

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

Ana Maria Teixeira Pires¹
Roberto Araujo Segreto²
Helena Regina Cômodo Segreto²

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

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

AVALIÇÃO DAS REAÇÕES AGUDAS DA PELE E SEUS FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM CÁNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA

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 significativa 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

¹ Maestra en Ciencias, Enfermera del Centro de Radioterapia del Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Brasil; ² Profesor Asociado de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia ha sido la opción terapéutica usada como coadyuvante en pacientes portadores de tumor de mama sometidos a cirugías conservadoras en estados iniciales, con el objetivo de disminuir la recidiva *loco-regional* y favorecer la sobre vida⁽¹⁻²⁾.

Una de las reacciones adversas frecuentes en pacientes sometidos a la radioterapia para tumor de mama es la que ocurre en la piel. La radiodermatitis aguda se inicia alrededor de la segunda/tercera semana de tratamiento, proveniente de la destrucción de las células de la camada basal de la epidermis (pérdida de la permeabilidad) con exposición de la dermis (proceso inflamatorio) y se manifiesta como eritema, que puede evolucionar para dermatitis exudativa⁽³⁻⁴⁾.

En 1982, el Grupo de Radioterapia y Oncología - *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) desarrolló el Criterio de Puntaje para las Enfermedades Agudas producidas por la Radiación - *Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria* para clasificar los efectos de la radioterapia, que identifica grados: 0 (sin reacción), 1 (eritema leve, descamación seca, depilación, sudoración disminuida), 2 (eritema moderado, brillante, dermatitis exudativa en placas y edema moderado), 3 (dermatitis exudativa además de las pliegues cutáneos, edema intenso) y 4 (ulceración, hemorragia, necrosis). El puntaje del RTOG es empleado extensivamente hace más de 25 años y es aceptado y reconocido por las comunidades médicas y de enfermería⁽⁵⁾.

La severidad de las reacciones de la piel es atribuida a factores relacionados a la radiación, como dosis total, esquema de fraccionamiento, energía de la radiación (tipo de equipo), volumen de tejido irradiado y radio sensibilidad del tejido expuesto. Se piensa que los factores relacionados a los pacientes como: edad, tabaquismo, enfermedades crónicas coexistentes y tratamiento antineoplásico concomitante pueden interferir en las reacciones de la piel, debido a la alteración del proceso de cicatrización⁽³⁾.

Se observa que el tamaño de la mama es un factor importante que influye en la reacción de piel. Para garantizar la dosis adecuada en los tejidos y estructuras que están más profundas, las mamas grandes reciben una mayor dosis en la piel⁽⁶⁾. Grandes áreas de piel y pliegues de la mama quedan expuestos

a la radiación, aumentando el volumen irradiado⁽⁶⁾. Sin embargo, no se verifica en la literatura un parámetro matemático que indique que cuando el tamaño de la mama es mayor, aumenta la posibilidad de reacción aguda más severa en la piel.

El conocimiento preciso de factores inherentes a las pacientes, relacionados a la enfermedad y al tratamiento y a la importancia de los mismos para determinar la gravedad de la reacción de la piel, ciertamente podrá contribuir para la orientación y cuidados individualizados, implementación de la asistencia de enfermería y para optimizar el tratamiento. El registro de esas informaciones contribuye para evaluar al paciente en cualquier momento, acompañar el tratamiento de forma compleja y ofrecer atención con calidad⁽⁷⁾.

De esta forma, el objetivo del presente trabajo es evaluar y clasificar las reacciones de la piel según los criterios del RTOG y caracterizar factores potenciales relacionados al tratamiento y aquellos inherentes a las pacientes que puedan interferir en esas reacciones en mujeres portadoras de cáncer de mama sometidas a la radioterapia.

Por las razones expuestas, son relevantes el acompañamiento con observación y clasificación de las reacciones de la piel inducidas por la radioterapia, la verificación de factores relacionados al tratamiento o intrínsecos de cada paciente, que puedan influenciar una mayor gravedad de las mismas, con la finalidad de orientarlas a tomar las providencias adecuadas para minimizarlas y/o tratarlas, y así, optimizar el tratamiento.

