

## **AValiação DAS REações AGUDAS DA PELE E SEUS FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM CâNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA**

Ana Maria Teixeira Pires<sup>1</sup>  
Roberto Araujo Segreto<sup>2</sup>  
Helena Regina Cômodo Segreto<sup>2</sup>

*O objetivo deste estudo foi avaliar e classificar as reações de pele, segundo os critérios do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e caracterizar fatores que possam interferir nessas reações. A metodologia usada foi o estudo prospectivo, com 86 mulheres submetidas à radioterapia na mama, dose total de 5040cGy, com Acelerador Linear de 6 MeV. Coletou-se dados pessoais e foi medido o tamanho da mama (distância entre a separação dos campos e altura da mama). A avaliação da pele na área de tratamento foi realizada semanalmente. Concluiu-se que a altura da mama e a técnica de tratamento foram significantes na análise univariada, para incidência de reação de pele grau 3. Porém, apenas a altura da mama foi fator significativo na análise multivariada para a gravidade da reação de pele. A chance de ocorrer reação grau 3 aumenta 2,61 vezes a cada aumento de 1 unidade de altura em cm. Esses achados permitem ao enfermeiro programar condutas mais adequadas e individualizadas a cada paciente e contribuir para a otimização do tratamento.*

*DESCRITORES:* radioterapia; enfermagem oncológica; radiodermatite; neoplasias da mama

### **RTOG CRITERIA TO EVALUATE ACUTE SKIN REACTION AND ITS RISK FACTORS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER SUBMITTED TO RADIOTHERAPY**

*Purpose: Evaluate and classify skin reactions through the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria and characterize factors that can intervene in these reactions. Method: Prospective study, with 86 women submitted to adjuvant breast radiotherapy with a total dose of 5040cGy, in a 6 MeV Linear Accelerator. Personal data were collected and breast size was measured (distance between field separation and breast height). The treated skin area was evaluated weekly. Results: Breast height and treatment technique were significant factors in the univariate analysis for the incidence of degree 3 skin reactions. However, only breast height was a significant factor in the multivariate analysis for the severity of skin reactions. The chances of occurring degree 3 reactions increase 2.61 times for each increase in height unit (cm). These findings allow nurses to plan more adequate and individualized procedures for each patient and contribute to the optimization of treatment.*

*DESCRIPTORS:* radiotherapy; oncologic nursing; radiodermatitis; breast neoplasms

### **EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES AGUDAS DE LA PIEL Y SUS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SOMETIDOS A RADIOTERAPIA**

*El objetivo fue evaluar y clasificar las reacciones de la piel según los criterios del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y caracterizar factores que puedan interferir en esas reacciones. Metodología: Estudio prospectivo, con 86 mujeres sometidas a la radioterapia en la mama, dosis total de 5040cGy, con Acelerador Lineal de 6 MeV. Fueron recolectados datos personales y medido el tamaño de la mama (distancia entre la separación de los campos y la altura de la mama). La evaluación de la piel del área de tratamiento fue realizada semanalmente. Resultados: La altura de la mama y la técnica de tratamiento fueron significativos en el análisis univariado, para incidencia de reacción de piel grado 3. Sin embargo, solamente la altura de la mama fue el factor significativo en el análisis multivariado para la gravedad de la reacción de la piel. La probabilidad de ocurrir una reacción grado 3 aumenta 2,61 veces por cada aumento de 1 unidad de altura en cm. Lo encontrado le permite al enfermero planificar conductas más adecuadas e individualizadas para cada paciente y contribuir para optimizar el tratamiento.*

*DESCRIPTORES:* radioterapia; enfermería oncológica; radiodermatitis; neoplasias de la mama

<sup>1</sup> Mestre em Ciências, Enfermeira do Centro de Radioterapia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Brasil; <sup>2</sup> Professor Associado da Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A radioterapia tem sido opção terapêutica como adjuvante em pacientes portadoras de tumor de mama submetidas a cirurgias conservadoras em estádios iniciais, com o objetivo de diminuir a recidiva loco-regional e favorecer a sobrevida<sup>(1-2)</sup>.

