



# Trudności w przeprowadzeniu radioterapii u chorych z otyłością

## Practical issues in radiotherapy of obese patients

Szymon Ziółkowski<sup>1</sup>, Marta Biedka<sup>2,3</sup>, Elżbieta Żmuda<sup>4</sup>, Ewa Ziółkowska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel. +48 523 743 486

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, ul. dr J. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz

<sup>3</sup> Oddział Radioterapii 1, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, ul. Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz

<sup>4</sup> Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, ul. Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz

### Wprowadzenie

Radioterapia onkologiczna od ponad wieku jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Głównym kierunkiem rozwoju terapii rentgenowskiej na przestrzeni lat było przede wszystkim poszukiwanie źródeł promieniowania, ulepszenie i doskonalenie aparatury terapeutycznej. Postęp badań radiobiologicznych w drugiej połowie lat 50. stał się motorem dalszego przetoku w radioterapii i stworzył podstawy praktyczne precyzyjnego leczenia energią promienistą. Szybki przełom technologiczny, ciągła modernizacja urządzeń i rozwój technik napromieniania spowodowały, iż we współczesnej onkologii radioterapia stanowi skuteczny sposób leczenia nowotworów złośliwych [1]. Radioterapia obok chirurgii i chemioterapii jest podstawową metodą leczenia nowotworów złośliwych. Może być z założenia

112

### Streszczenie

Otyłość jest nie tylko jednym z czynników ryzyka zachorowania na nowotwór, lecz także czynnikiem mającym wpływ na rokowania oraz przebieg terapii. W artykule przedstawiono problemy pojawiające się w praktyce klinicznej podczas wykonywania radioterapii, jednej z podstawowych metod leczenia nowotworu – od momentu zakwalifikowania pacjenta otyłego do leczenia energią promieniowania, poprzez wybór odpowiedniej pozycji terapeutycznej i zastosowania unieruchomień, planowanie i późniejszą realizację planu na aparacie terapeutycznym. Wskazano możliwe wystąpienie objawów niepożądanych w trakcie i po zakończeniu leczenia. Wyszczególniono problemy, jakie może napotkać na swojej drodze lekarz, fizyk oraz technik podczas pracy z otyłym pacjentem.

**Słowa kluczowe:** otyłość, rak, radioterapia

### Abstract

Obesity is associated with severe health complication and is one of the risk factor of cancer. The problems that appear in clinical practice during radiotherapy of obese people, were presented in the article – from indication for radiation therapy, selection of referral therapeutic position and immobilization, planning and further execution of therapeutic procedure. The possible side effects during and after termination of treatment, were indicated. The paper introduces problems, that radiotherapists, medical physicists and technicians meet during they work with obesity patients.

**Key words:** obesity, cancer, radiotherapy

otrzymano / received:

20.03.2014

poprawiono / corrected:

01.04.2014

zaakceptowano / accepted:

11.04.2014



podstawowym, uzupełniającym po leczeniu operacyjnym, także w przypadkach nawrotów nowotworów i jako leczenie paliatywne. Jej celem jest podanie pacjentowi możliwie wysokiej dawki promieniowania na obszar guza z jednoczesną maksymalną ochroną tkanek zdrowych, przy użyciu wysoce specjalistycznej aparatury do planowania, prowadzenia i kontroli terapii napromieniania [2].

Otyłości niejednokrotnie towarzyszą dolegliwości najczęściej powiązane z układem sercowo-naczyniowym oraz patologią w innych narządach. Otyłość może indukować chorobę nowotworową i/lub wpływać na jej przebieg i przebieg postępowania terapeutycznego. Obiektywne mierniki masy ciała BMI (*Body Mass Index*) według aktualnych norm WHO wskazują, że w porównaniu z 2004 rokiem waga ciała dorosłego Polaka ciągle wzrasta, w związku z czym problem nadwagi i otyłości zwiększa się. U 52% dorosłych Polaków zdiagnozowano nadwagę, głównie u mężczyzn. W ciągu 13 lat populacja dorosłych mężczyzn z nadwagą lub otyłych wzrosła o 32 punkty procentowe. Średnio ponad 61% mężczyzn waży powyżej normy (45% ma nadwagę, 17% jest otyłych). Natomiast wśród kobiet wskaźnik ten wzrósł o 19 punktów procentowych. Około 45% populacji kobiet w Polsce waży ponad normę (30% ma nadwagę, a 15% jest otyłych) [3].

