

CARTA DE PRESENTACIÓN

Desde el equipo de Oncología radioterápica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca nos complace presentarles nuestra experiencia en el cuidado de la paciente con cáncer de mama por parte de enfermeros y médicos, a través de este estudio realizado en nuestro centro.

Este estudio se trata de una iniciativa particular sin conflicto de intereses y sin financiación, que ha sido sometido al CEIC local (HCU. Virgen de la Arrixaca de Murcia), siendo aprobado por el mismo para su realización.

Todos los autores han participado en la redacción del manuscrito, respetando las normas ético-legales vigentes y aprobando la versión final del mismo.

En el caso de este estudio ha sido necesario la participación de más de 6 autores debido a que para la recogida de datos y seguimiento de las pacientes estudiadas, se necesitó de más compañeros que se ajustaran a los horarios de tratamiento de las pacientes. Todos han participado en el manuscrito del trabajo y aprobado la última versión que aquí le enviamos.

Un cordial saludo

Antonio José Lozano Martínez MD, PhD
Col. 07/07890-4
Oncología radioterápica
HCU Virgen de la Arrixaca, Murcia

Diferencias en radiodermatitis mamaria, entre la aplicación preventiva de una loción vegana y una loción rica en ácido hialurónico, en pacientes con cáncer de mama.

Lozano A, MD, PhD, Palazon C., Sanchez-Jauregui M., Galian D., Sanchez I., Hernandez ME., Garcia M., Nieto R., Egea J., Piñero A.

Objetivo

La dermatitis radica es un efecto adverso típico de las pacientes con cáncer de mama que reciben un tratamiento con radioterapia externa adyuvante a cirugía(1,2,3,4,5,6,7). El grado y severidad de la misma depende de factores particulares de cada paciente como otros relacionados con el tratamiento local con radioterapia como el campo de tratamiento(6) y el uso de tratamientos sistémicos como la quimioterapia(8,9,10,11,12). La hidratación local mediante cremas tópicas durante la irradiación ha sido descrita como una maniobra eficaz para la prevención de dermatitis severa y se recomienda de forma generalizada.(13,14,15,16,17,18,19,20,21)

El ácido hialurónico(22), la urea y la rosa de mosqueta(23,24,25,26) son considerados buenos hidratantes y regenerantes de piel al usarse de forma tópica sobre la mama en tratamiento oncológico. Otros regenerantes de piel descritos son la manzanilla matricaria/alemana(27,28) y la denominada “Sangre de Drago”(29, 30, 31). También existe bastante literatura sobre la caléndula aplicada a la piel irradiada, aunque con resultados contradictorios(32,33,34,35,36,37,38,39).

El objetivo de este estudio es describir el grado de dermatitis radica que desarrollan las pacientes al aplicarse un tipo de crema vegana(no incluye ingredientes derivados de animales ni testados en estos), ecológica(producto realizado u obtenido sin emplear compuestos químicos que dañen el medio ambiente), con autorización CE(Certificado Europeo)(crema de estudio), compuestas por diferentes componentes regenerantes y calmantes específicos (los descritos), compararlo con la aplicación de otro tipo de crema rica en urea y ácido hialurónico (crema control) de uso habitual en pieles irradiadas de mama, y describir el grado de satisfacción de las pacientes tratadas con una y otra crema, con la hipótesis de que la suma de diferentes compuestos regenerantes y calmantes ecológicos podrían beneficiar a este grupo de pacientes.