Uma das reações adversas freqüentes em pacientes submetidas à radioterapia para tumor de mama é a que ocorre na pele. A radiodermite aguda inicia-se por volta da segunda/terceira semana de tratamento, decorrente da destruição das células da camada basal da epiderme (perda da permeabilidade) com exposição da derme (processo inflamatório) e manifesta-se como eritema, que pode ou não evoluir para dermatite exsudativa<sup>(3-4)</sup>.

Em 1982, o Grupo de Radioterapia e Oncologia - *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) desenvolveu o Critério de Score para Morbidade Aguda por Radiação - *Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria* para classificar os efeitos da radioterapia, que identifica graus 0 (sem reação), 1 (eritema leve, descamação seca, epilação, sudorese diminuída), 2 (eritema moderado, brilhante, dermatite exsudativa em placas e edema moderado), 3 (dermatite exsudativa além das pregas cutâneas, edema intenso) e 4 (ulceração, hemorragia, necrose). O score do RTOG é empregado extensivamente há mais de 25 anos e é aceito e reconhecido pelas comunidades médicas e de enfermagem<sup>(5)</sup>.

A severidade das reações de pele é atribuída a fatores relacionados à radiação, como dose total, esquema de fracionamento, energia da radiação (tipo de equipamento), volume de tecido irradiado e radiosensibilidade do tecido envolvido. Acredita-se que fatores relacionados aos pacientes como idade, fumo, doenças crônicas coexistentes e tratamento antineoplásico concomitante podem interferir nas reações de pele, devido a alteração do processo de cicatrização<sup>(3)</sup>.

Observa-se que o tamanho da mama é um fator importante para maior reação de pele. As mamas grandes recebem maior dose na pele, para garantir a dose adequada nos tecidos e estruturas que estão mais profundas<sup>(6)</sup>. Grande área de pele e a prega mamária ficam expostas à radiação, aumentando o volume irradiado<sup>(6)</sup>. No entanto, não se verifica na literatura um parâmetro matemático que indique o quanto o tamanho da mama aumenta a possibilidade de reação aguda mais severa na pele.

O conhecimento acurado de fatores inerentes às pacientes, relacionados à doença e ao tratamento e a importância dos mesmos para a gravidade da reação de pele, certamente poderá contribuir para a orientação e cuidados individualizados, implementação da assistência de enfermagem e otimização do tratamento. O registro dessas informações contribui para avaliar o paciente a qualquer momento, acompanhar o tratamento de forma complexa e oferecer atendimento com qualidade<sup>(7)</sup>.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho é avaliar e classificar as reações de pele segundo os critérios do RTOG e caracterizar potenciais fatores relacionados ao tratamento e aqueles inerentes às pacientes que possam interferir nessas reações em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas à radioterapia.

Pelas razões expostas, são relevantes o acompanhamento com observação e classificação das reações de pele induzidas pela radioterapia, verificação de fatores relacionados ao tratamento ou intrínsecos de cada paciente, que possam corroborar para maior gravidade das mesmas, com a finalidade de orientá-las tomar as providências adequadas para minimizá-las e/ou tratá-las, e assim, otimizar o tratamento.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Este é um estudo prospectivo, com 86 mulheres com diagnóstico de câncer de mama operadas, estádios I, IIa e IIb submetidas à radioterapia adjuvante no Setor de Radioterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e no Centro de Radioterapia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das duas instituições e todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados foram coletados conforme instrumento de avaliação, com questões sobre tipo histológico, idade, doenças coexistentes (diabetes, hipertensão arterial), tratamento anti-neoplásico anterior ou concomitante (esquema e data), hábito de fumar e antecedente familiar de câncer. Foram incluídas mulheres maiores de 18 anos, que realizaram quadrantectomia ou mastectomia com reconstrução. A radioterapia foi realizada em região da mama, campos tangentes e paralelos opostos,

dose total de 5040cGy (180cGy dose/dia), com Acelerador Linear de 6 MeV. Foram utilizadas 2 técnicas de tratamento: Distância foco-superfície fixa (SSD) e Isocentro. O tamanho da mama foi obtido a partir do desenho do contorno da mesma. Mediu-se a distância entre a separação dos campos e a altura da mama (Figura 1).