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że około do 41% nowotworów jest spowodowana nadwagą i otyłością [4]. Amerykańskie wyniki badań według raportu WCRF/AICR wskazują, że otyłość zwiększa ryzyko występowania następujących nowotworów: raka przełyku, nerki, jelita grubego i odbytnicy, trzustki, pęcherzyka żółciowego, błony śluzowej macicy, raka piersi po menopauzie [5]. Na podstawie europejskich i amerykańskich badań najmniejsza umieralność występuje u osób z BMI mieszczącym się w przedziale 22,5-25 kg/m<sup>2</sup>. Na każde 5 kg/m<sup>2</sup> przyrostu BMI powyżej tego przedziału umieralność wzrasta o 30%, a umieralność z powodu nowotworów o 10% [6]. Kolejnym czynnikiem mającym wpływ na rozwinięcie się nowotworu jest otyłość. Magazynowany tłuszcz może powodować podwyższenie hormonów, które mogą przyspieszyć proces nowotworzenia [4].

Wyróżnia się dwa typy otyłości: brzusznej (trzewną), gdzie nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się w obrębie tułowia i jamy brzusznej (wskaźnik talia-biodra WHR > 0,8 u kobiet oraz WHR > 1,0 u mężczyzn; obwód talii ≥ 80 cm u kobiet oraz ≥ 94 cm u mężczyzn) oraz otyłość gynoidalną (udowo-pośladkową), gdzie obserwuje się nagromadzenie tkanki tłuszczowej w obrębie ud i na wysokości bioder.

Jedną z podstawowych metod leczenia onkologicznego jest radioterapia. Rozwój tej metody terapii na przestrzeni ostatnich lat ukierunkowany jest przede wszystkim na udoskonalenie aparatury medycznej oraz poprawę precyzji podawania dawki energii promieniowania jonizującego [1]. Głównym jej celem jest skuteczne podanie dawki terapeutycznej na obszar guza z możliwie największą ochroną tkanek zdrowych. Powszechnie stosowane schematy leczenia radioterapeutycznego przewidują zazwyczaj od 6 do 8 tygodni przez 5 dni

w tygodniu. Działanie promieniowania nie dotyczy tylko guza nowotworowego, ale także okolicznych tkanek zdrowych, co wywołuje różnego rodzaju odczyny popromienne. Podczas ich występowania obserwuje się nie tylko śmierć komórki, ale także procesy występujące w obrębie gojących się tkanek, a skutki są widoczne nawet po kilku latach od zakończenia leczenia [7]. Radioterapia u osób otyłych dostarcza wielu problemów, a sama otyłość jest czynnikiem ryzyka nowotworu [8].

## Trudności w realizacji radioterapii osób otyłych – aspekty techniczne

Pacjenci z otyłością są „trudnymi” pacjentami na każdym etapie leczenia, począwszy od planowania radioterapii, poprzez jej realizację. Po zakwalifikowaniu do leczenia radioterapeutycznego, u chorych dobiera się odpowiednie unieruchomienia, podkładowe oraz ustala się pozycję terapeutyczną. W przypadku kwalifikacji pacjenta do radioterapii pod uwagę brana jest nadwaga i związana z nią obniżona ogólna sprawność fizyczna [7]. Na tym etapie analizowane są również ograniczenia aparatury medycznej. Producenci wprowadzają ograniczenia wagowe dla pacjentów, tj. maksymalne obciążenie stołu terapeutycznego w przypadku akceleratora oraz diagnostycznego w przypadku tomografii komputerowej. Wiąże się to nie tylko z wytrzymałością sprzętu, ale także ugięciem stołu, które ma wpływ na niedokładności przeprowadzanej radioterapii (Fot. 1).

