

Profilaxis cutánea para el tratamiento adyuvante hipofraccionado en cáncer de mama. Estudio piloto

Barbara I. Rojo-Rodríguez¹, Alejandro Olmos-Guzmán², Plácido D. Esqueda-Guerrero², Miguel A. Souto-del Bosque³, Rafael Luna-Montalbán⁴, Yennira A. Carrasco-Ángeles², Flavio M. Calva-Barrera² y Cindy S. Ortiz-Arce⁵*

¹Departamento Clínico de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Gto.; ²Departamento Clínico de Radioterapia, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Gto.; ³Departamento Clínico de Radioterapia, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 25, Centro Médico Nacional Noreste, IMSS, Monterrey, N.L.; ⁴Departamento Clínico de Infectología, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Gto.; ⁵Unidad Médica de Alta Especialidad N° 25, División de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Noreste, IMSS, Monterrey, N.L. México

Resumen

Antecedentes: Los esquemas hipofraccionados de radioterapia en cáncer de mama ofrecen desenlaces y toxicidades similares a los convencionales. La piel es el primer sitio de toxicidad, pudiendo observarse radiodermatitis en la mayoría de los casos, sin embargo no existe una indicación clara de manejo profiláctico cutáneo. **Objetivo:** Determinar el beneficio de una intervención profiláctica cutánea en el tratamiento hipofraccionado con radioterapia en cáncer de mama. **Método:** Estudio piloto, experimental, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y radioterapia hipofraccionada, dosis de 40 Gy en 15 fracciones; se asignaron aleatoriamente para profilaxis cutánea con ácido hialurónico o aloe vera; se utilizó un control histórico de pacientes que no recibieron profilaxis como grupo control. Se realizó análisis de χ^2 para la comparación entre los grupos. **Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes, 12 recibieron profilaxis con ácido hialurónico, 8 con aloe vera y 9 del grupo control. Se encontró una mejoría significativa en el grado de radiodermatitis observado durante y hasta ocho semanas posterior a la radioterapia. No se encontró diferencia en la presencia de radiodermatitis entre los dos tratamientos profilácticos utilizados. **Conclusión:** La profilaxis cutánea en el tratamiento con radioterapia para cáncer de mama es de beneficio respecto a la reducción de la gravedad de presentación de radiodermatitis, sin diferencia respecto a los productos profilácticos utilizados.

Palabras clave: Radiodermatitis. Neoplasias de la mama. Radioterapia. Hipofraccionamiento de la dosis de radiación. Prevención y control.

Cutaneous prophylaxis for adjuvant hypofractionated radiotherapy in breast cancer. Pilot study

Abstract

Background: Hypofractionated schedules of radiotherapy in breast cancer offered similar outcomes and toxicities than conventional treatment. Skin is the first damage site, with radiodermatitis in mainly cases, however, there is not a clear indication for cutaneous prophylaxis. **Objective:** To determine the benefit of a cutaneous prophylactic intervention for hypo-

*Correspondencia:

Cindy S. Ortiz-Arce

E-mail: sharon.ortiz.imss@gmail.com

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 20-09-2023

Fecha de aceptación: 19-02-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.24000081

Disponible en internet: 25-04-2025

Gac Mex Oncol. 2024;23(3):158-164

www.gamo-smeo.com

fractionated breast cancer radiotherapy. Method: A prospective, experimental, double-blind, pilot, randomized, controlled study. We included patients with breast cancer diagnosis treated with conservative surgery and hypofractionated radiotherapy with a dose of 40 Gy in 15 sessions; they were randomly assigned to prophylaxis with hyaluronic acid or aloe vera; historic control group without prophylaxis were used. A χ^2 test was performed to compare results between groups. Results: Twenty-nine patients were included, 12 treated with hyaluronic acid, 8 with aloe vera and 9 without prophylactic management. There is a significant improvement in radiodermatitis grade during and until eight weeks after radiotherapy. Without a difference between prophylactic products. Conclusion: Cutaneous prophylactic in patients treated with hypofractionated radiotherapy for breast cancer improve the severity of radiodermatitis without difference in the prophylactic product.

Keywords: Radiodermatitis. Breast neoplasms. Radiotherapy. Radiation dose hypofractionation. Prevention and control.

