

Wczesne i późne powikłania pooperacyjnej radioterapii chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn po skojarzonym leczeniu oszczędzającym narząd. Nowe spojrzenie

Bogdan Gliński¹, Paweł Dymek¹, Jerzy Jakubowicz²,
Tomasz Walasek², Magdalena Pęczak², Marta Rogowska²

Przegląd danych literaturowych wskazuje, że poważne powikłania związane z pooperacyjną radioterapią ujawniają się u co drugiego chorego na mięsaki tkanek miękkich kończyn (MTMK), leczonego w sposób oszczędzający narząd. Syntetyczna ocena skali ubytków funkcjonalnych, będących efektem tego obowiązującego obecnie postępowania z chorymi na MTKM, jest bardzo trudna, wobec mnogości stosowanych kryteriów i sposobów oceny efektów ubocznych. Konkluzywne, jednoznaczne wnioski dotyczące skali omawianego zagadnienia mogą wypływać jedynie z wyników wielośrodkowych prospektywnych badań klinicznych, opartych na ogólnie przyjętych wystandaryzowanych systemach oceny powikłań, zarówno wczesnych, jak i późnych.

Acute and long-term adverse effects of postoperative irradiation on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity of soft tissue sarcoma

The aim of this study is to focus on the aspect of functional outcome for early and late normal tissues damage for patients undergoing postoperative radiotherapy after limb preservation surgery for extremity soft tissues sarcoma (ESTS). The review of the literature suggests that approximately 50% of patients with ESTS have significant impairments, but synthesis of the results is difficult because of the heterogeneity of outcomes used to evaluate function. Future studies require the use of standardized definitions, and reliable and valid functional outcome measures.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich kończyn, radioterapia, powikłania

Key words: soft tissues sarcoma of the limbs, radiation therapy, adverse effects

Wstęp

Postępowaniem z wyboru u chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn (MTMK) jest leczenie skojarzone, łączące zabieg chirurgiczny oszczędzający kończynę (*limb-sparing surgery* – LSS) z pooperacyjną radioterapią [1-6]. Rola napromieniania pooperacyjnego w zmniejszeniu częstości występowania wznów miejscowych u chorych na MTKM po LSS nie budzi wątpliwości, natomiast jego wpływ na przeżycia odległe jest przedmiotem sprzecznych danych literaturowych [1, 5, 7-18]. Tak więc, głównym celem przyjętego postępowania jest uzyskanie wysokiej wyleczalności miejscowej, przy jednoczesnym dobrym efekcie funkcjonalnym i kosmetycznym, dotyczącym leczonej kończyny. Dla jego osiągnięcia konieczna jest znajomość oceny wydolności tej metody leczenia,

oraz związanych z nią potencjalnych wczesnych i późnych powikłań, jak również sposobów zapobiegania im. Szczegółowe zasady i sposób prowadzenia pooperacyjnej radioterapii (obszar wymagający napromieniania, stosowane techniki, dawki całkowite i sposób ich frakcjonowania) chorych na MTKM przedstawiono w 54 numerze *NOWOTWORÓW* z 2004 roku [1].

Wczesne powikłania radioterapii pooperacyjnej

Szacuje się, że u 5 do 20% chorych na MTKM poddanych napromienianiu pooperacyjnemu występują powikłania polegające na opóźnieniu procesu gojenia i/lub rozjeściu się brzegów rany operacyjnej [10-14]. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia tego typu powikłań są: umiejscowienie guza w obrębie kończyny dolnej, podeszły (powyżej 65 lat) wiek chorych, wysokie zaawansowanie miejscowe procesu nowotworowego oraz stosowanie brachyterapii (BRT) o wysokiej aktywności źródeł w celu miejscowego podwyższenia dawki na teren łoża po guzie [1, 2, 4, 19].

¹ Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

² Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

Wczesne powikłania radioterapii przedoperacyjnej

Porównanie toksyczności radioterapii przed- i pooperacyjnej było przedmiotem m.in. dwóch prospektywnych badań klinicznych. W pierwszym, przeprowadzonym w Princess Margaret Hospital w Toronto, po randomizacji, 88 chorych napromieniano przed zabiegiem operacyjnym, u 94 stosowano radioterapię pooperacyjną. Efekty uboczne oceniano w okresie do 120 dni od daty zabiegu chirurgicznego. Upośledzone gojenie się rany operacyjnej odnotowano odpowiednio u 31 (35%) i 16 (17%) leczonych. Różnica ta była statystycznie znamienna ($p=0,01$) [11]. Odmienne wnioski wynikają z badania Davisa i wsp. (w sumie 190 chorych randomizowanych), którzy nie wykazali istotnych różnic w odsetkach wczesnych powikłań, występujących w porównywanych grupach bez względu na sposób leczenia [12].