CASUÍSTICA Y MÉTODO

Este es un estudio prospectivo, con 86 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama operadas, niveles I, IIa y IIb sometidas a radioterapia coadyuvante en el Sector de Radioterapia de la Universidad Federal de San Pablo (UNIFESP) y en el Centro de Radioterapia del Hospital Alemán Oswaldo Cruz (HAOC). El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de las dos instituciones y todas las pacientes firmaron el Término de Consentimiento Libre y Esclarecido. Los datos fueron recolectados conforme el instrumento de evaluación, las preguntas fueron sobre tipo histológico, edad, enfermedades coexistentes (diabetes, hipertensión arterial), tratamiento antineoplásico anterior o

concomitante (esquema y fecha), hábito de fumar y antecedente familiar de cáncer. Fueron incluidas mujeres mayores de 18 años, a las que se les realizaron cuadrantectomía o mastectomía con reconstrucción. La radioterapia fue realizada en la región de la mama, campos tangentes y paralelos opuestos, dosis total de 5040cGy (180cGy dosis/día), con Acelerador Lineal de 6 MeV. Fueron utilizadas 2 técnicas de tratamiento: Distancia foco-superficie fija (SSD) e Isocentro. El tamaño de la mama fue obtenido a partir del diseño del contorno de la misma. Se midió la distancia entre la separación de los campos y la altura de la mama (Figura 1).

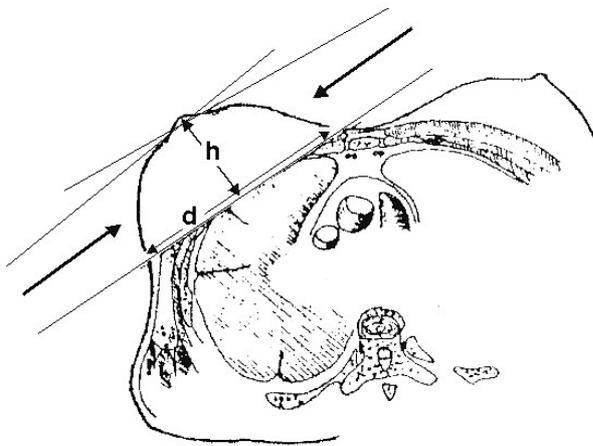


Figura 1 - Medida de la distancia (d) y altura (h) de la mama⁽⁸⁾

Todos los productos tópicos prescritos por el médico también fueron anotados, sin embargo, debido a la variedad, estos fueron considerados solamente como factores coadyuvantes del efecto de la radiación en la piel.

La evaluación de la piel del área de tratamiento fue realizada semanalmente por los dos observadores (médico e investigadora) durante las 6 semanas de tratamiento y las reacciones fueron clasificadas a partir de la escala del RTOG. La mama fue demarcada en las siguientes regiones: cuadrante superior externo (CSE), cuadrante superior interno (CSI), cuadrante inferior externo (CIE), cuadrante inferior interno (CII), cuadrante central (región mamilar - CC) y región inframamaria (IM). Se consideró como reacción en la región IM, la lesión localizada apenas en este local, lo que la diferencia de alteración en los cuadrantes inferiores.

Para el análisis estadístico, las reacciones grados 1 y 2 fueron agrupadas, pues estas no son

factores limitantes de la continuidad del tratamiento; ellas provocan síntomas leves y requieren conductas simples. Para analizar las variables categóricas y la variable numérica edad en relación a la reacción de la piel se realizó la prueba de Fisher. Para la evaluación de las variables numéricas, distancia y altura de la mama en relación a la reacción de la piel fueron construidos box-plots y utilizada la prueba de Fisher y el Modelo de Regresión Logística. Para evaluación en conjunto de los parámetros técnicos y altura de la mama en relación a la reacción de la piel fueron construidos box-plots y el Modelo de Regresión Logístico empleado. En todos las pruebas se fijó en 0,05 o 5% ($p < 0,05$) como el nivel de rechazo de la hipótesis de nulidad.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la cantidad de pacientes con reacción de piel grados 1, 2 y grado 3.

