

DELEŽ BOLNIKOV Z RADIODERMATITISOM PRI RADIKALNEM OBSEVANJU RAKA DANKE

THE PROPORTION OF PATIENTS WITH RADIODERMATITIS CAUSED BY RADICAL RADIOTHERAPY OF RECTAL CANCER

Valerija Žager Marcuš^{1,2}

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za teleradioterapijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta, Oddelek za radiološko tehnologijo, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana

Korespondenca/Correspondence: dr. Valerija Žager Marcuš, univ. dipl. org. in dipl. inž. rad., valerija.zager@zf.uni-lj.si; zagerv@onko-i.si

Prejeto/Received: 1. 10. 2018

Sprejeto/Accepted: 12. 11. 2018

IZVLEČEK

Uvod: Radiodermatitis (RD) je eden izmed najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z radioterapijo, predvsem pri radikalnem namenu zdravljenja, za katerega so značilne višje skupne doze obsevalne terapije.

Namen: Ugotoviti, pri kolikšnem deležu obravnavanih bolnikov z radikalnim obsevanjem raka danke se pojavi RD, v kateri stopnji in ali je stopnja izraženosti odvisna od izbrane obsevalne tehnike.

Metode: Zbiranje podatkov v zvezi z deležem pojavnosti RD smo izvedli na oddelku radioterapije Onkološkega inštituta v Ljubljani. Uporabili smo program Webdoctor in digitalne kartoteke. V raziskavi so zajeti podatki bolnikov, ki so bili zdravljeni z radikalnim obsevanjem raka danke od 8. 1.2016 do 9. 12. 2016.

Rezultati in razprava: Povprečna starost bolnikov je bila 67,5 let. Od 217 bolnikov v raziskavi je 31 (14,3 %) pri zdravljenju z obsevanjem imelo RD, 186 (85,7 %) bolnikov RD ni imelo. Pri moških se je RD pojavil pri manjšem odstotku bolnikov kot pri ženskah. Pojavil se je kasneje, pri prejeti dozi 35,9 Gy, pri ženskah pa že pri 31,8 Gy. Z enosmerno analizo variance – ANOVA in Hi-kvadrat testom smo dokazali statistično značilno razliko ($p < 0,001$) v povezavi med pojavnostjo RD glede na položaj spodnje meje tumorja v danki (v zgornji, srednji ali spodnji tretjini danke). Največja verjetnost za nastanek RD, pri 33,3 % (18) bolnikov, je pri tumorjih v spodnji tretjini danke.

Zaključek: Ugotavljali smo delež bolnikov z RD pri radikalnem obsevanju raka danke. Pojavnost se je z razvojem radioterapevtske opreme, tehnologije in sodobnih obsevalnih tehnik zmanjšala, kar dokazuje tako naša kot tudi druge raziskave.

Glavne besede: rak danke, radioterapija, radiodermatitis

ABSTRACT

Introduction: Radiodermatitis (RD) is one of the most common adverse effects of radiotherapy (irradiation), especially in the case of radical treatment, which is characterized by higher total radiotherapy doses.

Purpose: The aim of the study was to determine the proportion of patients who developed RD following radical radiotherapy, the grade of RD, and whether the degree to which skin tissues are damaged depends on the selected irradiation technique.

Methods: The study on the proportion of RD incidence, which involved collecting data with the Webdoctor program and a form of a digital file of the Institute of Oncology Ljubljana, was carried out at the Department of Radiotherapy. The study included the data of patients who underwent radical irradiation of rectal cancer in the period from January 8 to December 9, 2016.

Results and discussion: The average age of the study participants was 67.5 years. Out of 217 patients included in the research, only 31 (14.3 %) developed RD after treatment, while 186 (85.7 %) did not. In male patients, the incidence of RD was lower than in female patients. Additionally, the RD developed later in men than in women. In our study, the onset of RD in men was after 35.9 Gy, while in women it appeared already at a RT dose of 31.8 Gy. The one-way ANOVA and the Chi-squared test showed a statistically significant difference ($p < 0.001$) in relation to the appearance of RD in regards to the position of the lower limit of the tumor (in the first, the second or the third segment of the rectum). The greatest probability of RD formation is in patients with rectal cancer in the lower (first) segment of the rectum (33.3 %; 18).