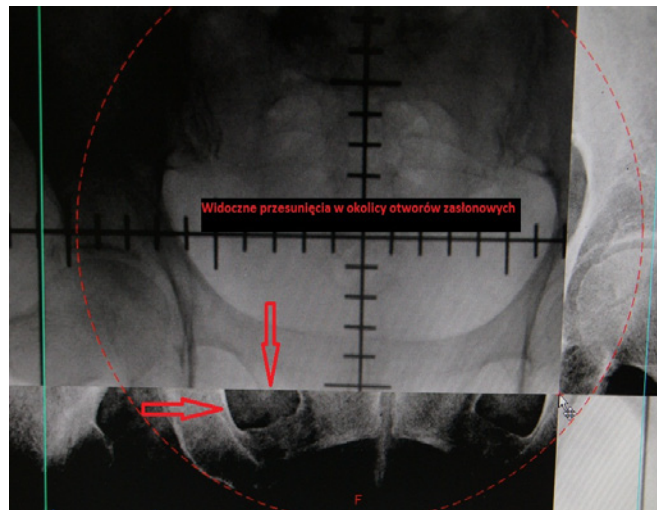


Fot. 1 Układanie pacjenta na aparacie terapeutycznym

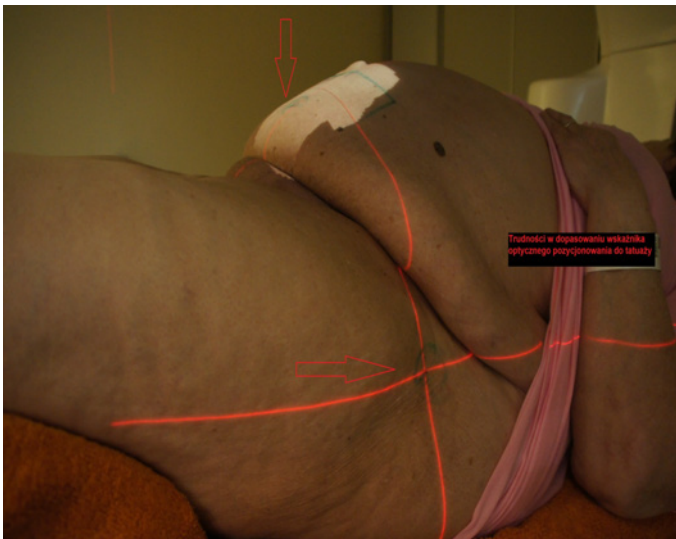
W szczególnych przypadkach dochodzi do dyskwalifikacji pacjenta z powodu dużej nadwagi. Każda decyzja w trakcie planowania radioterapii u osób otyłych musi uwzględniać problemy, począwszy od wyboru ułożenia chorego, metod planowania leczenia, jego realizacji oraz nasilonych odczynów ze strony skóry i tkanki podskórnej. W trakcie doboru pozycji chorego



z otyłością unieruchomienia stosowane standardowo u pacjentów z prawidłową masą ciała zostają pominięte, a pozycję terapeutyczną dyktuje komfort i możliwości ruchowe chorego. U większości chorych z otyłością brzuszną ciężko jest wygęzkwować pozycję na brzuchu, która jest wysoce niestabilna i nieodtwarzana. U pacjentów otyłych w trakcie pozycjonowania na symulatorze czy tomografii komputerowej stosuje się dodatkowe punkty odniesienia w postaci dodatkowych tatuaży, rysunków na brzuchu, klatce piersiowej oraz spojeniu, które ułatwiają późniejsze odtworzenie ułożenia. Tkanka tłuszczowa w dużym stopniu wpływa na jakość obrazów zarówno w tomografii, jak i symulatorze, gdzie sprawdza się plan leczenia. W szczególnych przypadkach nie można zobrazować układu kostnego w symulatorze ze względu na niewystarczające parametry lampy, a co za tym idzie całego układu obrazowania.