Tabla 1 - Incidencia de los diferentes grados de reacción de la piel por radioterapia. San Pablo, 2007

Reacción	N	%
Grado 1 y 2	71	82.6%
Grado 3	15	17.4%
Total	86	100%

La Tabla 2 muestra el resultado estadístico de la regresión logística con relación a la altura de la mama.

Tabla 2 - Modelo final de la regresión logística, de acuerdo con la altura de la mama. San Pablo, 2007

Modelo	Coefficiente	Error estándar del coeficiente	Nivel descriptivo (p)	Exponencial del coeficiente
Altura	0.9586	0.2702	<0.001	2.61
Constante	-8.5891	2.1120	<0.001	0.00

La probabilidad de ocurrir reacción de la piel grado 3 (RTOG) aumenta 2,61 veces a cada aumento de 1 unidad de la altura (cm).

En relación a la altura de la mama, este parámetro mostró ser significativo estadísticamente para la ocurrencia de reacción de la piel grado 3, conforme Figura 2.

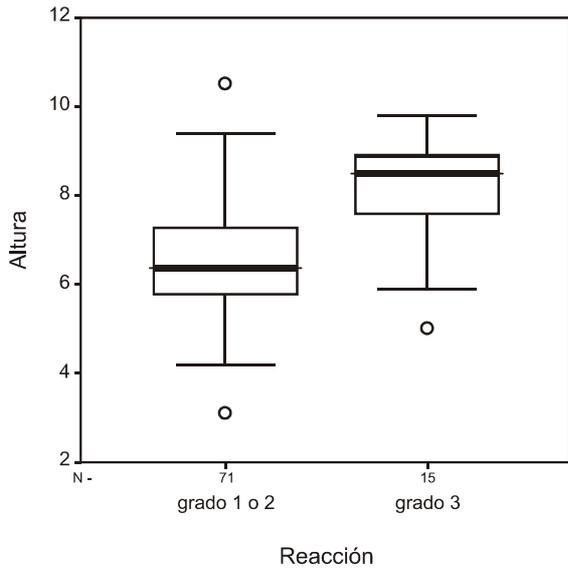


Figura 2 - Altura de la mama conforme el tipo de reacción de la piel (g1/g2 y g3). San Pablo, 2007

La Figura 3 muestra el análisis multivariado para verificar la importancia de la técnica de tratamiento y la altura de la mama para la reacción de la piel.

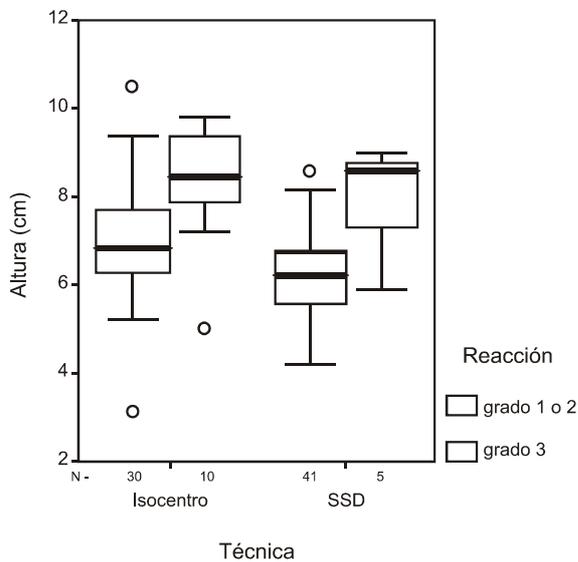


Figura 3 - Altura y técnica de tratamiento en relación al tipo de reacción de la piel. San Pablo, 2007

DISCUSIÓN

La reacción de la piel en la mama durante la radioterapia, a pesar de ser reversible en la mayoría de las veces, y menos frecuente que en el pasado,

es el efecto colateral más común en estas pacientes y pueden afectar el programa terapéutico y empeorar la calidad de vida. Ocurre en diversas fases del tratamiento. Se inicia con intensidad leve y puede progresar hasta un grado intenso que imposibilita la continuidad de las aplicaciones. Esa variedad de intensidad depende de factores relacionados a la radiación y al individuo. Por eso, en el presente trabajo, tales parámetros fueron caracterizados en nuestra población y correlacionados a las reacciones de la piel ocurridas.

