

Radiotherapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten bei Erwachsenen

Stefan Brodmann^a, Gabriela Studer^b, Frank Zimmermann^c, Daniel Zwahlen^d, Norbert Lombriser^e

^a Klinik für Radio-Onkologie, Kantonsspital Winterthur; ^b Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich;

^c Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsspital Basel; ^d Institut für Radiotherapie, Kantonsspital Graubünden, Chur;

^e Klinik für Radio-Onkologie, Stadtspital Triemli, Zürich

Die Artikel der Rubrik «Seite der Fachgesellschaften» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe.

Präambel

Weichteilsarkome sind (sehr) seltene maligne Tumore bei Erwachsenen (<0,1% aller Malignome). Die Inzidenz beträgt 4,74 pro 100 000 Einwohner pro Jahr, der Anteil der krebisbedingten Todesfälle liegt bei 2% [1–2]. Eine korrekte initiale Abklärung und eine primäre Behandlung sind Prognose-entscheidend, da insbesondere durch eine unüberlegte Biopsie vormals ungetangiertes Gewebe kontaminiert werden kann, was im schlimmsten Fall zur unnötigen Amputation führt. Zur Vereinheitlichung des Vorgehens mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse von Weichteilsarkomen zu verbessern, hat das *Swiss National Sarcoma Advisory Board* im letzten Jahr diverse nationale Richtlinien zur Diagnostik, Behandlung und zum Follow-up von Weichteilsarkomen verabschiedet und im Internet (www.sarcoma.ch) allgemein zugänglich gemacht.

Die *Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie* hat auf Initiative des *Swiss National Sarcoma Advisory Board* Behandlungsrichtlinien für Weichteilsarkome der Extremitäten und des Retroperitoneums von Erwachsenen erstellt. Für diese Richtlinien wurden zusätzlich zu den zitierten Originalarbeiten folgende Richtlinien berücksichtigt: *European Society for Medical Oncology* ESMO [3], *British Sarcoma Group* BSG [4], *National Comprehensive Cancer Network*[®] NCCN, Version 2.2014 [5].

Einführung

Da bei Weichteilsarkomen der Extremitäten durch die Amputation gegenüber konservativer Chirurgie, kombiniert mit Radiotherapie, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt wurde [6, 7], ist der Erhalt der Extremität und deren Funktion bei einer zeitgemässen Behandlung von Weichteilsarkomen von zentraler Bedeutung; zur Amputation kommt es heutzutage in lediglich 5 bis 10% der Fälle [7, 8]. Die Behandlung des resektablen Primärtumors besteht

SRO

Swiss Society for Radiation Oncology
Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie
Société Suisse de Radio-Oncologie
Società Svizzera della Radio-Oncologia

dementsprechend in den meisten Situationen aus einer Extremitäten-erhaltenden Chirurgie und einer Radiotherapie, da in zwei prospektiven randomisierten Studien gezeigt wurde, dass durch die zusätzliche Radiotherapie die lokale Tumorkontrolle von 70 auf >95% signifikant verbessert wird. Dies gilt für gut differenzierte (G1) wie mässig und wenig differenzierte (G2–3) Sarkome [9–11]. Das Zeitintervall zwischen präoperativer Radiotherapie und Resektion beträgt üblicherweise drei bis sechs Wochen [12], das Intervall zwischen Operation und postoperativer Strahlentherapie vier bis sechs Wochen. Die Abstände sind unter anderem abhängig von der Abheilung der Haut nach Radiotherapie bzw. der Wundheilung nach Resektion und müssen gegebenenfalls verlängert werden. Die wichtigsten Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv [13, 14] sind der Differenzierungsgrad (HR 4,8), bestimmte histopathologische Subtypen (Fibrosarkom, peripherer Nervenscheidentumor, HR 2,5), subfasziale («tiefe») Lage (HR 1,4), die anatomische Lokalisation (Stamm vs. Extremitäten, HR 1,4) und die Tumorgrosse (>5–10 cm, HR 1,3). Von zentraler Bedeutung sind ausserdem positive Schnittträger (R1-Resektionen), beträgt doch das Risiko für ein Lokalrezidiv bei ungeplant positiven Schnittträgern 37,5% [15]. Es gibt nicht randomisierte Evidenz, dass bei Patienten mit Weichteilsarkomen mit tiefem Lokalrezidivrisiko auf die adjuvante Radiotherapie verzichtet werden kann [16].

