

# R1 y R2 tópicos para la prevención y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación

Para obtener más información acerca de los beneficios  
del sistema R1 y R2, póngase en contacto con:

Mark E. Lait

Director gerente de Water-Jel International  
Vicepresidente sénior de Water-Jel Technologies

Correo electrónico: [info@R1R2.info](mailto:info@R1R2.info)



# R1 y R2 tópicos

## ÍNDICE

	Resumen	4
	Abreviaturas	5
1.	El sistema R1 y R2	6
2.	Dermatitis aguda por radiación	7
2.1	Dermatitis aguda por radiación	7
2.2	Epidemiología	8
2.3	Factores de riesgo	8
2.4	Efectos clínicos	9
2.5	Sistemas de clasificación	9
2.5.1	Dermatitis leve por radiación (RTOG y CTC, grado 1)	10
2.5.2	Dermatitis moderada por radiación (RTOG y CTC, grado 2)	10
2.5.3	Dermatitis severa por radiación (RTOG y CTC, grados 3 y 4)	10
2.6	Progresión y complicaciones de la dermatitis aguda por radiación	11
3.	La carga para la salud de la dermatitis por radiación	12
3.1	Los registros del cáncer de base poblacional en los EE. UU. y Europa indican la magnitud del problema	12
3.1.1	Vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)	12
3.1.2	El Observatorio Europeo del Cáncer (ECO)	13
3.2	La carga económica de la dermatitis por radiación	14
3.3.1	Costes directos	14
3.3.2	Costes indirectos	14
3.4	Carga económica para la salud en otras enfermedades de la piel	15
3.4.1	Costes de la dermatitis atópica y por contacto	15
3.4.2	Costes de las úlceras por presión	15
4.	Opciones de tratamiento actuales para la dermatitis aguda por radiación	16
4.1	Recomendaciones generales para la gestión de la dermatitis aguda por radiación	16
4.2	Tratamiento clínico de la dermatitis por radiación en función de su gravedad	17
5.	Profilaxis y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación usando el sistema de cuidado de la piel R1 y R2: evidencias de los estudios clínicos	18
5.1	Estudios de evaluación clínica del papel del sistema tópico R1 y R2 en la profilaxis y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación	18
5.1.1	Experiencia clínica con la loción R1 y R2 para la profilaxis de la dermatitis por radiación en pacientes con cáncer en cabeza y cuello	18

# R1 y R2 tópicos

## PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS AGUDA POR RADIACIÓN

5.1.2	Profilaxis de la dermatitis aguda por radiación con un innovador sistema para el cuidado de la piel en dos pasos aprobado por la FDA en una paciente con cáncer en cabeza y cuello sometida a radioquimioterapia con base en platino: un informe de caso y revisión de la literatura (Häfner et al., 2013)	18
5.2.	El efecto del tratamiento tópico R1 y R2 para la piel en pacientes sometidos a quimio y radioterapia por carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN) (CREAM-1)	20
5.2.1	Resumen del estudio	21
5.2.2	Resultados	21
5.3.	Profilaxis tópica con R1 y R2 para el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello y cáncer de mama tratados con quimiorradioterapia	23
5.3.1	Resumen del estudio	23
5.3.2	Resultados	24
5.4	Conclusiones: los beneficios de R1 y R2 tópicos en la prevención y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación	24
	Referencias	25

# Resumen

DERM

Este documento ha sido elaborado por Water-Jel Technologies para presentar el estado actual del R1 y R2 tópico para la prevención y el tratamiento de la dermatitis por radiación. Cada año, en los Estados Unidos y Europa, un número creciente de pacientes es tratado contra el cáncer con radioterapia de haz externo, combinada con quimioterapia. Los pacientes más comúnmente afectados son aquellos que están recibiendo tratamiento para el cáncer de mama y el carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (CCECC).

La dermatitis aguda por radiación es un efecto secundario grave y debilitante de la radioterapia que se observa en la mayoría de los pacientes tratados. La dermatitis por radiación es dolorosa y puede ser tan grave como para generar la interrupción temprana del tratamiento contra el cáncer y realizar el desbridamiento de la piel y una cirugía reconstructiva.

An effective prophylactic and treatment for acute radiation dermatitis would improve the quality of life for cancer patients and also provide economic benefit in terms of reduction of cancer treatment costs. The R1 and R2 lactokine-based topical treatment now has a number of clinical studies to support this important role.

## Puntos principales:

- 1) Aproximadamente el 50 % de todos los pacientes diagnosticados de cáncer en los EE. UU. y Europa recibe tratamiento de radioterapia de haz externo. La dermatitis aguda por radiación se produce aproximadamente en el 95 % de estos pacientes, lo que representa hasta 800 000 pacientes al año en los EE. UU. y 1,7 millones de pacientes al año en Europa.
- 2) La dermatitis aguda por radiación puede ser una afección dolorosa y debilitante con una considerable carga clínica, humana y económica para los pacientes, los cuidadores, los sistemas sanitarios y la sociedad.
- 3) En la actualidad, no existe un estándar de cuidados ni hay directrices para la prevención y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación. La mayoría de los tratamientos utilizados actualmente son inadecuados en lo que respecta a eficacia y seguridad/tolerancia. Además, la evidencia clínica que respalda su uso es limitada.
- 4) El sistema R1 y R2 representa una incorporación útil al arsenal médico para la prevención y el tratamiento de los síntomas de la dermatitis aguda por radiación y sus complicaciones. Hay un creciente conjunto de evidencias y experiencia clínica publicado para respaldar el uso del sistema R1 y R2.