Późne powikłania radioterapii pooperacyjnej

Powikłania późne występują co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia i dotyczą od kilku do kilkudziesięciu procent chorych poddanych LSS skojarzonemu z napromienianiem [18-26]. Zjawisko to ilustruje Tabela I.

Tab. I. Częstość występowania późnych powikłań u chorych na MTMK leczonych w sposób skojarzony

Autor	Liczba chorych	Odsetek powikłań (%)
Lindberg i wsp. 1981	300	7
Ormsby i wsp. 1989	50	14
Pao i wsp. 1990	50	17
Robinson i wsp. 1991	54	35
Herbert i wsp. 1993	74	10
Keus i wsp. 1994	156	16
Mundt i wsp. 1995	64	15
Helmstedter i wsp. 2001	285	10
DeLaney i wsp. 2003	48	29

Modelowym doniesieniem w tym zakresie jest analiza przedstawiona przez Stinsona i wsp. [10], dotycząca rodzaju i częstości występowania powikłań u 145 chorych na MTMK, leczonych w latach 1975-1986 w Narodowym Instytucie Raka w Bethesdzie (Tab. II.).

Szereg różnych czynników związanych z chorym, nowotworem, oraz sposobem leczenia i to zarówno chirurgią, jak i radioterapią, ma wpływ na częstość występowania późnych powikłań. Należą do nich: wiek chorego, jego stan odżywienia i sprawności, choroby towarzyszące, umiejscowienie i wielkość ogniska pierwotnego, zakres zabiegu operacyjnego, objętość tkanek napromienianych, wysokość dawki całkowitej i dawek frakcyjnych [5, 10, 18-21, 26-32].

Spośród elementów terapeutycznych, Mundt i wsp. zwracają uwagę na wyraźną korelację pomiędzy wysoko-

Tab. II. Późne powikłania skojarzonego leczenia oszczędzającego MTMK wg Stinsona i wsp. [10]

Rodzaj powikłania	Częstość występowania (%)
Złamania kości	6
Przykurcze mięśniowe	20
Oslabienie siły mięśniowej	20
Zwłóknienie tkanek miękkich	57
Obrzęk	19
Ograniczenie ruchomości w stawach	9
Zaburzenia neurologiczne różnego typu	37
Przewlekłe stany zapalne	9
Ból wymagający stosowania opioidów	7
Powikłania wymagające amputacji kończyny	2

cią dawki całkowitej a ujawnionymi powikłaniami. Dla badanych przedziałów: 60-62,9 Gy, 63-65,9 Gy, 66 Gy i wyżej, odpowiednie odsetki powikłań wyniosły 0%, 23% i 30%. Autorzy jednoznacznie określają dawkę całkowitą 63 Gy, podaną w warunkach klasycznej frakcjonacji jako górny pułap, którego nie należy przekraczać [21].

Brennan i wsp. wykazali pięciokrotny wzrost częstości występowania złamań patologicznych dla dawki całkowitej 60-66 Gy, (10%) w porównaniu do 2% dla dawek nieprzekraczających 50 Gy [5]. Według innych autorów ryzyko tego typu powikłań, wynoszące około 1-6%, związane jest głównie z elementem leczenia chirurgicznego, polegającym na naruszeniu korowej warstwy kości [5, 10, 18, 26, 29, 33, 34].

Analiza danych literaturowych dotyczących innych czynników terapeutycznych dowodzi, że zwiększone ryzyko powikłań stwierdza się, gdy: guz pierwotny zlokalizowany jest na kończynie dolnej, zabieg chirurgiczny wiąże się z usunięciem pęczków naczyniowo-nerwowych, gojenie rany operacyjnej jest powikłane, w obszarze napromienianym znajduje się więcej niż połowa stawu, ponad połowa obwodu kości, wreszcie, gdy długość pola napromienianego przekracza 35 cm [1, 10, 32-35].