Material y métodos

Se realiza un estudio prospectivo y aleatorizado de 50 pacientes en tratamiento con radioterapia mamaria adyuvante a cirugía, que no han recibido tratamiento quimioterápico, y sin afectación axilar, que sólo requieran de irradiación dirigida sobre la glándula mamaria y no dirigida sobre la axila. La dosis de radioterapia administrada en todas las pacientes es de 40,05 Gy en 15 fracciones de 2,67 Gy que se administran a lo largo de 3 semanas. Las pacientes son reclutadas en un único centro. Se aleatorizan las pacientes 1:1 a recibir la crema de estudio(CE) o la crema control(CC) con urea, según orden de llegada, siendo escogida la primera crema según el resultado de una moneda tirada al aire al azar. La siguiente paciente se le recomienda la crema opuesta, y así el resto de pacientes una a una van alternando las cremas recomendadas según orden de reclutamiento. Las pacientes se aplicaron la crema recomendada dos veces al día, sin

usarla tres horas antes de la irradiación. Iniciaron la aplicación de la crema una semana antes del inicio de radioterapia, y durante todo el tratamiento radioterápico.

Las pacientes son entrevistadas y exploradas por personal de enfermería para rellenar la hoja cuestionario el día 1 de tratamiento, a las 3 semanas(dosis completa de radioterapia), y al mes de finalizar la radioterapia. Se recogen los datos de registro y la evaluación de la radiodermatitis se realiza según los criterios RTOG(“Radiation Therapy Oncology Group”).

La CE está compuesta por diferentes agentes regeneradores y calmantes con altas proporciones de Urea, Ácido Hialurónico, Rosa mosqueta, Caléndula, Manzanilla Matricaria/ Alemana y Sangre de Drago.

No contiene alcohol, es libre de parabenos, fosfatos, derivados de polientilenglicoles(PEG), siliconas, aceites minerales y otros derivados del petróleo y fragancias sintéticas.

La CC está compuesta por urea, niacinamida, ácido hialurónico, pantenol, y glicerina.

Todas las variables fueron incluidas en una base de datos encriptada y disociada. Los datos se almacenaron en la hoja de cálculo “Excel” (Microsoft Corporation, EEUU; Versión Windows XP) y se analizaron con el programa estadístico “SPSS”(Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU; Versión 12.0.)

Para la comparación de las variables se ha realizado la prueba del chi-cuadrado.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron convenientemente informadas y aceptaron el tratamiento propuesto verbal y por escrito a través de un consentimiento informado.

La identidad de las enfermas en la matriz de datos fue codificada y disociada en todo momento y se conservó la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas.

Este estudio ha sido aprobada por el CEIC local para su realización.

Resultados

Se estudió un total de 50 pacientes de forma prospectiva y aleatorizada desde marzo de 2021 y enero de 2023. 25 pacientes recibieron la crema a estudio, y 25 la crema control.

Radiodermatitis

A las 3 semanas de tratamiento que corresponde al momento de mayor dosis de radioterapia recibida por las pacientes(pts), la incidencia de dermatitis grado 1 fue muy similar entre ambas cremas (14 pts con crema a CE y 11 con la CC). Sin embargo se observó una mayor incidencia de dermatitis grado 2 y 3 en las pacientes que recibieron la CC, una diferencia a favor del beneficio de la CE que fue estadísticamente significativa. La dermatitis grado 2 se observó en el 36% (9 pts) de las CC y en el 4%(1 pt) de CE, y la dermatitis grado 3 en el 20% (5 pts)de CC y en el 4%(1 pt) de CE ($p<0,01$).

Figura 1.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,427 ^a	3	<,001
Razón de verosimilitud	23,110	3	<,001
Asociación lineal por lineal	15,459	1	<,001
N de casos válidos	50		

Figura 1

Gráfico 1.