# R1 y R2 tópicos

## PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA MATITIS AGUDA POR RADIACIÓN

### Abreviaturas

ACR	Colegio Americano de Radiología	IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
ACS	Sociedad Americana contra el Cáncer	ISRCT	Ensayo aleatorio controlado internacional estándar
ARD	dermatitis aguda por radiación	ITT	intención de tratar
ASTRO	Sociedad Americana de Oncología Radioterápica	MASCC	Asociación Multinacional para Cuidados de Apoyo en el Cáncer de Piel
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades	MEPS	Encuesta del Panel de Gastos Médicos (MEPS)
CRT	quimiorradiación	MRI	imagen por resonancia magnética
CT	tomografía computarizada	NAMCS	Encuesta Nacional de Cuidados Médicos Ambulatorios
CTC	Criterios de Toxicidad Comunes	NCDB	Base de Datos Nacional del Cáncer
CTCAE	Criterios de Toxicidad Comunes para los Eventos Adversos	NCHS	Centro Nacional de Estadísticas de la Salud
ECO	Observatorio Europeo del Cáncer	NCI	Instituto Nacional del Cáncer
ECOG	Grupo Oncológico Cooperativo del Este	NCT	Ensayos Clínicos Nacionales ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> )
CEE	Comunidad Económica Europea	NIH	Institutos Nacionales de la Salud
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico	OTC	sin receta
EORTC	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer	PP	según protocolo
ESTRO	Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología	QoL	calidad de vida
EU	Unión Europea	RCT	ensayo aleatorio controlado
EUCTR	Registro de Ensayos Clínicos de la UE	RIF	fibrosis provocada por la radiación
5-FU	5-fluorouracilo	RTOG	Grupo de Oncología Radioterápica
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos	SCCHN	carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello
Gy	gris	SEER	Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
HPA	hipotalámico-hipofisario-suprarrenal	TGF	factor de crecimiento transformador
HRQoL	calidad de vida relacionada con la salud		

# El sistema R1 y R2

1

El sist  
PARA L  
Y EL TRA  
DERM

El sistema R1 y R2 lo fabrica Water-Jel Technologies (Carlstadt, N.J., EE. UU.) y se trata de un dispositivo médico registrado en la FDA desarrollado para la profilaxis y el tratamiento de la dermatitis por radiación. El sistema R1 y R2 también se comercializa en los Estados Unidos como el Radiaderm™ Advanced Skincare System ([www.radiaderm.com](http://www.radiaderm.com)).

El sistema R1 y R2 está clasificado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) como un dispositivo médico para uso en la prevención de la dermatitis por radiación, y en el tratamiento de sus síntomas. Desde 2010 está aprobado como dispositivo médico de clase II conforme a la Directiva 93/42/CEE en materia de dispositivos médicos y de la Directiva 007/47/CE de 2010. Lactokine Fluid (fabricado por CLR– Chemisches Laboratorium, Berlín, Alemania) cumple las especificaciones de seguridad 67/548/CEE, conteniendo entre un 1 % y un 5 % de proteína láctea con lactosa y minerales.

El sistema R1 y R2 no contiene parabenos, perfume, bencenos, oxidantes, alcohol, antioxidantes ni metales. R1 es un gel de base acuosa para hidratar y refrescar la piel por convección que reduce la inflamación. R2 es una loción calmante e hidratante que proporciona protección UVA y UVB. Los componentes de R1 y R2 contienen lactokine como agente activo, que es una proteína de base láctea ([www.radiotherapytreatment.com](http://www.radiotherapytreatment.com)).

Se han realizado evaluaciones clínicas acerca de la efectividad de R1 y R2 como tratamiento para la piel durante y después de la radioterapia ([www.radiotherapytreatment.com/clinical-evaluation/](http://www.radiotherapytreatment.com/clinical-evaluation/)).

Se dispone de testimonios de pacientes que respaldan la facilidad de uso del sistema R1 y R2 ([www.radiotherapytreatment.com/testimonials/](http://www.radiotherapytreatment.com/testimonials/)).

Los estudios publicados sobre la función de R1 y R2 incluyen un informe de caso (Häfner et al., 2013) y un estudio clínico preliminar de un único centro de oncología radioterápica (Manas et al., 2015). También hay dos ensayos clínicos ya concluidos (ISRCTN87302591 y NCT01597921). Water-Jel Technologies tiene los detalles de estos ensayos en su archivo.