Podkreślić należy, że prawidłowa kwalifikacja oraz przestrzeganie obowiązujących zasad leczenia chirurgicznego i napromienianiem pozwalają uzyskać dobry efekt funkcjonalny u 85-90% chorych na MTMK, poddanych postępowaniu skojarzonemu: LSS + radioterapia [2-6, 22, 28].

Systemy oceny funkcjonalnego efektu leczenia chorych na MTMK

Chronologicznie, pierwszą próbę, zmierzającą do wystandaryzowania sposobów oceny funkcjonalnego efektu LSS guzów kończyn, podjęto podczas ISOLS (*International Symposium on Limb Salvage*) w 1981 roku. Polegała ona na obiektywnej i subiektywnej ocenie (0-5 punktów) następujących parametrów: występowania bólu i stopnia jego nasilenia, zakresu ruchomości kończyn w stawach, oraz stopnia akceptacji przez chorego ostatecznego efektu leczenia. Ponadto, w stosunku do kończyny górnej oce-

niano sprawność manualną, natomiast w odniesieniu do kończyny dolnej zdolność poruszania się (ewentualnie konieczność korzystania ze sprzętu ortopedycznego lub pomocy osób drugich). System ten sprawdzono w oparciu o materiał 220 chorych, ankietowanych i ocenianych w latach 1981-1989 przez Ennekinga i wsp. Został on zarekomendowany przez MSTS (*Musculoskeletal Tumor Society*) [36]. Ten sposób wartościowania jest bardzo przydatny dla oceny efektu funkcjonalnego chorych poddanych jedynie leczeniu operacyjnemu, natomiast nie uwzględnia zmian związanych z późnym odczynem popromiennym [34].

Grupa z Mount Sinai Hospital oceniła funkcjonalny efekt skojarzonego leczenia oszczędzającego, z udziałem radioterapii przed- lub pooperacyjnej, w badaniu III fazy w materiale 190 chorych na MTMK. Stosowano trzy skale: MSTSRs (*Musculoskeletal Tumor Society Rating Scale*), TESS (*the Toronto Extremity Salvage Score*) oraz SF (*the Short Form*). Oceny dokonano po 6 tygodniach, oraz 3, 6, 9, 12 i 24 miesiącach, licząc od daty zabiegu chirurgicznego. Autorzy wykazali, że bez względu na sposób dokonania oceny, w pierwszym badaniu kontrolnym (6 tygodni po LSS) lepszy efekt funkcjonalny stwierdzono u napromieniowanych pooperacyjnie. Odpowiednie wartości punktowe dla poszczególnych skal wyniosły: dla MSTSRs – 26 vs 21 ($p < 0,01$), dla TESS – 70 vs 61 ($p = 0,01$), dla SF – 68 vs 58 ($p = 0,03$). Różnice te zanikały dla dalszych interwałów czasowych [12].

Skala SOMA-LENT (*Subjective-Objective-Management-Analytic-Late-Effects of Normal Tissues*) zaproponowana w 1995 roku jest stosowana głównie przez radioterapeutów i służy ocenie efektów tkankowych, związanych z oddziaływaniem promieniowania jonizującego. Uwzględnia kryteria subiektywne (*subjectifs – S*), obiektywne (*objectifs – O*) i terapeutyczne (*management – M*). W zależności od nasilenia szkód popromiennych wyróżnia ona powikłania lekkie I stopnia (nie wymagające leczenia) i II stopnia (wymagające leczenia zachowawczego) oraz powikłania ciężkie, wyraźnie obniżające komfort życia pacjenta i wymagające bardziej agresywnego postępowania terapeutycznego (III stopień), oraz uszkodzenia nieodwracalne, związane z koniecznością wdrożenia jeszcze bardziej agresywnych form terapii, w tym chirurgicznego leczenia naprawczego (IV stopień) [37]. W przypadku MTMK skala SOMA-LENT odnosi się do trzech grup uszkodzeń; skóry i tkanki podskórnej, mięśni i tkanek miękkich oraz nerwów obwodowych.

W bardzo interesującym badaniu, przeprowadzonym w Instytucie Bergonie w Bordeaux, prospektywnie porównano przydatność skali Ennekinga i skali SOMA-LENT w materiale 32 kolejnych chorych na MTMK, po LSS, u których stosowano napromienianie lub jednocześnie stosowano chemioradioterapię. W opinii autorów, obie skale są komplementarne, przy czym metoda Ennekinga daje obraz bardziej ogólny i jest mniej czasochłonna (mediana czasu przeprowadzenia oceny – 5 minut, w porównaniu do 13 minut dla SOMA-LENT) [3].