Die Gruppe vom *Princess Margaret Hospital* (PMH) in Toronto publizierte die bislang einzige prospektiv randomisierte Studie (SR2) [12], in der die präoperative Radiotherapie mit moderater Dosis (50 Gy in 25 Fraktionen, 5 Fraktionen pro Woche) und kleineren Zielvolumina mit der höher dosierten (66–70 Gy in

33–35 Fraktionen, 5 Fraktionen pro Woche) postoperativen Bestrahlung mit ausgedehnten Zielvolumina verglichen wurde. In beiden Armen wurde dieselbe lokale Tumorkontrolle nachgewiesen. Obwohl postoperative Wundinfektionen signifikant häufiger nach präoperativer Radiotherapie auftraten (35 vs. 17%, $p = 0,01$), war das funktionelle Ergebnis (insgesamt 129 Patienten ausgewertet) bei den präoperativ bestrahlten Patienten erwarteterweise tendenziell besser: Fibrose \geq Grad 2 (31,5 vs. 48,2%; $p = 0,07$), Gelenksteife (17,8 vs. 23,2%; $p = 0,51$), Ödem (15,1 vs. 23,2%; $p = 0,26$) [17]. Diese Daten wurden in der Ära vor der klinischen Verfügbarkeit der modernen «modulierten» Radiotherapie (s. unten) erhoben. Es wird erwartet, dass durch den Einsatz der genannten modernen Radiotherapie-technik die Langzeittoxizität noch weiter reduziert werden kann.

Bekannterweise treten Frakturen von Röhrenknochen als Spätfolge gehäuft nach hochdosierter (ab ungefähr 50 Gy), langstreckiger Bestrahlung auf. Es wurden Dosisgrenzwerte, die nicht überschritten werden sollten, definiert [18]. Die Belastung des Knochens (Länge des bestrahlten Knochens und Gesamtdosis der Strahlentherapie) wird bei präoperativen Konzepten geringer gehalten und durch den Einsatz modulierter Bestrahlungstechniken (s. unten) ebenfalls reduziert.

Mittels modulierter Radiotherapietechnik (Intensitätsmodulierte Radiotherapie: IMRT; Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) kann die Dosis besser an die Form des Zielvolumens angepasst werden als

mit nicht-modulierten Techniken. Dadurch kann die Dosisbelastung von Normalgewebe (Haut, Weichteile, Knochen, Nerven) reduziert werden. Obwohl derzeit keine randomisierte Evidenz besteht, dass durch eine modulierte Radiotherapietechnik die Raten postoperativer Wundinfektionen oder von Langzeitschäden reduziert werden können [19], sollen modulierte Techniken in allen Situationen, bei welchen die Dosis ausserhalb der Zielvolumina (insbesondere im Bereiche von Risikostrukturen) signifikant reduziert werden kann, standardmässig zum Einsatz kommen. Die Kombination einer intraoperativen Radiotherapie (Brachytherapie oder ein intraoperativ applizierter Elektronenboost, Dosis 12,5–15 Gy) mit einer perkutanen Radiotherapie ist eine valide Alternative, um Hochrisikoareale, die einen engen topographischen Bezug zu Risikoorganen haben, mit einer adäquaten Strahlendosis abzudecken [20, 21].

Bei nicht-resektablen/nicht operierten Sarkomen ist die alleinige (oft palliative) Radiotherapie je nach Situation eine vertretbare Alternative zur Amputation, wobei hohe Strahlendosen erforderlich sind: Die lokale Tumorkontrolle ist nach fünf Jahren signifikant höher, wenn eine Dosis von ≥ 63 Gy eingestrahlt wird (60 vs. 22%; $p = 0,02$) [22].

