

Aus dem Institut für Strahlentherapie und Radioonkologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka

**Retrospektive Analyse der Ergebnisse einer  
kurativ intendierten Radiotherapie beim Weichteilsarkom in  
seltenen Patientenkollektiven ohne Vorliegen einer  
dezidierten prospektiv-randomisierten Studienlage**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. univ. Claudia Alexandra Andrä

aus Deutschlandsberg, Österreich

2017

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Schlemmer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

-----

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2017



## Eidesstattliche Versicherung

**Dr. med. univ. Andrä, Claudia Alexandra**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Retrospektive Analyse der Ergebnisse einer kurativ intendierten Radiotherapie  
beim Weichteilsarkom in seltenen Patientenkollektiven ohne Vorliegen einer  
dezidierten prospektiv-randomisierten Studienlage**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, am 07.03.2017

Claudia Andrä

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Sarkome	1
1.2 Therapie der Weichteilsarkome	2
1.3 Stellenwert der Radiotherapie	3
1.4 Prognose	5
2 Fragestellung und Einzelarbeiten	7
2.1 Sarkome im Kopf-Hals-Bereich	7
2.2 Der ältere Patient	8
3 Zusammenfassung	11
Summary	11
4 Veröffentlichung I	12
5 Veröffentlichung II	19
6 Literaturverzeichnis	27
7 Danksagung	31

## Abkürzungsverzeichnis

3-D	dreidimensional
CT	Computertomographie
DFS	krankheitsfreies Überleben
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
Gy	Gray
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
VMAT	Volumetric Arc Therapy

## Publikationsliste

[1] Andrä C, Rauch J, Li M, Ganswindt U, Belka C, Saleh-Ebrahimi L, Ballhausen H, Nachbichler SB, Roeder F: **Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck.** Radiat Oncol. 2015 Jul 10;10:140

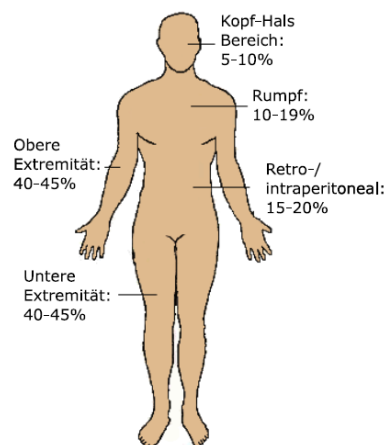
[2] Andrä C, Klein A, Dürr HR, Rauch J, Lindner LH, Knoesel T, Angele M, Baur-Melnyk A, Belka C, Roeder F: **External-beam radiation therapy combined with limb-sparing surgery in elderly patients (>70 years) with primary soft tissue sarcomas of the extremities: A retrospective analysis.** Strahlenther Onkol. 2017 Feb 22.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Sarkome

Weichteilsarkome stellen eine seltene Entität von mesenchymalen Tumoren dar.<sup>1</sup> Sie treten mit einer Inzidenz von etwa 2/100.000 auf und machen damit weniger als 1% aller Tumorerkrankungen aus.<sup>2</sup> Obwohl Sarkome im gesamten Körper vorkommen können, zeigt sich eine gehäufte Inzidenz vor allem in der unteren (40% aller Sarkome) und oberen Extremität (15% aller Sarkome), wohingegen Lokalisationen wie der Kopf-Hals-Bereich nur sehr selten befallen sind (etwa 10% aller Sarkome, s. Grafik 1).<sup>3 4</sup> Meist bemerken Betroffene eine palpable, langsam zunehmende Schwellung, die häufig lange als benigne interpretiert und daher nur verspätet als Sarkom erkannt wird. Dies wiederum erschwert die Durchführung einer optimalen Therapie für den jeweiligen Patienten, welche heute üblicherweise ein komplexes multimodales Therapiekonzept voraussetzt. Eine Zuweisung in ein spezialisiertes Sarkomzentrum ist daher möglichst frühzeitig wünschenswert.

Die Ätiologie der Sarkome ist nach wie vor weitgehend unklar. Es sind jedoch einige Risikofaktoren bekannt. Dazu zählen verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen wie beispielsweise Neurofibromatose, familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Li-Fraumeni Syndrom oder Defekte des Retinoblastomgens.<sup>5 6 7</sup> Des Weiteren gelten vorangegangene Bestrahlungen, bestimmte Chemikalien (wie Herbizide oder Phenoxyacetatsäure) sowie Lymphödeme als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sarkoms.<sup>5 8</sup>



Grafik 1: Anatomische Verteilung der Sarkomfälle. Es zeigt sich eine deutliche Prävalenz für einen Befall der Extremitäten.<sup>3 4</sup>

Zu Diagnosesicherung sollte eine Probeentnahme erfolgen die den späteren chirurgischen Zugangsweg berücksichtigt. Idealerweise wird sie vom später operierenden Chirurg durchgeführt. Dabei sollte genügend Material für eine sichere Artdiagnose gewonnen werden, falls nötig auch mittels Inzisionsbiopsie. Es werden mittlerweile weit über 50 verschiedene histologischen Subtypen unterschieden, die sich durch ein durchaus unterschiedliches biologisches Verhalten zum Beispiel im Hinblick auf die Wirksamkeit verschiedener Chemotherapeutika auszeichnen.<sup>9</sup> Die bildgebende Diagnostik umfasst in der



Regel ein MRT der Primärtumorregion und zumindest ein CT-Thorax. Eine möglichst genaue Festlegung der Tumorausbreitung und des klinischen Stadiums ist im Hinblick auf neoadjuvante Therapiekonzepte und die operative Therapieplanung von hoher Wichtigkeit. Durch eine hochauflösende Schnittbilddiagnostik wird nicht nur die genaue Tumorausbreitung festgestellt, sondern auch die Lagebeziehung zu kritischen Strukturen (insbesondere Gefäß-/Nervenbündeln) und Invasion in Nachbarorgane und knöcherne Strukturen. Je nach Tumorstadium und -entität kann auch die Durchführung einer PET/CT sinnvoll sein. Eine präoperative Vorstellung in einem auf Sarkome spezialisierten interdisziplinär besetzten Board ist unbedingt anzustreben.

Eine Besonderheit der Sarkome ist, dass Fernmetastasen in der Regel zuerst in der Lunge auftreten,<sup>10</sup> wohin im Gegensatz zu anderen malignen Tumorerkrankungen die Lymphknotenstationen meist ausgespart werden. Ausnahmen bilden epitheloide Sarkome, Synovialsarkome, Rhabdomyosarkome, Klarzellsarkome und Angiosarkome. Andernfalls beträgt die Lymphknotenmetastasierungsrate weniger als 5%.<sup>11</sup> Trotz der Unterschiede im biologischen Verhalten werden Weichteilsarkome aufgrund ihrer geringen Inzidenz häufig im Hinblick auf Diagnostik, Staging und Lokaltherapie insbesondere im Rahmen von Studien zu einer einzigen Entität zusammengefasst,<sup>12 4</sup> um ausreichende Fallzahlen zu ermöglichen.

## 1.2 Therapie von Weichteilsarkomen

Die drei Hauptsäulen der Therapie von Weichteilsarkomen bestehen aus Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.<sup>13</sup> Die vollständige chirurgische Entfernung stellt einen wesentlichen Faktor beim Erfolg der Sarkombehandlung dar und eine weite Resektion im Gesunden ist mit einer deutlich höheren lokalen Kontrollrate assoziiert als eine inkomplette Resektion.<sup>14</sup> <sup>15</sup> Gegen die Radikalität ist jedoch das funktionelle Ergebnis der Operation abzuwägen. Somit hängt die Resektabilität in der Regel stark von der Lokalisation des Sarkoms, seiner Ausdehnung und seiner Lagebeziehung zu kritischen Nachbarorganen ab. Während im Bereich der Extremitäten eine komplette Resektion fast immer erzielt werden kann, ist dies in anderen Körperregionen (beispielsweise im Retroperitoneum oder Kopf-Halsbereich) weit seltener der Fall. Daher haben insbesondere in diesen Lokalisationen additive Therapien wie Strahlentherapie und Systemtherapie zumindest theoretisch einen großen Wert im Hinblick auf die Gesamtprognose. Aber auch im Extremitätenbereich haben additive Verfahren vor dem Hintergrund einer möglichst Extremitäten-erhaltenden Therapie stetig an Bedeutung gewonnen.

Erfreulicherweise konnte seit den 1970er Jahren ein deutlicher Rückgang der Rate an Amputationen von über 50% auf aktuell weniger als 10% erzielt werden, was zu einem großen Teil auf die Einführung und Weiterentwicklung additiver Therapien zurückzuführen ist.<sup>16</sup> Inzwischen werden mit diesen Kombinationsansätzen Lokalkontroll- und Überlebensraten erzielt, die einer Amputation onkologisch ebenbürtig und im Hinblick auf die Lebensqualität klar überlegen sind.<sup>17</sup>

Gerade in Hochrisikogruppen ließ sich zudem in einigen Studien durch den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie eine Steigerung des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens erzielen,<sup>18 19</sup> in der neoadjuvanten Situation trägt sie ebenfalls zur Verbesserung der Amputationsraten bei.<sup>20</sup> Ergänzend muss hier erwähnt werden, dass die Patientengruppen bei den beiden adjuvanten Studien verhältnismäßig klein waren (104 bzw. 88 Patienten) und wegen der gewählten, unzureichenden Kontrollarme oft kritisiert werden. Bramwell et al, die durch eine Chemotherapie eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) erreichen konnten, zeichneten sich durch unzureichende lokale Therapien aus, da bei vielen Patienten auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet wurde und die adjuvante Bestrahlungsdosis lediglich bei 50 Gy und damit deutlich unter der benötigten Dosierung lag.<sup>21</sup> Eine groß angelegte EORTC Studie mit 351 Patienten fiel jedoch in sämtlichen Endpunkten negativ aus, sodass letztendlich keine klare Aussage über den tatsächlichen Nutzen einer (neo-)adjuvanten Systemtherapie getroffen werden kann.<sup>22</sup>

Dagegen scheint in geeigneten Situation die Kombination der Chemotherapie mit Hyperthermie einen Vorteil bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFS) und möglicherweise des Gesamtüberlebens für die Patienten zu erbringen.<sup>23</sup> Durch die Hyperthermie wird das Gewebe mithilfe von elektromagnetischen Wellen lokal auf Temperaturen von 40-44°C erwärmt, was die lokale Durchblutung fördert und den Tumor so empfindlicher für die angewandten Chemotherapeutika macht. Diese Therapieformen werden jedoch nur in spezialisierten Zentren zur Anwendung gebracht, was die Notwendigkeit einer entsprechenden Überweisung verdeutlicht.

### 1.3 Stellenwert der Radiotherapie

Lange Zeit galten Sarkome als sehr radioresistente Tumoren, weswegen häufig von Bestrahlungen abgesehen wurde. In den vergangenen Jahrzehnten konnte sich die Radiatio jedoch einen zunehmenden Stellenwert in der Sarkomtherapie sichern. Das wesentliche Ziel einer additiven Bestrahlung besteht in der Senkung der Lokalrezidivrate nach weiter Resektion. Dieser Effekt konnte zumindest für die Extremitätensarkome in mehreren randomisierten Studien zweifelsfrei belegt werden.<sup>24 25</sup> Dabei besteht eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate durch die Radiotherapie in allen Subgruppen, wobei der absolute Vorteil mit tiefer Lage, höherem Grading und knapperem Resektionsrand zunimmt.<sup>26</sup> Bei präoperativem Einsatz der Radiotherapie können weitere positive Nebeneffekte wie Tumorschumpfung und damit Verbesserung der Resektabilität, sowie Vermeidung von Tumorzellverschleppung ausgenutzt werden, welche jedoch mit einer erhöhten Rate an Wundheilungsstörungen erkauft werden müssen.<sup>27</sup>

Es gibt verschiedene Optionen, die notwendige Bestrahlungsdosis zu applizieren. Eine Möglichkeit stellt die sog. Brachytherapie dar. Dabei werden flexible Katheter während der Operation im Tumorbett platziert, welche später im

Afterloadingverfahren mit umschlossenen Strahlern niedriger Reichweite befahren werden können. Vorteile dieser Behandlungsmethode gegenüber der perkutanen Radiotherapie liegen zum einen in der Kürze der Therapiedauer. Während sich perkutane Strahlentherapien üblicherweise über fünf bis sieben Wochen erstrecken, ist die erforderliche Dosis durch die Brachytherapie bereits in fünf bis zehn Tagen applizierbar. Des Weiteren kann aufgrund des steilen Dosisabfalls gesundes Gewebe gut geschont werden, wodurch Spätnebenwirkungen und damit funktionelle Einschränkungen vermieden werden können. Als nachteilig müssen der hohe technisch-apparative Aufwand, die mögliche Begünstigung von Wundheilungsstörungen und die mangelnde Abdeckbarkeit größerer Zielvolumen angesehen werden.<sup>27</sup> Letztlich konnte in einer großen retrospektiven Vergleichsserie jedoch gezeigt werden, dass eine alleinige Brachytherapie einer modernen perkutanen Radiotherapie hinsichtlich der Lokalkontrolle unterlegen ist.<sup>28</sup> Daher ist die alleinige Brachytherapie heute weitgehend verlassen worden, sie besitzt jedoch weiterhin einen gewissen Stellenwert als Boostverfahren in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung oder in speziellen Situationen, in denen keine oder nur eingeschränkte Möglichkeiten zur perkutanen Therapie bestehen (z.B. Rezidive in vorbestrahlten Regionen).

