

Marcin Wiśniewski¹, Michał Graczyk², Michał Szpinda¹, Sybilla Brzozowska-Mańkowska¹¹Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Collegium Medicum UMK im. L. Rydygiera w Bydgoszczy²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Collegium Medicum UMK im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Popromienne zapalenie skóry

— zasady postępowania

Streszczenie

Mimo znacznego postępu, jaki dokonał się w radioterapii onkologicznej, powikłanie w postaci popromiennego zapalenia skóry było i nadal jest poważnym problemem, z którym spotykamy się u pacjentów kierowanych do opieki paliatywnej z ośrodków onkologicznych. Rozwój stanu zapalnego nie tylko pogarsza jakość życia, ale niekiedy ze względu na lokalizację i nasilenie objawów jest przyczyną przerwania cyklu radioterapii. W pracy przedstawiono szereg czynników predysponujących do rozwoju, bądź nasilenia odczynu, oraz omówiono sposoby postępowania w różnych stopniach nasilenia odczynu zapalnego.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 2: 41–45

Słowa kluczowe: popromienne zapalenie skóry, radioterapia, odczyn popromienny

Popromienne odczyny skórne po radioterapii


Radioterapia jest podstawową metodą nieoperacyjnego leczenia wielu nowotworów złośliwych. Polega ona na stosowaniu promieniowania jonizującego, które można podzielić na promieniowanie elektromagnetyczne (fotonowe) i cząsteczkowe (np. elektrony, protony, mezony π). W zależności od mocy dawki (energii promieniowania) w terapii wykorzystujemy radioterapię ortolwoltową (60–400 KeV) lub megawoltową (1–50 MeV). Z uwagi na lokalizację źródła promieniowania względem pacjenta radioterapię dzielimy na teleradioterapię i brachyterapię [1].

Teleradioterapia polega na wykorzystaniu wiązki promieniowania z pewnej odległości (ok. 80–100 cm). W trakcie takiego leczenia niszczone są nie tylko komórki nowotworowe, ale także zdrowe, znajdujące się w obszarze napromienianego bloku tkanek. Stopień uszkodzenia komórek na skutek napromieniania zależy od wielu czynników, między innymi od rodzaju i energii promieniowania, całkowitej dawki

pochłoniętej, czasu trwania kursu napromieniania, mocy dawki i liczby dawek frakcyjnych, wrażliwości komórek napromienianych, stężenia tlenu w napromienianych tkankach i stopnia ich uwodnienia [2]. Podczas brachyterapii źródło promieniowania umieszcza się w obrębie zmiany nowotworowej, bądź też w jej bezpośrednim sąsiedztwie. Postępowanie takie umożliwia zastosowanie wysokiej dawki w precyzyjnie określonej objętości tkanek, przy maksymalnym oszczędzeniu struktur niezmiennych nowotworowo. W leczeniu wykorzystuje się sztuczne pierwiastki promieniotwórcze, różniące się od siebie właściwościami fizycznymi [3].

Zastosowanie konwencjonalnej teleradioterapii niesie za sobą większe ryzyko pojawienia się działań niepożądanych ze strony skóry i tkanki podskórnej. Aktualnie stosuje się ją w paliatywnej radioterapii przerzutów do kości oraz do leczenia niektórych raków skóry. Terapia megawoltowa charakteryzuje się ostrym odgraniczeniem napromienianych obszarów oraz większą przenikliwością, która pozwala na głębszą penetrację tkanek przy oszczędzaniu skóry

Adres do korespondencji: dr n. med. Marcin Wiśniewski
Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Collegium Medicum UMK
ul. Łukasiewicza 1, 85–801 Bydgoszcz
e-mail: mwisniewski@cm.umk.pl
tel. (52) 585–37–09

 Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 2, 41–45
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

i narządów o krytycznej promieniowrażliwości [4]. Do czynników usposabiających i decydujących o nasilonym efekcie cytotoksycznym w napromienianych tkankach możemy zaliczyć: starszy wiek pacjentów, otyłość, palenie tytoniu, alkohol, niedożywienie, nadciśnienie, współistniejące choroby metaboliczne, niewydolność nerek, czynniki genetyczne (np. obecność genu ATM), infekcje skóry w okolicy napromienianej, stopień zaawansowania i typ histologiczny nowotworu, indywidualną promieniowrażliwość skóry, równoczesną chemioterapię, niekonwencjonalne schematy frakcjonowania dawki, równoczesne stosowanie przeciwciał monoklonalnych [5–12].