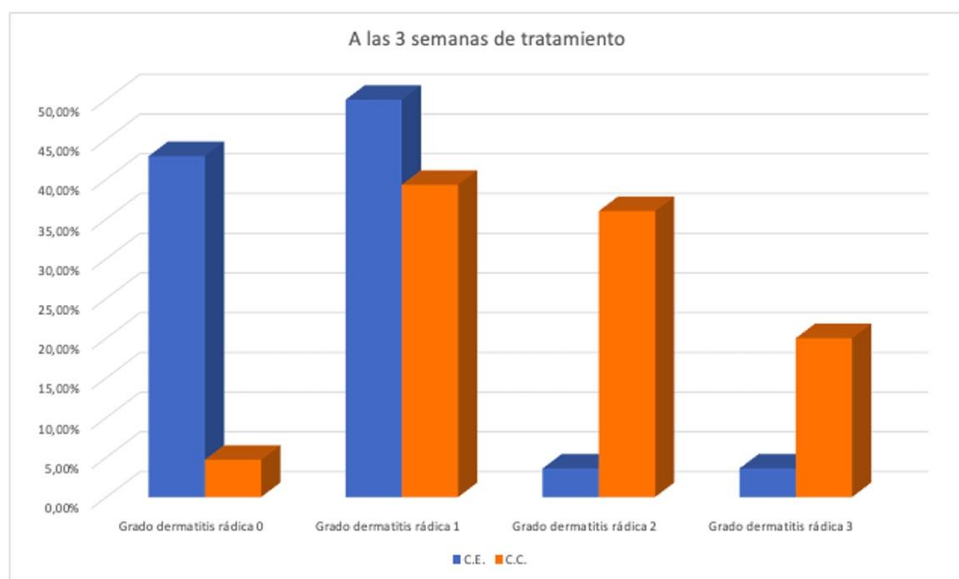


Gráfico 1. Grado de radiodermatitis a las 3 semanas de tratamiento que corresponde al momento de dosis máxima recibida por las pacientes.

Al mes de haber terminado el tratamiento radioterápico se observó una mayor incidencia de dermatitis grado 1 y 2 en los pacientes de la CC con diferencias estadísticamente significativas a favor del beneficio de la CE. La dermatitis grado 1 se observó en el 52% (13 pts) de las pacientes con CC y en el 25% (6 pts) de las pacientes de la CE. La dermatitis grado 2 se observó en el 12% (3 pts) de las pacientes CC y en ninguna paciente de CE ($p=0,014$). En ningún caso hubo dermatitis grado 3 al mes de haber finalizado la radioterapia. De manera que la recuperación se observó mejor en el grupo de la CE.

Gráfico 2.