Das Standardverfahren stellt heute die fraktionierte perkutane Radiotherapie dar. Die Entscheidung bezüglich des Zeitpunkts der Strahlentherapie (insbesondere neoadjuvant vs. adjuvant) hängt vor allem von der Risikokonstellation des Tumors, der chirurgischen Operabilität der Läsion, sowie von den zu erwartenden Nebenwirkungen und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Insbesondere R1 resezierte Patienten weisen eine deutlich höhere Lokalrezidivrate auf als jene, bei denen eine weite R0-Resektion möglich war, sodass hier der adjuvanten Bestrahlung eine erhöhte Bedeutung zukommt.<sup>28</sup> Postoperative Bestrahlungen zeigen im Vergleich zu neoadjuvanten Therapiekonzepten jedoch gesteigerte Spättoxizitäten wie Fibrosen, Arthrosen, Ödeme, Frakturen oder eingeschränkte Beweglichkeit bei Tumorsitz in Gelenknähe.<sup>29</sup> Dies liegt unter anderem daran, dass postoperativ einerseits höhere Bestrahlungsdosen vonnöten sind und andererseits die Bestrahlungsfelder im Vergleich zur neoadjuvanten Therapie größer ausfallen, da die gesamte Operationshöhle mit eingeschlossen werden muss. Aus diesem Grund findet heutzutage die neoadjuvante Bestrahlung zunehmend Einzug in die Sarkomtherapie. Durch sie sind sowohl eine Verkleinerung des Tumors als auch eine Verringerung des Risikos einer Tumorzellverschleppung erreichbar. Durch die vereinfachte Zielvolumendefinition resultiert in der Regel ein kleineres Bestrahlungsvolumen, aufgrund der besseren Gewebeoxygenierung ist weiterhin eine geringe Bestrahlungsdosis nötig. Beides zusammen führt zu einer Verringerung von Spätnebenwirkungen und begünstigen damit ein besseres funktionelles Ergebnis.<sup>30</sup> Im Gegenzug ist die neoadjuvante Therapie mit einer erhöhten Rate an Wundheilungsstörungen vergesellschaftet.<sup>27</sup>

Im Falle eines nicht resektablen Tumors kann zudem eine definitive Radiotherapie erwogen werden, wobei höhere Bestrahlungsdosen zum Einsatz kommen. Es haben sich Dosisschemata um 63-70 Gy etabliert, um ein möglichst hohes Maß an lokaler Kontrolle mit möglichst niedrigen und akzeptablen Komplikationsraten zu erreichen.<sup>31</sup>

Die technologischen Entwicklungen der letzten Jahre haben eine deutliche Verbesserung der Verträglichkeit der Radiotherapie erbracht, sodass nicht nur die Rate an Akut-, sondern auch jene der Spätnebenwirkungen deutlich reduziert werden konnte. Einerseits ist durch verbesserten Möglichkeiten der Lagekontrolle und -korrektur (Image Guided Radiotherapy – IGRT) eine präzisere Bestrahlung und somit auch eine Verkleinerung der notwendigen Sicherheitssäume möglich. Andererseits konnten durch den Einsatz von IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) bzw. VMAT (Volumetric Arc Therapy) im Vergleich zur 3-D geplanten Strahlentherapie deutliche Verbesserungen erzielt werden. Diese Techniken ermöglichen eine wesentlich bessere Schonung von relevanten Strukturen bei gleichzeitig sehr hoher Konformalität und Dosisabdeckung.<sup>32 33</sup> Zudem kann durch den Einsatz von IMRT und VMAT eine Reduktion von Überdosierungen sowohl im Gewebe als auch in der Haut erzielt werden, was wiederum mit einer Verringerung der Toxizität einhergeht.

#### 1.4 Prognose

Trotz der immer besser werdenden Behandlungsmethoden liegt unter anderem aufgrund der hohen Metastasierungsgeschwindigkeit und -raten die 5-Jahres Mortalitätsrate der Sarkompatienten bei bis zu 50%.<sup>4</sup>

Durch mehrere Studien konnte verschiedene Faktoren definiert werden, die die Prognose von Sarkompatienten wesentlich bestimmen. Im Hinblick auf die lokoregionäre Kontrolle sind hier insbesondere die Krankheitssituation (primär gegenüber Rezidiv), der Resektionsstatus, der Differenzierungsgrad, die Lokalisation und die Tumorgroße zu nennen.<sup>26</sup> Hinsichtlich des krankheitsfreien, krankheitsspezifischen und des Gesamtüberlebens spielen der Differenzierungsgrad, die Lokalisation, der histologische Subtyp und die Tumorgroße die wichtigste Rolle.<sup>34 35</sup> Kleine, gut differenzierte, oberflächliche Tumoren der Extremität haben krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensraten von über 90%. Im Gegensatz dazu liegen jene von schlecht differenzierten, großen, außerhalb der Extremität gelegenen Sarkomen bei 50% und darunter.<sup>36 37</sup>

Die Lokalisation spielt aus verschiedenen Gründen eine wichtige Rolle. Zum einen weisen Sarkome in bestimmten Körperregionen (z.B. retroperitoneal) wesentlich geringere lokale Kontroll- und Überlebensraten auf als beispielsweise Extremitätensarkome.<sup>38 39</sup> Eine mögliche Erklärung hierfür ist unter anderem, dass Patienten Tumoren an Armen und Beinen wesentlich früher bemerken als z.B. abdominelle Raumforderungen. Bekannterweise spielt die Größe der Tumoren bei der weiteren Prognose eine wesentliche Rolle.<sup>40</sup> Auch die therapeutischen Möglichkeiten können sich je nach Lage deutlich unterscheiden. Während im Bereich der Extremitäten praktisch immer eine komplette Resektion (im ungünstigsten Fall per Amputation) machbar ist, kann dies in anderen Lokalisationen schwierig sein. Insbesondere im Retroperitoneum und Halsbereich sind aufgrund der direkten Nähe vitaler Strukturen oft nur R1-Resektionen zu erzielen, welche mit einer ungünstigeren Prognose einhergehen.<sup>41</sup> Aber auch die Möglichkeiten zur Radiotherapie können in Abhängigkeit der Lage

eingeschränkt sein. Bei unmittelbar angrenzenden Normalgewebsstrukturen niedriger Strahlentoleranz z.B. Dünndarm kann die einstrahlbare Dosis deutlich limitiert sein.<sup>42</sup>

Ein Hauptproblem bei der Therapiewahl der Sarkome ist die enorme Vielfältigkeit der Erkrankung. Einerseits gibt es mehrere dutzend verschiedene histologische Unterarten von Sarkomen, andererseits können diese im gesamten Körper verteilt und in jeder Altersgruppe auftreten. Aufgrund der seltenen Inzidenz und Mannigfaltigkeit der Erkrankung gibt es jedoch kaum randomisierte prospektive Studien zu den einzelnen Sarkomuntergruppen. Die meisten Studien findet man inzidenzbedingt zu den Extremitätensarkomen. Für alle weiteren Unterarten existieren zumeist Single-Center-Analysen oder Fallserien. Diese retrospektiven Auswertungen umfassen sehr häufig ein heterogenes Patienten- und Tumorgut und sind, nachdem sich die Analysen oft über viele Jahre ziehen, auch sehr unterschiedlich, was die Therapiekonzepte im Verlauf angeht. Aufgrund der mangelnden Evidenz wird daher für viele Subgruppen ein ähnliches Verhalten wie bei den Extremitätensarkomen angenommen und auch die Behandlungsschemata werden entsprechend übernommen, ohne genau zu wissen, inwiefern sich Tumoren an anderen Lokalisationen von jenen der Extremitäten unterscheiden.

## 2. Fragestellungen und Einzelarbeiten

Eine wesentliche Schwierigkeit für die Evaluation von Therapieansätzen bei Weichteilsarkomen liegt in der Kombination aus niedriger Inzidenz und hoher Inhomogenität innerhalb der Krankheitsentität. Neben der Vielzahl der unterschiedlichen histologischen Subtypen kann prinzipiell jede Körperlokalisierung in jeder Altersgruppe betroffen sein. Die Vielzahl der resultierenden Subgruppen und die daraus teilweise resultierende niedrige Patientenzahl macht eine Untersuchung der verschiedenen Therapieansätze und Kombinationen in Rahmen der sonst üblichen randomisiert-prospektiven Studien für die jeweilige Subgruppe oft nahezu unmöglich. Abgesehen vom Extremitätenbereich existiert deshalb kaum höherstufige Evidenz, sodass die Wahl der Therapie für viele klinischen Situationen auf Analogieschlüssen oder auf retrospektiven Fallserien größerer Zentren basiert. Aber auch im Extremitätenbereich werden bestimmte Patientengruppen (z.B. Ältere, Komorbide) typischerweise von prospektiven-randomisierten Studien ausgeschlossen oder finden sich in diesen zumindest deutlich unterrepräsentiert, sodass für diese Kollektive eine gewisse Unklarheit hinsichtlich der optimalen Therapiestrategie besteht. Es ist daher von enormer Wichtigkeit, wenn größere Zentren die Erfahrungen und Ergebnisse mit ihren jeweiligen Therapiestrategien veröffentlichen um anderen Behandlern eine Art Richtschnur an die Hand zu geben.

Die LMU München stellt eines der größten deutschen Sarkomzentren dar und behandelt überdurchschnittlich viele Patienten mit dieser Erkrankung. Ziel dieser Arbeit war es, Therapiestrategien und deren Ergebnisse in Patientengruppen näher zu beleuchten, die in randomisierten Studien nicht oder nur unzureichend abgebildet sind. Hierzu gehören beispielsweise Patienten mit Weichteilsarkomen im Kopf-Halsbereich und ältere Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

### 2.1 Sarkome im Kopf-Hals Bereich

Sarkome machen lediglich etwa 1% aller Tumoren im Kopf-Hals Bereich aus und nur 5-10% aller Sarkome finden sich in dieser Körperregion.<sup>3 43</sup> Daher gibt es kaum Studien, die sich mit diesem speziellen Patientengut beschäftigen und die Therapieempfehlungen beruhen meist auf den Erfahrungen mit größeren Therapieserien der Extremitätensarkome. Es existieren aus diesem Grund auch keine generellen Therapiestandards oder Standard-Bestrahlungsvolumina für diese Tumorentität. Die wenigen vorhandenen retrospektiven Analysen konnten jedoch einen Vorteil einer (meist adjuvanten) Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion belegen.<sup>44 45</sup> Bei inoperablen Patienten erscheint eine definitive Bestrahlung für die Patienten die beste Therapieoption darzustellen.<sup>31</sup> Dennoch sind die lokalen Kontrollraten im Vergleich niedriger als jene der Extremitätensarkomen, was in erster Linie an den anatomischen Lokalisationen liegen dürfte, die eine weite Resektion im Gesunden ohne Mutilation erschweren.

In unserer retrospektiven Analyse werteten wir die Ergebnisse von 26 postoperativ oder definitiv bestrahlten Patienten aus. Wir fanden dabei 5-Jahres Lokalkontroll- und 5-Jahres Überlebensraten von 86% beziehungsweise 82%. Im Vergleich zur überschaubaren vorhandenen Literatur, die jeweils Raten von 41-83% beziehungsweise 56-75% feststellt, erscheint dieses Ergebnis ausgesprochen gut.<sup>43 46 47</sup> Hier muss beachtet werden, dass diese Daten in der Regel aus kleinen retrospektiven Analysen stammen, die eine unterschiedliche Verteilung bezüglich der anatomischen Lage, Histologie und Anteil von bestrahlten Patienten umfassen, was einen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben kann.

In Übereinstimmung mit der Literatur wurde auch bei unserem Patientenkollektiv deutlich, dass im Vergleich zu anderen Tumorlokalisationen (wie beispielsweise den Extremitäten) verhältnismäßig niedrige R0 Raten (38%) erzielt werden.<sup>26</sup> Dies resultiert bei alleiniger Operation – ähnlich wie bei retroperitonealen Sarkomen – vor allem in einer erhöhten Lokalrezidivrate. Um eine maximale lokale Kontrolle zu erreichen, kommt der Strahlentherapie in diesem Bereich daher eine besondere Bedeutung zu, insbesondere da eine Rezidivoperation oft nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich ist.<sup>44 46</sup> Im Allgemeinen haben sich – analog der Extremitätensarkomschemata und je nach Resektionsstatus – Bestrahlungsdosen zwischen 60 und 70 Gy etabliert. Aufgrund der vom Extremitätensarkom bekannten Beziehung zwischen applizierter Dosis, lokaler Kontrolle und Rate an schweren unerwünschten Wirkungen, verabreichten wir im Falle einer R0 Resektion 60 Gy, bei R1-resezierten Tumoren 66 Gy und bei Patienten mit makroskopischem (Rest-)Tumor 70-72 Gy. In unserer Analyse wurden median 66 Gy appliziert. Mit dieser Dosis wurden akzeptable Akut- (Grad 3: 23%) und Spätnebenwirkungsraten (Grad 3: 19%) bei sehr hohen lokalen Kontrollraten verzeichnet. Es traten keine Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen auf.

Zusammenfassend konnten auch hier mit der Strahlentherapie sehr gute lokale Kontroll- und Gesamtüberlebensraten bei akzeptablen Akut- und Spättoxizitäten (sowohl in der Primär- als auch in der adjuvanten Situation) erreicht werden. Auf die Radiotherapie sollte daher besonders bei high grade Sarkomen mit positiven oder knappen Resektionsrändern postoperativ nicht verzichtet werden.

