

**Ewa Ziółkowska, Tomasz Wiśniewski, Danuta Króliczewska,
Anna Zuza-Witkowska, Elżbieta Kaczmarek**

Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Oddział Radioterapii I w Bydgoszczy

Ocena przebiegu odczynu popromiennego ze strony skóry z wykorzystaniem skali RISRAS

The assesment of radiation induced skin reactions with the RISRAS scale

STRESZCZENIE

Wstęp. Skórne odczyny popromienne są najczęstszym skutkiem ubocznym radioterapii i są istotnym problemem w praktyce pielęgniar-skiej.

Cel pracy. Celem badania jest ocena odczynu popromiennego ze strony skóry przy wykorzystaniu nowej skali.

Material i metody. Do badania włączono 83 pacjentów, w tym 75% stanowiły kobiety. W trakcie leczenia raz w tygodniu pielęgniarka i lekarz przeprowadzali ocenę odczynów popromiennych ze strony skóry za pomocą skali RISRAS oraz skali RTOG. Zebrane dane poddano analizie za pomocą programu Statistica. Wykreślono zależność nasilenia poszczególnych objawów ze strony skóry względem czasu oraz zbadano korelację między maksymalną wartością punktową skali a czynnikami ryzyka nasilenia odczynu.

Wyniki. Rumień skóry pojawił się po 2 tygodniach radioterapii, a jego nasilenie zwiększyło się po 4 tygodniach. Złuszczenie na sucho i wilgotno wystąpiło po 4 tygodniach radioterapii. Nasilenie zgłaszanych objawów subiektywnych, tj. ból, pieczenie, świąd korelowało ze zmianami morfologicznymi skóry. Wykazano korelację maksymalnej wartości punktów w skali RISRAS ze skalą RTOG ($R = 0,787126$, $p < 0,05$) oraz dodatkowo z płcią żeńską ($R = 0,339730$, $p < 0,05$) i wielkością piersi ($R = 0,254622$, $p < 0,05$).

Wnioski. Zastosowanie skali RISRAS umożliwia uzyskanie pielęgniarkom wartościowej wiedzy na temat popromiennego odczynu skór-nego, którą można wykorzystać do skutecznej i efektywnej pielęgnacji chorego.

Problemy Pielęgniarstwa 2012, 20 (2): 233–239

Słowa kluczowe: radioterapia, skórne odczyny popromienne, skala

ABSTRACT

Introduction. Radiation induced skin reactions are the most common side effects of radiotherapy and are of concern to healthcare profes-sionals.

Aim of the study. The aim of this study is to assess the radiation-induced skin reactions using as a tool newly developed scale

Material and methods. The 83 patients were enrolled to this study, including 75% women. Each patient received radiotherapy and every week during the treatment a doctor and nurse assessed the skin reaction using the RISRAS tool and RTOG scale. The data was collected and analyzed by using the Statistica program. The dependence between intensity of skin reaction and time was drawn. Also the correlation between the value of RISRAS tool and risk factors of radiation-induced skin reactions was evaluated.

Results. Skin erythema occurred after 2 weeks of radiotherapy and the intensity was higher after 4 weeks. Dry and moist desquamation was observed after 4 weeks. Occuring symptoms as pain, itching, burning were related with intensity of signs of a skin. We also observed the correlation between the value of RISRAS tool and RTOG scale ($R = 0,787126$, $p < 0,05$) and also the sex ($R = 0,339730$, $p < 0,05$), the bra size ($R = 0,254622$, $p < 0,05$).

Conclusions. The specific knowledge gained by the use of the RISRAS could enhance the nurses ability to provide efficient and effective nursing care.