Milbeo i wsp. z tego samego ośrodka wykorzystali skalę SOMA-LENT dla oceny toksyczności późnej u 77

chorych pooperacyjnie napromieniowanych po LSS. Dawka całkowita wynosiła 50 Gy podanych w 25-28 frakcjach w warunkach teleradioterapii (TRT). U 23 chorych stosowano *boost* przy pomocy TRT, lub BRT, ponadto 34 pacjentom podano adiuwantowe leczenie systemowe. Wykazano, że powikłania neurologiczne III i IV stopnia, związane z uszkodzeniem nerwów obwodowych, wystąpiły zmiennie częściej ($p = 0,038$) w przypadku miejscowego podwyższenia dawki, i to bez względu na sposób realizacji dopromieniania. Charakter tych powikłań ilustruje Tabela III. Autorzy nie obserwowali natomiast częstszego występowania powikłań III i IV stopnia ze strony skóry i tkanki podskórnej ($p = 0,250$), jak również tkanki mięśniowej ($p = 0,060$) przy stosowaniu *boostu* [13].

Tab. III. Powikłania neurologiczne III i IV stopnia w skali SOMA-LENT u 77 chorych na MTMK leczonych w sposób skojarzony [13]

Typ powikłania	Liczba chorych	%
Zaburzenia czucia	11	14
Nerwobóle	11	14
Oslabienie siły mięśniowej	10	13
Zaburzenia odruchów kostno-ścięgienistych	1	1

Ocena wczesnej i późnej toksyczności leczenia przeciwnowotworowego jest przedmiotem badań od ponad 20 lat. Według Trottiego i wsp. liczba różnego typu powikłań (efektów ubocznych, w terminologii angielskiej AE – *Adverse Effects*) przekracza pięćset [38]. W tabeli IV przedstawiono w sposób chronologiczny najbardziej znane systemy oceny powikłań.

Większość z nich charakteryzuje różnego stopnia wybiórczość, związana z zastosowaną metodą leczenia. W 2002 roku odbyło się robocze spotkanie Europejskich i Amerykańskich Towarzystw Lekarskich oraz organizacji

Tab. IV. Metody oceny powikłań po leczeniu onkologicznym [38]

System	Liczba kryteriów	Liczba ocenianych narządów/organów	Typ powikłań
WHO (1979)	28	9	wczesny
CTC v.1 (1983)	18	13	wczesny
RTOG/EORTC (1984)	14	13	wczesny
RTOG/EORTC (1984)	16	13	późny
LENT (1995)	152	22	późny
CTC v.2 (1998)	260	22	wczesny
CTC v.3 (2003)	570	wszystkie	wczesny i późny

Objaśnienia skrótów wcześniej nie ukazujących się w tekście:

WHO – World Health Organization

CTC – Common Toxicity Criteria

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

medycznych, reprezentujących trzy podstawowe metody leczenia onkologicznego: chirurgię, radioterapię i chemioterapię. Przedyskutowano przydatność dotychczas funkcjonujących systemów oceny powikłań i zaproponowano nową wersję klasyfikacji CTCAE v3.0, pozwalającą na ocenę zarówno wczesnych, jak i późnych szkód związanych z leczeniem onkologicznym. Dokonano w niej nowej kategoryzacji efektów ubocznych (570 kryteriów oceny w porównaniu do ponad 250 w wersji z 1998 roku) i w sposób bardziej precyzyjny powiązано rodzaj powikłań z momentem ich ujawnienia oraz czasem ich trwania. W odniesieniu do MTMK, klasyfikacja ta w dużym stopniu wykorzystuje kryteria zawarte w skalach SOMALENT i MSTSRs. Podkreślić należy, że ocena wartości i przydatności CTCAE v3.0 jest obecnie przedmiotem badań klinicznych, prowadzonych w ponad stu ośrodkach amerykańskich i europejskich [39].

Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

- Dymek P, Reinfuss M, Kojas Z. Rola pooperacyjnej teleradioterapii w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn. *Nowotwory J Oncol* 2004; 54: 266-72.
- Le Pechoux C, Pautier P, Delannes M i wsp. Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma). *Cancer Radiother* 2006; 10: 185-207.
- Milbeo Y, Kantor G, Lagarde P i wsp. Conservative and functional management for soft tissue sarcomas of the extremities: role of radiotherapy. *Cancer Radiother* 2006; 10: 410-5.
- National Institutes of Health consensus development panel on limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcomas and osteosarcomas. *Cancer Treat Symp* 1985; 3: 1-5.
- Brennan MF, Singer S, Maki RG i wsp. Sarcomas of the soft tissues and bone. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer: Principles and practice of oncology*. Wyd. 7. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005, s. 1581-1686.
- Ruka W, Dziewirski W, Grzesiakowska U i wsp. Mięsaki tkanek miękkich (MTM) kończyn i tułowia u dorosłych – zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Biul Onkol* 2004; 4: 41-9.
- Pisters PW, Leung DH, Woodruff J i wsp. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1679-89.
- Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 2003; 42: 516-31.
- Yang JC, Chang AE, Baker AR i wsp. 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.
- Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J i wsp. 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.
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R i wsp. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-41.
- Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS i wsp. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4472-7.
- Milbeo Y, Kantor G, Laharie H i wsp. Adjuvant radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremities: analysis of local control according to volume and dose. *Cancer Radiother* 2005; 9: 293-303.
- Davis AM. Functional outcome in extremity soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 360-8.
- Ormsby MV, Hilaris BS, Nori D i wsp. Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Ann Surg* 1989; 210: 93-9.
- DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD i wsp. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1117-27.
- Spear MA, Dupuy DE, Park JJ i wsp. Tolerance of autologous and allogeneic bone grafts to therapeutic radiation in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1275-80.
- Keus RB, Rutgers EJ, Ho GH i wsp. Limb-sparing therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1459-63.
- Fein DA, Lee WR, Lanciano RM i wsp. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 969-76.
- Pao WJ, Pilepich MV. Postoperative radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 907-911.
- Mundt AJ, Awan A, Sibley GS i wsp. 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.
- Robinson M, Barr L, Fisher C i wsp. Treatment of extremity soft tissue sarcomas with surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1990; 18: 221-33.
- Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM i wsp. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47: 2391-7.
- Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF i wsp. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 321-4.
- Le Pechoux C, Le Deley MC, Delalogue S i wsp. Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: results with two different total dose, fractionation, and overall treatment time schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 879-86.
- Lin PP, Schupak KD, Boland PJ i wsp. Pathologic femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma. *Cancer* 1998; 82: 2356-65.
- Herbert SH, Corn BW, Solin LJ i wsp. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer* 1993; 72: 1230-8.
- Suit HD, Mankin HJ, Wood WC i wsp. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2659-67.
- Helmstedter CS, Goebel M, Zlotnicki R i wsp. Pathologic fractures after surgery and radiation for soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 389: 165-72.
- Holt GE, Griffin AM, Pintilie M i wsp. 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* 2005; 87: 315-9.
- Leibel SA, Tranbaugh RF, Wara WM i wsp. Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. *Cancer* 1982; 50: 1076-83.
- Wylie JP, O'Sullivan B, Catton C i wsp. Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 33-46.
- Le QT, Philips TL, Leibel SA. Sarcomas of soft tissues. W: Leibel SA, Philips TL (red.). *Textbook of radiation oncology*. Wyd. 2. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2004, s. 1335-62.
- Bell RS, O'Sullivan B, Davis A i wsp. Functional outcome in patients treated with surgery and irradiation for soft tissue tumours. *J Surg Oncol* 1991; 48: 224-31.
- Robinson MH, Spruce L, Eeles R i wsp. Limb function following conservation treatment of adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1567-74.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC i wsp. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 286: 241-6.

37. Tawfiq N, Lagarde P, Stockle E i wsp. Conservative treatment of extremity soft tissue sarcomas. Functional evaluation using LENT-SOMA scales and Enneking scoring. *Cancer Radiother* 2000; 4: 421-7.
38. Trotti A, Colevas AD, Setser A i wsp. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-81.
39. LENT IV Late Effects Workshop. St. Petersburg, FL, April 13-16, 2002.

Otrzymano: 13 lipca 2007 r.

Przyjęto do druku: 17 grudnia 2007 r.