## 2.2 Der ältere Patient

Obwohl das Haupterkrankungsalter für Sarkome beim Erwachsenen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr liegt, tritt ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Erkrankungen im höheren Alter auf.<sup>48 49</sup> Aus demographischen Gründen ist mit einem weiteren Anstieg des Anteils der Patienten zu rechnen. Nichtsdestotrotz sind Patienten über 65 Jahren in Studien im Allgemeinen unterrepräsentiert.<sup>50 51</sup> In einer Analyse von Pisters et al. wurde anhand von über 1000 Patienten mit Extremitätensarkomen Faktoren ermittelt, die einen Einfluss auf Lokal- und Fernrezidivraten und krankheitsspezifisches Überleben haben.<sup>40</sup> Hier konnten zusätzlich zu den bereits genannten Größen ein Patientenalter über 50 Jahre bei Erstdiagnose, Rezidivsituation, positiver Resektionsrand, sowie Histologie (hier insbesondere Fibrosarkome, Leiomyosarkome und maligne periphere Nervenscheidentumoren) als negative prognostische Faktoren definiert werden. Insgesamt ergab sich in dieser Studie eine

Lokalrezidivrate von 25%, die in der Regel innerhalb der ersten vier Jahre nach Erstdiagnose auftreten (65% davon innerhalb der ersten 24 Monate).<sup>52</sup>

Problematisch ist jedoch, dass der ältere Patient häufig unter einer Reihe von Komorbiditäten leidet und körperlich weniger belastbar ist, was die etablierte Therapie erschweren oder unter Umständen unmöglich machen kann. Auch sozioökonomische Probleme (wie beispielsweise Transport, Malnutrition, Rehabilitationsmaßnahmen und Physiotherapie) stellen für ältere Patienten eine Herausforderung dar, die die Therapie nach Nachbehandlung beeinträchtigen können.<sup>51 53</sup> Hierdurch entsteht oft fälschlicherweise der Eindruck, dass Patienten in fortgeschrittenem Alter Radio(chemo)therapien generell schlechter tolerieren als jüngere.<sup>33</sup>

Wir analysierten in unserer retrospektiven Analysen Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten ab dem 71. Lebensjahr, die im Rahmen eines extremitätenerhaltenden Therapieansatzes eine Bestrahlung erhielten. Im Allgemeinen wurden die durchgeführten Behandlungen gut toleriert und es konnten 3- beziehungsweise 5-Jahres lokale Kontrollraten von 88% und 81% erzielt werden. Diese Zahlen liegen etwas unter den aus der Literatur bekannten 5-Jahres Kontrollraten für jüngere Patienten (85-97%).<sup>55 56</sup> Biau et al fanden bereits in einer Analyse älterer Sarkompatienten lokale Kontrollraten, die denen unserer Patientenkohorte ähnelten.<sup>57</sup> Über mögliche Ursachen für die schlechtere lokale Kontrolle wurde bereits vielfach gemutmaßt. Vermutungen wie zurückhaltendere Operations- und Bestrahlungstechniken bei Patienten in höherem Alter sind ein möglicher Grund für das schlechtere Ergebnis. Bei unserer Kohorte fanden sich in der Tat höhere Raten an R1-Resektionen als bei jüngeren Patientenkollektiven (26% vs. 10-20%). Des Weiteren litten überdurchschnittlich viele unserer Patienten an high grade Sarkomen und die Tumoren waren zudem relativ groß (97% der Tumoren unserer Patienten hatten einen Durchmesser von  $\geq 10$  cm), was ebenfalls zu einer schlechteren lokalen Kontrolle beitragen könnte. Biau et al passten ihre Ergebnisse an die oben genannten Faktoren an und mussten dennoch schlechtere Kontrollraten verzeichnen, als es bei jüngeren Patientenkollektiv üblicherweise der Fall ist, sodass von Alter per se als negativem prognostischen Faktor ausgegangen werden muss, was bereits in anderen Studien in Bezug auf krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben berichtet wurde.<sup>56</sup> Wir konnten keinen relevanten Zusammenhang zwischen Komorbidität und Gesamtüberleben feststellen, was jedoch auf die geringe Patientenzahl unserer Kohorte zurückzuführen sein dürfte.

Was die Therapieverträglichkeit anbelangt, konnten wir bei den Patienten, die eine ausgeprägtere Komorbidität (hoher Charlson Score) aufwiesen, eine signifikant erhöhte Rate an schweren postoperativen Komplikationen und radiogenen Nebenwirkungen feststellen. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass der Großteil der Patienten mit einem erhöhten Charlson Score an Diabetes und/oder kardiovaskulären Erkrankungen litt, die die Wundheilung nachweislich negativ beeinflussen.<sup>58</sup> Des Weiteren beobachteten wir – ähnlich zur NCIC Studie – eine tendenziell vermehrte Rate an Wundheilungsstörungen bei neoadjuvant bestrahlten Patienten im Vergleich zu den adjuvant Radiotherapierten, die jedoch nicht signifikant ausfiel (40% vs. 19%).<sup>27</sup> Die meisten der neoadjuvant bestrahlten Patienten, die eine Wundheilungsstörung



entwickelten, erhielten jedoch im Anschluss an die Operation eine brachytherapeutischen Boost, welcher ebenfalls zur gestörten Wundheilung beigetragen haben kann.

Was das Langzeitergebnis betrifft, konnten wir eine ausgezeichnete Rate in Hinblick auf den Extremitätenerhalt verzeichnen (97%). Auch die Langzeittoxizitäten unterscheiden sich nicht wesentlich von denen jüngerer Patientenkollektive.<sup>59</sup> Die einzige Ausnahme stellt die verhältnismäßig hohe Frakturrate von 8,6% dar. Diese liegt zwar innerhalb der aus Studien berichteten Anzahl, ist jedoch aufgrund der potentiellen Folgen, die eine längere Immobilisation für ältere Menschen haben kann, von großer Bedeutung.<sup>60</sup> In der Analyse von Gortzak konnte gezeigt werden, dass die Frakturwahrscheinlichkeit mit Alter, weiblichem Geschlecht und Tumorgröße korreliert.<sup>61</sup> Diese Risikofaktoren trafen auch auf unsere Patienten zu, die von einer Fraktur betroffen waren. In der Zukunft könnte außerdem die vermehrte Anwendung von schonenderen IMRT-Techniken im Vergleich zur bisher üblichen 3-D geplanten Bestrahlung wesentlich zur Senkung der Frakturraten beitragen.<sup>60</sup>

Durch unsere retrospektive Arbeit ließ sich zeigen, dass die Kombination von Bestrahlung mit Extremitäten erhaltender Operation auch bei älteren Patienten durchführbar ist und gut toleriert wird.

### 3. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Erfahrungen unseres strahlentherapeutischen Zentrums von in Studien unterrepräsentierten Patientenkollektiven in Form von retrospektiven Analysen darzustellen.

In unserer ersten Arbeit stellen wir die Ergebnisse von Patienten mit HNO-Sarkomen dar, die eine adjuvante oder definitive Strahlentherapie erhalten haben. Trotz der erschwerten Ausgangssituation (viele R+ resezierte Patienten, anatomisch enge Lagebeziehung zu kritischen Organen) ließen sich in dieser Patientenkohorte sehr gute onkologische Ergebnisse mit vertretbaren Toxizitätsraten erzielen.

In unserem zweiten Paper beschäftigen wir uns mit älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre), die an Weichteilsarkomen der Extremitäten leiden. Auch hier konnte gezeigt werden, dass Alter per se kein Ausschlusskriterium für eine Radiotherapie nach erfolgter Operation beim Extremitätensarkom darstellen sollte. Obwohl die Ergebnisse hinsichtlich lokaler Kontrolle und Gesamtüberleben etwas ungünstiger als bei jüngeren Kollektiven zu sein scheinen ist die Kombination aus extremitätenerhaltender OP und Bestrahlung eine Behandlung, die auch von dieser Patientenkohorte gut toleriert wird und in hohem Maße zum Funktionserhalt beitragen.

### 3. Summary

The aim of this dissertation was to demonstrate the experiences of our radiotherapeutic institution with sarcoma patient cohorts that are usually underrepresented with retrospective analyses.

Our first publication is about patients with head and neck sarcomas, who received either adjuvant or definite radiotherapy. Despite unfavorable circumstances (many patients had positive surgical margins, tumors were located in anatomically critical locations), we achieved excellent oncological results with tolerable toxicities.

Our second retrospective analysis is about elderly patients (aged 70 or above) with soft tissue sarcomas of the extremities. We were able to show that age per se is not an exclusion criterion for radiotherapy after limb preserving surgery. Although the results concerning local control and overall survival were slightly inferior to a younger patient collective, a high rate of functional preservation was achieved and both surgery and radiotherapy were well tolerated.



## Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck

Claudia Andrá<sup>1</sup>, Josefine Rauch<sup>1</sup>, Minglun Li<sup>1</sup>, Ute Ganswindt<sup>1</sup>, Claus Belka<sup>1</sup>, Ladan Saleh-Ebrahimi<sup>1</sup>, Hendrik Ballhausen<sup>1</sup>, Silke Birgit Nachbichler<sup>1</sup> and Falk Roeder<sup>1,2\*</sup>

### Abstract

**Background:** To report our results with postoperative or definitive radiation therapy in head and neck sarcomas.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of 26 patients suffering from head and neck sarcomas, who received postoperative or definitive radiation therapy between 2003 and 2012. Median age was 64 years (19–88) and 69 % were male. Tumor locations were skull (including skin) in 31 %, paranasal sinus/orbita in 27 % and neck (including pharynx/larynx) in 42 %. Median tumor size was 4.6 cm (1–12 cm). 22 patients (85 %) presented in primary situation. Stage at presentation (UICC 7<sup>th</sup> for soft tissue sarcomas) was as follows: Ia:4 %, IIa:50 %, IIb:15 %, III:31 %. All except one patient suffered from high grade lesions (G2/3 FNCLCC), predominantly angiosarcoma (35 %), MFH (19 %) and synovial sarcoma (15 %). Surgery was performed in 21 pts (81 %), resulting in free margins in 10 (38 %), microscopically positive margins in 6 (23 %) and gross residual disease in 5 (19 %). Median dose to the primary tumor region was 66Gy (45–72Gy) in conventional fractionation, using 3D-CRT in 65 %, IMRT in 27 % and electrons in 8 %. 50 % of the patients also received sequential chemotherapy.

**Results:** Median follow up was 39 months (8–136). We observed three local recurrences, transferring into estimated 3- and 5-year local control rates of 86 %. One additional patient failed distantly, resulting in 3- and 5-year freedom from treatment failure rates of 82 %. Four patients have deceased, transferring into 3- and 5-year overall survival rates of 88 % and 82 %, respectively. Only two of the four deaths were sarcoma related. Maximum acute toxicity (CTCAE 3.0) was grade 1 in 27 % of the patients, grade 2 in 50 % and grade 3 in 23 %. Severe acute toxicity was mainly represented by mucositis and dysphagia. Maximum late toxicity was grade 1 in 31 %, grade 2 in 15 % and grade 3 in 19 % of the patients. Severe late toxicity included skin ulceration (n = 1), dysphagia with persistent tube dependency (n = 1), persistent sinusitis (n = 1) and hearing loss (n = 2).

**Conclusion:** Excellent local control and overall survival rates can be achieved with postoperative or definitive radiation therapy with acceptable acute and late toxicities in patients suffering from sarcomas of the head and neck region.

### Background

Soft tissue sarcoma of the head and neck is a very rare disease, given the fact that soft tissue sarcomas represent less than 1 % of all malignancies in adults [1] and only 5–10 % of them are located in the head and neck region [2]. Because of this rarity, evidence from randomized trials or

prospective studies is almost absent [3]. Treatment recommendations are mainly based on data from trials performed in extremity sarcomas [4], although achievement of local control seems more critical with regard to overall survival [3, 5] in the head and neck region than in other sites. Surgery remains the cornerstone of curative intent treatment [5], however wide margins are often difficult to achieve due to the proximity of crucial structures or unacceptable functional outcome. Therefore postoperative radiation therapy has been advocated by some authors [3, 6] based on the clear evidence for improved local control

\* Correspondence: Falk.Roeder@med.uni-muenchen.de

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, University Hospital of LMU Munich, Marchioninistr, 15 81377 Munich, Germany

<sup>2</sup>Department of Molecular Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany



© 2015 Andrá et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

with this approach compared to surgery alone in extremity sarcomas [7]. In cases without the possibility of gross total resection, definitive high dose radiation therapy seems to be the best local treatment option [8]. However, no generally accepted standard for target volume definition and dose prescription in this particular entity exists. Here we present our experience with postoperative or definitive radiation therapy in head and neck sarcoma cases.

**Methods**

We performed a retrospective analysis of 26 patients suffering from head and neck soft tissue sarcomas without distant spread, who were treated with postoperative or definitive radiation therapy at our institution between 2003 and 2012. Patients with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) or desmoid tumors were excluded. Median age was 64 years and 69 % of the patients were male. 22 patients (85 %) presented in primary situation while four had already recurrent tumors. Tumors were located in the skull in 31 %, paranasal sinus/orbita in 27 % and neck (including pharynx/larynx) in 42 % of the patients. Median tumor size was 4.6 cm. All except one patient suffered from high grade lesions (G2/3 according to FNCLCC), predominantly angiosarcoma (35 %). Clinical stage at presentation (according to UICC 7<sup>th</sup> edition for soft tissue sarcomas) was Ia in 4 %, IIa in 50 %, IIb in 15 % and III in 31 % of the patients. For detailed patients characteristics see Table 1.