Działania niepożądane radioterapii poza miejscowym popromiennym zapaleniem skóry manifestują się często objawami ogólnoustrojowymi tj. złe samopoczucie, osłabienie, senność, brak apetytu, nudności, wymioty, biegunka. W zależności od czasu pojawienia się zmian w obrębie skóry odczynu dzielimy na wczesne i późne [13]. Odczyn wczesny pojawia się zazwyczaj kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia. Początkowo jest to nadmierna suchość skóry, zaburzenia pigmentacji, wypadanie włosów i rumień. Przyczyną tych objawów jest uszkodzenie gruczołów łojowych, gruczołów potowych i mieszków włosowych oraz nadmierna stymulacja komórek barwnikowych i zwiększony wyrzut cytokin prozapalnych, między innymi interleukiny 1 i 6, TNF- α , TGF- β [14]. Następnym etapem wczesnego odczynu jest suche złuszczenie naskórka na skutek uszkodzenia keratynocytów warstwy podstawnej naskórka. W dalszej kolejności dochodzi do złuszczenia „na mokro” z obecnością surowiczego wysięku i odsłonięciem skóry właściwej w efekcie zniszczenia wszystkich komórek warstwy podstawnej. Częstym, bardzo dokuczliwym objawem towarzyszącym suchemu złuszczeniu naskórka jest świąd. W przypadkach ciężkiego popromiennego zapalenia skóry ekspozycja na kolejne dawki frakcyjne utrudnia repopulację komórek, a co za tym idzie gojenie owrzodzenia [15].

Późne odczyny popromienne pojawiają się zazwyczaj w kilka miesięcy po zakończeniu napromieniania. Są one efektem odpowiedzi fibroblastów na promieniowanie. Spadek populacji fibroblastów, które są komórkami o niskim indeksie proliferacyjnym oraz resorpcja włókien kolagenowych są przyczyną zmian o charakterze atrofii. Na skutek syntezy zwiększonych ilości kolagenu o nieregularnym układzie włókien przez zmienione strukturalnie fibroblasty skóra traci elastyczność, pojawiają się zgrubienia i włóknienie. W efekcie włóknienia skóra staje się zgrubiała, twardsza i mogą pojawiać się obrzęki. Uszkodzenie śródbłonna naczyń skutkuje pojawieniem się teleangiektazji. Dochodzi do zaniku gruczołów łojowych,

gruczołów potowych i mieszków włosowych. Przy ekspozycji pacjenta na duże dawki promieniowania wtórnie może dojść do martwicy skóry.

Zarówno odczyny wczesne, jak i późne w zasadniczy sposób wpływają na pogorszenie jakości życia pacjentów. Poza objawami somatycznymi, których nasilenie może być przyczyną przerwania leczenia, znacznym problemem bywa zmiana wyglądu skóry w efekcie napromieniania. Problem ten narasta szczególnie, kiedy dotyczy odsłoniętych części ciała, potęgując częste u pacjentów problemy natury emocjonalnej wynikające z samej choroby podstawowej [16].

Ważnym etapem postępowania, warunkującym wdrożenie właściwej pielęgnacji i leczenia jest ocena nasilenia zmian w obrębie skóry. Przez wiele lat powstało wiele skal służących do monitorowania i oceny miejscowego odczynu popromiennego. Szeroko stosowana była i jest czterostopniowa skala *World Health Organization (WHO)*, skale *The European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC)*, czy też powstała w 2003 roku pięciostopniowa skala *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 3)* zaproponowana przez amerykański National Cancer Institute (tab. 1). Wydaje się, że najbardziej godną polecenia jest ostatnia z wymienionych skal, gdyż najszerzej i najdokładniej klasyfikuje miejscowe działania uboczne radioterapii [17, 18].