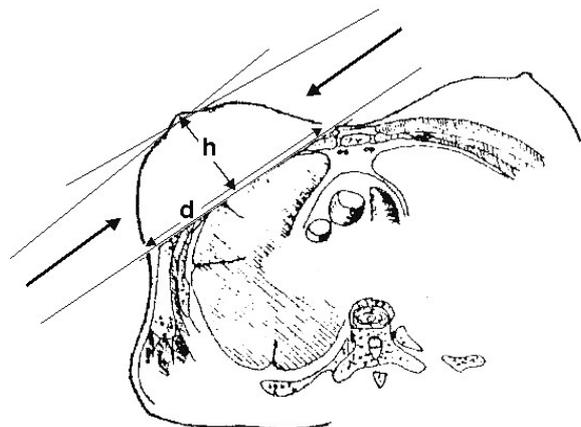


Figura 1 - Medida da distância (d) e altura (h) da mama<sup>(8)</sup>

Todos os produtos tópicos prescritos pelo médico também foram anotados, porém, devido à variedade, estes foram apenas considerados como fatores coadjuvantes do efeito da radiação na pele.

A avaliação da pele da área de tratamento foi realizada semanalmente pelos dois observadores (médico e pesquisadora) durante as 6 semanas de tratamento e as reações foram classificadas a partir da escala do RTOG. A mama foi demarcada nas seguintes regiões: quadrante superior externo (QSE), quadrante superior interno (QSI), quadrante inferior externo (QIE), quadrante inferior interno (QII), quadrante central (região mamilar - QC) e região inframamária (IM). Considerou-se como reação na região IM, lesão localizada apenas neste local, o que diferencia de alteração nos quadrantes inferiores.

Para a análise estatística, as reações graus 1 e 2 foram agrupadas, pois estas não são fatores limitantes de continuidade do tratamento, provocam sintomas leves e requerem condutas simples. Para analisar as variáveis categóricas e a variável numérica idade em relação à reação de pele realizou-se o teste de Fisher. Para avaliação das variáveis numéricas, distância e altura da mama em relação à reação de pele foram construídos box-plots e utilizado teste de Fisher e Modelo de Regressão Logística. Para avaliação em conjunto dos parâmetros técnica e altura da mama

em relação à reação de pele foram construídos box-plots e o Modelo de Regressão Logística empregado. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p < 0,05$ ) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

## RESULTADOS

A tabela 1 mostra a quantidade de pacientes com reação de pele graus 1, 2 e grau 3.

Tabela 1 - Incidência dos diferentes graus de reação de pele por radioterapia. São Paulo, 2007

Reação	N	%
Grau 1 e 2	71	82.6%
Grau 3	15	17.4%
Total	86	100%

A Tabela 2 mostra o resultado estatístico de regressão logística com relação à altura da mama.

Tabela 2 - Modelo final da regressão logística, de acordo com a altura da mama. São Paulo, 2007

Modelo	Coefficiente	Erro-padrão do coeficiente	Nível descritivo (p)	Exponencial do coeficiente
Altura	0.9586	0.2702	<0.001	2.61
Constante	-8.5891	2.1120	<0.001	0.00

A chance de ocorrer reação de pele grau 3 (RTOG) aumenta 2,61 vezes à cada aumento de 1 unidade da altura (cm).

Em relação à altura da mama, este parâmetro mostrou significância estatística para a ocorrência de reação de pele grau 3, conforme Figura 2.