Conclusion: Our study aimed to determine the proportion of patients who develop RD upon undergoing radical radiotherapy of rectal cancer. With the advances of radiotherapy equipment, technology, and modern irradiation techniques, the incidence of RD has decreased. The results of the present study corroborate the findings of previous research conducted worldwide.

Key words: rectal cancer, radiotherapy, radiodermatitis

UVOD

Rak debelega črevesa in danke je eden najpogostejših rakov v razvitem svetu. Rak danke pri manj kot 20 % bolnikov odkrijemo v omejeni obliki, ko za zdravljenje zadošča le operativni poseg. Približno 60 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze že lokalno in/ali področno napredovalo bolezen z visokim tveganjem za ponovitev, zato jih zdravimo kombinirano z obsevanjem. Poleg kirurgije in sistemskega zdravljenja je radioterapija (RT) temeljna metoda zdravljenja raka, s katero naj bi bilo po sodobnih priporočilih zdravljenih vsaj 50 % bolnikov z rakom (Bentzen et al., 2005; Borrás et al., 2016). V sklopu pooperativnega zdravljenja raka danke so bolniki zdravljeni kombinirano z radiokemoterapijo, v sklopu predoperativnega zdravljenja pa le z obsevanjem (kratki režim) ali kombinirano s sočasno kemoterapijo (dolgi režim). Bolnik lahko sočasno z obsevanjem prejema kemoterapijo s kapecitabinom, ki je v obliki tablet. Kapecitabin se šele po absorpciji v telesu spremeni v aktivno citostatično učinkovino (bolj v tumorskem tkivu kot v zdravih tkivih). Na splošno se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Kontraindikacije za jemanje so: ishemična bolezen srca, slaba krvna slika in slabo splošno stanje bolnika. Pri jemanju kapecitabina v času obsevanja se lahko pojavijo izpuščaji, največkrat na koži in glavi, luščenje kože, največkrat na podplatih in dlaneh, ter težave s srcem, kot sta angina pectoris ali miokardni infarkt. Če gre za bolnika v slabšem splošnem stanju ali z resnejšimi sočasnimi boleznimi se namesto kapecitabina uporabi 5-fluoracil (5-FU) v obliki infuzije, ki jo prejme v bolnišnici (Diagnosia Internetservices GmbH, 2013).

Radiodermatitis (RD) je eden izmed najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z RT, ki jo uvrščamo med lokalne načine zdravljenja malignih in redkeje nemalignih bolezni. Ob sledenju bolnikov med obsevanjem se v primeru težav z RD priporoča uporaba hidrogelov. Zdravnik pri bolnikih redno preverja dinamiko RD in ustrezno ukrepa po sprejetih priporočilih. Večji del akutnih reakcij odpravijo kmalu, po 2–3 tednih. Pri nekaterih bolnikih lahko težave zaradi RD okrnijo kvaliteto življenja, izjemoma pa je v primeru hujših oblik potrebna začasna prekinitve zdravljenja z obsevanjem ali pa te pustijo estetske posledice (Seite et al., 2017). Učinek je omejen na mesto absorpcije ionizirajočih žarkov. Kožna reakcija na obsevanje se v različnih oblikah razvije kar pri 95 % obsevanih bolnikov (Chan et al., 2014; Mcquestion, 2011), čeprav jo zadnje čase ob uporabi sodobnejše tehnologije zaznamo redkeje. Raziskave kažejo, da je z uporabo sodobnih metod zdravljenja delež RD minimalen in zanemarljiv. S kompleksnejšo tehniko obsevanja, npr. z intenzivno modulirano radioterapijo (IMRT), zmanjšamo pojavnost RD za 20–40 % (Chan et al., 2014). RD se kot neželeni učinek zdravljenja z obsevanjem najpogosteje pojavi predvsem pri radikalni obliki zdravljenja, kjer so značilne višje skupne doze obsevalne terapije, kot tudi pri nizko ležečih tumorjih, kjer pri obsevanju uporabljamo bolus. Pri teh bolnikih se kažejo težave v obliki RD različnih stopenj, pekoče bolečine, ki se razprostirajo perianalno, boleče, pekoče ali ovirano uriniranje, krvav urin, bolečine po zunanjem spolovilu, pekoče bolečine v sečnici ter zaprtje in bolečine ob defekaciji (Razboršek et al., 2018). RD se lahko razvije v nekaj urah ali tednih po začetku obsevanja, najpogosteje po dveh do treh tednih. Prisotnost RD je možna še v času od dveh do štirih tednov po končanem zdravljenju