Nursing Topics 2012; 20 (2): 233–239

Key words: radiotherapy, radiation-induced skin reactions, nursing

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Ziółkowska, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, ul. Dr I. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz, tel. (52) 374 33 74, e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl

Wstęp

Skórne odczyny popromienne są definiowane jako zespół dolegliwości i objawów uszkodzenia skóry powstałych na skutek zastosowania radioterapii [1]. Reakcje skórne są najczęstszym efektem ubocznym napromieniania. Badania Porocka i Kristjansona wykazały, iż w trakcie radioterapii z powodu raka piersi u ponad 90% kobiet rozwinął się odczyn ze strony skóry, którego nasilenie kształtowało się następująco:

- 80–90% — rumień i złuszczenie na sucho;
- 30–50% — nasilony rumień i pieczenie lub nadwrażliwość skóry na dotyk;
- 5–10% — punktowe złuszczenie na wilgotno;
- < 5% — rozlane złuszczenie wilgotne [2].

Skórne odczyny popromienne mogą wywoływać również wiele objawów subiektywnych, zgłaszanych przez pacjentów, takich jak: poczucie bólu i dyskomfortu, swędzenie, pieczenie [1]. Często ogranicza to codzienną aktywność chorych, a czasami przyczynia się do przerw w radioterapii [3]. Nasilenie odczynu popromiennego ze strony skóry silnie koreluje z obniżeniem jakości życia w subiektywnej ocenie pacjentów. Szczególnie dotyczy to kobiet, gdyż nieumiejętna pielęgnacja napromienianej skóry może doprowadzić do trwałego defektu kosmetycznego. Z tego powodu trwają intensywne badania mające na celu skuteczniejsze leczenie tego powikłania. Istnieje wiele metod i preparatów mających złagodzić dolegliwości ze strony skóry. Niestety, do ich efektywnego zastosowania jest wymagana znajomość przebiegu odczynu popromiennego, gdyż w poszczególnych fazach tego powikłania konieczne jest stosowanie odmiennych preparatów [4]. Ocena i leczenie tych reakcji stanowią istotną część pracy pielęgniarskiej na oddziałach radioterapii. Taka sytuacja kliniczna wymusza poszukiwanie narzędzia diagnostycznego, które umożliwiłoby szybką i kompleksową ocenę nasilenia odczynu popromiennego ze strony skóry. W tym celu stosuje się wiele skal określających stopień uszkodzeń po napromienianiu. Z uwagi na prostotę w stosowaniu największe wykorzystanie znalazła skala *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (tab. 1). Doświadczenie i praktyka wykazały jednak wiele ograniczeń wspomnianej skali:

- nie różnicuje rumienia łagodnego od złuszczenia na sucho;

- nie różnicuje nasilonego rumienia i złuszczenia na wilgotno;
- nie uwzględnia zmian ilościowych (obszaru skóry zajętego odczynem);
- nie uwzględnia objawów zgłaszanych przez pacjenta (świąd, pieczenie, ból) [5, 6].

Wyżej wymienione wady skłaniają większość badaczy do zmiany skali i poszukiwania nowych systemów oceniających odczyny skórne. Doniesienia z ostatnich lat prezentują kilka zmodyfikowanych skal:

- skala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [7];
- skala STAT (*Skin Toxicity Assessment Tool*) [8];
- skala ONS (*Oncology Nursing Society*) [9];
- skala RISRAS (*Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale*) [10].

W przedstawionym badaniu wykorzystano skalę RISRAS stworzoną przez Rae Noble-Adams w 1999 roku (tab. 2) [1]. W stosunku do powszechnie stosowanej skali RTOG cechuje się ona bardziej szczegółową oceną obiektywnych zmian skórnych wyindukowanych napromienianiem, takich jak: rumień, złuszczenie na sucho i wilgotno, martwica skóry. Stopień nasilenia każdej z tych zmian jest oceniany niezależnie. Istotne jest to, że jest również uwzględniany obszar skóry zajęty odczynem. Oprócz zmian obiektywnych skala ocenia także subiektywne doznania towarzyszące odczynowi skórnemu, takie jak: ból, pieczenie, świąd [3]. Z praktyki pielęgniarskiej wynika, iż są one równie istotne jak zmiany obiektywne, gdyż wpływają na pogorszenie jakości życia chorego oraz często wyprzedzają właściwe zmiany skórne, będąc ich zwiastunem.