Antecedentes

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer en México, representando el 28% de los casos de cáncer en la mujer, con más de 29,000 casos nuevos y de 7,000 muertes por cáncer de mama en nuestro país¹. En las pacientes que recibieron tratamiento con cirugía conservadora (CC), la radioterapia externa (EBRT) adyuvante ha demostrado un control local y sobrevida similares al uso de tratamientos quirúrgicos radicales.

La radioterapia (RT) de manera convencional se otorga en dosis de 50 Gy en 25 fracciones (Fx), sin embargo, recientemente se recomienda utilizar esquemas acortados (hipofraccionados) de entre 40 a 42.5 Gy en 15 a 16 Fx, en los que se incrementa la dosis diaria para lograr una dosis biológica equivalente, que han demostrado resultados similares respecto al control de la enfermedad, sobrevida, efectos cosméticos y eventos adversos².

La piel es el primer sitio de contacto de la radiación y el primer sitio de presentación de toxicidad asociada³, denominada radiodermatitis, la cual se ha documentado hasta en el 95% de los casos tratados con RT y entre el 74 y 100% de los casos de cáncer de mama tratados con RT⁴. La radiodermatitis se debe a la alteración de la función de la barrera de la epidermis, con pérdida de agua transepidérmica y necrosis parcial o total⁵, con reclutamiento local de leucocitos y producción de interleucina 1⁶. En los ensayos clínicos Start A y B utilizaron diferentes esquemas hipofraccionados de RT a la mama y demostraron que los cambios cutáneos asociados son similares a los observados con los esquemas convencionales de 50 Gy, con menos del 1% de casos graves de radiodermatitis por descamación húmeda extensa con el esquema de 40 Gy y con una tendencia a la mejoría en la apariencia de la piel con el esquema de 39 Gy^{7,8}.

El Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) y de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) desarrollaron una clasificación para la gravedad de los efectos de la RT, el cual ha sido ampliamente utilizado y aceptado; estos se consideran agudos del día 1 al 90 posterior al inicio de la RT y a partir de esto, se consideran tardíos. Respecto a la toxicidad cutánea, pueden encontrarse cambios que van desde la presencia de eritema o xerosis hasta necrosis (Anexo 1)⁹.

Se han propuesto medidas de tratamiento para la radiodermatitis que incluyen el uso geles o cremas con aloe vera, trolamina, ácido hialurónico, apósitos de plata o sucalfato, así como incluir medidas higiénicas durante la RT, con diferentes grados de utilidad; sin embargo, no se tiene una clara indicación de manejo profiláctico para evitar o retrasar la aparición de toxicidad cutánea aguda^{10,11}.

El uso de mometasona tópica como profilaxis disminuye la toxicidad cutánea asociada a RT y previene el desarrollo de dermatitis grado 3¹²; por el contrario, el uso de agentes no esteroideos, como los parches con poliuretano, boro, han mostrado resultados concluyentes respecto a su beneficio¹³. El uso de productos que contienen ácido hialurónico pueden retrasar y minimizar la aparición de radiodermatitis en pacientes con tumores de cabeza y cuello y de mama¹⁴⁻¹⁶.

De manera prometedora, el uso profiláctico de vendajes con película de Mepitel® reduce la incidencia de radiodermatitis grado 2 y 3 en pacientes con cáncer de mama, con un leve riesgo de presentar prurito o erupción cutánea que requiera un retiro prematuro¹⁷; también el uso de geles de silicón formador de película como profilaxis para RT mostró una mejoría respecto a la presentación de eritema y pigmentación¹⁸.

A pesar de los efectos secundarios cutáneos de los esteroides tópicos esperados, el uso de corticosteroides tópicos como profilaxis de la radiodermatitis en cáncer de mama no se han asociado con efectos tardíos en la

Tabla 1. Características de las pacientes tratadas con RT hipofraccionada a la mama