(Pignol et al., 2008; Naylor in Mallett, 2001; Mendelsohn et al., 2002). Za klasifikacijo stopenj RD se uporablja RTOG lestvica (radiation therapy oncology group) ali razvrstitev NCI CTCAE (National cancer institut common terminology criteria for adverse events). Pojavnost RD razdelimo na stopnje od 0 do 4: ni vidnih sprememb na koži (0), blaga rdečica ali suho luščenje kože, ki je omejeno na področje kožnih gub, zmeren edem (1), zmerna rdečica, neenotno luščenje kože, večinoma omejeno na kožne gube, zmeren edem (2), vlažno luščenje kože ne le na področjih kožnih gub, izrazitejši edem (3), ulceracija ali nekroza kože (4) (Salvo et al., 2010). Raziskava bo pokazala delež RD pri bolnikih, ki so radikalno obsevali rak danke bodisi predoperativno ali pooperativno, v določenem časovnem obdobju v odvisnosti od različnih faktorjev.

NAMEN

Po pregledu dokumentacije iz baze podatkov Onkološkega inštituta v Ljubljani želimo ugotoviti, pri kolikšnem deležu obravnavanih bolnikov z radikalnim obsevanjem raka danke se pojavi RD, v kateri stopnji in ali je stopnja izraženosti odvisna od izbire obsevalne tehnike. Predvidevali smo, da je pojavnost RD pri uporabi sodobnih tehnik obsevanja manjša.

METODE

Raziskavo smo izvedli na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani, na oddelku za teleradioterapijo (TRT). Uporabili smo retrospektivno metodo raziskovanja in deskriptivno metodo dela s pregledom literature. Raziskava v zvezi z deležem pojavnosti RD je potekala z uporabo programa Webdoctor in digitalnih kartotek OI Ljubljana. Pridobili smo podatke o RD, ki jih je beležil zdravnik radioterapevt med potekom obsevanja. V raziskavo je bilo vključenih 217 bolnikov z rakom danke (N = 217). 92,6 % bolnikov je bilo obsevanih radikalno, s tridimenzionalno konformno radioterapijo (3D CRT), z IMRT oziroma z volumetrično modulirano ločno terapijo (VMAT) pa 7,4 %, in sicer od 8. 1. 2016 do 9. 12. 2016. Obsevali so se na linearnem pospeševalniku, večinoma s fotoni energije 15 MV (93 %), nekateri pa s 6 MV. Zdravili so se s predoperativnim obsevanjem, z dolgim režimom s tumorsko dozo (TD) 50,4 ali 54 Gy (51,2 %) ali s kratkim režimom s TD 25 Gy (42,4 %) oziroma pooperativno s TD 50,4 Gy (6,4 %). Poleg obsevanja so nekateri prejeli tudi kemoterapijo, 53 % jih je prejelo kapecitabin, 6,9 % pa 5-FU.

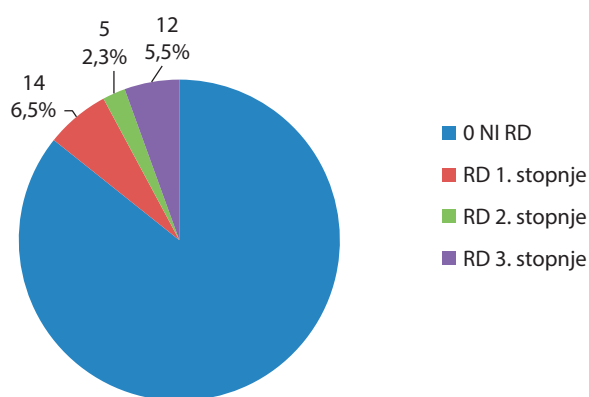
Za izvedbo raziskave smo pridobili dovoljenja Komisije za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav na Onkološkem inštitutu (6. 7. 2017, ERID-KSOPKR/75) in Etične komisije Onkološkega inštituta Ljubljana (14. 7. 2017, ERID-EK/59).