Surgery was performed in 21 (81 %) patients and resulted in free margins in 10 (38 %), microscopically positive margins in 6 (23 %) and gross residual disease in 5 (19 %) patients. 5 (19 %) patients were judged primarily unresectable. Radiation therapy was performed either postoperatively or definitively. Due to the long time period covered by this study, target delineation, radiation technique and dose varied to some extent. Usually patients were treated in supine position, using a thermoplast head mask and multiple field techniques (3D-conformal RT or IMRT). The initial PTV usually included the surgical bed/gross tumor volume with a safety margin of 2–3 cm and was irradiated up to 50–50.4 Gy in conventional fractionation (1.8–2.0 Gy single dose). In patients with node positive disease, after ipsilateral neck dissection or histologies known for increased risk of nodal spread (e.g. synovial sarcoma, angiosarcoma), the ipsilateral cervical lymph nodes were included into the initial PTV. The boost PTV usually included the surgical bed/gross tumor volume with a safety margin of 1–2 cm and received 10–20 Gy according to resection margin. Margins could be reduced at anatomical borders like uninvolved bony structures or in case of directly adjacent organs at risk with low radiation tolerance at the discretion of the treating radiation oncologist. Half of the patient additionally received pre- or postoperative sequential chemotherapy (mainly doxorubicin and/

**Table 1** Patient and treatment characteristics

Table 1	n	%	n	%	
Gender			Age		
Male	18	69	Median	64 years	
Female	8	31	Range	19–88 years	
Situation			Size		
Primary	22	85	Median	4.6 cm	
Recurrent	4	15	Range	1–12 cm	
Location			Grading		
Skull*	8	31	1	1	4
Sinus/orbit	7	27	2	8	31
Neck <sup>†</sup>	11	42	3	17	65
Histology			T stage		
Angiosarcoma	9	35	1a	4	15
MFH/undiff. pleo.	5	19	1b	10	38
Synovial	4	15	2b	12	46
Other	8	31			
N stage			CHT		
N0	24	92	Yes	13	50
N1	2	8	None	13	50
Clinical stage			Surgery		
Ia	1	4	R0	10	38
IIa	13	50	R1	6	23
IIb	4	15	R2	5	19
III	8	31	None	5	19
RT dose (PT)			ENI		
Median	66 Gy		Yes	14	54
Range	45–72 Gy		No	12	46
RT technique					
3D-CRT	17	65			
IMRT	7	27			
Electrons	2	8			

\*: includes skin, <sup>†</sup>: includes larynx/pharynx, MFH: malignant fibrous histiocytoma, undiff. pleo.: undifferentiated pleomorphic sarcoma, RT: radiation therapy, PT: primary tumor region, 3D-CRT: 3d-conformal radiation therapy, IMRT: intensity-modulated radiation therapy, cm: centimeter, CHT: chemotherapy, ENI: elective nodal irradiation (ipsilateral cervical nodes)

or ifosfamide) at the discretion of the treating medical oncologist. For detailed treatment characteristics see Table 1.

Regular follow-up took place at our institution or at the referring center and included at least clinical examination, CT or MRI of the head and neck area and scoring of toxicity. In case of evidence for local or distant spread, additional tests were performed at the discretion of the treating physician to confirm or rule out treatment failure. Local control (LC) was defined as absence of tumor regrowth in the head and neck area. Freedom from treatment failure (FFTF) was defined as absence of local or distant failure. All time to event data was calculated from

the first date of radiation treatment according to the Kaplan-Meier method. Acute and late toxicities were scored according to CTCAEV3.0. No subgroup analyses were performed due to the small sample size. The study was in accordance to the declaration of Helsinki in its latest version.

### Results

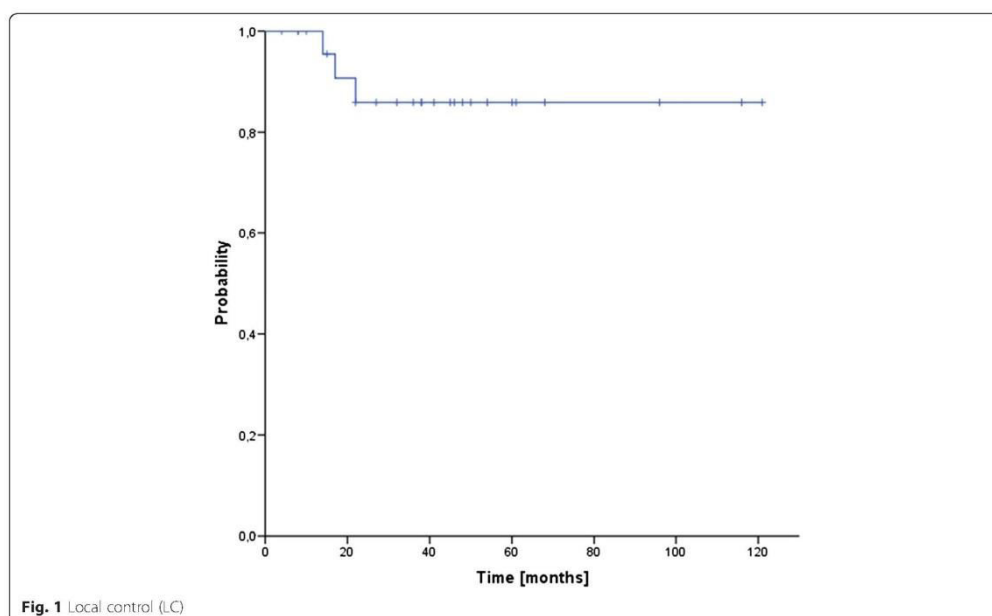
Median follow up for the entire cohort was 39 months (range 8–136 months). Three patients (12 %) developed local recurrences after 14, 17 and 22 months, transferring into estimated 3- and 5-year local control rates of 86 % (see Fig. 1). One additional patient failed distantly (at multiple sites) after 10 months, resulting in 3- and 5-year freedom from treatment failure rates (FFTF) of 82 % (see Fig. 2). Four patients (15 %) have deceased, transferring into 3- and 5-year overall survival rates of 88 % and 82 %, respectively (see Fig. 3). Only two of the four deaths were sarcoma related.

Acute radiation related toxicities consisted mainly of dermatitis, mucositis and dysphagia, but were generally mild. The maximum acute toxicity was grade 1 in 27 %, grade 2 in 50 % and grade 3 in 23 % of the patients. No grade 4/5 acute toxicities were observed. For detailed acute side effects see Table 2. Late radiation related toxicities were even less pronounced and did not show a distinct pattern. Maximum late toxicity was grade 1 in 31 %, grade 2 in 15 % and grade 3 in 19 % of the patients. Severe late side

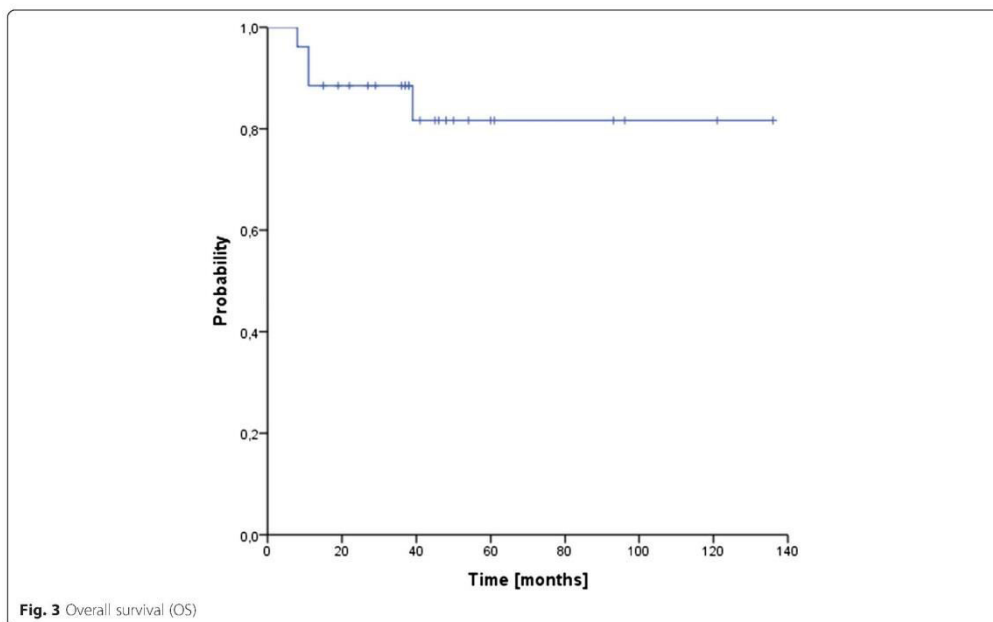
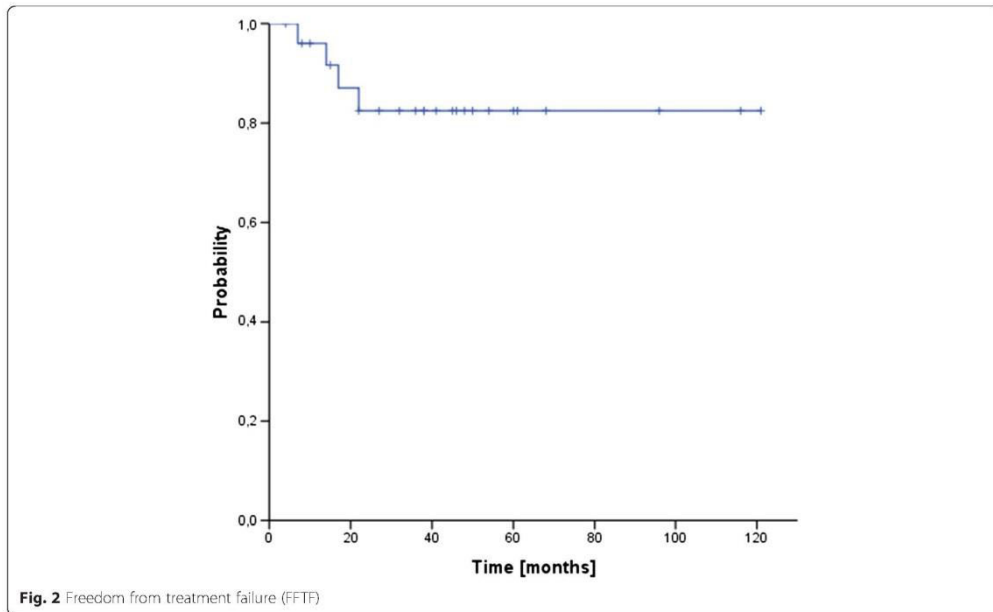
effects included skin ulceration (1), dysphagia with persistent tube dependency (1), persistent sinusitis (1) and hearing loss (2 patients). No grade 4/5 late toxicities have been observed. For detailed late toxicities see Table 3.

### Discussion

Soft tissue sarcomas of the head and neck are a very rare entity, usually treated with surgery and/or radiation therapy [6]. In our current series, we evaluated 26 patients who had received postoperative or definitive radiation therapy to a median dose of 66 Gy and found an encouraging 5-year-LC rate of 86 % and a 5-year-OS rate of 82 %. These results seem to compare favourably with many other series, which reported 5-year LC rates of 41 %–83 % [2, 5, 9–18] and 5-year survival rates of 56 %–75 % [2, 5, 9–18]. However, care must be taken when interpreting and comparing different series of head and neck sarcomas. Most available data is based on retrospective analyses including small numbers of patients and covering long time periods. Variations in pathologic subsite, site of tumor involvement, local tumor extent, percentage of gross total resections, percentage of irradiated patients and histologic grade are all factors with impact on outcome [6]. For example, Mattavelli et al. [5] reported on 167 patients of whom the vast majority received gross total resection (94 %) without adjuvant therapy (66 %). They reported encouraging 10-year local recurrence and disease-specific mortality rates of 19 % and 26 %, respectively. However, 35 % of the included patients suffered



**Fig. 1** Local control (LC)



**Table 2** Acute radiation-related toxicities, multiple toxicities in same patient possible

Table 2	All grades		Grade 3	
	n	%	n	%
Skin	24	92	3	12
Mucositis	16	62	2	8
Dysphagia	16	62	4	15
Otitis/Hearing	3	12	1	4
Hoarseness	6	23		
Nausea	3	12		
Dry eye	3	12		
Epistaxis	2	8		
Leukopenia	10	39	1	4
Anemia	15	57		
Thrombopenia	2	8		

from dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), which minimally contributed to the occurrence of any events [5]. If those patients were excluded, 10-year LR and DSM rates increased to 27 % and 39 %, respectively. Le et al. [15] reported a series of 65 patients, of whom less than half received gross total resection but were postoperatively irradiated in the majority of cases (78 %). In the 54 patients treated with curative intent, they achieved 5-year local control and overall survival rates of 66 % and 64 %, respectively. Willers et al. [10] analyzed 57 patients, who were treated with radiation therapy (with or without surgery) and found 5-year local control rates of 60 % and 66 %, respectively. After exclusion of angiosarcomas, local control and survival were improved to 69 % and 83 %. Recently, Trifiletti et al. [18] reported a small series of 28 patients with mature follow up (median 11 years) of whom

**Table 3** Late radiation-induced toxicities, multiple toxicities in same patient possible

Table 3	All grades		Grade 3	
	n	%	n	%
Skin	5	19	1	4
Lymph edema	3	12		
Dysphagia	2	8	1	4
Xerostomia	8	31		
Loss of taste	4	15		
Hearing loss	3	12	2	8
Sinusitis	1	4	1	4
Hypothyreosis	1	4		
Hoarseness	1	4		
Dry eye	1	4		
Skin infection*	1	4	1	4
Trismus	1	4		