Die Kombination einer Protonenbestrahlung mit einer Hyperthermie ist eine experimentelle Behandlung für nicht-resektable Tumore und nur innerhalb von klinischen Studien zu empfehlen; gegenwärtig werden Patienten für die Schweizerische Phase I/II HYPROSAR Studie (NCT01904565) rekrutiert.

Tabelle 1: Indikationen zur Radiotherapie bei Weichteilsarkomen der Extremitäten.

1. Kurativer Ansatz: Radiotherapie vor oder nach Extremitäten-erhaltender Chirurgie

A Radiotherapie obligat

Mässiger und schlechter Differenzierungsgrad (G2, G3)

T1b (<5 cm, subfaszial)

T2a/b (>5 cm, oberflächlich oder subfaszial)

Guter Differenzierungsgrad (G1)

T2b (>5 cm, subfaszial)

B Radiotherapie optional

Mässiger und schlechter Differenzierungsgrad (G2, G3)

T1a (<5 cm, oberflächlich)

Guter Differenzierungsgrad (G1)

T2a (>5 cm, oberflächlich)

C Radiotherapie im Allgemeinen nicht empfohlen

Guter Differenzierungsgrad (G1)

T1a/b (<5 cm, oberflächlich oder subfaszial)

2. (Häufig) palliativer Ansatz: nicht-resektable Sarkome

Die Tumorstadien werden in der AJCC-Klassifizierung vorgestellt (AJCC Cancer Staging Handbook 7th Ed, Springer 2010, ISBN 978-0-387-88442-4).

Primäre Extremitäten-erhaltende kurative Behandlung

Wie im vorausgehenden Abschnitt ausgeführt, genügt bei der präoperativen – verglichen mit der postoperativen – Radiotherapie eine tiefere Dosis. Ausserdem wird diese Dosis in ein kleineres Volumen über eine kürzere Zeit (5 statt 6½ Wochen) eingestrahlt, was zu einer besseren Langzeittoleranz der Behandlung mit entsprechend erhöhtem Patientenkomfort führt. Deshalb ist die präoperative Radiotherapie grundsätzlich zu präferieren, wenn die Bildgebung eine eindeutige Aussage zur exakten Tumorausdehnung erlaubt und die Erkrankung histopathologisch zweifelsfrei geklärt ist. Im Rahmen erforderlicher prätherapeutischer Sarkomboard-Besprechungen (Tumorboard) sind unter anderem Fragen der Behandlungssequenz zwischen dem Experten der Onkochirurgie und der Radioonkologie zu klären. Modulierte Radiotherapietechniken sind einzusetzen, wann immer dadurch Normalgewebe geschont werden kann.

Grundsätzlich ist die zusätzliche Radiotherapie indiziert für mässig und wenig differenzierte (G2–G3), subfaszial gelegene, grosse (>5 cm, auch G1) Sarkome. R1-Resektionen ohne Möglichkeit einer verlässlichen Nachresektion sind die klassische Indikation für die postoperative Radiotherapie.

In der Tabelle 1 sind die Indikationen für eine Radiotherapie zusammengefasst: obligat (A) oder optional (B). In wenigen, klar definierten Situationen wird die Radiotherapie nicht empfohlen (C). Es gilt zu beachten, dass zusätzliche Faktoren – beispielsweise enge Resektionsränder, ein direkter Kontakt des Sarkoms mit dem neurovaskulären Bündel bzw. eine Infiltration in die genannte Struktur, das Vorliegen einer Hochrisikohistologie – den Therapieentscheid beeinflussen. Es ist möglich, dass aufgrund der genannten Faktoren die Indikation zur Radiotherapie auch für ein Tumorstadium der Gruppe C gestellt werden kann. Diese Behandlungsrichtlinien können nicht abschliessend alle möglichen klinischen Situationen abbilden; die individuelle Therapieempfehlung ist am Sarkomboard zu definieren.