Características	Control	Profilaxis	Aloe vera	Ácido hialurónico	Total
Total de pacientes (n)	9	20	8	12	29
Edad (rango) Mediana en años	56 (45-66)	56 (32-81)	52 (44-81)	57 (32-71)	56 (32-81)
Lateralidad Derecha Izquierda	4 5	9 11	5 3	7 5	16 13
Etapa clínica In situ (0) I IIA IIIA	0 7 2 0	2 11 6 1	0 2 6 0	2 4 6 0	2 13 14 0
Todo tipo de piel, fototipo Fitzpatrick I II III IV	0 3 4 2	4 5 7 4	3 2 2 1	4 5 2 1	7 10 8 4
Subtipo molecular Luminal A Luminal B Her2 positivo Triple negativo	8 9 4 5	9 7 0 2	7 0 1 0	5 7 4 5	20 16 9 10
Tiempo de la CC a la RT (días)	254 ± 89	127 ± 64	136 ± 71	121 ± 61	127 ± 64
Tiempo de protraction de la RT (días)	22 ± 6	23 ± 4	21 ± 3	24 ± 4	23 ± 4
Tratamiento sistémico HT QT + HT	9 0	11 14	7 1	12 0	28 1

RT: radioterapia; HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia.

piel¹⁹. En un metaanálisis que incluyó más de 3,000 pacientes, no se logró demostrar un beneficio evidente del uso de tratamientos profilácticos tópicos en prevenir la presentación de radiodermatitis grado 2 o mayor, incluyendo mometasona, violeta de genciana, petrolato, beclometasona y ácido hialurónico, entre otros²⁰.

Debido a que los esquemas hipofraccionados ofrecen una dosis mayor diaria y a los resultados contradictorios respecto al uso de profilaxis tópica para la radiodermatitis, decidimos evaluar el beneficio de implementar una medida profiláctica cutánea disponible en el instituto y de un gel de bajo costo en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica (EC) temprana tratadas con EBRT hipofraccionada adyuvante a la mama.

Método

Estudio piloto, tipo ensayo clínico, doble ciego, en el que se incluyeron pacientes de sexo femenino,

mayores de 18 años, con diagnóstico corroborado por histopatología de adenocarcinoma de mama en EC temprana (I a IIA), tratadas con CC, con indicación de RT adyuvante a la mama y sin indicación de tratamiento a las cadenas ganglionares; las pacientes recibieron terapia sistémica adyuvante con quimioterapia ± hormonoterapia de acuerdo con la evaluación por oncología médica (HT). Las pacientes fueron asignadas mediante el uso de tablas de aleatorización a uno de los grupos de profilaxis, con gel de ácido hialurónico o con aloe vera. Debido a los resultados obtenidos al comparar estos grupos, se decidió incluir como grupo control un grupo de pacientes histórico previamente tratadas con un esquema de RT similar, sin manejo profiláctico a la piel.

En todos los casos se realizó una tomografía de simulación simple en decúbito supino y se obtuvieron imágenes para reconstrucción tridimensional mediante cortes de 2.5 mm. Se realizó el contorno de los volúmenes de tratamiento de acuerdo con lo planteado por Marks e