Materiał i metody

Do badania włączono 83 pacjentów Oddziału Radioterapii I Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Każdy chory otrzymał radioterapię przy użyciu przyspieszacza liniowego techniką wielopolową. Seanse napromieniania odbywały się 1 ×/dobę przez 5 dni w tygodniu i trwały minimum 4 tygodnie. W trakcie leczenia pielęgniarka oraz lekarz przeprowadzali cotygodniową ocenę odczynów popromiennych ze strony skóry przy pomocy skali RTOG oraz skali RISRAS (tab. 1 i 2). Skala RISRAS składa się z 2 części. Pierwsza dotyczy obiektywnych zmian skórnych, tj. rumień, złuszczenie na su-

Tabela 1. Skala RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*)

Table 1. The RTOG scale

0	1	2	3	4
Skóra bez zmian	Rumień nieznaczny lub matowy, depilacja, złuszczenie naskórka na sucho	Rumień, niewielkie złuszczenie naskórka na wilgotno, umiarkowany obrzęk	Zlewne złuszczenie naskórka na wilgotno, znaczny obrzęk	Owrzodzenia, krwawienia, martwica

Tabela 2. Skala RISRAS (*Radiation-Induced Skin Reaction Assessment Scale*)**Table 2.** The RISRAS scale

	0	1	2	3	4	Liczba punktów
Rumień	Prawidłowa skóra	Różowy	Jasnoczerwony	Czerwony	Czerwono-fioletowy	
Suche złuszczenie	Prawidłowa skóra	< 25%	25–50%	50–75%	75–100%	
Wilgotne złuszczenie	Prawidłowa skóra	< 25%	25–50%	50–75%	75–100%	
Martwica	Prawidłowa skóra	< 25%	25–50%	50–75%	75–100%	
Ból		Brak	Niewielki	Umiarkowany	Silny	
Swędzenie		Brak	Niewielkie	Umiarkowane	Silne	
Pieczenie		Brak	Niewielkie	Umiarkowane	Silne	

cho i wilgotno oraz martwica. Każdy parametr tej skali, w porównaniu ze skalą RTOG, jest oceniany osobno z jednoczesnym uwzględnieniem wielkości obszaru zajętego przez odczyn. Druga część opisuje nasilenie dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta (ból, pieczenie, swędzenie). Zastosowano modyfikację własną tej skali, polegającą na ograniczeniu objawów subiektywnych do 3 wyżej wymienionych oraz oddzielnym zapisie sumy punktów uzyskanych w pierwszej i drugiej części skali. Aby prześledzić przebieg odczynu, oprócz sumy punktów, odnotowano również nasilenie poszczególnych objawów wymienionych w skali. Zebrane dane poddano szczegółowej analizie za pomocą programu Statistica ver. 9.0. Wykreślono zależność nasilenia się poszczególnych objawów ze strony skóry względem czasu, jaki upłynął od początku radioterapii. Zbadano również korelację między nasileniem się odczynu popromiennego ocenianego za pomocą skali RISRAS oraz skali RTOG z potencjalnymi czynnikami ryzyka nasilenia odczynu, tj. wiek, płeć, wielkość biustu, współczynnik BMI, fototyp skóry, palenie tytoniu, dawka całkowita promieniowania jonizującego otrzymanego przez pacjenta. Z uwagi na charakter i metody postępowania pielęgnacyjnego badanie nie wymagało zgody Komisji Bioetycznej, natomiast uzyskano zgodę Rady Naukowej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Wszystkie dane pozyskane w trakcie badania przetwarzano zgodnie z Polityką Bezpieczeństwa Informacji obowiązującą w Centrum Onkologii.