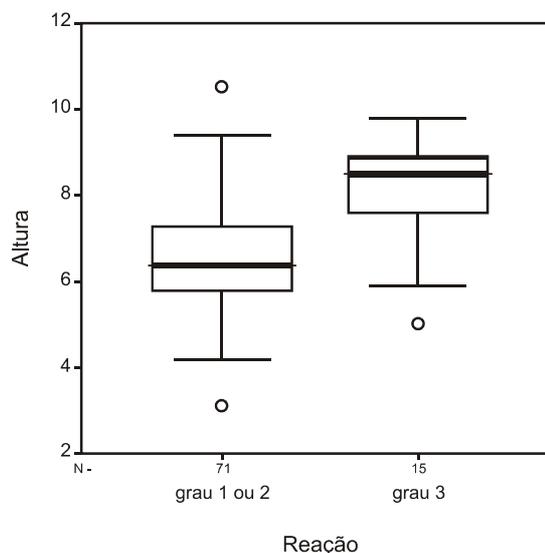


Figura 2 - Altura da mama conforme o tipo de reação de pele (g1/g2 e g3). São Paulo, 2007

A Figura 3 mostra a análise multivariada para verificar a importância da técnica de tratamento e a altura da mama para a reação de pele.

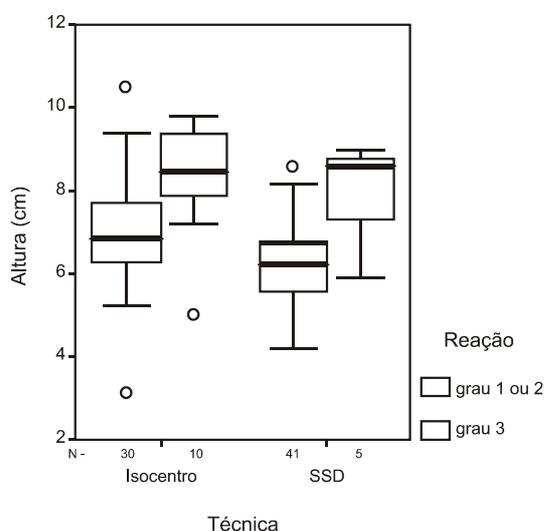


Figura 3 - Altura e técnica de tratamento em relação ao tipo de reação de pele. São Paulo, 2007

## DISCUSSÃO

A reação de pele na mama durante a radioterapia, embora reversível na maioria das vezes, e menos freqüente que no passado, é o efeito colateral mais comum nestas pacientes e podem afetar o programa terapêutico e piorar a qualidade de vida. Ocorre em diversas fases do tratamento. Inicia com intensidade leve e pode progredir até um grau intenso que impossibilite a continuidade das aplicações. Essa variedade de intensidade depende de fatores relacionados à radiação e ao indivíduo. Por isso, o presente trabalho, tais parâmetros foram caracterizados em nossa população e correlacionados às reações de pele ocorridas.

Em relação aos antecedentes de câncer, este é um fator esperado. Observamos 65% de incidência de câncer na família em nossa população de pacientes, sendo que a literatura mostra incidência de até 82,5%<sup>(3)</sup>. Não foi possível mostrar significância, provavelmente devido ao número da amostra.

Quanto aos diferentes graus de reação de pele, nossos resultados revelaram baixa incidência de reação grau 3 (17,4%) em comparação às de graus 1 e 2 (82,6%) (Tabela 1). Esses dados são comparáveis à literatura em que estudos mostram evolução para reação grau 3 de 10 a 15% e de 7 a

20%<sup>(9)</sup>. Quando avaliada a região da mama e o grau de reação de pele, 100% das reações grau 3 foram em região inframamária. Tais resultados corroboram diversos estudos, que mostram predominância da reação grau 3 nessa região por ser uma área de dobra de pele, com fricção constante e maior umidade local<sup>(3,10)</sup>.