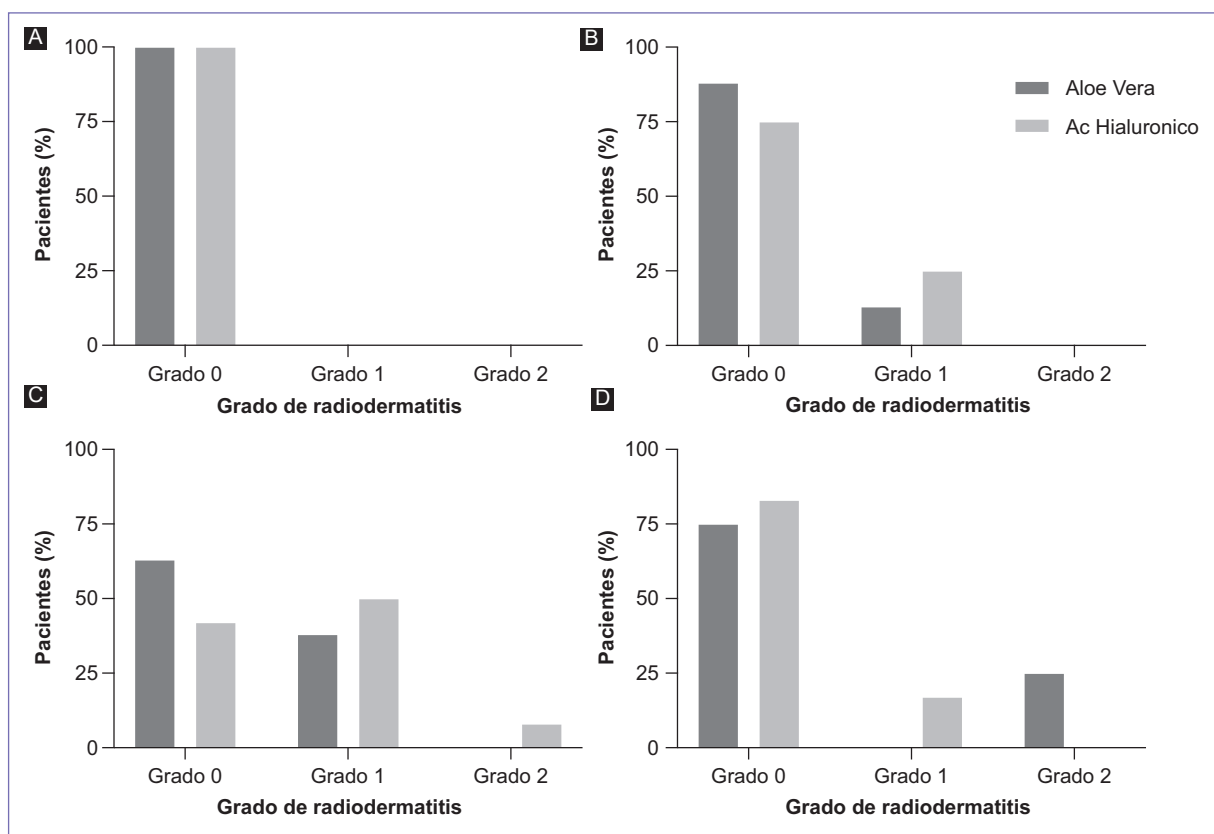


Figura 1. Comparación entre dos tipos de profilaxis cutánea para radiodermatitis en pacientes tratadas con esquema hipofraccionado de radioterapia en cáncer de mama. **A:** evaluación a mitad del tratamiento con RT. **B:** evaluación al final del tratamiento con RT. **C:** evaluación cuatro semanas posterior a finalizar la RT. **D:** evaluación ocho semanas posterior a finalizar la RT. RT: radioterapia.

Histrov, y las dosis de restricción fueron definidas en concordancia con el QUANTEC y las guías de RTOG para tratamiento hipofraccionado en cáncer de mama^{21,22}.

La planeación del tratamiento fue realizada con el sistema en planeación Eclipse™ o Mónaco®, técnica de RT de intensidad modulada estática, con una dosis de 40 Gy en 15 fracciones. Los tratamientos fueron administrados en acelerador lineal marca Varian modelo iX o marca Elekta modelo Infinity, sin control respiratorio.

A todas las pacientes se les indicó utilizar el gel tres veces al día en la mama tratada a partir del día de inicio de la RT sin suspender hasta indicación médica. Se documentó la toxicidad cutánea aguda mediante evaluación clínica a la mitad de la RT, al final del tratamiento y cada dos semanas posterior a esto hasta completar dos meses; los frascos de ambos productos fueron etiquetados para que las pacientes no tuvieran conocimiento del producto recibido y al médico evaluador no se le dio a conocer la asignación de la paciente al grupo de profilaxis.

Los cambios cutáneos fueron documentados mediante la toma de fotografía y registrados utilizando la escala de la RTOG/EORTC⁹ y la cosmesis mediante la Escala de Harvard²³.

Se realizó estadística descriptiva para las pacientes incluidas y para la comparación entre los grupos de tratamiento se realizó prueba de χ^2 , considerando una $p < 0.05$ como significativa. El análisis se realizó mediante el uso del programa estadístico Graph Pad Prism V9.0 y Microsoft Excel 365.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1901 con Núm. de registro R-2021-1001-083.