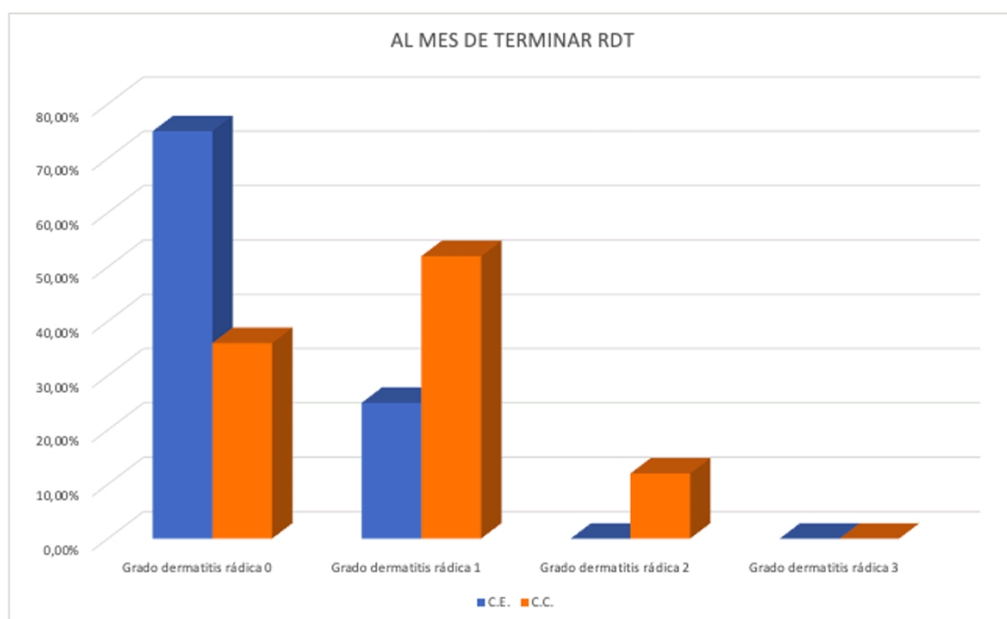


Gráfico 2. Grado de radiodermatitis al mes de haber finalizado la radioterapia

Estado de satisfacción

Con respecto a los cuestionarios entregados a las pacientes a los 15 días de tratamiento (momento en el que habían recibido la máxima dosis de irradiación), las pacientes refirieron agradecerles el aroma en la inmensa mayoría de los casos (20 pacientes de las 25 estudiadas), y en su totalidad experimentaron un alivio en las molestias locales, alivio del prurito y de la sensación de tirantez de piel, y alivio de la sensación de calor local. Además la totalidad de las pacientes expresaron que les resultó fácil de administrar sobre la piel irradiada.

Gráfico 3.

	CREMA CONTROL		CREMA ESTUDIO	
	SI	NO	SI	NO
Me resulta fácil administrar	100%	0%	100%	0%
Siento alivio de las molestias	96%	4%	100%	0%
Siento alivio del prurito	92%	8%	100%	0%
Siento alivio de la tirantez	92%	8%	100%	0%
Siento alivio de calor local	92%	8%	100%	0%
Me agrada el aroma	100%	0%	83%	17%

Gráfico 3. Encuesta del estado de satisfacción de las pacientes

Discusión

Existe evidencia de múltiples agentes calmantes en piel y regeneradores para pieles atópicas y evidencia en cuanto a la hidratación de la piel irradiada y su mejoría. Donde más datos tenemos en cuanto al tratamiento local y al beneficio de la radiodermatitis se encuentra en la administración de caléndula, aunque con datos controvertidos. Sin embargo no disponemos de datos concretos sobre su combinación con otros hidratantes, calmantes y reparadores para el tratamiento de la radiodermatitis activa y la prevención de que ésta se haga severa. Otros de estos calmantes-regeneradores han sido descritos en pieles no irradiadas, pero no han sido testados en pacientes que reciben irradiaciones.

Los resultados de este estudio muestran una combinación de agentes que parece ser efectiva y satisfactoria en las pacientes con cáncer de mama en tratamiento activo con radioterapia.

Conclusión

La CE es una combinación excelentemente bien tolerada por pacientes en tratamiento con cáncer de mama que están siendo tratadas con radioterapia mamaria .

El grado de dermatitis grado 2 y 3 fue menor con la CE, que con una CC al finalizar la radioterapia. Las pacientes tratadas con la CE se recuperaron antes de la radiodermatitis que las tratadas con la CC.

Las pacientes expresaron una excelente satisfacción a la CE en todos los parámetros estudiados.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido una iniciativa particular sin conflicto de intereses y sin financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1341–6.
2. BC Cancer Agency. Symptom management guidelines: Radiation dermatitis. 2018. <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/symptom-management>. Accessed 1 Sep 2022
3. Lee J, Park W, Choi DH, Huh SJ, Kim IR, Kang D, et al. Patient- reported symptoms of radiation dermatitis during breast cancer radiotherapy: a pilot study. *Qual Life Res.* 2017;26:1713–9
4. [Determination of oxygen perfusion in the area of radiation-induced fibrosis of the skin in patients with breast cancer and its role in pathogenesis of late radiation injury.](#) Agishev TT, Topuzov EE, Krasnozhan DA, Petrachkov AO, Pavlov RV, Doniyarov SH. *Exp Oncol.* 2018 Oct;40(3):235-238
5. [SKIN AND SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE DAMAGE AFTER RADIATION THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS.](#) Bazyka DA, Litvinenko OO, Bugaytsov SG, Shakhrai GF. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2021 Dec;26:18-35. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-18-35. PMID: 34965541 Review. English, Ukrainian.
6. [Modifiable risk factors for acute skin toxicity in adjuvant breast radiotherapy: Dosimetric analysis and review of the literature.](#) Keenan LG, Lavan N, Dunne M, McArdle O. *Med Dosim.* 2019 Spring;44(1):51-55. doi:10.1016/j.meddos.2018.01.004. Epub 2018 Mar 23. PMID:29576443. Review.
7. [CANTO-RT: Skin toxicities evaluation of a multicentre large prospective cohort of irradiated patients for early-stage breast cancer.](#) Allali S, Carton M, Sarrade T, Querel O, Jacquet A, Rivera S, Ghannam Y, Peignaux K, Guilbert P, Chara-Brunaud C, Blanchecotte J, Pasquier D, Racadot S, Bourgier C, Labib A, Geffrelot J, Benyoucef A, Paris F, Cottu P, André F, Kirova Y.