Za analizo in ovrednotenje podatkov smo uporabili računalniški program Microsoft Excel 2016 in IBM SPSS Statistics 24. Statistično značilne spremembe smo ocenili pri p-vrednosti $p \leq 0,05$ (stopnja tveganja 5 %). Za ugotavljanje razlik med skupinama/i smo uporabili Hi-kvadrat test v primerih, ko je bila naša odvisna spremenljivka nominalnega tipa. S pomočjo Shapiro Wilk testa smo ugotovili, da se naše odvisne spremenljivke številskega tipa porazdeljujejo normalno, zato smo za ugotavljanje razlik med dvema neodvisnima vzorcema uporabili t-test za dva neodvisna vzorca. Za ugotavljanje razlik med več kot dvema neodvisnima vzorcema smo uporabili enosmerno analizo variance – ANOVA, ki jo uporabimo takrat,

ko nas zanima razlika med več kot dvema skupinama. Tako s t-testom kot analizo variance smo ugotavljali ali se aritmetične sredine vzorčnih skupin med seboj statistično značilno razlikujejo.

REZULTATI IN RAZPRAVA

V rezultatih raziskave smo z analizo zbranih podatkov predstavili delež RD pri bolnikih, ki so se zdravili z radikalnim obsevanjem raka danke v odvisnosti od različnih faktorjev. Povprečna starost bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, je bila 67,5 let. Najmlajši je bil star 40 let, najstarejši pa 89 let. Žensk je bilo 76 (35 %), moških pa 141 (65 %). Od zajetih 217 bolnikov je je imelo RD le 31 (14,3 %), pri 186 bolnikih (85,7 %) RD ni bil zabeležen (slika 1).

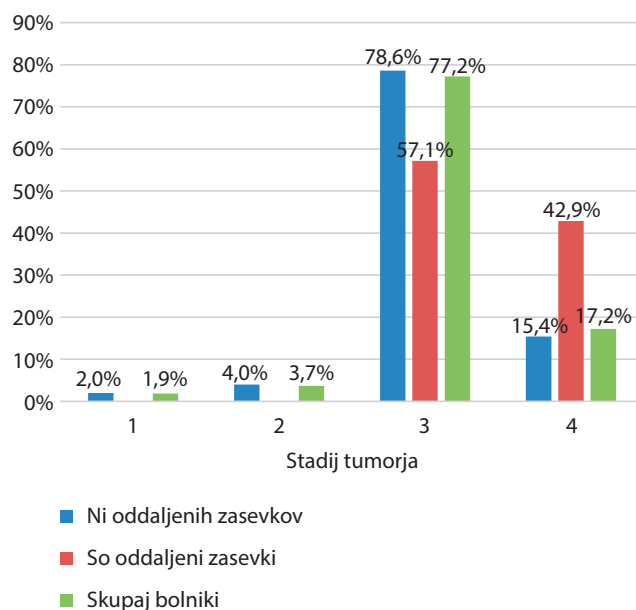


Slika 1: Pojavnost RD pri obsevanih bolnikih

Med tistimi bolniki, ki so imeli RD, je bil v največji meri prisoten RD 1. stopnje, sledil je RD 3. stopnje. Ta je bil zabeležen pri bolnikih z nizko ležečimi tumorji, pri katerih smo v primeru globine tumorja od 0–1 cm od anusa uporabljali bolus. Večja pojavnost RD je v tem primeru pričakovana, saj koža prejema višjo obsevalno dozo. Manj je bilo RD 2. stopnje. Od 31 bolnikov v raziskavi, ki so imeli RD, je le-ta pri 12 bolnikih trajal 2 tedna, pri 8 1 teden, pri 7 je trajal 3 tedne, pri 2 4 tedne, pri 1 5 tednov in pri 1 bolniku 6 tednov. Kot v naši raziskavi, so tudi v raziskavi Schneider et al. (2015) rezultati pokazali, da se RD običajno razvije po zaključenem drugem tednu zdravljenja z obsevanjem. 87 % bolnikov, pri katerih je bil izražen RD, se je obsevalo s fotoni energije 15 MV s 3D CRT. IMRT oziroma VMAT obsevalna tehnika se je v naši raziskavi uporabila pri 13 % bolnikov. Megavoltne obsevalne naprave, kot so linearni pospeševalniki z višjimi energijami (od 6 do 18 MV), zagotavljajo večje dozne odmerke globlje v tkivu (od 1,5 do 3 cm pod površino kože), s tem pa se zmanjša neugoden učinek na kožo, tudi v obliki RD (Mcquestion, 2011). Z uporabo sodobnih tehnik obsevanja in višjih MV energij, se je nizka stopnja pojavnosti RD (le 14,3 %) pri radikalnem obsevanju raka danke izkazala tudi v naši raziskavi. Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v raziskavi Freedman et al., 2009.