Resultados

Durante el periodo de junio del 2021 a octubre del 2022 se incluyó un total de 20 pacientes, de las cuales se asignaron aleatoriamente 12 pacientes al grupo con ácido hialurónico y 9 pacientes al grupo tratado con gel

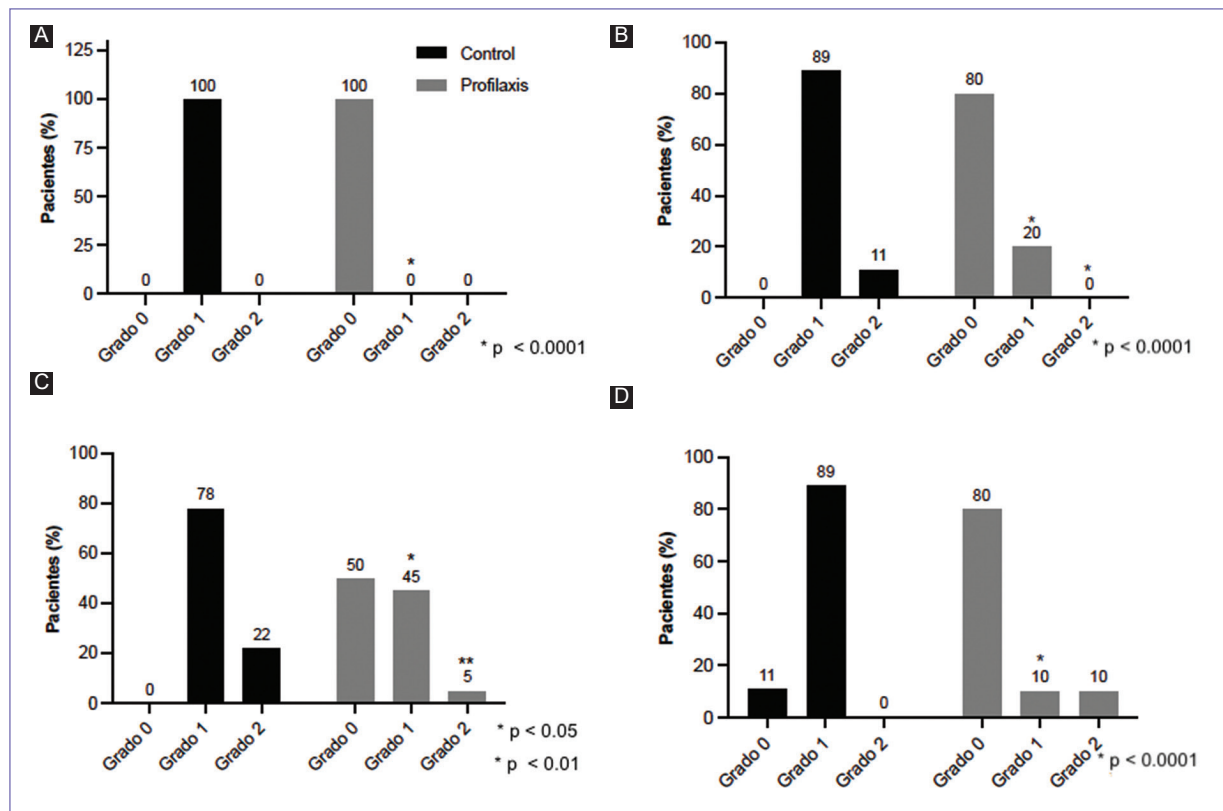


Figura 2. Efecto de la profilaxis tópica para radiodermatitis en pacientes tratadas con radioterapia hipofraccionada con o sin profilaxis cutánea. **A:** evaluación a mitad del tratamiento con RT. **B:** evaluación al final del tratamiento con RT. **C:** evaluación cuatro semanas posterior a finalizar la RT. **D:** evaluación ocho semanas posterior a finalizar la RT. RT: radioterapia.

de aloe vera; se excluyó una paciente del grupo tratado con ácido hialurónico por fallecimiento no relacionado con el cáncer de mama (cardiopatía coronaria) antes del inicio de la RT; el grupo control se formó con 9 pacientes que recibieron tratamiento previamente con un esquema similar de RT que no tuvieron manejo profiláctico cutáneo. Finalmente se analizaron 29 pacientes, las características generales se muestran en la [tabla 1](#).

Respecto a la toxicidad cutánea aguda, no se encontró diferencia significativa en las evaluaciones de la presencia de radiodermatitis entre los grupos que recibieron manejo profiláctico con aloe vera o ácido hialurónico, durante el tratamiento o en las evaluaciones posteriores, observando radiodermatitis grado 1 del 13 y del 25% en los grupos con aloe vera y ácido hialurónico respectivamente, sin documentar casos de radiodermatitis grado 2 en las pacientes con manejo profiláctico al final de la RT ([Fig. 1](#)).