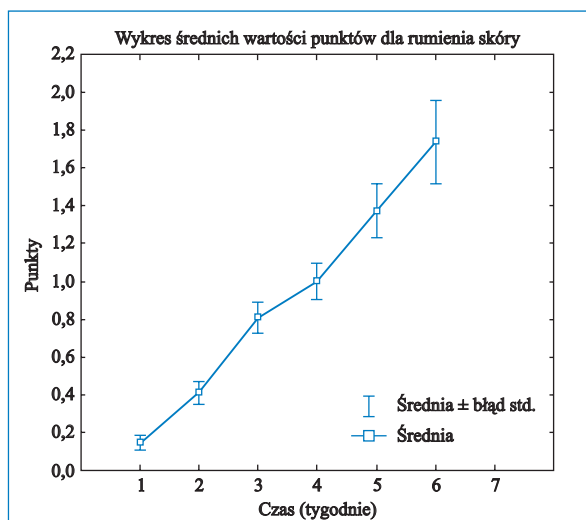
Wyniki

W badanej grupie 75% stanowiły kobiety. Najczęściej napromienianą okolicą była ściana klatki piersiowej u pacjentek po operacji usunięcia piersi. Średni wiek pacjentów wynosił 56 lat (zakres: 23–88 lat). Każda osoba włączona do badania była poddana ocenie fototypu skóry według następujących kryteriów. Typ pierwszy cechował się występowaniem u pacjentów bia-

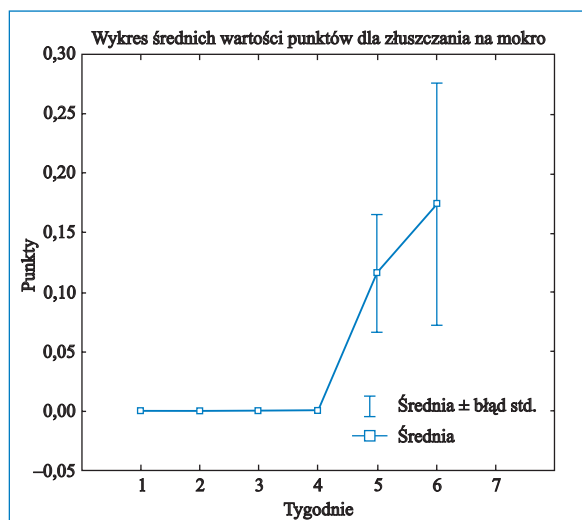
Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej**Table 3.** Characteristics of patients

Cecha	Wartość
Wiek (średnia)	56 lat (zakres 23–88)
Płeć	
Mężczyźni	20 osób (25%)
Kobiety	63 osoby (75%)
Lokalizacja	
Ściana klatki piersiowej	45 osób (54%)
Głowa i szyja	20 osób (25%)
Głowa	18 osób (21%)
Fototyp	
I	17 osób (21%)
II	57 osób (68%)
III	9 osób (11%)
Rozmiar miseczki biustonosza	
A	3 (6%)
B	14 (31%)
C	20 (44%)
D	7 (15%)
E	1 (4%)
Palenie tytoniu	
Tak	26 osób (31%)
Nie	57 osób (69%)
Budowa ciała	
BMI (średnia)	26,5 (15–37)
Otyłość (BMI > 30)	21 osób (25%)

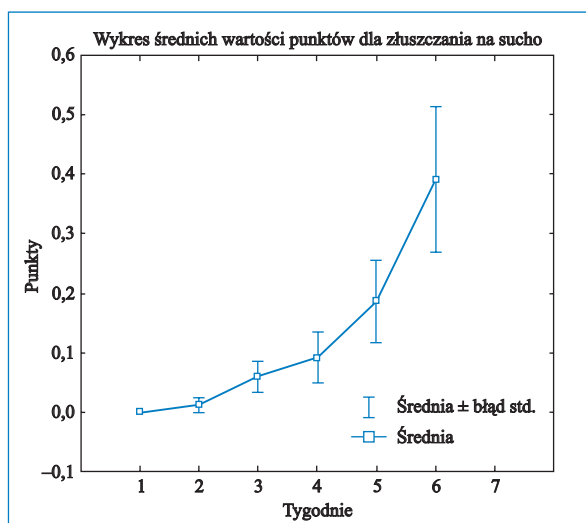
łej karnacji skóry, licznych piegów lub rudych włosów. Typ drugi dotyczył pacjentów z jasną karnacją skóry i występowaniem piegów. Typ trzeci to były osoby z ciemną karnacją skóry i brakiem piegów. W przypadku pacjentek napromienianych na obszar ściany klatki piersiowej oceniono dodatkowo wielkość piersi na podstawie rozmiaru miseczki biustonosza. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 3.