Do oceny późnych zmian można wykorzystać np. skalę *Late Effects on Normal Tissue – Subjective, Objective Management and Analytic (LENT-SOMA)* (tab. 2) polecaną przez EORTC i *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*, w której ocenia się stopień zwłóknienia skóry, obecność teleangiektazji i przebarwień skóry [17–21]. W celu zwiększenia obiektywności naszej oceny odczynu, a także w celach dydaktycznych, można i warto za zgodą pacjenta wykonać dokumentację fotograficzną zmian popromiennych.

Ponieważ nie opracowano dotychczas jednolitych standardów postępowania w przypadku popromiennego zapalenia skóry, zalecenia przekazywane pacjentom w trakcie napromieniania, a także sposoby postępowania w przypadku pojawienia się odczynu popromiennego są często wypadkową własnych doświadczeń poszczególnych członków zespołu placówki zajmującej się napromienianiem pacjentów, nie zawsze popartych wiarygodnymi badaniami [14, 22].

Pierwszym i bardzo ważnym czynnikiem, który pozwala na zmniejszenie nasilenia zmian w obrębie skóry, jest utrzymanie jej właściwej higieny, zarówno przed, jak i w trakcie napromieniania. Przez wiele lat w onkologii funkcjonował, a w niektórych ośrodkach nadal obowiązuje pogląd, że skóry po napromienianiu nie należy moczyć, dlatego też pacjentom zaleca

Tabela 1. Nasilenie działań niepożądanych w przebiegu popromiennego zapalenia skóry według NCI CTCAE (wersja 3)

Działanie niepożądane	Wysypka: zapalenie skóry po napromienianiu
Nazwa skrócona	Zapalenie skóry
I stopień	Słaby rumień lub suche złuszczenie się
II stopień	<ul style="list-style-type: none"> rumień o nasileniu umiarkowanym do silnego plamiste wilgotne złuszczenie się, zwykle ograniczone do fałdów i zgięć skóry umiarkowanie nasilony obrzęk
III stopień	<ul style="list-style-type: none"> wilgotne złuszczenie się w lokalizacji innej niż fałdy i zgięcia skóry krwawienie wywołane przez niewielki uraz lub otarcie
IV stopień	<ul style="list-style-type: none"> martwica skóry lub owrzodzenie przechodzące przez całą grubość skóry samoistne krwawienie z zajętego obszaru
V stopień	Zgon

Tabela 2. Skala LENT SOMA

Rodzaj powikłania	Stopień 0	Stopień I	Stopień II	Stopień III
Zwłóknienia	Brak	Delikatne zwiększenie gęstości tkanki badalne palpacyjnie	Zdecydowane zwiększenie gęstości tkanki badalne palpacyjnie	Silnie zaznaczone zwiększenie gęstości tkanki z retrakcją i unieruchomieniem
Naczyniaki	Brak	< 1 cm ²	1–4 cm ²	> 4 cm ²
Przebarwienie skóry	Brak różnicy w stosunku do barwy skóry	Dyskretne przebarwienie	Znaczne przebarwienie	

się suchą pielęgnacją przez okres 4 do 6 tygodni. Ostatnie lata wykazały jednak, że mycie skóry nie tylko nie nasila, ale poprzez poprawę warunków higienicznych wręcz zmniejsza stan zapalny w okolicy napromienianej [22–25]. Aktualnie zaleca się pacjentom korzystanie z letniego prysznica o niewielkim natężeniu strumienia wody z dodatkiem bezwonnych, syntetycznych środków myjących o neutralnym pH, bez dodatku mydła i lanoliny. Należy unikać kąpieli w wannie, zbyt długiego przebywania w wodzie, tarcia skóry w okolicy napromienianej, a skórę osuszać przez dotyk przy pomocy miękkiego ręcznika [25, 26].