\*Probably not related to radiation

all received gross total resection and adjuvant radiation therapy and found very encouraging 5-year LC and OS rates of 83 % and 75 %, respectively. Given the inhomogeneous patient cohorts, it is difficult to assess the influence of treatment related factors like margin status or the efficacy of adjuvant radiation therapy. In most series, favourable, small, low grade tumors tended to be treated with surgery alone, whereas unfavourable tumors with incomplete resections were more likely to receive additional radiation therapy [6]. However, there is a strong rationale to add radiation therapy at least in the majority of patients: As known from randomized trials and large registry studies, additional radiation therapy undoubtedly increases local control after wide excision in extremity sarcomas [7, 19, 20]. The absolute gain for the addition of radiation therapy thereby increases with grade and narrowness of the surgical margin [20]. As wide surgical margins are often not achievable in head and neck cases due to the proximity of vital structures and even gross residual disease will be present in a substantial proportion of patients after surgery [6], additional radiation therapy should theoretically result in even more pronounced improvements in local control as in extremity sarcomas. Consistently with that assumption, most series reporting subgroup analyses showed at least improved local control rates for the combination of surgery and radiation compared to surgery alone, even considering an imbalance of prognostic factors in favour of the surgery only group [13, 15, 16]. For example Le et al. [15] reported 5-year local control rates of 59 % for surgery alone and 77 % for surgery and RT, although the combined group included larger tumors and more incomplete resections. Eeles et al. [16] observed 5-year local control rates of 40 % for surgery alone and 60 % for the combined treatment and described combination treatment as a significant positive factor in multivariate analysis for local control. Tran et al. [13] compared 94 patients treated with surgery with or without adjuvant radiation at UCLA and observed a significant difference in local control rate (52 % vs 90 %) in favour of adjuvant radiation. They further analyzed the group according to margin status and found the most pronounced difference in patients with positive margins.

The achievement of local control is of crucial interest in head and neck sarcomas because of the different pattern of relapse compared to extremity sarcomas. Similarly to the retroperitoneal space [21], many series showed that in head and neck sarcomas local recurrence occurs more often than distant relapse and represents the major cause of death because salvage surgery is often limited [3]. For example in the series of Mattavelli et al. [5], 25 of the 35 locally recurrent patients died as a consequence of their relapse and the authors concluded that more patients were lost due to local than due to distant progression. Eeles et al. [16] described 46 sarcoma related deaths in

their series, of whom 30 were caused by local and only 16 by distant progression. Le Vay et al. [9] described that 68 % of sarcoma related deaths were caused by uncontrolled local relapse. Willers et al. [10] found an even higher percentage of 74 % in their series. Correspondingly, the rate of distant failures seems lower than in extremity sarcomas according to most series. Kraus et al. [6] reviewed the literature and found rates of 0–9 % for distant metastases at presentation and 9–31 % for subsequent distant failure after treatment of initially locoregionally confined disease.

Because of the rarity of head and neck sarcomas, no generally accepted dose and target volume concept exists for adjuvant or definitive radiation therapy. Usually the treatment of the tumor bed after surgery with generous margins is recommended based on the experience from extremity sarcomas. Dose concepts also follow the recommendations for extremity tumors, but are often difficult to achieve due to adjacent radiosensitive organs at risk. In general 60–70 Gy are recommended by most authors depending on margin status [6]. In our series we used doses of 45–72 Gy with a median dose of 66 Gy. Attempted doses were 60–72 Gy according to margin status. With this dose concept we observed acceptable rate of severe acute (grade 3: 23 %) and late (grade 3: 19 %) side effects. No grade 4/5 toxicities were found. Based on the experience in extremity sarcomas, growing evidence for a dose-effect relationship exists regarding local control but also toxicity [22]. For example, Zagars et al. [23] found improved local control rates after gross complete resection with doses of 64–68 Gy compared to 60 Gy. Fein et al. [24] demonstrated improved local control rates if doses of 65 Gy or more were used. For gross residual disease, even higher doses have to be attempted to achieve durable local control at least in a substantial proportion of patients. For example, Tepper et al. [25] found a significantly improved local control rate with doses of more than 64 Gy in a series of unresectable soft tissue sarcomas. Slater et al. [26] described longer duration of local control after doses exceeding 65 Gy and Kepka et al. [8] reported significantly improved local control, disease-free survival and overall survival rates in unresectable soft tissue sarcoma patients treated with doses of 63 Gy or more. They confirmed their results in a multivariate analysis and calculated an improvement of 3 % per Gy in the 5-year local control and overall survival rate. However, possible improvements in local control by dose-escalation have to be weighed against toxicity and functional outcome. For example Mundt et al. [27] observed a severe complication rate of 0 % for doses < 63 Gy compared to 23 % with doses exceeding 63 Gy in grossly resected soft tissue sarcomas. Stinson et al. [28] also described significantly worse functional outcomes for doses of more than 63 Gy. Kepka et al. [8] described a major complication rate of 8 % for doses less or equal to 68 Gy compared to 27 % for doses exceeding 68 Gy in unresectable

soft tissue sarcomas, and Slater et al. [26] observed 5 of 6 severe complications in patients treated with 70 Gy or more. Although we could not establish any dose-effect relationship in our series due to the small number of patients, we continue to use our margin-dependent dose concept, attempting 60 Gy after resection with free margins, 66 Gy in cases with microscopic residual disease and 70–72 Gy if gross residual disease is present using the dose constraints for organs at risk established in head and neck cancer [29–34].

Clearly our study has some limitations, namely its retrospective nature, the small sample size and the relatively short follow up. Nevertheless it shows very promising results in a rare patient group and therefore adds valuable information to the existing literature.

### Conclusion

In summary, excellent local control and overall survival rates with acceptable acute and late toxicities can be achieved with postoperative or definitive radiation therapy. Achievement of local control seems of paramount importance because of the close relationship between local control and survival in head and neck sarcomas. Therefore radiation therapy should be added to surgery at least in high grade sarcomas or patients with close or positive margins after surgery despite the absence of randomized trials specifically addressing this rare entity. Although we could not establish a dose-effect relationship in our series, we continue to use our margin-dependent dose concept, attempting 60 Gy after resection with free margins, 66 Gy in cases with microscopic residual disease and 70–72 Gy if gross residual disease is present.

### Abbreviations

Cm: Centimetre; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer; FNCLCC: Fédération Nationale Des Centres De Lutte Contre Le Cancer; MFH: Malignant fibrous histiocytoma/undifferentiated pleomorphic sarcoma; CTCAE: Common toxicity criteria adverse events; Gy: Gray; 3D-CRT: Three-dimensional conformal radiation therapy; IMRT: Intensity-modulated radiation therapy; n: Number; DFSP: Dermatofibrosarcoma protuberans; PTV: Planning target volume; CT: Computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; LC: Local control; FFTE: Freedom from treatment failure; OS: Overall survival; LR: Local recurrence; DSM: Distant metastasis; RT: Radiation therapy.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Authors' contributions

CA performed data acquisition and participated in drafting the manuscript. JR, ML, UG, SB treated the patients and participated in data acquisition. LSE participated in data acquisition and drafting of the manuscript. CB revised the manuscript critically. HB performed the statistical analysis. FR participated in data acquisition, statistical analysis, and treatment of the patients, critically reviewed the data and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Received: 6 May 2015 Accepted: 26 June 2015

Published online: 10 July 2015



## References

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277–300.
- Kraus DH, Dubner S, Harrison LB, Strong EW, Hajdu SI, Kher U, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994;74:697–702.
- Bentz BG, Singh B, Woodruff J, Brennan M, Shah JP, Kraus D. Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:619–28.
- Roeder F. Neoadjuvant/adjunct radiation therapy in soft tissue sarcomas. *Journal Onkologie*. 2015;141–50.
- Mattavelli D, Miceli R, Radaelli S, Mattavelli F, Cantu G, Barisella M, et al. Head and neck soft tissue sarcomas: prognostic factors and outcome in a series of patients treated at a single institution. *Ann Oncol*. 2013;24:2181–9.
- Kraus D. Sarcomas of the head and neck. *Curr Oncol Rep*. 2002;4:68–75.
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, 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.
- Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:852–9.
- Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C, Cummings B, Fornasier V, Gullane P, et al. An assessment of prognostic factors in soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:981–6.
- Willers H, Hug EB, Spiro LJ, Efrid JT, Rosenberg AE, Wang CC. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:585–93.
- Greager JA, Patel MK, Briele HA, Walker MJ, DasGupta TK. Soft tissue sarcomas of the adult head and neck. *Cancer*. 1985;56:820–4.
- Weber RS, Benjamin RS, Peters LJ, Ro JY, Achon O, Goepfert H. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adolescents and adults. *Am J Surg*. 1986;152:386–92.
- Tran LM, Mark R, Meier R, Calcaterra TC, Parker RG. Sarcoma of the Head and Neck: Prognostic Factors and Treatment Strategies. *Cancer*. 1992;70:169–76.
- Dudhat SB, Mistry RC, Varughese T, Fakhri AR, Chinoy RF. Prognostic factors in head and neck sarcomas. *Cancer*. 2000;89:868–72.
- Le QT, Fu KK, Kroll S, Fitts L, Masulo V, Ferrell L, et al. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:975–84.
- Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, Robinson M, Rhys-Evans P, Henk JM, et al. Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. *Br J Cancer*. 1993;68:201–7.
- Dijkstra MD, Balm AJ, Coevorden FV, Gregor RT, Hart AA, Hilgers FJ, et al. Survival of adult patients with head and neck soft tissue sarcomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996;21:66–71.
- Trifiletti D, Amdur RJ, Dagan R, Indelicato DJ, Mendenhall WM, Kirwan JM, et al. Radiotherapy following gross total resection of adult soft tissue sarcoma of the head and neck. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2:121–8.
- Roeder F, Lehner B, Schmitt T, Kasper B, Egerer G, Sedlaczek O, et al. Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial. *BMC Cancer*. 2014;14:350.
- Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HC, Rydholm A, Monge OR, Sundby Hall K, 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;71:1196–203.
- Roeder F, Ulrich A, Habi G, Uhl M, Saleh-Ebrahimi L, Huber PE, et al. Clinical phase II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer*. 2014;14:617.
- Jensen AD, Uhl M, Chaudri N, Herfarth KK, Debus J, Roeder F. Carbon ion irradiation in the treatment of grossly incomplete or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors: acute toxicity and preliminary outcome. *Radiat Oncol*. 2015;10(1):109.
- Zagars GK, Ballo MT. Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:473–81.
- Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcoma with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:969–76.
- Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer*. 1985;56:475–9.
- Slater JD, McNeese MD, Peters LJ. Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12:1729–34.
- Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:977–85.
- Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J, Yang JC, Lampert MH, Hicks JE, et al. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1493–9.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Te Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:10–9.
- Studer G, Linsenmaier C, Riesterer O, Najafi Y, Brown M, Yousefi B, et al. Late term tolerance in head and neck cancer patients irradiated in the IMRT era. *Radiat Oncol*. 2013;8:259.
- Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, Muraglia A, Lastrucci L, Manzo R, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology – head and neck working group. *Radiat Oncol*. 2014;9:264.
- Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol*. 2015;10:6.
- Gupta T, Hoswani C, Kannan S, Master Z, Rangarajan V, Murthy V, et al. Prospective longitudinal assessment of parotid gland function using dynamic quantitative pertechnate scintigraphy and estimation of dose-response relationship of parotid-sparing radiotherapy in head-neck cancers. *Radiat Oncol*. 2015;10:67.
- Thomas TO, Refaat T, Choi M, Bacchus I, Sachdev S, Rademaker AW, et al. Brachial plexus dose tolerance in head and neck cancer patients treated with sequential intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2015;10:94.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit





## External-beam radiation therapy combined with limb-sparing surgery in elderly patients (>70 years) with primary soft tissue sarcomas of the extremities

### A retrospective analysis

Claudia Andrä<sup>1</sup> · Alexander Klein<sup>2</sup> · Hans Roland Dürr<sup>2</sup> · Josefine Rauch<sup>1</sup> · Lars Hartwin Lindner<sup>3</sup> · Thomas Knoesel<sup>4</sup> · Martin Angele<sup>5</sup> · Andrea Baur-Melnyk<sup>6</sup> · Claus Belka<sup>1</sup> · Falk Roeder<sup>1,7</sup>

Received: 14 September 2016 / Accepted: 27 January 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

#### Abstract

**Purpose** To report our experience with EBRT combined with limb-sparing surgery in elderly patients (>70 years) with primary extremity soft tissue sarcomas (STS).

**Methods** Retrospectively analyzed were 35 patients (m:f 18:17, median 78 years) who all presented in primary situation without nodal/distant metastases (Charlson score 0/1 in 18 patients;  $\geq 2$  in 17 patients). Median tumor size was 10 cm, mainly located in lower limb (83%). Stage at presentation (UICC7th) was 1b:3%, 2a:20%, 2b:20%, and 3:57%. Most lesions were high grade (97%), predominantly leiomyosarcoma (26%) and undifferentiated pleomorphic/malignant fibrous histiocytoma (23%). Limb-sparing surgery was preceded (median 50 Gy) or followed (median 66 Gy) by EBRT.