**Fot. 3** Różnice w układzie kostnym po ułożeniu pacjenta w pozycji terapeutycznej – labilność powłok brzusznych



**Fot. 2** Trudności z dopasowaniem wskaźnika optycznego z tatuażami na skórze

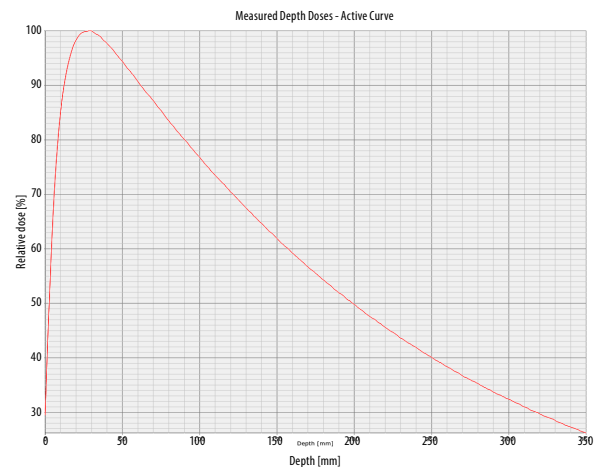
Tkanka tłuszczowa nagromadzona pod skórą staje się labilna, co powoduje rozbieżność pomiędzy punktami zaznaczonymi na skórze (tatuażami) a układem kostnym (Fot. 2). Ponadto ważne jest uwodnienie tkanek, na które mają często wpływ choroby współistniejące, takie jak cukrzyca czy niewydolność serca, prowadzące do dużych zmian w uwodnieniu i rozbieżności międzyfrakcyjnych. Występują trudności w dopasowaniu wskaźnika optycznego odpowiadającego układowi współrzędnych aparatu z układem współrzędnych zaznaczonym na ciele pacjenta. Potwierdzają to protokoły z kontroli geometrii ułożenia pacjenta za pomocą wiązki terapeutycznej i techniki IGRT (*Image Guide Radiotherapy*) przy użyciu KV-OBI [9]. Amerykańscy naukowcy dowiedli, że wśród pacjentek z nowotworem macicy (BMI na poziomie 33 i/lub więcej), które są poddane radioterapii miednicy i jamy brzusznej, występują większe przesunięcia międzyfrakcyjne i większy błąd systematyczny. W związku z tym dodano większy margines w przypadku kobiet z prawidłową masą ciała, u których wystarczający margines do planowania radioterapii wynosi 7-10 mm [10] (Fot. 3).

## Trudności w realizacji radioterapii osób otyłych – aspekty fizyczne

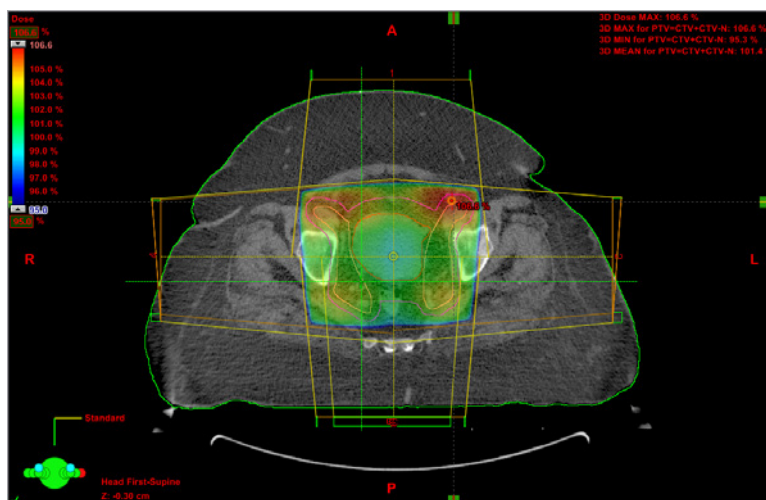
U osób otyłych głębokość, na jaką należy dostarczyć dawkę leczniczą, musi być większa niż u pacjentów z prawidłową masą ciała. Podana dawka zmienia się wraz z głębokością, zgodnie z charakterystyką fotonowych wiązek terapeutycznych [11, 12] (Rys. 1).

Im głębiej znajduje się obszar zakwalifikowany do napromieniania, tym większe maksimum generowane jest w obszarze tkanki podskórnej. Zastosowanie na przykład techniki napromieniania typu *box* – cztery wiązki ortogonalne – pozwala na częściowe wyeliminowanie tego efektu. Obszary, w których dawka osiąga wartości maksymalne, znajdują się na obrzeżach napromienianej objętości (Fot. 4).

Często, z powodu dużej głębokości, na jakiej znajduje się obszar PTV, nie udaje się podać oczekiwanej dawki lub osiągnięty rozkład jest bardzo niejednorodny. Rozwiązaniem może być