W profilaktyce i leczeniu słabych odczynów można zastosować preparaty zawierające d-panthenol (prowitamina B5), który zwiększa uwodnienie warstwy rogowej naskórka, przeciwdziała utracie wody i uelastycznia skórę, a także przyspiesza rozmnażanie fibroblastów i proces epitelizacji. Inną witaminą z grupy B, której stosowanie daje korzystne efekty w leczeniu odczynów, jest kwas foliowy. Właściwości terapeutyczne tej witaminy polegają na regeneracji komórek skóry i ochronie przed fotostarzeniem [27]. W badaniach *in vitro* kwas foliowy przyspieszał naprawę DNA komórek, a także zapobiegał apoptozie [28, 29]. Ze względu na łatwość aplikacji najlepiej stosować preparaty w postaci kremu lub lotionu. Zaleca się jednak, aby bezpośrednio przed napromienianiem wyeliminować środki, które poprzez miejscowe na-

wilżenie skóry mogą wywołać sztuczne zwiększenie dawki promieniowania pochłoniętej przez powierzchowne warstwy skóry (żele, emulsje nawilżające, kremy, okłady itp.). Poza tym ważne jest unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne, preparatów mogących działać drażniąco na skórę (wszelkie środki z dodatkiem alkoholu), drapania skóry nawet mimo świądu, miejscowego stosowania ciepła (termofory, poduszki elektryczne) lub zimna. Wykazano korzystne miejscowe działanie maści z nagietkiem lekarskim (*Calendula officinalis*) poprzez zmniejszenie ilości odczynów skórnych, mniejsze dolegliwości bólowe, a także mniej przerw między poszczególnymi dawkami frakcyjnymi [30].

Stosowanie preparatów zawierających steroidy zmniejsza miejscowy odczyn zapalny skóry, dlatego też ma uzasadnienie u pacjentów z rozwiniętym popromiennym zapaleniem skóry. W kilku badaniach [25, 31, 32] postuluje się także profilaktyczne stosowanie steroidów, na przykład preparatów zawierających furonian momeazolu, jako środka zapobiegającego miejscowym odczynom [16, 33]. Z własnych doświadczeń korzystny efekt uzyskiwano również przy miejscowym stosowaniu flucinolonu. Aby zmniejszyć i odsunąć w czasie pojawienie się odczynu popromiennego można zastosować preparaty zawierające kwas hialuronowy, który poprzez stymulację rozwoju fibroblastów przyspiesza proces epitelizacji [34, 35].

W celu zmniejszenia odczynu popromiennego zaleca się także stosowanie preparatów zawierających jony srebra (sól srebrowa sulfadiazyny, opatrunki zawierające jony srebra), które działają na wiele szczepów bakterii (np. *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Streptococcus*), a w przypadku jonów srebra zmniejszają także miejscowe dolegliwości bólowe [25, 36, 37].

W ostatnich latach pojawiło się na rynku wiele opatrunków, które można wykorzystać w leczeniu różnych stopni zaawansowania popromiennego zapalenia skóry. Opatrunki aktywne wpływają na kontrolę wysięku, szybkość autolizy martwiczych tkanek oraz epitelizacji w obrębie zmienionej skóry. W dostępnych badaniach oceniano głównie działanie hydrokoloidów i hydrożeli, wykazując korzyści z ich stosowania w przypadku zmian popromiennych [38–40]. Dobrą kontrolę wysięku można uzyskać przy stosowaniu opatrunków poliuretanowych, których właściwości chłonne pozwalają zapobiegać maceracji skóry na skutek kontaktu z wydzieliną z rany, a struktura opatrunku zapobiega przywieraniu do rany i uszkodzeniom przy zmianie opatrunku. W obrocie dostępne są także opatrunki łączące właściwości chłonne poliuretanów z hydrożelami, których zaletą jest jeszcze lepsza kontrola wilgotności rany i wysięku.

Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg leczenia i jakość życia pacjentów jest ból w okolicy poddanej napromienianiu. Leczenie bólu poza preparatami podawanymi systemowo zgodnie z wytycznymi drabiny analgetycznej WHO powinno także uwzględniać działanie miejscowe. Obwodowy efekt działania opioidów wykorzystano już w leczeniu bolesnych owrzodzeń nowotworowych [41–43], a także w przypadku owrzodzeń śluzówki jamy ustnej po chemioterapii [44]. Brak jednak doniesień o zastosowaniu morfiny w żelu w przypadku odczynów popromiennych. Można przypuszczać, że na skutek obecności stanu zapalnego skóry dojdzie do sensytyzacji receptorów opioidowych na bezmielinowych włóknach typu C, a tym samym miejscowe zastosowanie morfiny przyniesie pożądany efekt analgetyczny.