Präoperative Radiotherapie

Wie in Tabelle 2 festgehalten, beträgt die präoperativ normal fraktionierte (2 Gy pro Fraktion) applizierte perkutane Radiotherapiedosis 50 Gy. In der SR2-Studie [12] wurde bei mikroskopisch oder makroskopisch nicht im Gesunden (R1, R2) resezierten Sarkomen ein postoperativer perkutaner Boost von 16–20 Gy appliziert. In einer subsequenten, nicht randomisierten Analyse derselben Gruppe [23], erhoben an einer prospektiv erfassten Datenbasis, wurde durch den post-

operativen Boost die lokale Tumorkontrolle nicht verbessert. Allerdings wurde diese Analyse aufgrund von vorhandenen Verzerrungen kritisiert [24]: Beispielsweise wurde bei einem Teil der Patienten, die keinen Radiotherapieboost erhielten, die R1-Region nachreseziert. Es ist bekannt, dass das Risiko für ein Lokalrezidiv bei verschiedenen R1-Szenarios unterschiedlich hoch ist: In einer prospektiven Analyse [15] betragen die Raten von Lokalrezidiven bei einer medianen Beobachtungszeit von 5,4 Jahren bei geplanten R1-Resektionen zum Erhalt einer vitalen Struktur (beispielsweise eines Nervs) oder bei R1-resezierten, gut differenzierten Liposarkomen 3,6 bzw. 4,2%. Hingegen waren die Raten von Lokalrezidiven bei einer unerwarteten R1-Resektion nach primärer Sarkomresektion oder bei R1-Nachresektionen nach ungeplanter primärer Sarkomexzision («Whoopsresektion») mit 37,5 und 31,6% ausserordentlich hoch. Aus diesem Grunde muss der Entscheid, ob ein postoperativer Boost appliziert werden soll, jeweils im individuellen klinischen Kontext gefällt werden, wobei der potentielle Nutzen gegen das erhöhte Risiko für Langzeitschäden abgewogen werden muss. Eine intraoperative Radiotherapie (wie in der Einführung erwähnt) ist in solchen Situationen eine Option, um Hochrisikoareale mit einer adäquaten Dosis abzudecken. Diese Behandlungsmöglichkeit steht nicht an allen Radiotherapiezentren der Schweiz zur Verfügung.

Zur Definition der Zielvolumina sollte die Planungs-Computertomographie (CT) mit diagnostischen MRI-Aufnahmen, die ohne und mit i.v. Kontrast registriert und in Radiotherapieposition gefahren werden, fusioniert werden. Wird die Planungs-CT selbst mit i.v. Kontrastmittel gefahren, kann dies das Einzeichnen des Tumors erleichtern, insbesondere in Situationen, in denen die anatomisch korrekte Fusion mit den MRI-Aufnahmen nicht möglich ist [25].

Es ist zu empfehlen, die Zielvolumina gemäss den Angaben von Dickie und O'Sullivan [26] zu definieren.

Postoperative Radiotherapie

Wie in Tabelle 2 festgehalten, beträgt die postoperativ normal fraktioniert (2 Gy pro Fraktion) eingestrahelte Dosis 66–70 Gy, die in zwei Serien appliziert wird: Ab 50 Gy wird das zu bestrahlende Volumen verkleinert (Boost). Alternativ kann die Radiotherapie in modularer Technik mit simultan integriertem Boost (SIB) durchgeführt werden: Anstelle der genannten Volumenverkleinerung ab 50 Gy wird in einer Serie bestrahlt, wobei pro Bestrahlungssitzung im Hochrisikogebiet eine höhere Dosis als in den übrigen Arealen eingestrahlt wird [26]. Eine weitere Alternative stellt

Tabelle 2: Fraktionierung der Radiotherapie bei Weichteilsarkomen der Extremitäten.