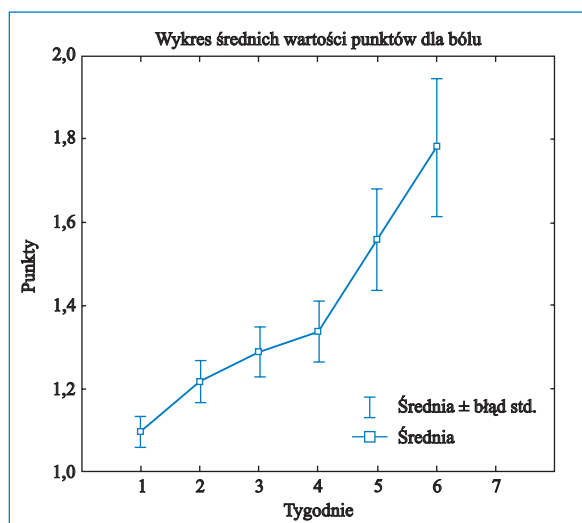
Rycina 1. Nasilenie rumienia skóry w czasie trwania radioterapii
Figure 1. The erythema intensity during the radiotherapy



Rycina 3. Nasilenie złuszczenia na mokro w czasie trwania radioterapii
Figure 3. The moist desquamation intensity during the radiotherapy



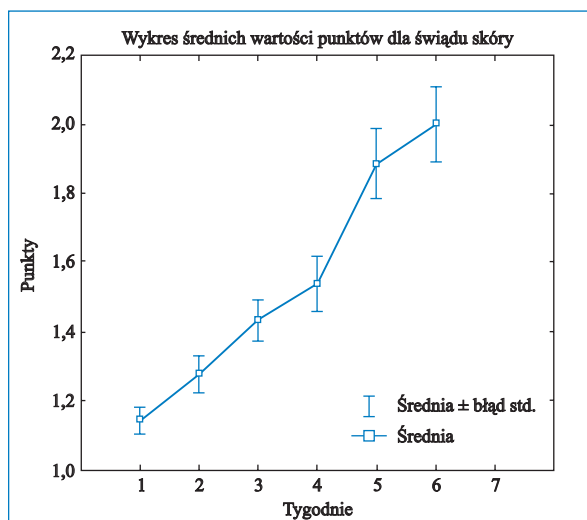
Rycina 2. Nasilenie złuszczenia na sucho w czasie trwania radioterapii
Figure 2. The dry desquamation intensity during the radiotherapy



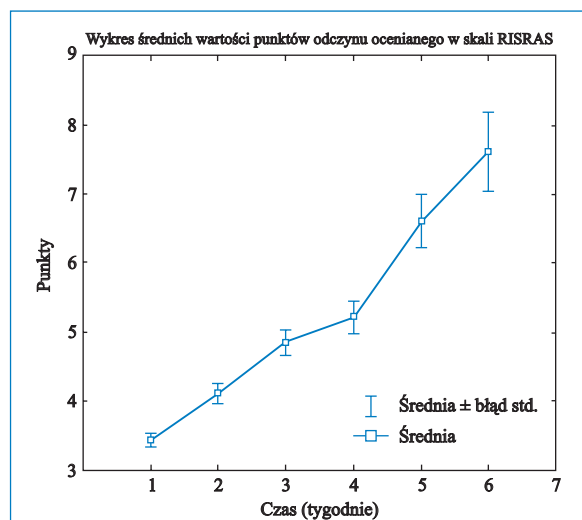
Rycina 4. Nasilenie odczucia bólu w czasie trwania radioterapii
Figure 4. The pain intensity during the radiotherapy

Zaobserwowano wyraźne nasilenie rumienia skóry po 2 tygodniach od rozpoczęcia radioterapii (ryc. 1). Między 3. a 4. tygodniem leczenia nasilenie tego objawu było nieco mniejsze. Kolejne tygodnie radioterapii prowadziły do dalszej eskalacji rumienia. W przypadku złuszczenia na sucho i wilgotno (ryc. 2 i 3) zaobserwowano, że w ciągu pierwszych 4 tygodni zjawisko to występuje incydentalnie. Po tym okresie jego częstość gwałtownie rośnie. Wśród pacjentów włączonych do badania nie zaobserwowano żadnego przypadku martwicy skóry. W analizie przebiegu objawów subiektywnych (ryc. 4–6), takich jak: ból, świąd, pieczenie, wykazano, że w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia radiote-