**Rys. 1** Zależność mocy dawki od głębokości dla pola 10x10 przy SSD 100 cm

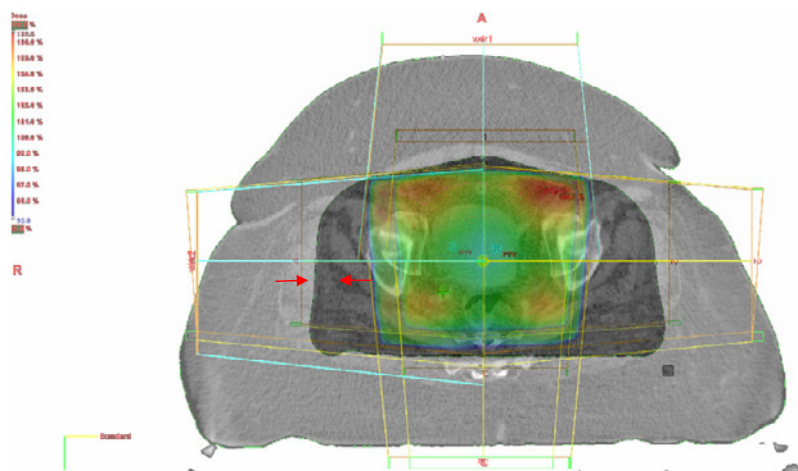


Fot. 4 Obszary wysokiej dawki – lokalizacja maksimum punktowego

zastosowanie filtrów klinowych, zwanych klinami, które odpowiednio modyfikują rozkład dawki [13]. U pacjentek z wysokim BMI często należy zastosować mocniejsze kliny (o większym kącie nachylenia), co wydłuża czas trwania pojedynczej frakcji.

Wraz ze wzrostem BMI zmieniają się nie tylko wymiary pacjentki z uwagi na przyrost tkanki tłuszczowej, ale również rozmiary narządów wewnętrznych. Przykładowa objętość PTV dla pacjentki o wysokim BMI wynosi 1879,7 cm<sup>3</sup>, a dla pacjentki o BMI z zakresu mieszczącego się w przedziale 22,5-25 kg/m<sup>2</sup> – 1418,7cm<sup>3</sup>. Jednocześnie wzrastają również wymiary pól terapeutycznych (Fot. 5).

Niestety nie zawsze zastosowanie klinów pozwala osiągnąć żądany rozkład dawki. Stosuje się wtedy dodatkowe pola o znacznie mniejszym udziale procentowym i zmodyfikowanym rozmiarze, tak aby obejmowały obszar zbyt niskiej dawki, a chroniły („wystąpiły”) obszar wysokiej dawki. Zabieg ten pozwala na objęcie określoną dawką całego obszaru napromieniania, zmniejszenie obszarów „zimnych” bez zwiększania obszarów wysokich dawek (Fot. 6).



Fot. 5 Przykładowe porównanie pól terapeutycznych pacjentek z prawidłowym BMI i z otyłością

Dodatkowym problemem napromieniania osób otyłych jest zmiana wymiarów pacjenta wzdłuż osi długiej ciała (np. fałdy brzuszne), wpływająca na rozkład dawki z powodu zmiany głębokości obszaru zainteresowania. Generuje to kolejny powód zwiększenia niejednorodności rozkładu dawki w obszarze PTV. Napromienianie otyłych pacjentów wiąże się z dwoma podstawowymi problemami: podaniem zaplanowanej dawki na obszar zmieniony chorobowo oraz osiągnięcie w tym obszarze maksymalnie jednorodnego rozkładu dawki. Niejednokrotnie mimo zastosowania omówionych wyżej metod nie udaje się osiągnąć oczekiwanego rezultatu. U otyłych pacjentów obszary wysokiej dawki są zazwyczaj większe i konieczny może być kompromis pomiędzy podaniem oczekiwanej dawki a dawkami zdeponowanymi w narządach krytycznych.

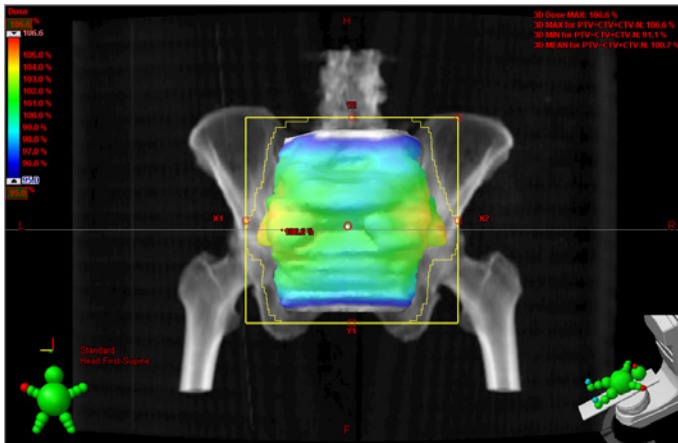
## Trudności w realizacji radioterapii osób otyłych – aspekty kliniczne