**Results** Median follow-up was 37 months (range 1–128 months). Margins were free in 26 patients (74%) and micro-

scopically positive in 9 (26%). Actuarial 3- and 5-year local control rates were 88 and 81% (4 local recurrences). Corresponding rates for distant control, disease-specific survival, and overall survival were 57/52%, 76/60%, and 72/41%. The 30-day mortality was 0%. Severe postoperative complications were scored in 8 patients (23%). Severe acute radiation-related toxicity was observed in 2 patients (6%). Patients with Charlson score  $\geq 2$  had a significantly increased risk for severe postoperative complications and acute radiation-related side effects. Severe late toxicities were found in 7 patients (20%), including fractures in 3 (8.6%). Final limb preservation rate was 97%.

**Conclusion** Combination of EBRT and limb-sparing surgery is feasible in elderly patients with acceptable toxicities and encouraging but slightly inferior outcome compared to younger patients. Comorbidity correlated with postoperative complications and acute toxicities. Late fracture risk seems slightly increased.

✉ Dr. med. univ. Claudia Andrä, M.D.  
Claudia.Andrae@med.uni-muenchen.de

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, University Hospital of Munich (LMU), Marchioninstr. 15, 81377 Munich, Germany

<sup>2</sup> Department of Orthopedics, University Hospital of Munich (LMU), Munich, Germany

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital of Munich (LMU), Munich, Germany

<sup>4</sup> Institute of Pathology, University Hospital of Munich (LMU), Munich, Germany

<sup>5</sup> Department of Surgery, University Hospital of Munich (LMU), Munich, Germany

<sup>6</sup> Department of Radiology, University Hospital of Munich (LMU), Munich, Germany

<sup>7</sup> CCU Molecular Radiation Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

**Keywords** Radiation therapy · Soft-tissue sarcoma · Extremity · Limb-sparing surgery · Elderly patients

#### Perkutane Radiotherapie kombiniert mit extremitätenerhaltender Operation bei älteren Patienten (>70 Jahre) mit primären Weichteilsarkomen der Extremitäten

Eine retrospektive Analyse

#### Zusammenfassung

**Zielsetzung** Erfahrungsbericht zur perkutanen Radiotherapie (EBRT) kombiniert mit extremitätenerhaltender Operation bei Patienten >70 Jahre mit Weichteilsarkom der Extremität.

**Methoden** Retrospektiv analysiert wurden 35 Patienten (m:w 18:17; median 78 Jahre), die alle in Primärsituation ohne nodale/distante Metastasen waren (Charlson-Score 0/1 bei 18 und  $\geq 2$  bei 17 Patienten). Im Median war der Tumor 10 cm groß und betraf meist die untere Extremität (83 %). Klinische Stadien (UICC7) waren 1b:3 %, 2a:20 %, 2b:20 %, 3:57 %. Läsionen waren meist höhergradig (97 %), bevorzugt Leiomyosarkome (26 %) oder undifferenziert-pleomorphes/malignes fibröses Histiocytom (23 %). EBRT erfolgte vor (mediane Dosis 50 Gy) oder nach (mediane Dosis 66 Gy) extremitätenerhaltender Operation.

**Ergebnisse** Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 Monate (Spanne 1–128 Monate). Freie Ränder hatten 26 (74 %) und mikroskopisch positive 9 Patienten (26 %). Es traten 4 Lokalrezidive auf. Aktuarische 3- und 5-Jahres-Lokalkontrollraten lagen bei 88 % und 81 %. Entsprechende Raten für distante Kontrolle, krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben waren 57/52 %, 76/60 % und 72/41 %. Die 30-Tage-Mortalität ergab 0 %. Höhergradige postoperative Komplikationen hatten 8 (23 %), höhergradige radiogene Akutnebenwirkungen 2 Patienten (6 %). Charlson-Score  $\geq 2$  war mit signifikant höherem Risiko für höhergradige postoperative Komplikationen und radiogene Akutnebenwirkungen assoziiert. Höhergradige Spätnebenwirkungen hatten 7 Patienten (20 %), inkl. 3 Frakturen (8,6 %). Finaler Extremitätenerhalt war bei 97 % möglich.

**Schlussfolgerung** EBRT kombiniert mit extremitätenerhaltender Resektion ist bei älteren Patienten mit akzeptablen Nebenwirkungen durchführbar, mit vielversprechenden, aber im Vergleich zu jüngeren Patienten etwas unterlegenen Ergebnissen. Komorbiditäten korrelieren mit postoperativen Komplikationen und Akutnebenwirkungen. Das Frakturrisiko scheint leicht erhöht.

**Schlüsselwörter** Radiotherapie · Weichteilsarkom · Extremität · Extremitätenerhaltende Resektion · Ältere Patienten

## Background

Radiation therapy (RT) with different techniques is well established in the treatment of soft tissue sarcoma (STS) [1–5] and has been proven effective in increasing local control (LC) rates in extremity STS by randomized studies [6, 7]. However, elderly patients are generally underrepresented or excluded from such trials [8, 9]. Hutchins et al. [9] analyzed cancer patients in different age groups and compared the relative proportions of their representation in the US society and their inclusion into randomized trials. They observed a significant underrepresentation of older (>70 years) patients in general and specifically for

sarcomas. However, elderly patients become of increasing interest since we are facing a progressive aging of the population in western countries. Challenges in their oncological treatment frequently involve nontumor-related difficulties, such as multiple comorbidities and limited physical tolerance [10, 11]. This often results in the misconception that elderly are poorly tolerant of radio- or chemotherapy in general [12]. Aside from treatment side effects, elderly patients are more likely to face additional socioeconomic problems in terms of adequate transportation, appropriate nutrition, rehabilitation activities like physical therapy or exercise and in-home support [9, 13]. This may result in considerable undertreatment regarding tumor-directed surgery and RT in elderly sarcoma patients as shown by several groups [14, 15] although both treatments have been reported to appear safe in general in most elderly cancer patients [16, 17]. Because of the low incidence of STS [18], only very limited data specifically addressing treatment and outcome of elderly patients is available [15, 19, 20]. Therefore, we retrospectively analyzed our elderly patients (aged >70 years) with extremity STS who have been treated with limb-sparing surgery and RT with regard to overall outcome, toxicity, and possible prognostic factors specifically applying to this patient cohort.

## Methods

We performed a retrospective analysis of elderly patients suffering from extremity STS treated at our institution between 2003 and 2015. The patients were identified through a search of the radiation oncology department's database. Only patients who received radiation and surgical treatment at our center were considered for analysis to ensure availability of adequate data regarding both treatments. Patients were eligible if they were older than 70 years, had a primary tumor situation, suffered from histologically confirmed STS (according to WHO definition), were free of distant spread, and treated by either pre- or postoperative RT and limb-sparing surgery. Patient with recurrent disease or amputation before RT were excluded.

A total of 35 patients met the inclusion criteria. Median age was 78 years (range 71–88 years) and 51% of the patients were male. Charlson comorbidity score (CS) was 0–1 in 18 patients and  $\geq 2$  in 17 patients. Tumors were predominantly located in the lower extremity (83 %). Median tumor size was 10 cm. All except one patient suffered from high grade lesions (G2/3 according to FNCLCC), with leiomyosarcoma (26 %), pleomorphic sarcomas (23 %) and myxofibrosarcomas (17 %) being the most common histologies. Clinical stage (UICC 7th) at presentation was as follows: 1b: 3 %, 2a: 20 %, 2b: 20 %, 3: 57 %. None of the

**Table 1** Patient and treatment characteristics

	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
<b>Gender</b>			<b>Age</b>		
Male	18	51	Median	78 years	
Female	17	49	Range	71–88 years	
<b>Location</b>			<b>Size</b>		
Upper limb	6	17	Median	10 cm	
Lower limb	29	83	Range	1–29 cm	
<b>Grading</b>			<b>cT stage</b>		
1	1	3	1a	4	11
2	13	37	1b	3	9
3	21	60	2b	28	80
<b>Histology</b>			<b>(y)pT stage</b>		
Leiomyosarcoma	9	26	0	1	3
MFH/undiff. Pleo.	8	23	1a	4	11
Myxofibrosarcoma	6	17	1b	3	9
Other	7	20	2b	27	77
<b>Surgery</b>			<b>CHT + rHT</b>		
R0	26	74	Yes	11	31
R1	9	26	No	24	69
<b>EBRT timing</b>			<b>EBRT dose</b>		
Preoperative	10	29	Median	65 Gy	
Postoperative	25	71	Range	50–66 Gy	
<b>RT technique</b>			<b>Charlson Index</b>		
3D-CRT	33	94	0–1	18	51
IMRT	2	6	2–3	14	40
Add. Brachy	4	11	>3	3	9

MFH malignant fibrous histiocytoma, undiff. pleo. undifferentiated pleomorphic sarcoma, cm centimeter, cT clinical T stage, (y)pT stage pathological T stage, CHT chemotherapy, rHT regional hyperthermia, EBRT external beam radiation therapy, RT radiation therapy, Gy Gray, 3D-CRT 3D-conformal radiation therapy, IMRT intensity-modulated radiation therapy, add. Brachy additional Brachytherapy

patients had nodal involvement or distant spread at initial diagnosis. For detailed patients' characteristics see Table 1.

All patients underwent surgery, 10 (29%) patients after and 25 (71%) prior to RT. Postoperative stage was as follows: T0: 2%, T1a: 11%, T1b: 9% and T2b: 77%. Free margins could be achieved in 26 (74%) and microscopically positive margins in 9 (26%) patients.

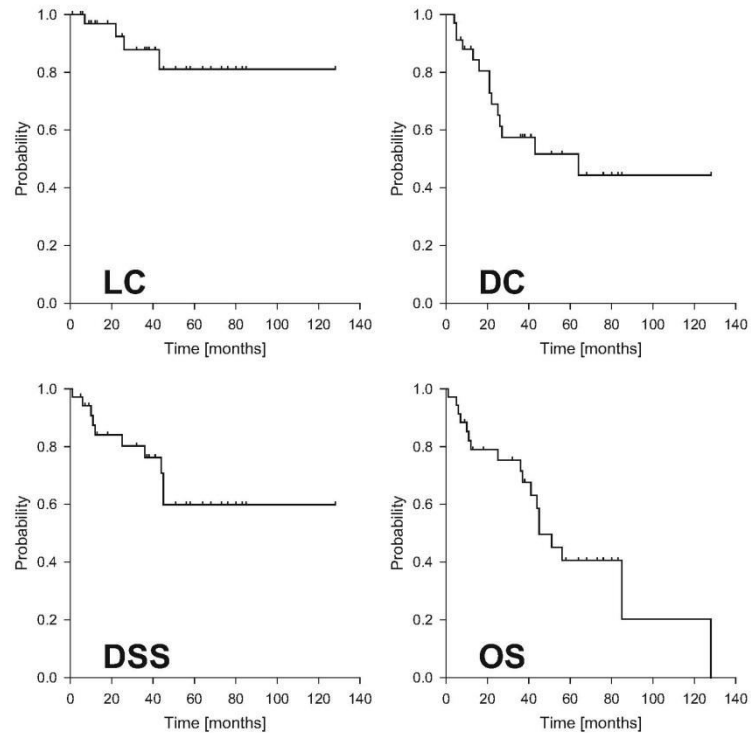
Use of pre- or postoperative radiation therapy varied over time reflecting the general shift in radiation oncology practice towards neoadjuvant treatment for sarcomas based on the published evidence. All patients were discussed in a specialized multidisciplinary sarcoma board prior to treatment initiation. Neoadjuvant radiation was mainly used in histologies with a reasonable probability of shrinkage (for example in myxoid liposarcoma), patients with tumors in close proximity to important structures (for example, major nerves) and patients in whom plastic

wound closure was planned in any case. Patients were treated in supine position, using a vacuum pillow and multiple field techniques (3D-conformal RT or IMRT). The initial planning target volume (PTV) usually included the surgical bed/gross tumor volume with a safety margin of 4–5 cm in craniocaudal and 2–3 cm in axial direction and was irradiated up to 50–52 Gy in conventional fractionation (1.8–2.0 Gy single dose). The percutaneous boost PTV usually included the surgical bed/gross tumor volume with a safety margin of 2–3 cm craniocaudally and 1–2 cm axially and received 10–16 Gy according to resection margin. A brachytherapy boost of 9–18 Gy was performed in 4 patients instead of a percutaneous boost. Six of 10 patients treated with neoadjuvant radiation did not receive a postoperative boost. Median cumulative applied dose was 64.8 Gy (range 50–66 Gy).

Use of pre- and/or postoperative chemotherapy and hyperthermia similarly varied over time reflecting the changes in evidence. In general, only patients with tumors >5 cm, deep location, and medically fit were considered for neo- or adjuvant chemotherapy with hyperthermia. The median age of the 11 patients receiving systemic treatment was 75 years (range 71–78 years). Five patients were treated with a combination of etoposide, adriamycin, ifosfamide, and hyperthermia similarly to an EORTC phase III protocol initiated by our group [21] but off protocol because inclusion was limited to patients under 70 years of age. Later, 6 patients were treated in a similar manner without etoposide. None of the patients received isolated limb-perfusion although this was not defined as exclusion criteria for analysis.