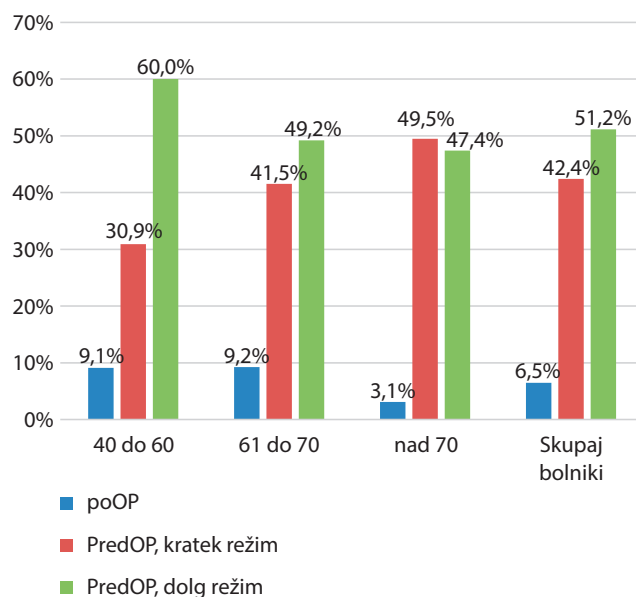
S klasifikacijo TNM, ki jo uporabljamo za določitev stadija raka debelega črevesa in danke (Velenik et al., 2011), smo ugotovili, da je v povprečju 77,2 % bolnikov, torej največ, bilo v 3. stadiju bolezni, 17,2 % v 4., 3,7 % v 2. in najmanj, le 1,9 % v 1. stadiju bolezni. Pri enem bolniku T ocena ni bila možna, pri enem pa je šlo za lokalno ponovitev bolezni. Področne bezgavke je imelo

prizadete 84,8 % bolnikov od vseh sodelujočih v raziskavi. Bolniki brez oddaljenih zasevkov (93,5 %) so bili po klasifikaciji TNM v 16,3 % brez prizadetih področnih bezgavk, stopnja N1 (zasevki v eni do treh področnih bezgavkah) je bila pri 43,3 %, N2 (zasevki v štirih ali več področnih bezgavkah) pri 38,4 % in N2a ali N2b pri 2 %. Bolnikov z oddaljenimi zasevki je bilo 6,5 %, v povprečju med 3. in 4. stadijem bolezni (slika 2). Med njimi nihče ni bil brez prizadetih področnih bezgavk. Razlika med bolniki, ki so imeli oddaljene zasevke in tistimi, ki jih niso imeli, je statistično značilna ($p = 0,015$).



Slika 2: Prisotnost/odsotnost oddaljenih zasevkov glede na stadij tumorjev

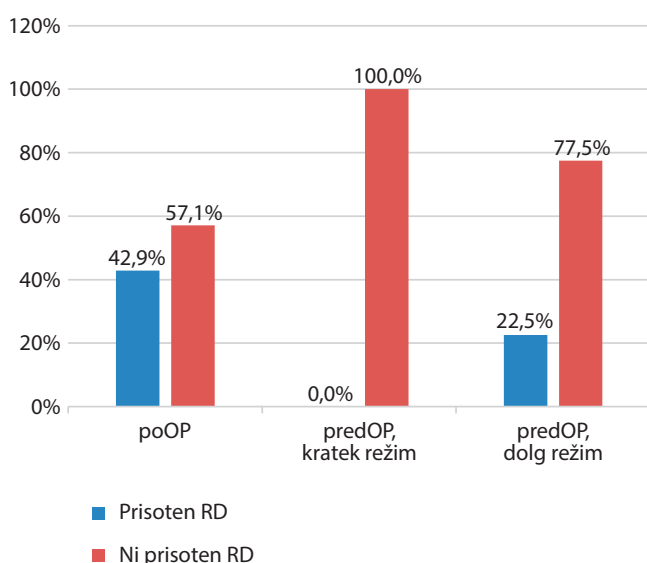
Zanimala nas je povezanost med vrsto RT in stadijem bolezni. Predoperativno RT po dolgem režimu je prejelo največ bolnikov v 3. (80,9%) in 4. stadiju bolezni (17,3 %). Predoperativno RT s 25 Gy je prejelo največ bolnikov v 3. stadiju (75 %), pooperativno