Powszechnie stosowana radioterapia trwa około 6-8 tygodni. Pacjent otrzymuje wysoką dawkę całkowitą, ale podawaną poprzez niskie dawki frakcyjne raz lub 2 razy dziennie przez 5 dni w tygodniu. Działanie promieniowania nie ogranicza się tylko do samego guza nowotworowego, ale obejmuje także otaczające tkanki zdrowe, wywołując różne objawy kliniczne w postaci odczynów popromiennych. Objawy te są spowodowane śmiercią komórki lub procesami gojenia zaczynającymi się w obrębie napromienianych tkanek, a skutki napromieniania mogą utrzymywać się kilka tygodni, miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia [2].

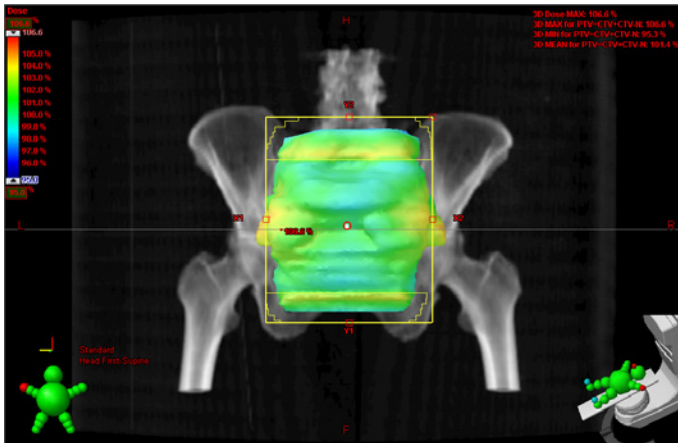
Precyzyjne zaplanowanie i przeprowadzenie leczenia ma zasadnicze znaczenie dla jego skuteczności i ryzyka odczynów popromiennych. Oprócz doboru dawki całkowitej leczenia i sposobu frakcjonowania leczenia, należy dokładnie określić rozległość choroby i obszar, który zostanie objęty napromienianiem [7]. Do głównych przyczyn niepowodzenia radioterapii należą: brak możliwości podania wystarczająco wysokiej dawki całkowitej ze względu na ograniczoną tolerancję tkanek prawidłowych (lub otyłość uniemożliwiająca podanie odpowiedniej dawki na odpowiedniej głębokości w ciele pacjenta), zdolność komórek nowotworowych do naprawy uszkodzeń powstałych w wyniku promieniowania, upośledzenie układu odpornościowego, zaburzenia metaboliczne i choroby współistniejące, w tym otyłość, niska promieniowrażliwość nowotworu oraz zły dobór techniki leczenia, dawki całkowitej czy sposobu frakcjonowania.



a)



b)



**Fot. 6** Objęcie obszaru tarczowego – PTV; a) widoczne obszary zbyt niskiej dawki – < 95%; b) z dodatkowym polem dopromienianym

U wszystkich chorych leczonych onkologicznie, a przede wszystkim u osób otyłych pojawiają się objawy niepożądane po radioterapii – tak zwane odczyny popromienne. W zależności od przyjętego kryterium dzieli się je na: wczesne (ujawniające się w trakcie leczenia i/lub bezpośrednio po jego zakończeniu do 3-6 miesięcy) oraz późne (występujące po 6 miesiącach, a nawet latach od zakończenia terapii). Powikłania wczesne trwają zwykle stosunkowo krótko i są najczęściej odwracalne, pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego [14]. Należy pamiętać o indywidualnych i nieprzewidywalnych reakcjach wczesnych i późnych oraz o wyższej toksyczności leczenia skojarzonego: chemioterapii z radioterapią.

Odczyny miejscowe dotyczą obszaru, na który bezpośrednio działa promieniowanie w trakcie leczenia: wczesne – to na przykład rumień skóry, zapalenie błon śluzowych; późne – to zwłóknienia, popromienna martwica kości, przetoki.

Ryzyko wystąpienia, nasilenie oraz istota wczesnych i późnych odczynów popromiennych zależą od wielu czynników zewnętrznych, determinujących odpowiedź tkanek zdrowych na promieniowanie jonizujące [14].

