, Hokanson JA. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *The Laryngoscope*. janv 1997;107(1):56-61.

14. van Es RJ, Keus RB, van der Waal I, Koole R, Vermey A. Osteosarcoma of the jaw bones. Long-term follow up of 48 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 1997;26(3):191-7.
15. Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, Kager L. Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Research.* 2016;5:2767.
16. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:147-64.
17. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V, et al. Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma. *BMC Cancer.* 12 mars 2010;10:96.
18. Ewing E. International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours. 2012;80.
19. Lewis DI, Jürgens DH. Amended Version 14th February 2006. 2006;122.
20. Machak GN, Tkachev SI, Solovyev YN, Sinyukov PA, Ivanov SM, Kochergina NV, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc.* févr 2003;78(2):147-55.
21. Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG, Hughes D, Huh W, Chang EL, et al. Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2008;50(5):976-82.
22. Hundsdoerfer P, Albrecht M, Rühl U, Fengler R, Kulozik AE, Henze G. Long-term outcome after polychemotherapy and intensive local radiation therapy of high-grade osteosarcoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2009;45(14):2447-51.
23. Combs SE, Kessel KA, Herfarth K, Jensen A, Oertel S, Blattmann C, et al. Treatment of pediatric patients and young adults with particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): establishment of workflow and initial clinical data. *Radiat Oncol Lond Engl.* 17 oct 2012;7:170.
24. Matsunobu A, Imai R, Kamada T, Imaizumi T, Tsuji H, Tsujii H, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer.* 15 sept 2012;118(18):4555-63.
25. Mohamad O, Imai R, Kamada T, Nitta Y, Araki N, Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcoma. Carbon ion radiotherapy for inoperable pediatric osteosarcoma. *Oncotarget.* 1 mai 2018;9(33):22976-85.
26. [euramos1\\_protocol.pdf](http://www.euramos.org/media/1258/euramos1_protocol.pdf) [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: [http://www.euramos.org/media/1258/euramos1\\_protocol.pdf](http://www.euramos.org/media/1258/euramos1_protocol.pdf)
27. Piperno-Neumann S, Le Deley M-C, Rédini F, Pacquement H, Marec-Bérard P, Petit P, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1070-80.
28. Anderson PM, Subbiah V, Rohren E. Bone-seeking radiopharmaceuticals as targeted agents of osteosarcoma: samarium-153-EDTMP and radium-223. *Adv Exp Med Biol.* 2014;804:291-304.
29. Westrøm S, Bønsdorff TB, Abbas N, Bruland ØS, Jonasdottir TJ, Mælandsmo GM, et al. Evaluation of CD146 as Target for Radioimmunotherapy against Osteosarcoma. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165382.
30. Takahashi Y, Yasui T, Tamari K, Minami K, Otani K, Isohashi F, et al. Radiation enhanced the local and distant anti-tumor efficacy in dual immune checkpoint blockade therapy in osteosarcoma. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189697.
31. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2017;28(4):777-83.
32. Pan Z, Yang G, He H, Zhao G, Yuan T, Li Y, et al. Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: A prospective and single-arm study. *Int J Cancer.* 15 2016;139(8):1864-72.
33. Dinçbaşı FO, Koca S, Mandel NM, Hiz M, Dervişoğlu S, Seçmezacar H, et al. The role of preoperative radiotherapy in nonmetastatic high-grade osteosarcoma of the extremities for limb-sparing surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2005;62(3):820-8.
34. Esbenschade AJ, Kocak M, Hershon L, Rousseau P, Decarie J-C, Shaw S, et al. A Phase II feasibility study of oral etoposide given concurrently with radiotherapy followed by dose intensive



adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma (protocol POG 9631): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6).

35. Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Strikic A, Hrepić D, Tomić K, Hamm W, et al. Long follow-up of patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemobrachyradiotherapy with cisplatin and ifosfamide followed by consolidation chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2015;25(2):315-9.

36. Hadoux J, Rey A, Duvillard P, Lhommé C, Balleyguier C, Haie-Meder C, et al. Multimodal treatment with doxorubicin, cisplatin, and ifosfamide for the treatment of advanced or metastatic uterine leiomyosarcoma: a unicentric experience. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2015;25(2):296-302.

37. Pautier P, Floquet A, Gladieff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2013;24(4):1099-104.

38. Pennington JD, Eilber FC, Eilber FR, Singh AS, Reed JP, Chmielowski B, et al. Long-term Outcomes With Ifosfamide-based Hypofractionated Preoperative Chemoradiotherapy for Extremity Soft Tissue Sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 16 avr 2018;

39. Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD, Levin WP, Weber KL, Berman AT, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: A potential alternative to resection. *J Surg Oncol*. juill 2016;114(1):65-9.

40. Yu W, Tang L, Lin F, Li D, Wang J, Yang Y, et al. Stereotactic radiosurgery, a potential alternative treatment for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Int J Oncol*. avr 2014;44(4):1091-8.

41. Frakulli R, Salvi F, Balestrini D, Parisi A, Palombarini M, Cammelli S, et al. Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Lung Metastases from Bone and Soft-tissue Sarcomas. *Anticancer Res*. oct 2015;35(10):5581-6.

42. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Létourneau D, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol Lond Engl*. 16 oct 2014;9:226.

43. Di Perri D, Jouglar E, Blanc E, Ducassou A, Huchet A, Vigneron C, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) in pediatric patients: preliminary toxicity results of a national prospective multicenter study. *Br J Radiol*. 1 sept 2021;94(1125):20210176.

44. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, Baldelli AM, Cassoni AM. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2002;13(1):23-30.