Slika 3: Povezava med starostnimi skupinami bolnikov in vrsto RT

pa 61,5 % bolnikov, tudi v 3. stadiju bolezni. Največ bolnikov v 3. stadiju bolezni je bilo obravnavanih s predoperativno RT po dolgem režimu. S testom Hi-kvadrat smo ugotovili, da je razlika med vrsto RT in stadijem bolezni statistično značilna ($p < 0,001$). Povezava med vrsto prejete RT in starostnimi skupinami bolnikov (slika 3) je pokazala, da je največ bolnikov v starostnih skupinah od 40 do 60 let (60 %) in od 61 do 70 let (49,2 %) prejelo predoperativno RT po dolgem režimu. V starostni skupini nad 70 let je največ (49,5 %) bolnikov prejelo predoperativno RT po kratkem režimu. S testom Hi-kvadrat smo ugotovili, da razlike niso statistično značilne ($p = 0,131$).

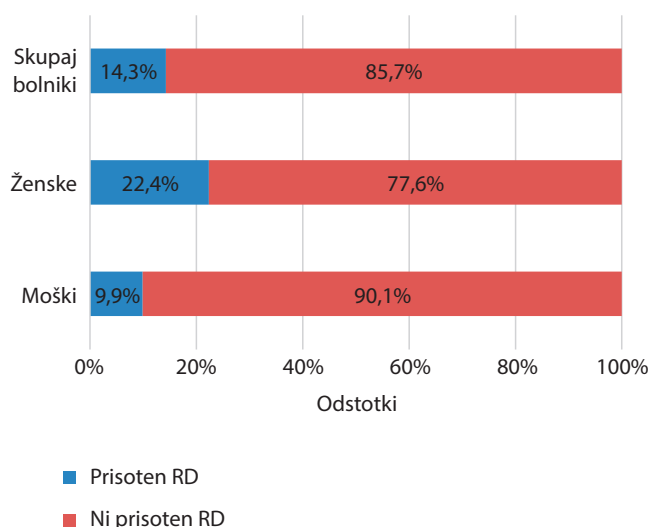
Pojavnost RD je bila največja v skupini s pooperativnim obsevanjem, sledi skupina bolnikov, zdravljen predoperativno z dolgim režimom. Bolniki s predoperativnim obsevanjem po kratkem režimu RD niso imeli, saj je njihovo zdravljenje trajalo le 1 teden, kar pa je premalo za razvoj akutne toksičnosti, torej tudi za razvoj RD (slika 4). Poleg tega ti bolniki niso prejeli sočasne kemoterapije, ki deluje tudi kot radiosenzibilizator in poveča neželene učinke zdravljenja. V nekaj primerih se je kemoterapija naknadno ukinita zaradi dodatnih zdravstvenih zapletov. Test Hi-kvadrat je pokazal statistično značilno razliko v pojavnosti RD glede na skupno prejeto TD ($p < 0,001$).



Slika 4: Pojavnost RD glede na vrsto RT – pred ali pooperativna RT

V raziskavi smo ugotavljali ali obstaja povezava med pojavnostjo RD glede na položaj spodnje meje tumorja v danki. 54 bolnikom je bila v povprečju določena spodnja meja tumorja na 2,9 cm (spodnja tretjina), 114 na 6,7 cm (srednja tretjina) in 49 na 11,2 cm (zgornja tretjina) od anusa. Z enosmerno analizo variance – ANOVA in Hi-kvadrat testom smo dokazali, da je razlika statistično značilna ($p < 0,001$). Če je tumor v spodnji (prvi) tretjini, je verjetnost za nastanek RD največja. Od bolnikov, ki so imeli RD, se je le-ta pojavil pri 18 bolnikih (33,3 %) s tumorjem v spodnji tretjini. Pri tumorjih v drugi tretjini je bil RD prisoten pri 13 bolnikih (11,4 %), pri tumorjih v zgornji tretjini pa ni bil zabeležen pri nobenem.