En relación a los antecedentes de cáncer, este es un factor esperado. Observamos 65% de incidencia de cáncer en la familia en nuestra población de pacientes, siendo que la literatura muestra una incidencia de hasta 82,5%⁽³⁾. No fue posible mostrar significancia, probablemente debido al número de la muestra.

En cuanto a los diferentes grados de reacción de la piel, nuestros resultados revelaron una baja incidencia de reacción grado 3 (17,4%) en comparación a las de grados 1 y 2 (82,6%) (Tabla 1). Esos datos son comparables a la literatura en la que ALGUNOS estudios muestran evolución para la reacción grado 3 de 10 a 15% y de 7 a 20%⁽⁹⁾. Cuando fue evaluada la región de la mama y el grado de reacción de la piel, 100% de las reacciones grado 3 fueron en la región inframamaria. Tales resultados corroboran diversos estudios, que muestran la predominancia de la reacción grado 3 en esa región por ser un área de pliegues de piel, con fricción constante y mayor humedad local^(3,10).

Con relación al cigarro, este factor no mostró significancia estadística, probablemente debido a la baja incidencia de fumadoras en nuestra población. Nuestros resultados mostraron apenas 11,6% de fumadoras (10 pacientes) siendo que solamente 1 paciente presentó reacción de piel grado 3. Hay controversias a ese respecto en la literatura y según algunos autores, el cigarro no aumenta el riesgo de reacción de la piel⁽¹⁾. La hipoxia ocasionada crónicamente por el menor índice de oxihemoglobina podría disminuir las probabilidades de causar reacción de piel, una vez que el oxígeno funciona como radiosensibilizante y, su ausencia en la piel, daría una resistencia a la reacción⁽¹⁾. Sin embargo, considerando aspectos radio biológicos, el oxígeno no sensibiliza tejidos con niveles fisiológicos del mismo y si aquellos con bajos niveles. Sin embargo, la reacción podría agravarse debido a la dificultad de cicatrización que

el cigarro puede causar, debido a la acción de la nicotina y del monóxido de carbono⁽¹¹⁾. De esta forma, son necesarias un mayor número de investigaciones al respecto de los mecanismos de lesión provocada por la asociación de la radiación y el cigarro, y su importancia como factor de riesgo para reacción de piel y en el proceso de cicatrización.

Con relación a la diabetes, apenas 8,1% de los pacientes de nuestra población de estudio presentaron la enfermedad. Tal vez el pequeño número de la muestra no permita evaluar la significancia estadística de este parámetro. Sin embargo, ningún estudio mostró la diabetes como un factor que predispone para la incidencia de reacción de piel más intensa. Sin embargo, por tratarse de una patología sistémica, que interfiere en las fases de cicatrización, puede ocurrir retardo de las mismas, con un riesgo mayor de infección⁽⁶⁾.

En cuanto a la hipertensión, apenas 24,4% de las pacientes de nuestro estudio eran hipertensas y no obtuvimos significancia estadística con relación a la gravedad de la reacción de piel. La hipertensión no es considerada un factor para predecir la reacción de piel, sin embargo, es una enfermedad frecuentemente asociada a otras enfermedades concomitantes.