Leczenie odczynu I stopnia powinno polegać na utrzymaniu właściwej higieny i ochronie skóry przed czynnikami zewnętrznymi. Ważne jest uświadomienie pacjentowi konieczności stosowaniu środków nawilżających po kolejnych dawkach napromieniania. Mogą one zawierać d-panthenol, kwas foliowy lub wyciąg z nagietka lekarskiego. W przypadku ryzyka rozwoju infekcji można zastosować preparaty zawierające chlorheksydynę. U pacjentów z rozwiniętym odczynem II i III nawet pojawienie się owrzodzenia nie jest przeciwwskazaniem do mycia i osuszania zmienionej skóry. Podobnie jak w odczynach I stopnia można zastosować preparaty zawierające środki odkażają-

ce. Przy większym nasileniu zmian pomocne okazują się preparaty zawierające sole srebra. Na tym etapie zmian do leczenia można włączać opatrunki pochłaniające nadmiar wysięku. W przypadku infekcji włączenie miejscowego antybiotyku winno być poprzedzone wykonaniem posiewu i antybiogramu. W przypadku martwicy konieczna jest konsultacja dermatologiczna, a w sytuacji braku poprawy po leczeniu zachowawczym konsultacja i leczenie chirurgiczne [16, 23, 45].

Piśmiennictwo

1. Meder J. Radioterapia nowotworów złośliwych. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia Kliniczna*. Borgis, Warszawa 2001 (wyd. I): 285–311.
2. Kornafel J. Podstawy radioterapii. Radioterapia nowotworów złośliwych narządu rodowego. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Urban & Partner, Wrocław 2002: 168–191.
3. Makarewicz R. Geneza brachyterapii techniką HDR. W: Makarewicz R. (red.). *Brachyterapia HDR*. Via Medica, Gdańsk 2004 (wyd. I): 1–3.
4. Bernier J., Bonner J., Vermorken J.B. i wsp. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 2008; 19; 1: 142–149.
5. Berger B., Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Radiation Oncology* 2008, 3: 1–4.
6. Bölke E., Gerber P.A., Lammering G. i wsp. W: *Strahlentherapie Und Onkologie* 2008; 184; 2, 105–110.
7. Koukourakis M.I., Tsoutsou P.G., Karpouzis A. i wsp. Radiochemotherapy with Cetuximab, Cisplatin, and Amifostine for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Feasibility Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 77; 1: 9–15.
8. Kumar S., Juresic E., Barton M., Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: A review of the evidence. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology* 2010; 54; 3: 264–279.
9. Markouizou A., Koliarakis N., Paraskevaidis M., Tsakiris G., Karageorgis A., Karageorgis P. Radiation dermatitis: implicated factors, clinical aspects, possible prevention, and medical care. *Journal Of The Balkan Union Of Oncology* 2007; 12; 4: 463–470.
10. Miao-Fen Ch., Wen-Cheng Ch., Chia-Hsuan L., Chao-Hsiung H., Kuo-Chi L., Yin-Hsuan Ch. Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 508–516.
11. Pignol J.P., Olivetto I., Rakovitch E. i wsp. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26; 13: 2085–2092.
12. Tomková H., Kohoutek M., Zábajnáková M., Pospíšková M., Ostřížková L., Gharibayr M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2010; 24; 6: 692–696.
13. Hymes S.R., Strom E.A. Radiation Dermatitis (Chapter 62). W: *Medical Care of Cancer Patients* 2009: 590–601.
14. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006; 22; 3: 163–73.
15. Osako T., Oguchi M., Kumada M., Nemoto K., Iwase T., Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast

- hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38; 5: 334–338.
16. Vavassis P., Gelinas M., Chabot Tr. J., Nguyen-Tân P.F. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 37; 1: 124–129.
 17. Omidvari S., Saboori H., Mohammadianpanah M. i wsp. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology* 2007; 73; 3: 213–213.
 18. Trotti A., Bentzen S.M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 19–22.
 19. Fehlauer F., Tribius S., Höller U. i wsp. Long-term radiation sequelae after breast-conserving therapy in women with early-stage breast cancer: an observational study using the LENT-SOMA scoring system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 651–658.
 20. Henry M.F., Maender J.L., Shen Y. i wsp. Fluoroscopy-induced chronic radiation dermatitis: a report of three cases. *Dermatol. Online J.* 2009, 15, 1, 3.
 21. Pavy J.J., Denekamp J., Letschert J. i wsp. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: The SOMA scale. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1043–1047.
 22. Campbell I.R., Illingworth M.H. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clinical Oncology (R Coll Radiol)* 1992; 4; 2: 78–82.
 23. Krajnik M., Żylicz Z. Topical morphine for cutaneous cancer pain. *Palliat. Med.* 1997; 11; 4: 325.
 24. Roy I., Fortin A., Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 58; 3: 333–339.
 25. Shukla P.N., Gairola M., Mohanti B.K., Rath G.K. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J. Cancer* 2006; 43: 180–184.
 26. Berkey F.J. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am. Fam. Physician* 2010; 82; 4: 381–388.
 27. Dębowska R., Rogiewicz K., Vincent C., Iwaneńko T., Kruszewski M., Eris I. Folic acid (folacin) – new application of cosmetic ingredient. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18; suppl. 2: 228.
 28. Dębowska R., Eris I., Iwaneńko T., Kruszewski M., Wojewódzka M. Repair of UV- and X-radiation induced DNA damage in folacin-treated primary human fibroblasts. 4th DNA Repair Workshop 2004; Smolenice, Słowacja 2004.
 29. Dębowska R., Vincent C., Kruszewski M. i wsp. Repair effect of Folacin reducing of skin damage due to radiotherapy. 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology 2006; Rhodos, Grecja 2006.
 30. Pommier P., Gomez F., Sunyach M.P., D’Hombres A., Carrie C. Montbarbon X. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1447–1453.
 31. Boström A., Lindman H., Swartling C., Berne B., Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother. Oncol.* 2001; 59: 257–265.
 32. Schmuth M., Wimmer M.A., Hofer S. i wsp. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146: 983–991.
 33. Ference J.D., Last A.R. Choosing topical corticosteroids. *Am. Fam. Physician* 2009; 79; 2: 135–140.
 34. Liguori V., Guillemin C., Pesce G.F., Mirimanoff R.O., Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to *placebo* in patients treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1997; 42: 155–161.
 35. Primavera G., Carrera M., Berardesca E., Pinnaró P., Messina M., Arcangeli G. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2006; 25; 3: 165–171.
 36. Bugla-Płoskońska G., Leszkiewicz A. Biologiczna aktywność srebra i jego zastosowanie w medycynie. *Kosmos*, 2007; 56: 115–122.
 37. Vuong T., Franco E., Lehnert S. i wsp. Silver leaf nylon dressing to prevent radiation dermatitis in patients undergoing chemotherapy and external beam radiotherapy to the perineum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59; 3: 809–814.
 38. Kaźmierski M., Mańkowski P., Jankowski A. Zastosowanie opatrunków hydrokoloidowych w leczeniu rany oparzeniowej u dzieci. *Magazyn Medyczny* 2002; 1: 133–137.
 39. Margolin S.G., Breneman J.C., Denman D.L., LaChapelle P., Weckbach L., Aron B.S. Management of radiation-induced moist skin desquamation using hydrocolloid dressing. *Cancer Nurs* 1990; 13: 71–80.
 40. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin. Oncol. Nurs* 2006; 22; 3: 163–173.
 41. Back I.N., Finlay I. Analgesic effects of topical opioids on painful skin ulcers. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10: 493.
 42. Krajnik M., Żylicz Z. Topical morphine for cutaneous cancer pain. *Palliat. Med.* 1997; 11; 4: 325.
 43. Wiśniewski M., Szpinda M., Krakowiak-Sarnowska E. Zastosowanie żelu z morfiną w leczeniu bolesnego owrzodzenia nowotworowego. *Opis przypadku. Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1; 2: 89–91.
 44. Krajnik M., Żylicz Z., Finlay J., Łuczak J., van Sorge A.A. Potential uses of topical opioids in palliative care — report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121–125.
 45. Vavassis P., Gelinas M., Chabot Tr.J., Nguyen-Tân P.F. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 37 (1): 124–9.