Czynniki związane z radioterapią obejmują: rodzaj i energię promieniowania, zaaplikowaną dawkę całkowitą, dawkę frakcyjną i czas leczenia.

Współczesny sposób frakcjonowania radioterapii wywodzi się z obserwacji, że organizm na poziomie komórkowym łatwiej toleruje dawkę rozłożoną na kilka frakcji podawanych w odpowiednich odstępach czasu [15, 16]. Ważna jest również objętość zdrowych tkanek poddanych wysokim dawkom promieniowania: większe objętości zwiększają ryzyko zaburzenia czynności narządów [17].

Do czynników sprzyjających powikłaniom popromiennym zalicza się przebyty uraz lub zabieg operacyjny w miejscu napromienianym i/lub współwystępowanie innych schorzeń internistycznych [18]. Należy tu wymienić wszystkie stany związane z upośledzeniem krążenia, w tym spowodowane otyłością, cukrzycą i chorobami naczyń krwionośnych oraz nadciśnieniem tętniczym [19].

W obrębie skóry wczesne odczyny popromienne objawiają się występowaniem rumienia i suchości lub wilgotnego łuszczenia. Jest to spowodowane zanikiem komórek szybko proliferujących i brakiem zastąpienia komórek czynnościowych z powodu uszkodzenia przedziatu komórek pnia [20].

Objawom tym może towarzyszyć świąd, przeczulica, ból i utrata owłosienia. Dolegliwości zazwyczaj ujawniają się w czasie trwania radioterapii, mogą osiągnąć szczyt nasilenia i cofać się lub nawet zanikać przed końcem leczenia w wyniku pobudzenia proliferacji komórkowej [2].

W przypadku pacjentów, u których po włączonym leczeniu farmakologicznym wysokiego odczynu nie uzyskuje się poprawy stanu ogólnego i zmniejszenia odczynu popromiennego, konieczne jest przerwanie napromieniania. Nadrzędnym celem radioterapeuty jest zakończenie terapii w zaplanowanym czasie, bez konieczności stosowania przerw w napromienianiu lub szybkie wznowienie leczenia, w przypadku powikłań. Najbardziej niekorzystną sytuacją kliniczną jest przedwczesne zakończenie radioterapii, bez podania całej zaplanowanej dawki. Taka okoliczność doprowadza często do nasilenia dolegliwości związanych z odczynem popromiennym i zmniejsza szansę na wyleczenie choroby nowotworowej [21].

Kolejnym problemem klinicznym u osób otyłych jest obecność lub wysokie ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, która istotnie wpływa na przeżywalność i śmiertelność u pacjentów z chorobą nowotworową. Jest to najczęstsze powikłanie towarzyszące chorobie nowotworowej i wiąże się często ze stosowanym leczeniem onkologicznym. Powikłania choroby zakrzepowo-zatorowej zwiększają ryzyko zgonu 2-8-krotnie [22]. Liczba incydentów zakrzepowo-zatorowych wzrasta wraz z leczeniem chirurgicznym, chemioterapią, radioterapią, progresją choroby, zwłaszcza gdy towarzyszą temu czynniki ryzyka,



takie jak: długotrwałe unieruchomienie, terapia hormonalna, założone wkłucia centralne czy otyłość. Osoby z czynną chorobą nowotworową poddane leczeniu operacyjnemu i/lub radioterapii szczególnie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy małej są obciążone 3-5-krotnie większym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej [23, 24]. Wpływa na to sama choroba nowotworowa, jak i inne czynniki: wiek, otyłość, czas trwania zabiegu, długa rekonwalescencja, radioterapia, leczenie systemowe. U pacjentów z wysokim BMI przeprowadzenie leczenia jest dużym wyzwaniem ze względów technicznych, fizycznych w zaplanowaniu radioterapii i jej realizacji, zwłaszcza, że liczne choroby towarzyszące otyłości wpływają na przebieg radioterapii, czasami uniemożliwiając rozpoczęcie i/lub dokończenie leczenia.

## Podsumowanie

W codziennej praktyce leczenie pacjenta z otyłością nie należy do rzadkości. Skupiając się na terapii przeciwnowotworowej zapomina się o możliwości pogorszenia stanu zdrowia lub wręcz sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia wywołanego przez choroby współtowarzyszące wysokiemu indeksowi masy ciała. Należy pamiętać, że od początku planowania terapii jest to tzw. „pacjent trudny”, wymagający dodatkowej troski i uwagi na każdym etapie procesu terapeutycznego.