El promedio de edad de las pacientes que tuvieron una reacción grado 3 fue mayor. Se observó una diferencia entre el promedio de edad de las pacientes con reacción grados 1 ó 2 (58,31) y grado 3 (64,47), que permitieron apenas una significancia limítrofe, probablemente debido al tamaño de la muestra ($p = 0,062$), sugiriendo sin embargo, una tendencia para ocurrir reacción grado 3 en mujeres con más edad. La literatura muestra que la radioterapia es bien tolerada en pacientes ancianos, no siendo motivo único para contraindicación del tratamiento⁽³⁾. Algunos autores sugieren que debido al menor índice de mitosis en la piel del anciano, esta sería menos sensible a la radiación, que destruye las células principalmente en fase de mitosis y, como consecuencia, causa menor reacción de piel⁽³⁾. Sin embargo, los ancianos presentan una disminución en la producción de colágeno y fibroblastos, que asociada a la presencia de enfermedades concomitantes (más frecuente en las mujeres con más edad) pueden perjudicar la cicatrización⁽³⁾.

En nuestra práctica diaria, observamos que la edad, aisladamente, no es motivo para preocupación, pero cuando asociadas a las

enfermedades concomitantes, merecen una programación de asistencia dirigida a la reacción de piel al estímulo, al auto cuidado, al mantenimiento de la salud en otros niveles como el área emocional y física, entre otros.

En relación a las características del tratamiento, se observó en el presente trabajo, que la quimioterapia pre radioterapia o concomitante a la radioterapia no fueron factores significantes para la gravedad de la reacción de piel, probablemente por el pequeño número de pacientes en esas situaciones. Fueron utilizados diferentes protocolos y diferentes drogas para el tratamiento. En relación a la quimioterapia pre-radioterapia, la literatura no muestra interferencia significativa en la gravedad de la reacción de la piel, sin embargo explica que las pacientes jóvenes tienen un *turn-over* celular alto, lo que aumenta la susceptibilidad a las reacciones adversas locales⁽¹²⁾. Sin embargo, en cuanto a la quimioterapia concomitante a la radioterapia, algunos trabajos muestran un aumento significativo de reacciones de la piel en esas pacientes. Otros estudios muestran que antracíclicos causan más reacciones adversas que asociación de Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluorouracil (CMF), sin embargo ambos pueden interferir en la intensidad y gravedad de las reacciones de la piel⁽²⁾.

En nuestro estudio, no obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa con el uso de hormonoterapia concomitante. Este resultado puede haber ocurrido debido al pequeño número de pacientes con estas características. En la literatura, el tamoxifeno se mostró influyente en la incidencia de fibrosis pulmonar, sin embargo no ha sido reportado efecto en la piel⁽¹⁰⁾.

En relación a las cirugías rectoras, estas fueron realizadas en 11 pacientes (12,7%). En este caso también el pequeño número de la muestra no permitió verificar la significancia estadística. Sin embargo, en esa población de pacientes, ninguno desarrolló una reacción de grado 3. En la literatura existe una controversia en relación a la realización de la radioterapia después de cirugías rectoras; sin embargo la gran preocupación es con los efectos tardíos de la radioterapia y no con la reacción de piel durante o después del término del tratamiento⁽¹³⁾. En relación a los datos aquí obtenidos, tal vez el hecho de la mama reconstruida no ser pendiente y tener tamaños menores, no favorezca la existencia de factores como humedad, fricción y mayor dosis

distribuida en la piel, lo que evitaría una mayor reacción inframamaria.

En cuanto a la terapia tópica, 65,1% (N=56) de las pacientes utilizaron cremas prescritas por los radioterapeutas; la variedad de productos fue grande. Existen controversias sobre la finalidad, en cuanto a la prevención de la reacción de piel, alivio de los síntomas o tratamiento con diversos productos estudiados^(3-4,6,11-14). El uso de corticoides y anti-inflamatorios no-esteroides es frecuente en reacciones que van de moderadas a intensas; sin embargo estos disminuyen la respuesta inflamatoria, atrasan todas las fases del proceso de cicatrización y aumentan el riesgo de infección local, por lo tanto son indicados por tiempo limitado⁽³⁾.