Com relação ao fumo, este fator não mostrou significância estatística, provavelmente devido à baixa incidência de fumantes em nossa população. Nossos resultados mostraram apenas 11,6% de fumantes (10 pacientes) sendo que somente 1 paciente apresentou reação de pele grau 3. Há controvérsias a esse respeito na literatura e segundo alguns autores, o fumo não aumenta o risco de reação de pele<sup>(1)</sup>. A hipóxia ocasionada cronicamente pelo menor índice de oxihemoglobina poderia até diminuir as chances de causar reação de pele, uma vez que o oxigênio funciona como radiosensibilizante e, sua ausência na pele, daria uma resistência à reação<sup>(1)</sup>. Porém, considerando aspectos radiobiológicos, o oxigênio não sensibiliza tecidos com níveis fisiológicos de oxigênio e sim aqueles com baixos níveis. No entanto, a reação poderia se agravar devido à dificuldade de cicatrização que o fumo pode causar, devido à ação da nicotina e do monóxido de carbono<sup>(11)</sup>. Desta forma, maior número de pesquisas a respeito dos mecanismos de lesão provocados pela associação da radiação e o fumo, e sua importância como fator de risco para reação de pele e no processo de cicatrização, são necessários.

Com relação ao diabetes, apenas 8,1% de pacientes da nossa população de estudo apresentaram a doença. Talvez o pequeno número da amostra não tenha permitido avaliar a significância estatística desse parâmetro. No entanto, nenhum estudo mostrou o diabetes como fator predisponente para a incidência de reação de pele mais intensa. Porém, por se tratar de patologia sistêmica, que interfere nas fases de cicatrização, pode ocorrer retardo das mesmas, com risco maior de infecção<sup>(6)</sup>.

Quanto à hipertensão, apenas 24,4% das pacientes do nosso estudo eram hipertensas e não obtivemos significância estatística com relação à gravidade da reação de pele. A hipertensão não é considerada fator preditivo para reação de pele, porém, é uma doença freqüentemente associada a outras co-morbidades.

A média da idade das pacientes que tiveram reação grau 3 foi maior. Observou-se diferença entre

a média da idade das pacientes com reação grau 1 ou 2 (58,31) e grau 3 (64,47), que permitiram apenas significância limítrofe, provavelmente devido ao tamanho da amostra ( $p = 0,062$ ), sugerindo porém, tendência para ocorrer reação grau 3 em mulheres mais velhas. A literatura mostra que a radioterapia é bem tolerada em pacientes idosas, não sendo motivo único para contra-indicação ao tratamento<sup>(3)</sup>. Alguns autores sugerem que devido ao menor índice de mitose na pele do idoso, esta seria menos sensível à radiação, que destrói as células principalmente em fase de mitose e, como consequência, causa menor reação de pele<sup>(3)</sup>. Porém, os idosos apresentam diminuição na produção de colágeno e fibroblastos, que associada à presença de co-morbidades (mais freqüente nas mulheres mais velhas) podem prejudicar a cicatrização<sup>(3)</sup>.

Em nossa prática diária, observamos que a idade, isoladamente, não é motivo para preocupação, mas quando associadas à co-morbidades, merecem uma programação de assistência não só voltada à reação de pele, mas ao estímulo ao autocuidado, manutenção da saúde em outros níveis como área emocional, física, entre outros.

Em relação às características do tratamento, observou-se no presente trabalho, que a quimioterapia pré-radioterapia ou concomitante à radioterapia não foram fatores significantes para a gravidade da reação de pele, provavelmente pelo pequeno número de pacientes nessas situações. Foram utilizados diferentes protocolos e diferentes drogas para o tratamento. Em relação a quimioterapia pré-radioterapia, a literatura não mostra interferência significativa na gravidade da reação de pele, mas explica que as pacientes jovens têm um *turn-over* celular alto, o que aumenta a susceptibilidade às reações adversas locais<sup>(12)</sup>. Porém, quanto à quimioterapia concomitante à radioterapia, trabalhos mostram aumento significativo de reações de pele nessas pacientes. Estudos mostram que antracíclicos causam mais reações adversas que associação de Ciclofosfamida, Metotrexate e 5-Fluorouracil (CMF), mas ambos podem interferir na intensidade e gravidade das reações de pele<sup>(2)</sup>.