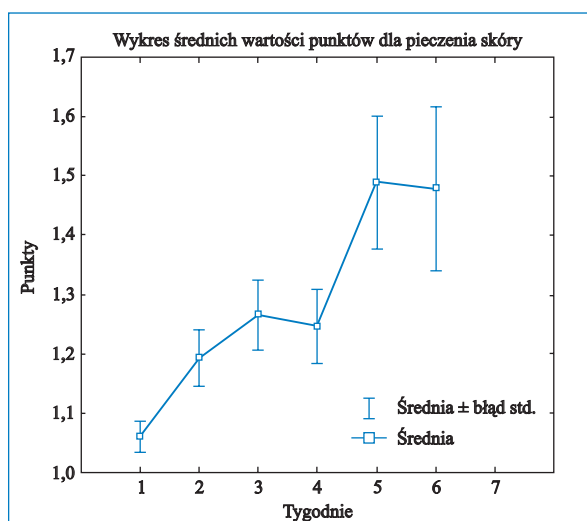
rapią uległy one stopniowemu nasileniu. Natomiast po tym okresie intensywność dolegliwości była prawie 2-krotnie większa i przyrost średnich wartości punktów dla poszczególnych objawów następował w czasie 2-krotnie szybszym. Na rycinie 7 i 8 przedstawiono średnie wartości punktów odczynu skórno ocenianego w skali RISRAS oraz RTOG. W przypadku skali RISRAS liczba punktów wyraźnie zwiększyła się po 4 tygodniach radioterapii, co było zbliżone do przebiegu wyżej opisanych zmian skórnych oraz dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów. Natomiast liczba punktów w skali RTOG stopniowo i równomiernie rosła przez cały okres leczenia.



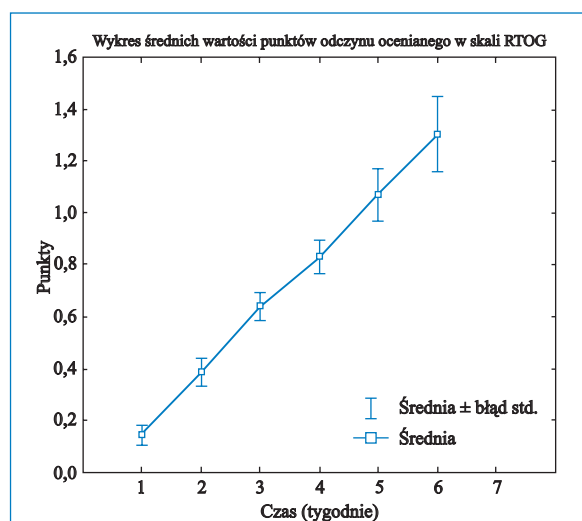
Rycina 5. Nasilenie świądu skóry w czasie trwania radioterapii
Figure 5. The pruritus intensity during the radiotherapy



Rycina 7. Przebieg odczynu popromiennego skóry ocenianego w skali RISRAS
Figure 7. The course of radiation induced skin reaction in the RISRAS scale



Rycina 6. Nasilenie pieczenia skóry w czasie trwania radioterapii
Figure 6. The burning of skin intensity during the radiotherapy



Rycina 8. Przebieg odczynu popromiennego skóry ocenianego w skali RTOG
Figure 8. The course of radiation induced skin reaction in the RTOG scale

Korelacja Spearmana

Wykorzystując metodę korelacji rang Spearmana, wykazano, że ocena punktowa w skali RISRAS wykazuje współzależność z oceną punktową w skali RTOG (0,78, $p < 0,05$). Co ciekawe, nasilenie odczynu popromiennego mierzone w skali RISRAS, w przeciwieństwie do skali RTOG, korelowało również z wielkością biustu u kobiet napromienianych na tę okolicę (0,34, $p < 0,05$) oraz z pcią żeńską (0,25, $p < 0,05$).