8. [\[Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conservative surgery enhances late toxicities\]](#). Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Miny-Bufferet J, Favre A, Azria D, Body G, Le Floch O, Calais G. *Cancer Radiother.* 2006 Jun;10(4):158-67. doi:10.1016/j.canrad.2006.03.001. Epub 2006 Apr 24. PMID: 16632399 *Clinical Trial.* French.
9. [Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails.](#) Lacouture M, Sibaud V. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3. PMID: 30374901 Free PMC article. Review.
10. [Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy.](#) Sibaud V. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Jun;19(3):345-361. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3. PMID: 29256113 Review.
11. [Pruritus Related to Trastuzumab and Pertuzumab in HER2+ Breast Cancer Patients.](#) Gu S, Dusza S, Quigley E, Haliasos H, Markova A, Marchetti M, Moy A, Dang C, Modi S, Lake D, Noor S, Lacouture M. *Res Sq.* 2023 Apr 28:rs.3.rs-2679676. doi: 10.21203/rs.3.rs-2679676/v1. Preprint. PMID: 37163123 Free PMC article.
12. [The effect of adriamycin on radiation damage to mouse lung and skin.](#) Redpath JL, David RM, Colman M. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978 Mar-Apr;4(3-4):229-32. doi: 10.1016/0360-3016(78)90142-6. PMID: 640894 No abstract available.
13. Ogita M, Sekiguchi K, Akahane K, Ito R, Haga C, Arai S, et al. Damage to sebaceous gland and the efficacy of moisturizer after whole breast radiotherapy: a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2019;19:125.
14. Sekiguchi K, Ogita M, Akahane K, Haga C, Ito R, Arai S, et al. Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:1146–53.
15. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer.* 2013;21:2933–48.
16. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RK, Holden L, Robb-Blenderman L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer.* 2006;14:802–
17. D’Haese S, Van Roy M, Bate T, Bijdekerke P, Vinh-Hung V. Management of skin reactions during radiotherapy in Flanders (Belgium): a study of nursing practice before and after the introduction of a skin care protocol. *Eur J Oncol Nurs.* 2010;14:367–72.
18. Behroozian T, Milton LT, Shear NH, McKenzie E, Razvi Y, Karam I, et al. Radiation dermatitis assessment tools used in breast cancer: a systematic review of measurement properties. *Support Care Cancer.* 2021;29:2265–78.
19. Sekiguchi K, Akahane K, Ogita M, Haga C, Ito R, Arai S, et al. Efficacy of heparinoid moisturizer as a prophylactic agent for radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery: a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48:450–7

20. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg.* 2001;5:105–10.
21. Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2017;37:5343–53
22. Lee CJ, Fang HF, Wang CY, Chou KR, Huang TW. Effect of hyaluronic acid on radiodermatitis in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2022;30:3965–75.
23. Benaiges A. [Aceite de rosa mosqueta: Composición y aplicaciones dermatocósméticas.](#) *Offarm.* 2008;27.
24. Camacho F, Moreno JC, Conejo-Mir JS, Bueno J. [Tratamiento de cicatrices y defectos posquirúrgicos con aceite puro de semilla de rosa mosqueta.](#) *Med Cutan ILA.* 1994;22:23-30.
25. Borda Rodriguez M, Andueza Iriarte M. [Evaluación de la efectividad de un extracto de aceite de rosa mosqueta \(ARM\) en la prevención de la epitelitis por radioterapia \(RT\) en pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello \(CCC\).](#) *Rev Rol Enferm.* 2016;39:49-52.
26. Moreno Gimenez JC, Bueno J, Navas J y Camacho F. [Tratamiento de las úlceras cutáneas con aceite de rosa de mosqueta.](#) *Med Cut ILA.* 1990;XVIII;63-6.
27. [A systematic review study of therapeutic effects of Matricaria recuitta chamomile \(chamomile\).](#) Miraj S, Alesaeidi S. *Electron Physician.* 2016 Sep 20;8(9):3024-3031. doi: 10.19082/3024. eCollection 2016 Sep. PMID: 27790360 Free PMC article. Review.
28. [Chamomile \(Matricaria chamomilla L.\): An overview.](#) Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. *Pharmacogn Rev.* 2011 Jan;5(9):82-95. doi: 10.4103/0973-7847.79103. PMID: 22096322 Free PMC article.
29. [Effects of sangre de drago in an in vitro model of cutaneous neurogenic inflammation.](#) Pereira U, Garcia-Le Gal C, Le Gal G, Boulais N, Lebonvallet N, Dorange G, Lefeuvre L, Gougerot A, Misery L. *Exp Dermatol.* 2010 Sep;19(9):796-9. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01090.x. PMID: 20698880
30. [Review of future insights of Dragon's Blood in dermatology.](#) Pona A, Cline A, Kolli SS, Taylor SL, Feldman SR. *Dermatol Ther.* 2019 Mar;32(2):e12786. doi: 10.1111/dth.12786. Epub 2018 Dec 16. PMID: 30556246 Review.
31. [Review of sangre de drago \(Croton lechleri\)--a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research.](#) Jones K.J *Altern Complement Med.* 2003 Dec;9(6):877-96. doi: 10.1089/107555303771952235. PMID: 14736360 Review.
32. Raal A, Orav A, Nesterovitsch J et al. Analysis of carotenoids, flavonoids and essential oil of calendula officinalis cultivars growing in estonia. *Nat. Prod. Commun.* 2016; 11: 1157–60.
33. Schneider F, Danski MT, Vayego SA. [Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a Calendula for radiation dermatitis: RCT e39 © 2020 The Australasian College of Dermatologists 14400960, 2021,

- 1, Downloaded from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.13434> by Readcube (Labtiva Inc.), Wiley Online Library on [26/05/2023]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License randomized double-blind controlled clinical trial]. *Rev. Esc Enferm. USP* 2015; 49: 221–8.
34. Sharp L, Finnila K, Johansson H € et al. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions – Results from a randomised blinded trial. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2013; 17: 429–35.
 35. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP et al. 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: 1447–53.
 36. Chandran PK, Kuttan R. Effect of calendula officinalis flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2008; 43: 58–64.
 37. Preethi KC, Kuttan R. Wound healing activity of flower extract of Calendula officinalis. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2009; 20: 73–9. Preethi KC, Kuttan R. Wound healing activity of flower extract of Calendula officinalis. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2009; 20: 73–9.
 38. Kodiyan J, Amber KT. A review of the use of topical calendula in the prevention and treatment of radiotherapy-induced skin reactions. *Antioxidants (Basel)* 2015; 4: 293–303.
 39. Shihab Siddiquee¹ | Margaret A McGee² | Andrew D Vincent² | Eileen Giles³ | Robyn Clothier⁴ | Scott Carruthers⁴ | Michael Penniment⁴. Efficacy of topical Calendula officinalis on prevalence of radiation-induced dermatitis: A randomised controlled trial. *Australasian Journal of Dermatology* (2021) 62, e35–e40