En cuanto al tamaño de las mamas, varios trabajos la consideran de gran importancia, ya que el volumen irradiado es un factor relacionado a la radiación que interfiere en la incidencia y gravedad de los efectos colaterales. Hay una diversidad de modelos de medida de la mama para relacionarla con la reacción de la piel. Fue considerado el tamaño del sostén, diámetro máximo de la mama⁽¹⁰⁾ y el volumen de la mama en cm³⁽¹⁴⁾. En el presente estudio fue utilizado el diseño de la curva de la mama obtenida en la planificación para calcular la dosis, conforme lo relatado anteriormente. Consideramos esta medida fidedigna y de fácil obtención y reproducción. Las medidas fueron analizadas estadísticamente en cuanto a su influencia en la reacción de piel.

En el análisis de los datos, la distancia de la mama no fue un factor estadísticamente significativo. Pensamos que tal resultado ocurrió porque la distancia de la mama no se traduce en mamas mayores. En relación a la altura de la mama, este parámetro mostró significancia estadística para la ocurrencia de reacción de piel grado 3 (Figura 2). La reacción grado 3 presentó el promedio de la altura de la mama mayor que la de los pacientes con reacción grados 1 y 2 (8,15 cm y 6,53cm respectivamente). Un volumen mayor de mama requiere una mayor dosis en la piel para alcanzar la dosis deseada en el tejido y en estructuras más profundas. Además de eso, el tejido adiposo tiene poca vascularización y puede retardar cualquier proceso de cicatrización⁽⁶⁾. Tales resultados corroboran los de la literatura, que muestran una reacción de piel más intensa proporcionalmente en las mamas medianas y grandes⁽¹⁵⁾. Nuestros datos mostraron que la probabilidad de ocurrir una reacción

grado 3 aumenta 2,61 veces a cada aumento de 1 unidad de altura (cm) (Tabla 2).

Con relación a la técnica de tratamiento utilizada, en análisis univariado, ocurrió una diferencia estadística entre la técnica de isocentro y SSD, mostrando que la técnica de isocentro aumentaría la probabilidad de reacción de piel grado 3. Sin embargo, no encontramos ningún estudio comparando esas dos técnicas o mostrando mayor incidencia de reacción de piel cuando se usa la técnica de isocentro.

Siendo así, es obligatorio el análisis multivariado para verificar la importancia de la técnica del tratamiento y la altura de la mama para la reacción de piel. Este resultado mostró definitivamente que la técnica no es un parámetro significativo para la ocurrencia de reacción de piel grado 3, cuando es considerada la altura de la mama (Figura 3).

Analizados en conjunto, nuestros resultados revelan baja incidencia de reacción de piel grado 3 en nuestra población y que la región donde tal reacción ocurre con mayor frecuencia fue la inframamaria. Muestran también que el volumen de la mama es el factor más importante para la gravedad de la reacción de piel en pacientes sometidas a la radioterapia en la región de la mama. A pesar de la baja incidencia de reacción de piel grave, el cuidado con la piel irradiada es un factor relevante para la radioterapia en cáncer de mama. Todavía no existe un consenso entre los profesionales envueltos y los avances del conocimiento, con relación a que los cuidados con las heridas tienen poco impacto en los pacientes con reacciones de la piel causadas por radiaciones⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. En este contexto, el enfermero es un profesional importante para actuar en el cuidado de esas pacientes. Tales cuidados deben ser basados en la recolección de los datos individuales de cada paciente, examen físico de la mama, recolección de datos de planificación, con atención especial a la medida de la altura de la mama. Esos procedimientos permiten una mejor evaluación de la probabilidad de ocurrencia de los efectos indeseados de la radioterapia y, entonces, programar la atención adecuada e individualizada, con el objetivo de proporcionar el tratamiento sin interrupciones y, consecuentemente, obtener una mejor respuesta clínica. Esas medidas posibilitan optimizar la radioterapia e implementan la asistencia de enfermería prestada a estas pacientes.

REFERENCES

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, Nikoletti 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 MHBM, 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.