Regular follow-up consisting of clinical examination, MRI of the extremity and CT scans of the lungs took place at our institution. In case of local/distant recurrence, further tests were performed to confirm the diagnosis and to determine future treatment modalities. Local control (LC) was defined as lack of tumor regrowth in the extremities. Distant control (DC) was defined as absence of distant metastases. Disease-specific survival (DSS) was defined as absence from sarcoma-related death. Overall survival (OS) was defined as absence of death from any cause. To compensate for possible lead time biases depending on the initiation of radiation therapy pre- or postoperatively, all time to event data was calculated from the time of definitive surgery until event or last follow-up using the Kaplan–Meier method. Subgroups were analyzed using the log rank test. Correlations between dichotomous variables were analyzed by  $\chi^2$  or Fisher's exact test. A *p*-value of <0.05 was defined as statistically significant. Acute and late toxicities were evaluated according to CTCAE V4.0. Postoperative complications were scored according to Clavien–Dindo, comorbidities according to Charlson comorbidity index. All patients gave written informed consent before treatment. The study is in compliance with the Declaration of Helsinki in its cur-

**Fig. 1** Local control (LC), distant control (DC), disease-specific survival (DSS), and overall survival (OS) of the entire cohort



rent version and was approved by the Independent Ethics Committee at the University of Munich (Ref. 497–16).

## Results

Median follow-up for the entire cohort was 37 months (range 1–128 months). Median duration of RT was 45 days (range 34–65 days). Only one patient had a toxicity-related treatment break of more than 3 days. Surgery resulted in complete resection (R0) in 26 patients, while 9 patients suffered from microscopic residual disease (R1). Incomplete resections were less frequent in patients with preoperative RT (10%) compared to patients with up-front surgery (32%) but this difference was not statistically significant ( $p = 0.235$ ). Four patients (11%) failed locally after 7, 22, 26, and 43 months, resulting in estimated 3- and 5-year LC rates of 88 and 81% (Fig. 1). LC was significantly affected by tumor size ( $<$  vs  $\geq 10$  cm) in univariate analysis (3/5-year LC 100/100% vs 76/61%,  $p = 0.03$ ). Improved LC was also noted after complete resection (3/5-year LC 96/88%) compared to the presence of microscopic residual

disease (3/5-year LC 60/60%), but this difference did not reach statistical significance ( $p = 0.109$ ), see Table 2.

Distant recurrences (DR) appeared in 15 patients (43%) after a median of 21 months, which resulted in estimated 3- and 5-year DC rates of 57 and 52% (Fig. 1). DR presented mainly as pulmonary lesions (40%). In univariate analysis, DC was significantly affected by histology with myxofibrosarcomas doing best (3-year DC 100%) and MFH doing worst (3-year DC 30%). DC was further significantly associated with T stage (T1: 3-year DC 100% vs T2: 3-year DC 47%,  $p = 0.026$ ). Trends were also found for improved DC in patients with lower clinical stage and in patients with omission of chemotherapy, see Table 2. In all patients who experienced local recurrence (LR), DR happened either simultaneously or prior to the diagnosis of LR.

We observed 18 deaths in total in our cohort, transferring into estimated 3- and 5-year OS rates of 72 and 41% (Fig. 1). Only tumor size ( $<$  vs  $\geq 10$  cm) was significantly associated with OS in univariate analysis (3-year OS 93% vs 54%,  $p = 0.04$ ), although a trend was also present for clinical stage, see Table 5. Only 10 of 18 deaths were sarcoma-related, resulting in distinctly higher estimated 3- and

**Table 2** Prognostic factors for LC, DC, DSS, and OS according to univariate analysis

	LC		DC		DSS		OS	
	3-year (%)	<i>p</i>	3-year (%)	<i>p</i>	3-year (%)	<i>p</i>	3-year (%)	<i>p</i>
<b>Gender</b>								
Male	100	0.282	73	0.416	82	0.565	82	0.887
Female	75		40		70		61	
<b>Location</b>								
Upper limb	75	0.719	75	0.247	63	0.888	63	0.796
Lower limb	91		54		80		74	
<b>Histology</b>								
Liposarcoma	100	0.271	75	<b>0.027</b>	60	0.093	60	0.542
Leiomyosarcoma	88		44		100		60	
Myxofibrosarcoma	100		100		100		83	
MFH/UPS	86		30		50		50	
Other	80		60		60		51	
<b>Grading</b>								
G2	100	0.52	83	0.101	76	0.961	69	0.185
G3	80		39		74		71	
<b>Size</b>								
<10 cm	100	<b>0.03</b>	67	0.174	94	<b>0.033</b>	94	<b>0.04</b>
≥10 cm	76		49		61		54	
<b>cT stage</b>								
T1	100	0.253	100	<b>0.026</b>	100	0.069	100	0.735
T2	84		47		70		65	
<b>UICC (7th)</b>								
Stage 2a	100	0.492	100	0.072	100	<b>0.028</b>	100	0.091
Stage 2b	100		63		54		43	
Stage 3	80		39		74		70	
<b>Resection margin</b>								
R0	96	0.109	65	0.198	82	0.179	79	0.273
R1	60		38		60		52	
<b>RT timing</b>								
Preoperative	100	0.84	74	0.477	79	0.857	60	0.459
Postoperative	83		52		75		76	
<b>CHT</b>								
Yes	78	0.135	34	0.05	64	0.16	58	0.192
No	100		69		82		78	
<b>Charlson score</b>								
≤1	86	0.407	48	0.167	68	0.298	64	0.648
≥2	90		70		86		80	

LC local control, DC distant control, DSS disease-specific survival, OS overall survival, 3-yr 3-year rate, MFH malignant fibrous histiocytoma, UPS undifferentiated pleomorphic sarcoma, cm centimeter, met metastases, IOERT intraoperative electron radiation therapy, UICC Union international contre le cancer, CHT chemotherapy

5-year DSS rates of 76 and 60% (Fig. 1). In univariate analysis, DSS was significantly associated with tumor size (3-year DSS 94% vs 61%,  $p = 0.033$ ) and clinical stage. Trends were also present for histology and T stage (Table 2).

Surgery included major nerve resection ( $n = 9$ ), vessel resection (2), partial bone or periosteal resection (4), prosthetic implants (3), and skin/tissue grafts (5). Postoperative complications excluding nerve damage and motion impairment

due to nerve/muscle resection were scored in 17 patients (49%). Maximum grade of postoperative complication was grade 1 in 5, grade 2 in 4, grade 3a in 3, and grade 3b in 5 patients (Table 3). No grade 4/5 complications occurred. In all, 12 patients suffered from wound healing disturbances of whom 5 required re-operation (grade 3b). Severe wound healing disturbances (grade 3a/b) were more frequent in patients with preoperative compared to postoperative radiation

**Table 3** Surgical complications<sup>a</sup>

	All grades		Grade 3a/b	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Wound healing disturbance	12	34	8	23
Seroma/hematoma	4	11	1	3
Other	4	11	0	0

<sup>a</sup>Excluding nerve damage/motion impairment due to nerve/muscle resection, graded according to Clavien Dindo Classification, multiple complications in same patient possible

**Table 4** Association of Charlson score with therapy-related morbidity

Postop. complication	Grade 3a/b	Grade 0–2	
CS 0–1	1	17	<i>p</i> = 0.018
CS ≥ 2	7	10	
Acute toxicity	Grade 2/3	Grade 0–1	
CS 0–1	2	16	<i>p</i> = 0.012
CS ≥ 2	9	8	

CS Charlson score, *postop.* postoperative, postoperative complications scored according to Clavien-Dindo, acute toxicity scored according to CTCAE 4.0, *p* according to Fisher's exact test

**Table 5** Acute radiation-related toxicities

	All grades		Grade 3	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Skin	28	80	2	6
Edema	10	29	0	0
Proctitis	1	3	0	0

Multiple toxicities in same patient possible

**Table 6** Late toxicities<sup>a</sup>

	All grades		Grade 3	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Skin	10	29	2	6
Edema	13	37	0	0
Contracture/fibrosis	6	17	0	0
Seroma/hematoma	4	11	2	6
Joint stiffness	4	11	0	0
Fracture/implant loosening	4	11	4	11
Neuropathy (sensory)	1	3	0	0

<sup>a</sup>At least partly attributable to radiation therapy, multiple toxicities in same patient possible

therapy (40% vs 19%). Furthermore, severe wound healing disturbances occurred in 3/4 patients who received postoperative brachytherapy after neoadjuvant RT compared to 1/6 without. Both differences were not statistically significant. In contrast, the onset of severe postoperative complications

(grade 3a/b) was significantly associated with higher CS (0–1 vs ≥ 2, *p* = 0.018, Table 4).

Acute radiation-related toxicities were documented in 30 patients, mainly dermatitis and local edema (Table 5). Maximum acute toxicity was scored grade 1 in 19 (54%), grade 2 in 10 (29%), and grade 3 in 1 patient (3%). No grade 4/5 acute toxicities occurred. Moderate to severe acute radiation-related side effects (grade 2/3) were significantly associated with higher CS (0–1 vs ≥ 2, *p* = 0.012, Table 4).

Maximum late toxicities at least partly attributable to radiation therapy were scored grade 1 in 8 (23%), grade 2 in 6 (17%), and grade 3 in 7 patients (20%), and included fractures in 3 patients (Table 6). Only 1 patient showed non-surgery-related (sensory) neuropathy. Secondary amputation was needed in 1 patient due to recurrence (limb preservation rate 97%). Preserved limb function without impairment in activities of daily living was achieved in 60% of the patients. This rate increased to 81%, if only patients without major nerve resections were considered. No significant associations with timing of RT or CS were observed.

## Discussion

We analyzed a cohort of elderly patients (aged >70 years) suffering from primary extremity STS treated at least with limb-sparing surgery and RT. Treatment was generally feasible and well tolerated with high treatment compliance and acceptable toxicities. We observed encouraging estimated 3- and 5-year LC rates of 88 and 81%, although these figures seem slightly inferior to the published results in younger cohorts reporting 5-year LC rates of 85–97% [22–28]. Other groups specifically addressing cohorts of elderly patients similarly described inferior results [14, 20]. Biau et al. [14] analyzed 2385 patients treated mainly by surgery and adjuvant RT with regard to different age groups and found increased LR rates of 13 and 18% in patients aged 65–74 or >75 years, respectively. Several reasons for the increased risk of LR in elderly patients have been proposed, including a relative underuse of tumor-directed surgery and RT in elderly patients [14, 15], but all our patients received limb-sparing surgery and RT with still inferior results. Some groups found increased rates of microscopic incomplete resections (>20–35%) in elderly patients [14, 19] indicating less aggressive surgery. Similarly, we observed a 26% rate of R1 resections compared to roughly 10–20% in most reports focusing on younger patients [6, 27], although it cannot be ruled out that this finding is caused simply by selection bias as some patients with wide excisions might have chosen to omit radiation therapy. Timing of radiation therapy did not influence local control significantly in our cohort which is in line with re-

sults from a randomized trial conducted mainly in younger patients [28]. Aside from treatment related factors, Biau et al. [14] reported a relative increase of disease-related unfavorable prognostic factors like high grading or large tumor size in elderly patients probably contributing to lower control rates. Similarly, 97% of our patients suffered from high grade lesions with a considerable median size of 10 cm. However, even after adjustment for those factors, Biau et al. [14] still found a significant effect of age with regard to decreased LC indicating that age per se has a negative impact.

The same was true for different oncological endpoints like DC, DSS, or OS. We observed 5-year DC, DSS, and OS rates of 52, 60, and 41%. These rates seem inferior compared to large cohorts including younger individuals reporting 5-year DC rates of 69–80% [24, 29, 30], 5-year DSS rates of 73–86% [24, 29, 30], and 5-year OS rates of roughly 70% [25]. In most studies, age was significantly associated with inferior outcome according to multivariate analyses at least regarding DSS and OS [25, 29, 30]. Many series specifically addressing elderly cohorts similarly report inferior outcomes [19, 20, 31]. Biau et al. [14] reported significantly rising rates of distant metastases in older age groups, Lahat et al. [19] described a 5-year DSS of only 63% in 325 patients aged >65 and Buchner et al. [31] reported a significantly reduced 5-year OS in patients aged >70 compared to younger ones. Similar to the findings regarding local control, the relative increase of high-grade lesions and tumor size found in elderly patients probably accounts at least in part for their higher risk of developing metastatic disease and consequently inferior DSS and OS. Omission of systemic therapy and hyperthermia due to anticipated lower treatment tolerability may have influenced inferior overall outcome too; however, we were not able to detect a significant difference in favor of systemic treatment regarding any oncological endpoint according to our subgroup analyses. OS was also reduced in our cohort compared to large series including younger patients [25]. As nearly half of the observed deaths were nonsarcoma related, OS might have been considerably influenced by comorbidities. However, we did not find a significant difference in OS according to CS, although this result has to be considered carefully because of the small patients numbers.

Regarding treatment tolerance, we found a significant increased rate of severe postsurgical complications and acute radiation related toxicities in patients with higher CS. This might be of particular interest because toxicity consisted mainly of wound- or skin-associated side effects, while comorbidity consisted mainly of diabetes or cardiovascular diseases, which are known factors associated with impairment of wound healing [28]. However, the overall complication and toxicity rates seemed similar to results from cohorts including younger patients [22, 28, 32] and most

reports specifically addressing elderly cohorts [19, 20] did not describe an increase in complications with age [19]. As supposed based on the NCIC trial [28], we observed a (nonsignificantly) increased rate of wound complications in preoperatively vs postoperatively irradiated patients (40 vs 19%). However, most of the wound complications in the preoperatively treated group were found in patients who received a postoperative brachytherapy boost. Regarding long-term outcome, we found an excellent limb-preservation rate (97%) and acceptable rates of late toxicities, which do not seem to be inferior to results from cohorts including younger patients [33]. However, we observed a considerably high rate of fractures ( $n = 3$ , 8.6%). Although within the findings from other groups reporting fracture rates of 1–9% [22, 27, 32, 34], this result seems of particular interest given the known complications caused by immobilization in elderly patients regarding functional outcome. Gortzak et al. [32] specifically analyzed patients treated with limb-sparing surgery and RT with regard to fracture probability and identified age, female gender and tumor size as the most important factors in their multivariate analysis. This corresponds to our findings as median tumor size in those patients was 12 cm and two of them were females. Holt et al. [35] further described an association between radiation dose and fracture risk and, therefore, advocated the preferred use of preoperative RT usually requiring lower doses. Moreover, the use of modern radiation techniques like IMRT has been shown to result in less dose to adjacent bones and reduces fracture rates [22, 36]. We could not confirm such associations because of the low patient numbers. Nevertheless, it is important to recognize an increased fracture rate as a possible concern and take every effort to reduce dose to the adjacent bones during treatment planning which seems more easily achievable with the use of (preoperative) IMRT.