## Literatura

1. E. Ziótkowska, M. Biedka: *Od promieni Roentgena do nowoczesnej radioterapii*, Valetudinaria-Post. Med. Klin Wojsk, 15, 2010, 5-8.
2. E. Ziótkowska, M. Biedka, W. Windorbska: *Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje*, Otorinolaryngol. Przegl.Klin, 10, 2012, 147-153.
3. Dane GUS: *Stan zdrowia ludności w 2009 roku*.
4. K. Janik-Kontewicz: *Otyłość a nowotwory w Polsce*, www.fundacjaahlgiera.com.
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*, Washington DC, AICR, 2007.
6. Prospective Studies Collaboration: *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*, Lancet, 373, 2009, 1083-1096.
7. M. Biedka, E. Ziótkowska, W. Windorbska: *Realizacja radioterapii u pacjentek otyłych z wykorzystaniem techniki OBI (On-Board Imaging)*, Atlas innowacyjnych technik w onkologii: onkologia ginekologiczna, Centrum Onkologii, Bydgoszcz, 15, 2012, 1.
8. N.H. Jeong, J.M. Lee, J.K. Lee, J.W. Kim, C.H. Cho, S.M. Kim, S.S. Seo, C.Y. Park, K.T. Kim, J.: *Lee: Role of body mass index as a risk and prognostic factor of endometrioid uterine cancer in Korean women*, Gynecol Oncol, 118, 2010, 24-28.
9. Sz. Ziótkowski, M. Biedka, A. Meller, A. Klonowska: *Rola IGRT i ułożenia chorego w radioterapii nowotworów odbytnicy*, Inżynier i Fizyk Medyczny, 2, 2013, 331-337.
10. L. Lin, L. Hertan, R. Rengan, K. Teo: *Effect of body mass index magnitude of setup errors in patients treated with adjuvant radiotherapy for endometrial cancer with daily image guidance*, 83, 2012, 670-675.
11. E.B. Podgorsak: *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, International Atomic Energy Agency, Vienna, 6, 2005, 179-181.
12. W. Łobodziec: *Dozymetria promieniowania jonizującego w radioterapii*, Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego, Katowice, 4, 1999, 80-83.
13. P.F. Kukotowicz: *Charakterystyka wiązek terapeutycznych fotonów i elektronów*, Kielce, 2(4), 2001, 69-71.
14. M. Biedka, A. Makarewicz, R. Makarewicz, E. Ziótkowska: *Choroba zakrzepowo-zatorowa w przebiegu choroby nowotworowej*, Onkol Radioter, 1, 2012, 43-51.
15. P. Rubin, L. Constine, D. Nelson: *Late effect of cancer treatment: radiation and drug toxicity*, [in:] C. Perez, L. Bradly: *Principles and practice of radiation oncology*, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992, 124-161.
16. H. Withers, J. Taylor, B. Maciejewski: *Treatment volume and tissue tolerance*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 14, 1988, 751-759.
17. J. Herman, T. Cieślak: *Radioterapia nowotworów głowy i szyi*, Wiadomości Lekarskie, 61, 2008, 4-6.
18. B. Chon, J. Loeffler: *The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy*, Oncologist, 7, 2002, 136-143.
19. K. Szyfter, P. Milecki: *Prognozowanie efektu napromieniania na podstawie oceny promieniowrażliwości tkanek zdrowych i guza nowotworowego – ograniczenia i możliwości*, Współczesna Onkologia, 5, 2003, 339-345.
20. J. Archambeau, R. Rezner, T. Wasserman: *Pathophysiology of irradiated skin and breast*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 31, 1995, 1171-1185.
21. J. Freire, L. Brady, P. De Potter et al: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Philadelphia 1998, 883.
22. B. Dahlbäck, M. Carlsson, P. Svensson: *Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a co-factor to activated protein C*, Proc Natl Acad Sci USA, 90, 1993, 1004-1008.
23. J. Bloom, C. Doggen, F. Rosendaal: *The risk of venous thrombosis in cancer patients with or without the factor V Leiden mutation*, Haemostasis, 31, 2001, 73.
24. G. Lugassy, A. Falanga, A. Kakkar, F. Rickles: *Zakrzepica a nowotwory*, Wyd. Medipage, 2006, 1-255.