Dyskusja

Radioterapia, zaburzając podziały komórek podstawnych skóry, prowadzi do wielu zmian w strukturze tej tkanki [11]. Na podstawie danych radiobiologicznych rumień skóry pojawia się zwykle podczas 2. lub 3. tygodnia radioterapii i utrzymuje się około 20–30 dni [12, 13]. Powstaje on na skutek uwalniania histaminy z uszkodzonych radioterapią komórek naskórka. Histamina prowadzi do obrzęku skóry, rozszerzenia naczyń

włosowatych oraz przechodzenia erytrocytów poza światło naczyń [14]. W prezentowanym badaniu nasilenie rumienia skóry pojawiło się po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, więc było zbliżone do danych z piśmiennictwa. U części pacjentów włączonych do badania zaobserwowano występowanie rumienia skóry po pierwszych frakcjach radioterapii. Objaw ten był niezależny od fototypu skóry, który określono każdemu pacjentowi włączonemu do badania. Próby naukowego wyjaśnienia tego zjawiska podjął się Simonen i wsp. [15]. Twierdził on, że rumień pojawia się w 2 fazach. Pierwsza występuje w ciągu 10 dni od początku leczenia i powstaje na skutek uwolnienia prostaglandyn w skórze napromienianej, co skutkuje silnym rozszerzeniem naczyń w tym obszarze. Druga, właściwa faza rumienia pojawia się po 20 dniach od radioterapii.

Złuszczenie naskórka jest powikłaniem zależnym od dawki promieniowania, jaką otrzymała skóra. Początek objawów ujawnia się przy dawce całkowitej > 40–50 Gy, która powoduje niemal całkowite zniszczenie komórek warstwy podstawnej naskórka. Przy standardowym leczeniu taką dawkę pacjent otrzymuje po około 4 tygodniach radioterapii. W prezentowanym badaniu właśnie po tym czasie zaobserwowano nasilenie złuszczenia. Patomechanizm tego zjawiska tłumaczy się w następujący sposób. Komórki podstawne uszkodzone na początku terapii kontynuują dalej swoją wędrówkę przez kolejne warstwy naskórka i po około 4 tygodniach osiągają warstwę rogową naskórka, ulegając złuszczeniu. Jeżeli w tym czasie nastąpi naprawa warstwy podstawnej naskórka, to pojawi się złuszczenie na sucho i zaobserwujemy suchą, pomarszczoną skórę w obszarze napromienianym. Gdy naprawa warstwy podstawnej będzie niewystarczająca, doprowadzi to do powstania złuszczenia na wilgotno z odsłonięciem skóry właściwej i wysiękiem surowiczym [14]. W prezentowanym badaniu nie zaobserwowano martwicy skóry. Dane z piśmiennictwa informują, że jest to powikłanie bardzo rzadkie w erze nowoczesnej radioterapii i najczęściej wynika z bardzo intensywnego schematu leczenia (radioterapia przyspieszona, jednoczasowa radio-chemioterapia), jednakże martwicę skóry umieszcza się w klasyfikacjach jako końcowe stadium skórnych odczynów popromiennych [4, 14]. Ciekawe jest to, że występują różnice w reakcji skóry na napromienianie w zależności od lokalizacji. Na przykład, skóra na głowie i szyi cechuje się niewielką grubością i szybkim obrotem komórek z warstwy podstawnej do rogowej, dlatego w tym rejonie złuszczenie naskórka na sucho lub wilgotno pojawia się wcześniej [16]. Niestety, brakuje danych w literaturze opisujących objawy subiektywne związane z odczynem popromiennym. Autorzy niniejszego artykułu w swoim badaniu zaobserwowali, że nasilenie tych

dolegliwości koreluje z natężeniem zmian obiektywnych, takich jak rumień czy złuszczenie.