Rezultati, ki predstavljajo vpliv spola na pojavnost RD (slika 5), so pokazali, da med spoloma obstajajo statistično značilne



Slika 5: Pojavnost RD glede na spol

razlike (Hi-kvadrat test, $p = 0,012$). Pri moških se RD pojavi manjkrat kot pri ženskah (Meyer et al., 2011). Prav tako smo ugotovili, da se RD pri moških v povprečju razvije kasneje, pri prejeti dozi 35,9 Gy, pri ženskah pa že pri dozi 31,8 Gy. S t-testom smo ugotovili, da razlika med spoloma glede na dozo, pri kateri se pojavi RD, ni statistično značilna ($p = 0,238$).

ZAKLJUČEK

V raziskavi smo ugotavljali delež bolnikov z RD pri radikalnem obsevanju raka danke. V primerjavi z navedbami v literaturi, da se RD pojavlja pri 95 % obsevanih bolnikov, ugotavljamo, da je pri 217 v raziskavo zajetih bolnikih pojavnost RD pri bolnikih z radikalnim obsevanjem raka danke nizka. Pri 186 bolnikih (85,7 %) RD nismo beležili, pri 31 bolnikih (14,3 %) pa se je razvil, od tega RD 1. stopnje kar v 45,2 % primerov vseh zabeleženih RD. Pojavnost RD se z razvojem radioterapevtske opreme, tehnologije in sodobnih obsevalnih tehnik zmanjšuje, kar je razvidno tudi iz naše raziskave glede na uporabljene obsevalne tehnike in višje MV energije, s katerimi so bili obsevani bolniki (93 % s 15 MV). Tudi druge raziskave dokazujejo zmanjšanje RD za 20–40 % ob uporabi kompleksnejših tehnik obsevanja. Ker je cilj vsakega zdravljenja z obsevanjem povzročiti čim manj neželenih učinkov zdravljenja, bo smiselno proučiti pojavnost RD v določenem preseku časa tudi pri ostalih vrstah raka, kjer se le-ta pojavlja.

LITERATURA

Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Livens Y et al. (2005). Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 7(3)5: 355–65.

Borras JM, Lievens Y, Barton M, Corral J, Ferlay J, Bray F et al. (2016). How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2015? An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 119(1): 5–11. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.016.

- Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquard L, Ahmed M, Garantziotis S (2014). Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 14:53. doi.org/10.1186/1471-2407-14-53.
- Diagnosia Internetservices GmbH (2013). [Citirano 15.7 2013; 8.16.]. Dostopno na spletnem naslovu: <http://www.diagnosia.com/si/zdravila/xeloda-500-mg-filmsko-oblozene-tablete;<18.1.2018>>.
- Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CC, Anderson PR (2009). Brest intensity -modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. (2009). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 74(3):689–694. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.071.
- Mcquestion M (2011). Evidence-based skin care. Management in radiation therapy: clinical update. *Semin oncol nurs* 27(2):1–17. doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.009.
- Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, Kerstein MD (2002). Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care* 15(5): 216–24.
- Meyer F, Fortin A, Wang CS et al. (2011). Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head and neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82(4):1454–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.022.
- Naylor W, Mallett J (2001). Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. *Eur J Oncol Nurs.* 5(4):221–23.
- Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W et al. (2008). A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 26 (13):2085–92.
- Razboršek A, Štrljčič K, Verstovšek E, Žager Marciuš V (2018). Pojavnost stranskih učinkov pri obsevanju raka danke in analnega kanala z uporabo bolusa. V: Podobnik G, ur.: Zbornik predavanj in posterjev IV. Kongresa Društva radioloških inženirjev Slovenije, Zreče, 25.–26. maj 2018. Ljubljana: Društvo radioloških inženirjev Slovenije. Bilten 35(supl. 1): 10–11.
- Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D et al. (2010). Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol.* 17(4), 94–112.
- Schneider F, Reichembach Danski MT, Adami Vayego S (2015). Usage of *Calendula officinalis* in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Rev Esc Enferm USP* 49(2):220–26. doi.org/10.1590/S0080-623420150000200006.
- Seite S, Bensadoun RJ, Mazer JM (2017). Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer (Dove Med Pres.)* 9: 551–57. doi.org/10.2147/BCTT.S149752.
- Velenik V, Oblak I, Reberšek M, Potrc S, Omejc M, Jelenc F, Edhemović I (2011). Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. *Onkologija, priporočila XV* (1), 18–25.