Of course, our analysis faces several limitations, namely its retrospective nature, the limited patient number and the rather short follow-up. Therefore, all conclusions must be drawn cautiously. However, our analysis showed that combination of limb-sparing surgery and perioperative RT is feasible in elderly patients with high treatment compliance and acceptable toxicities. The oncological outcome seems encouraging although slightly inferior compared to younger patients, probably caused by a multifactorial genesis including tumor-related factors (higher percentage of high grade lesions, larger tumor sizes), treatment-related factors (higher percentage of R1 resections), and age per se. Comorbidity was not associated with oncological outcome but correlated with increased risk for postoperative complications and acute radiation side effects. Elderly patients seem to be at higher risk for fractures indicating a possible benefit from the use of modern radiation techniques like IMRT.



### Compliance with ethical guidelines

**Conflict of interest** C. Andrä, A. Klein, H.R. Dürr, J. Rauch, L.H. Lindner, T. Knoesel, M. Angele, A. Baur-Melnyk, C. Belka and F. Roeder declare that they have no competing interests.

**Ethical standards** This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

### References

- Zhao RP, Yu XL, Zhang Z et al (2016) The efficacy of postoperative radiotherapy in localized primary soft tissue sarcoma treated with conservative surgery. *Radiat Oncol* 11:25
- Andrä C, Rauch J, Li M et al (2015) Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. *Radiat Oncol* 10:140
- Jensen AD, Uhl M, Chaudhri N et al (2015) Carbon ion irradiation in the treatment of grossly incomplete or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors: acute toxicity and preliminary outcome. *Radiat Oncol* 10:109
- Calvo FA, Sole CV, Polo A et al (2014) 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* 190:891–898
- Hata M, Wada H, Ogino I et al (2014) Radiation therapy for angiosarcoma of the scalp. *Strahlenther Onkol* 190:899–904
- Yang JC, Chang E, Baker R et al (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16:197–203
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH et al (1996) Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 14:859–868
- Hoven-Gondrie ML, Bastiaannet E, Ho VK et al (2016) Worse survival in elderly patients with extremity soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 23:2577–2585
- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341:2061–2067
- Semrau S, Zettl H, Hildebrandt G et al (2014) Older patients with inoperable non-small cell lung cancer: long-term survival after concurrent chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:1125–1132
- Brown ML, Glanzmann C, Huber G et al (2016) IMRT/VMAT for malignancies in the head-and-neck region: outcome in patients aged 80. *Strahlenther Onkol* 192:526–536
- Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S et al (1990) Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 335:1020–1022
- Balducci L (2000) Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 36:1741–1754
- Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE et al (2011) Adverse effect of older age on the recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol* 29:4029–4035
- Al-Refaie WB, Habermann EB, Dudeja V et al (2010) Extremity soft tissue sarcoma care in the elderly: insights into the generalizability of NCI Cancer Trials. *Ann Surg Oncol* 17:1732–1738
- Kemeny M (2000) Cancer surgery in the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 14:169–192
- Zachariah B, Balducci L (2000) Radiation therapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 14:13–168
- Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R et al (1999) Epidemiological aspects of soft tissue sarcomas (STS) – consequences for the design of clinical STS trials. *Eur J Cancer* 35:1705–1710
- Lahat G, Dhuka R, Lahat S et al (2009) Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol* 16:2579–2586
- Boden R, Clark M, Neuhaus SJ et al (2006) Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *Eur J Surg Oncol* 32:1154–1158
- Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al (2010) Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 11:561–570
- Folkert MR, Singer S, Brennan MF et al (2014) Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 32:3236–3241
- Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH et al (2008) Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 26:3440–3444
- Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al (2005) 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* 23:96–104
- Eilber FC, Rosen G, Nelson SD et al (2003) High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 237:218–226
- Roeder F, Lehner B, Saleh-Ebrahimi L et al (2016) Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy and limb sparing surgery in extremity soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis of 183 cases. *Radiother Oncol* 119:22–29
- Roeder F, Lehner B, Schmitt T et al (2014) Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial. *BMC Cancer* 14:350
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359:2235–2241
- Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF (2003) Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 21:2719–2725
- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW et al (2003) Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 97:2530–2543
- Buchner M, Bernd L, Zahlten-Hinguranage A et al (2004) Primary malignant tumours of bone and soft tissue in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 30:877–883
- Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A et al (2010) Prediction of pathologic fracture risk of the femur after combined modality treatment of soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer* 116:1553–1559
- Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R et al (2005) Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 75:48–53
- Cannon CP, Ballo MT, Zagars GK et al (2006) Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft-tissue sarcomas. *Cancer* 107:2455–2461
- Holt GE, Griffin AM, Pintilie M (2007) Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am* 87:315–319
- Hong L, Alektiar KM, Hunt M et al (2004) Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:752–759

## 6 Literaturverzeichnis

1. Jane MJ, Hughes PJ. Disease Incidence and Results of Extremity Lesion Treatment: Mersey Region Soft Tissue Sarcomas (1975–1985). *Sarcoma*. 1998;2(2):89-96.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y. *Cancer Statistics*, 2008. 2008;58(2):71-96.
3. Clark M a, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2005;353(7):701-11.
4. Cormier, JN., Pollock R. Soft Tissue Sarcomas. *CA Cancer J Clin*. 2004;2(54):293-295.
5. Thomas DM, Ballinger ML. Etiologic, environmental and inherited risk factors in sarcomas. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111(5):490-495.
6. D'Agostino, A., Soule E., Miller R. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer*. 16:1015-27.
7. Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, Frank CM. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1868-1876.
8. Hardell, L SA. Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer*. 1979;39(6):711-7.
9. Canter RJ, Beal S, Borys D, et al. Interaction of Histologic Subtype and Histologic Grade in Predicting Survival for Soft-Tissue Sarcomas. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(2):191-198.e2.
10. Rimondi E, Benassi MS, Bazzocchi A, et al. Translational research in diagnosis and management of soft tissue tumours. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):13.
11. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Annals of surgery*. 1993;217(1):72-7.
12. Wunder JS, Nielsen TO, Maki RG, O'Sullivan B, Alman B a. Opportunities for improving the therapeutic ratio for patients with sarcoma. *The lancet oncology*. 2007;8(6):513-24.
13. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1987;5(4):601-12.
14. Lehnhardt M, Hirche C, Daigeler A, et al. Weichgewebssarkome der oberen Extremität: Analyse prognoserelevanter Faktoren bei 160 Patienten. *Chirurg*. 2012;83(2):143-152.
15. Gronchi A, Vullo S, Colombo C, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Annals of surgery*. 2010;251(3):506-11.
16. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, et al. The Role of Multimodality Therapy in Soft-tissue Sarcoma. *Ann Surg*. 1991;214(3):328-336.
17. RD. Lindberg RG., Martin, MM. Romsdahl HB. Conservative Surgery and Postoperative Radiotherapy in 300 Adults with Soft-Tissue Sarcomas. *Cancer*. 1981;47(10):2391-7.
18. Frustaci BS, Gherlinzoni F, Paoli AD, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles : Results of the Italian. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1238-1247.
19. Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant Epirubicin With or Without Ifosfamide for Adult Soft-Tissue Sarcoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 2002;25(5):468-473.

20. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VHC, Coevorden FV. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for " high-risk " adult soft-tissue sarcoma. *European Journal of Cancer*. 2001;37(9):1096-1103.
21. Bramwell BV, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1137-49.
22. Woll PJ, Reichardt P, Cesne AL, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin , ifosfamide , and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma ( EORTC 62931 ): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. 2003;13(10):1045-1054. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70346-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70346-7).
23. RD. Issels, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Dürr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY PH. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet, The*. 2010;11(6):561-570.
24. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(3):859-68.
25. Yang BJC, 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. 1998;16(1):197-203.
26. Jepsen NL, Trovik CS, Bauer HCF, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(4):1196-203.
27. Sullivan BO, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs : a randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9325):2235-41.
28. Alektiar K. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2000;48(4):1051-1058.
29. AM, Davis, Sennik S, Griffin AM, Wunder JS, O'Sullivan B, Catton CN BR. Predictors of Functional Outcomes Following Limb Salvage Surgery for Lower-Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2000;73(April):206-211.
30. Haas RLM, Miah AB, Lepechoux C, et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma ; past , present and future perspectives on dose fractionation regimens and combined modality strategies. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;119(1):14-21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.002>.
31. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(3):852-9.
32. Hong L, Alektiar KM, Hunt M, Venkatraman E, Leibel S. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(3):752-759.
33. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy on Local Control in Primary Soft-Tissue Sarcoma of the Extremity. *J Clin Oncol*. 2008;26(20).
34. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic Factors for Patients with Localized Soft- Tissue Sarcoma Treated with Conservation Surgery An Analysis of 1225 Patients. *Cancer*. 2003;97(10):2530-43.
35. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma : Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2719-2725.
36. Willeumier J, Fiocco M, Nout R, Dijkstra S. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities : surgical margins influence only local recurrence not overall survival. *International Orthopaedics*. 2015;39(5):935-941.
37. Koshy, SE. Rich MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;77(1):203-9.

38. Ng E-hen, Pollock RE. Prognostic Implications of Patterns of Failure for Gastrointestinal Leiomyosarcomas. *Cancer*. 1992;96(6):1334-1341.
39. Pisters PWT, Pollock RE. Staging and Prognostic Factors in Soft Tissue Sarcoma. *Semin Radiat Oncol*. 1999;9(4):307-314.
40. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(5):1679-89.
41. Ramanathan RC, Hern RA, Fisher C, Thomas JM. Modified Staging System for Extremity Soft Tissue Sarcomas. *Annals of Surgery*. 1999;6(1):57-69.
42. Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical Phase I / II trial to Investigate Preoperative Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy ( IMRT ) and Intraoperative Radiation Therapy ( IORT ) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma : interim analysis. *BMC cancer*. 2014;14(617).
43. Kraus DH, Dubner S, Harrison LB, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994;74(2):697-702.
44. Bentz BG, Singh B, Woodruff J, et al. Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(6):619-28.
45. Eeles R a, Fisher C, A'Hern RP, et al. Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. *British journal of cancer*. 1993;68(1):201-7.
46. Mattavelli D, Miceli R, Radaelli S, et al. Head and neck soft tissue sarcomas : prognostic factors and outcome in a series of patients treated at a single institution. *Annals of Oncology*. 2013;(April):2181-2189.
47. Willers H, Hug EB, Spiro IRAJ, et al. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):585-93.
48. Boden R a, Clark M a, Neuhaus SJ, et al. Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(10):1154-8.
49. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:506182.
50. Hoven-Gondrie ML, Bastiaannet E, Ho VKY, et al. Worse Survival in Elderly Patients with Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(8):2577-85.
51. Hutchins, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr AK LF,. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2061-2067.
52. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, et al. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(3):228-36.
53. Balducci L. Geriatric oncology: Challenges for the new century. *European Journal of Cancer*. 2000;36(14):1741-1754.
54. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F AM. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet*. 1989;335:1020-1022.
55. A. Gronchi, PG. Casali, L. Mariani, R. Miceli , M. Fiore, S. Lo Vullo, R. Bertulli, P. Collini, L. Lozza, P. Olmi JR. Status of Surgical Margins and Prognosis in Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities : A Series of Patients Treated at a Single Institution. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(1):96-104.
56. Eckardt J, Eilber FR. High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcomas: Factors Predictive of Local Recurrence and its Effect on Morbidityand Mortality. *Annals of Surgery*. 2003;237(2):218 -226.

57. Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE, et al. Adverse Effect of Older Age on the Recurrence of Soft Tissue Sarcoma of the Extremities and Trunk. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(30):4029-4035.
58. Ekmektzoglou KA, Zografos GC. A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing. *Journal of Gastroenterology*. 2006;12(17):2721-2729.
59. Davis AM, Sullivan BO, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;75(1):48-53.
60. Folkert MR, Singer S, Brennan MF, et al. Comparison of Local Recurrence With Conventional and Intensity-Modulated Radiation Therapy for Primary Soft-Tissue Sarcomas of the Extremity. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(29):3236-41.
61. Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A, Wang Y. Prediction of Pathologic Fracture Risk of the Femur After Combined Modality Treatment of Soft Tissue Sarcoma of the Thigh. *Cancer*. 2010;116(6):1553-1559.

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Claus Belka, der mich bei der Erarbeitung des Themas betreut und stets motiviert hat.

Außerdem gilt mein Dank Herrn PD Dr. Falk Röder, der mich in wissenschaftlicher und methodischer Hinsicht, sowie durch zielführende Diskussionen äußerst unterstützt hat.

Besonders möchte ich an dieser Stelle Herrn Dušan Chlup danken, der stets ein offenes Ohr für meine Gedanken gehabt und mich gestärkt hat.