Skale RTOG i ONS są powszechnie używane w badaniach klinicznych, mimo że nigdy nie opublikowano ich czułości i swoistości w ocenianiu zmian skórnych [8]. Rae Noble-Adams, autorka skali RISRAS, opublikowała badanie, w którym poprosiła 19 ekspertów o zastosowanie jej skali do oceny tych samych pacjentów z odczynem popromiennym i uzyskała odsetek zgodnych odpowiedzi na poziomie 70%, co stanowi dodatkową zaletę tej skali. Silna korelacja między skalą RISRAS a RTOG potwierdza, że prezentowana skala stanowi bardziej komplementarną wersję obecnie przyjętego standardu, jakim jest skala według RTOG. Stwarza też możliwość na porównywanie wyników uzyskanych za pomocą tych skal. Z uwagi na bardziej szczegółową ocenę zachodzących zmian w skórze napromienianej skala RISRAS łatwiej wykazuje związki między badanymi cechami grupy. Przykładem może być powiązanie nasilenia odczynu popromiennego z wielkością piersi, które opisano w kilku publikacjach i w prezentowanym badaniu tylko za pomocą skali RISRAS można było udowodnić istnienie tej korelacji. Z tego względu powinna ona stanowić interesującą alternatywę dla osób prowadzących badania naukowe w tej dziedzinie.

Wnioski

Odczyn popromienny ze strony skóry ulega wyraźnemu nasileniu po 4 tygodniach od rozpoczęcia radioterapii. Za pomocą skali RISRAS w sposób szczegółowy ocenia się obiektywne zmiany skórne oraz uwzględnia objawy subiektywne zgłaszane przez chorych. Z tego względu skala RISRAS wydaje się narzędziem, które kompleksowo i szczegółowo opisuje odczyn popromienny ze strony skóry, zachowując przy tym prostotę w stosowaniu.

Piśmiennictwo

1. Noble-Adams R. Radiation-induced skin reactions. 2: Development of a measurement tool. *Br. J. Nurs.* 1999; 8 (18): 1208–1211.
2. Porock D., Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *Eur. J. Cancer Care* 1999; 8 (3): 143–153.
3. Campbell I.R., Illingworth M.H. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin. Oncol.* 1992; 4 (2): 78–82.
4. Wells M., Faithfull S. (red.). *Supportive care in radiotherapy*. Churchill Livingstone, London 2003.
5. Porock D., Kristjanson L., Nikolett S., Cameron F., Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol. Nurs. Forum.* 1998; 25 (6): 1019–1029.
6. Westbury C., Hines F., Hawkes E., Ashley S., Brada M. Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother. Oncol.* 2000; 54 (2): 109–116.

7. Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. Evidence-Based Interventions for Radiation Dermatitis. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2011; 15 (5): 481–492.
8. Berthelet E., Truong P.T., Musso K., Grant V. i wsp. Preliminary Reliability and Validity Testing of a New Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 2004; 27 (6): 626–631.
9. Catlin-Huth C., Haas M.L., Pollock V. (red.). *Radiation therapy patient care record: A tool for documenting nursing care.* Oncology Nursing Society, Pittsburgh 2002.
10. Noble-Adams R. Radiation-induced skin reactions. 3: Evaluating the RISRAS. *Br. J. Nurs.* 1999; 8 (19): 1305–1312.
11. Archambeau J.O., Pezner R., Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1171–1185.
12. Arimoto T., Maruhashi N., Takada Y., Hayakawa Y., Inada T., Kitagawa T. Acute skin reactions observed in fractionated proton irradiation. *Radiat. Med.* 1989; 7 (1): 23–27.
13. Ratliff C. Impaired skin integrity related to radiation therapy. *J. Enterostomal. Ther.* 1990; 17 (5): 193–198.
14. Noble-Adams R. Radiation-induced reactions. 1: An examination of the phenomenon. *Br. J. Nurs.* 1999; 8 (17): 1134–1140.
15. Simonen P., Hamilton C., Ferguson S. Do inflammatory processes contribute to radiation-induced erythema observed in the skin of humans? *Radiother. Oncol.* 1998; 46 (1): 73–82.
16. Wood G., Casey L., Trotti A. Skin changes. W: Small W. Jr, Woloschak G.E. (red.). *Radiation Toxicity A Practical Guide.* Springer, New York 2006: 171–181.