A Präoperative Radiotherapie

25 × 2 Gy = 50 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

Option: Postoperativer Boost nach R1-R2-Resektionen

8–10 × 2 Gy = 16–20 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

B Postoperative Radiotherapie

33–35 × 2 Gy = 66–70 Gy, 5 Fraktionen pro Woche in zwei Serien

Serie 1: 25 × 2 Gy = 50 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

Serie 2 (Boost): 8–10 × 2 Gy = 16–20 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

Alternative 1: Simultan integrierter Boost (SIB)*

Areale mit tiefem Rezidivrisiko: 33 × 1,7 Gy = 56,1 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

Areale mit hohem Rezidivrisiko: 33 × 2 Gy = 66 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

Alternative 2: Intraoperativer Boost

1 × 12,5–15 Gy, gefolgt von perkutaner Radiotherapie 25 × 2 Gy = 50 Gy, 5 Fraktionen pro Woche

C Nicht-resektable Sarkome

35–40 × 2 Gy = 70–80 Gy, 5 Fraktionen pro Woche, modulierte Technik

* Pro Sitzung wird in unterschiedlichen, definierten Regionen eine unterschiedlich hohe Dosis eingestrahlt.

die Applikation eines intraoperativen Radiotherapieboosts von 12,5–15 Gy dar, die nach einem Zeitintervall von drei bis sechs Wochen durch eine normal fraktionierte perkutane postoperative Radiotherapie von 50 Gy ergänzt wird. Diese nicht routinemässige, logistisch aufwendige Alternative setzt eine gute Vorbereitung/Abstimmung der operativen und radiotherapeutischen Teams voraus.

Um eine exakte Identifikation der postoperativ zu bestrahlenden Risikoregion zu ermöglichen, soll der Chirurg die Peripherie des Tumorbettes bzw. das kritische Areal und andere relevante Strukturen intraoperativ zwingend mit Clips markieren [5].

Das Vorgehen bei der Planungs-CT ist bereits im Abschnitt «Präoperative Radiotherapie» beschrieben. Die Zielvolumina sollen gemäss Dickie und O'Sullivan [26] definiert werden.

Nicht-resektable Sarkome

Es soll die maximal tolerierbare Dosis (70–80 Gy in 35–40 Fraktionen, 5 Fraktionen pro Woche) eingestrahlt werden (vergleiche Tab. 2). Zur Schonung von Normalgewebe sollen modulierte Techniken angewendet werden [5].

Finanzierung / Potentielle Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Badellino F, Toma S. Treatment of soft tissue sarcoma: a European approach. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(3):649–72.
- 2 Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684–95.
- 3 The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii102–iii112.
- 4 Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma* 2010. Article ID 506182.
- 5 nccn.org [Internetseite, Zugriff am 21.11.2014]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network®.
- 6 Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. Treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg*. 1982;196(3):305–15.
- 7 Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(12):1178–83.
- 8 Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol*. 2003;4(6):335–42.
- 9 Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomised prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):197–203.
- 10 Pisters PWT, Harrison LB, Leung DHY, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):859–68.
- 11 Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2484–89.
- 12 O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235–41.
- 13 Pisters PTW, Leung DHY, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1'041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679–89.
- 14 Jebens NL, Trovic CS, Bauer HCF, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1196–1203.
- 15 Gerrard CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg* 2001.
- 16 Pisters PTW, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PN, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2007;246(4):675–82.
- 17 Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):48–53.
- 18 Dickie CI, Parent AL, Griffin AN, Fung S, Chung PWN, Catton CN, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):1119–1124.
- 19 O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PWM, Catton CM, 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(10):1878–84.
- 20 Calvo FA, Sole CV, Polo A, Cambeiro M, Montero A, Alvarez A, et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(10):891–98.
- 21 Nag S, Shasha D, Janjan N, Petersen I, Zaider M. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):1033–43.
- 22 Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(3):852–9.
- 23 Yami AA, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PWN, Bell RS, 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(5):1191–7.
- 24 DeLaney TF, Chen YL. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary: in regard to Al Yami et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1191–1197). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):959–60.
- 25 Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in radiation therapy oncology group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e525–528.
- 26 Dickie CI, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: Lee NY and Lu JJ, editors. *Volume Delineation and Field Setup*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 277–286.

Korrespondenz:
Daniel Zwahlen, M.D., M.B.A.
Radiation Oncology
Loëstrasse 170
CH-7000 Chur
daniel.zwahlen[at]gmx.ch