Em nosso estudo, não obtivemos diferença estatisticamente significativa com o uso de hormonioterapia concomitante. Este resultado pode ter ocorrido devido ao pequeno número de pacientes com estas características. Na literatura, o tamoxifeno se mostrou influente na incidência de fibrose pulmonar, mas não tem sido reportado efeito na pele<sup>(10)</sup>.

Em relação às cirurgias reconstrutoras, estas foram realizadas em 11 pacientes (12,7%). Neste caso também o pequeno número da amostra não permitiu verificar a significância estatística. Porém, nessa população de pacientes, nenhuma desenvolveu reação grau 3. Na literatura existe controvérsias em relação à realização da radioterapia após cirurgias reconstrutoras; porém a grande preocupação é com os efeitos tardios da radioterapia e não com a reação de pele durante ou logo após o término do tratamento<sup>(13)</sup>. Em relação aos dados aqui obtidos, talvez o fato da mama reconstruída não ser pendente e ter tamanhos menores, não favoreça a existência de fatores como umidade, fricção e maior dose distribuída na pele, o que evitaria maior reação inframamária.

Quanto à terapia tópica, 65,1% (N=56) das pacientes utilizaram cremes prescritos pelos radioterapeutas e a variedade de produtos foi grande. Há controvérsias sobre a finalidade, quanto à prevenção da reação de pele, alívio dos sintomas ou tratamento com diversos produtos estudados<sup>(3-4,6,11-14)</sup>. O uso de corticóides e antiinflamatórios não-esteróides é freqüente em reações que vão de moderadas a intensas; porém estes diminuem a resposta inflamatória, atrasam todas as fases do processo de cicatrização e aumentam o risco de infecção local, portanto são indicados por tempo limitado<sup>(3)</sup>.

Quanto ao tamanho das mamas, vários trabalhos consideram de grande importância, pois o volume irradiado é um fator relacionado à radiação que interfere na incidência e gravidade dos efeitos colaterais. Há uma diversidade de modelos de medida da mama para relacionar com a reação de pele. Foi considerado o tamanho do sutiã, diâmetro máximo da mama<sup>(10)</sup> e o volume da mama em  $\text{cm}^3$ <sup>(14)</sup>. No presente estudo foi utilizado o desenho da curva da mama obtida no planejamento para cálculo da dose, conforme relatado anteriormente. Consideramos esta medida fidedigna e de fácil obtenção e reprodução. As medidas foram analisadas estatisticamente quanto a sua influência na reação de pele.

Na análise dos dados, a distância da mama não foi fator estatisticamente significativo. Acreditamos que tal resultado tenha ocorrido porque a distância da mama não se traduz em mamas maiores. Em relação à altura da mama, este parâmetro mostrou significância estatística para a ocorrência de reação de pele grau 3 (Figura 2). A reação grau 3 apresentou

a média da altura da mama maior do que nos pacientes com reação graus 1 e 2 (8,15 cm e 6,53cm respectivamente). Um volume maior de mama requer maior dose na pele para alcançar a dose desejada no tecido e estruturas mais profundas. Além disto, o tecido adiposo tem pouca vascularização e pode retardar qualquer processo de cicatrização<sup>(6)</sup>. Tais resultados corroboram os da literatura, que mostram reação de pele mais intensa proporcionalmente nas mamas médias e grandes<sup>(15)</sup>. Nossos dados mostraram ainda que a chance de ocorrer reação grau 3 aumenta 2,61 vezes à cada aumento de 1 unidade de altura (cm) (Tabela 2).

Com relação à técnica de tratamento utilizada, em análise univariada, ocorreu diferença estatística entre a técnica de isocentro e SSD, mostrando que a técnica de isocentro aumentaria a chance de reação de pele grau 3. No entanto, não encontramos nenhum estudo comparando essas duas técnicas ou mostrando maior incidência de reação de pele quando se usa a técnica de isocentro.