Considerando estos resultados, se decidió evaluar como un solo grupo a las pacientes que recibieron profilaxis y compararlo con un grupo de pacientes

previamente tratadas con esquema hipofraccionado de RT, que no recibieron profilaxis tópica. Se encontró una diferencia significativa en favor del manejo profiláctico, con un 20 vs. 89% de radiodermatitis grado 1 y del 0 vs. 11% de radiodermatitis grado 2 para el grupo con profilaxis y el grupo control respectivamente durante la RT y en las evaluaciones al final del tratamiento y hasta ocho semanas posteriores ([Fig. 2](#)).

Durante las consultas de seguimiento, se encontró que los principales cambios cosméticos, Harvard 3, se presentaron asociados al tratamiento quirúrgico, incluyendo retracción de la cicatriz quirúrgica o asimetría entre las dos mamas; respecto a la RT, en la mayoría de las pacientes se documentó Harvard 0 o 1 ([Fig. 3](#)).

Discusión

En nuestro estudio se demostró que la implementación de un manejo profiláctico disminuyó la presentación de radiodermatitis en cualquier grado, además de una disminución en la gravedad de la radiodermatitis en



Figura 3. Radiodermatitis al final del tratamiento con RT hipofraccionada. **A:** profilaxis con ácido hialurónico. **B:** profilaxis con aloe vera. **C:** sin profilaxis.

ambos grupos. Los casos más graves en nuestro caso se presentaron alrededor de la cuarta semana posterior al término de la RT, a diferencia de lo reportado por Córdova et al., en el cual se documentaron casi un 40% de casos con radiodermatitis grado 1, alrededor del 25% grado 2 y alrededor de 10% de grado 3 durante la RT; observando los primeros casos de radiodermatitis a partir del final de la cuarta semana de iniciada la RT; cabe resaltar que no encontramos casos con radiodermatitis grado 3 o mayores en ninguno de los dos grupos²⁴.

De acuerdo con los hallazgos encontrados en nuestra población, se puede considerar que implementar alguna medida de prevención local, similar a las utilizadas en este estudio, que principalmente mantienen la humectación de la piel, impacta de manera positiva en la prevención de lesiones asociadas a la RT, manteniendo un adecuado cuidado de la superficie cutánea de la fricción y la abrasión superficiales^{25,26}.

De modo similar a lo reportado en este estudio respecto al beneficio de geles basados en aloe vera o en ácido hialurónico, existen reportes en los que se muestra beneficio del uso de geles tópicos con ácido hialurónico de una menor proporción de casos con radiodermatitis grado 2 en el grupo con profilaxis 28 vs. 56% en el grupo

control a la quinta semana de iniciada la RT, al igual que los geles con aloe vera utilizados como profiláctico para radiodermatitis en tumores de cabeza y cuello, con un 5.2% de casos moderados o graves vs. un 10% de casos en el grupo placebo^{27,28}. Por el contrario, Ahmadloo et al. reportaron no encontrar efecto benéfico en la prevalencia o la gravedad de la dermatitis por radiación con el uso de aloe vera como profiláctico en tumores de mama, con un 4 vs. 10% de casos grado 1 en la semana 2, 16 vs. 24% a la semana 3, 36 vs. 46% en la semana 4 y 62 vs. 72% en la semana 5^{29,30}.

Encontramos como limitantes el tamaño de la muestra utilizada, así como no haber incluido un control sin manejo profiláctico en el diseño inicial, sin embargo, con estos resultados, consideramos que pueden establecerse las bases para iniciar un ensayo clínico, para determinar si el efecto benéfico del uso de productos en contexto profiláctico se mantiene y se logra incrementar la significancia estadística.

Este es el primer reporte prospectivo en población mexicana en el cual se analiza el beneficio de implementar medidas profilácticas tópicas que puedan disminuir los efectos adversos cutáneos asociados a la RT en cáncer de mama, los cuales podrían extrapolarse a otro tipo de neoplasias tratadas con RT con alto impacto en la piel, como el caso de los tumores de cabeza y cuello o los sarcomas.

Conclusiones

El uso de un manejo profiláctico tópico, que mantenga el estado de la hidratación de la piel, es benéfico en las pacientes tratadas con RT hipofraccionada con cáncer de mama, para prevenir y disminuir la gravedad de presentación de la radiodermatitis, por lo cual se pueden implementar de manera sistemática adicional a las medidas estándar de cuidado local.

Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo de investigación. A los físicos, dosimetristas y enfermeros por el apoyo para otorgar los tratamientos con la mayor calidad y calidez.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/j.gamo.24000081. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. The Global Cancer Observatory [Internet]. Globocan 2020, Mexico [Citado 18 jul 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. Salmon A. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, décima revisión. [Internet]. Colima, 2023 [Citado 22 ago 2023]. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF
3. González S, Román A de la C, Martínez C, Batuti M, Fernández I. Solución CM-95 tratada magnéticamente como profilaxis y terapia de la radiodermatitis en pacientes con cáncer. *Medisan*. 2016;20(11):2354-61.
4. Escó R, Valencia J, Polo S, López-Mata M. Toxicidad de piel, Prevención y tratamiento. *Oncología [Barc]*. 2005;28(2):19.
5. Hernández I, Pulido A, Suárez R. Dermatitis inflamatorias asociadas a radioterapia. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):209-20.
6. Janko M, Ontiveros F, Fitzgerald T, Deng A, DeCicco M, Rock KL. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res*. 2012;178:166-72.
7. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-41.
8. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.
9. 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(5):1341-6.
10. Wong R, Bensadoun R, Boers-Doets C, 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(10):2933-48.
11. Prevención y tratamiento de radiodermatitis aguda [Internet]. Gobierno de México [citado 23 ago 2023]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/693GRR.pdf>
12. Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, Siu CT, Wilgucki M, Phung A, et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1% to reduce high-grade acute radiation dermatitis in breast cancer patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):325-33.
13. Aysan E, Idiz UO, Elmas L, Saglam EK, Akgun Z, Yucel SB. Effects of boron-based gel on radiation-induced dermatitis in breast cancer: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Surg*. 2017;30(3):187-92.
14. Iacovelli NA, Naimo S, Bonfantini F, Cavallo A, Bossi P, Fallai C, et al. Preemptive treatment with Xonrid®, a medical device to reduce radiation induced dermatitis in head and neck cancer patients receiving curative treatment: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1787-95.
15. 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):165-71.
16. Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB, Ferrari A, Serafini F, Didier F, et al. A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol*. 2008;18(3):317-21.
17. Behroozian T, Milton L, Karam I, Zhang L, Ding K, Lou J, et al. Mepitel film for the prevention of acute Radiation dermatitis in breast cancer: A randomized multicenter open-label phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1250-64.
18. Ahn S, Sung K, Kim HJ, Choi YE, Lee YK, Kim JS, et al. Reducing radiation dermatitis using a film-forming silicone gel during breast radiotherapy: A pilot randomized-controlled trial. *In Vivo*. 2020;34(1):413-22.
19. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Late cutaneous effects of a local potent steroid during adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;7:9-12.
20. Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1025-31.
21. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9.
22. Hristov B, Lin SH, Christodouleas JP, editores. Radiation oncology - A question based review. 2nd edition. Filadelfia, EE.UU.: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
23. Cardoso MJ, Cardoso JS, Vrieling C, Macmillan D, Rainsbury D, Heil J, et al. Recommendations for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):629-37.
24. Córdoba EE, Lacunza E, Güerci AM. Clinical factors affecting the determination of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer. *Radiat Oncol J*. 2021;39(4):315-23.
25. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gil-soul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14(1):711.
26. Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG, De Natale F, Falivene S, Di Lecce A, et al. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):57.
27. Schmeel LC, Koch D, Stumpf S, Leitzen C, Simon B, Schüller H, et al. Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2018;57(7):1-8.
28. Ingargiola R, De Santis MC, Iacovelli NA, Facchinetti N, Cavallo A, Ivaldi E, et al. A monocentric, open-label randomized standard-of-care controlled study of XONRID®, a medical device for the prevention and treatment of radiation-induced dermatitis in breast and head and neck cancer patients. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):193.
29. Tungkasamit T, Chakrabandhu S, Samakgarn V, Kunawongkrit N, Jirawatwarakul N, Chumachote A, et al. Reduction in severity of radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients treated with topical aloe vera gel: A randomized multicenter double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2022;59(102164):102164.
30. Ahmadloo N, Kadkhodaei B, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M, Nasrollahi H, et al. Lack of prophylactic effects of aloe vera gel on radiation induced dermatitis in breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(4):1139-43.