Assim sendo, tornou-se obrigatória a análise multivariada para verificar a importância da técnica do tratamento e a altura da mama para a reação de pele. Este resultado mostrou definitivamente que a técnica não é parâmetro significativa para a ocorrência de reação de pele grau 3, quando considerada a altura da mama (Figura 3).

Analisados em conjunto, nossos resultados revelam baixa incidência de reação de pele grau 3 em nossa população e que a região onde tal reação ocorreu com maior frequência foi a inframamária. Mostram também que o volume da mama é o fator mais importante para a gravidade da reação de pele em pacientes submetidas à radioterapia em região da mama. Apesar da baixa incidência de reação de pele grave, o cuidado com a pele irradiada é um fator relevante para a radioterapia em câncer de mama. Há pouco consenso entre os profissionais envolvidos e os avanços no conhecimento quanto aos cuidados com feridas têm pouco impacto nos pacientes com reação de pele causada por radiação<sup>(16-18)</sup>. Neste contexto, o enfermeiro é um profissional importante para atuar no cuidado dessas pacientes. Tais cuidados devem ser baseados na coleta dos dados individuais de cada paciente, exame físico da mama, coleta de dados do planejamento, com atenção especial à medida da altura da mama. Esses procedimentos permitem melhor avaliação da probabilidade de ocorrência dos efeitos indesejados da radioterapia e, então, programar atendimento adequado e individualizado, com objetivo de proporcionar o tratamento sem interrupções e, conseqüentemente, melhor resposta clínica. Essas medidas possibilitam otimização da radioterapia e implementam a assistência de enfermagem prestada a estas pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Henke M. Correction of cancer anemia - Impact on disease course, prognosis and treatment efficacy, particularly for patients undergoing radiotherapy. *Onkologie* 2001; 24(5): 450-4.
2. Fiets WE, Van Helvoirt RP, Nortier JWR, Van der Tweel I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients: a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur Cancer* 2003; 39(8):1081-8.
3. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur Cancer Care* 2002; 11(1):33-43.
4. Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, Aguero EG. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med* 2004; 97(10):989-93.
5. 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.
6. Porock D, Kristjanson L, Nikolett S, Cameron F, Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25(6):1019-29.

7. Vaz AF, Macedo DD, Montagnoli ETL, Lopes MHB, Grion RC. Implementação do processo de enfermagem em uma unidade de radioterapia: elaboração de instrumento para registro. *Rev Latino-am Enfermagem* 2002 maio-junho; 10(3):288-97.
8. Scaff LAM. Física da Radioterapia. São Paulo: Sarvier; 1997.
9. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, 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(8): 1447-53.
10. Röper B, Kalsig D, Auer F, Mergen E, Molls M. Theta-cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy: a new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther Onkol* 2004; 180(5):315-22.
11. Stotts NA, Wipke-Tevis D. Co-factors in impaired wound healing. In: Krasner D, Kane D. *Chronic Wound Care*. 2 ed. Wayne (PA): Health Management Publications; 1997. p. 64-72.
12. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs* 2003; 26(3):222-9.
13. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast Reconstruction with Postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast*

Reconstr Surg 2004; 114(4):950-60.

14. Enomoto TM, Johnson T, Peterson N, Homer L, Walts D, Johnson N. Combination glutathione and anthocyanins as an alternative for skin care during external-beam radiation. *Am Surg* 2005; 189:627-31.

15. Back, M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol* 2004; 16(1):12-6.

16. D'Haese S, Bate T, Claes S, Boone A, Vanvoorden V, Efficace F. Management of skin reactions during radiotherapy: a study of

nursing practice. *Eur J Cancer Care* 2005; 14:28-42.

17. Moolenaar M, Poorter RL, Toorn PPG, Lenderink AW, Poortmans P, Egberts ACG. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2006; 45:623-4.

18. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, 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.