Este libro blanco considera la magnitud del problema clínico de la dermatitis aguda por radiación en pacientes sometidos a radioterapia para tratar el cáncer. Los estudios publicados y completados recientemente proporcionan una prueba más para demostrar que R1 y R2 ofrecen una solución a algunas de las necesidades clínicas no satisfechas, tanto mediante la prevención del brote como de la reducción de la gravedad de la dermatitis aguda por radiación.

# tema B1 y B2

## 2 Dermatitis aguda por radiación

# LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS AGUDA POR RADIACIÓN

### 2.0 Dermatitis aguda por radiación

#### Mensajes principales:

- Cada año, un número creciente de pacientes en los Estados Unidos y Europa es tratado contra el cáncer con radioterapia de haz externo, normalmente combinada con quimioterapia (quimiorradiación).
- Aproximadamente el 50 % de todos los pacientes diagnosticados de cáncer recibe tratamiento de radioterapia de haz externo y la dermatitis aguda por radiación se produce aproximadamente en el 95 % de estos pacientes.
- Aproximadamente 800 000 pacientes en los EE. UU. y 1,7 millones de pacientes en Europa se ven afectados por la dermatitis aguda por radiación al año.
- La dosis de radiación que recibe la piel es un factor determinante en el desarrollo de la dermatitis por radiación, pero hay más de una docena de factores anfitriones que pueden afectar al grado de respuesta inflamatoria observado en la piel.
- La clasificación del grado de dermatitis por radiación utiliza los sistemas de clasificación visual del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), los Criterios de Toxicidad Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) y el sistema de puntuación de toxicidad del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG).

### 2.1 Dermatitis aguda por radiación

La radiación por dermatitis es un efecto secundario habitual de la radioterapia por haz externo para el tratamiento del cáncer y se ha estimado que afecta hasta a un 95 % de los pacientes en algún grado (Hymes et al., 2006). Los pacientes sometidos a radioterapia externa para tratar el cáncer o prevenir su recidiva

pueden padecer una dermatitis aguda por radiación tras un periodo de dos a tres semanas desde el inicio de la radioterapia, o dermatitis por radiación tardía que se prolonga durante más de 90 días (Hymes et al., 2006).

La dermatitis aguda por radiación puede ir desde un eritema leve a descamación (húmeda o seca) o ulceración. La gravedad de los cambios en la piel por la radiación depende de la dosis de radiación por fracción o dosis total, la ubicación, la estructura y el volumen de tejido tratado, así como de tratamientos anteriores o concomitantes, la edad del paciente, los factores genéticos y el estado de la piel. La dermatitis por radiación tardía progresa a telangiectasia o fibrosis (Hymes et al., 2006).

La lesión aguda de la piel se produce en cuestión de horas a semanas tras la exposición a la radiación y es el resultado de los daños causados en la piel estructural. La generación de radicales libres provoca daños irreversibles en el ADN mitocondrial y nuclear, muerte celular e inflamación (Ryan, 2012). Cuando se repite la dosis de radiación ionizante sin margen de tiempo para la reparación celular y de los tejidos, se produce una acumulación de cambios que afecta a los vasos sanguíneos y a los apéndices de la piel. La progresión de estos cambios en la piel se puede observar macroscópicamente, pero se ven con mayor claridad al microscopio, por histología (Fajardo, 2005; McKee et al., 2005; Weedon, 2009).

Los efectos de la dermatitis aguda y crónica por radiación pueden tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes, debido al malestar, el picor y el dolor. Estos síntomas pueden ser muy graves y provocar un retraso o la interrupción de la radioterapia, con posibilidad de un tratamiento inadecuado de la enfermedad (Hymes et al., 2006).

## Dermatitis aguda por radiación

# 2

### 2.2 Epidemiología

La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) ha informado de que casi el 60 % de los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer recibe radioterapia y, de estos, el 88 % recibe radioterapia de haz externo (ASTRO, 2015). Esto significa que el 50 % de todos los pacientes diagnosticados de cáncer recibirá radioterapia de haz externo y puede requerir la profilaxis y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación.

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) ha estimado que en 2014 se produjeron 1 665 540 casos nuevos de cáncer (ACS, 2015). A partir de estos datos, se puede determinar que es posible que aproximadamente 800 000 pacientes en los EE. UU. requieran profilaxis y tratamiento para la dermatitis aguda por radiación al año.

Se estima se diagnosticaron 3,45 millones de nuevos casos de cáncer en Europa en 2012, de los cuales 2,6 millones se registraron en la Unión Europea (Ferlay et al., 2013; Steliarova-Foucher et al., 2015). Por lo tanto, en un año, hubo más de 1,7 millones de pacientes en Europa (más de 1,3 millones solo en la Unión Europea) que necesitaron profilaxis y tratamiento para la dermatitis aguda por radiación (Ferlay et al., 2013).

### 2.3 Factores de riesgo

Las zonas más sensibles del cuerpo a las lesiones por radiación son la parte anterior del cuello, el pecho, el abdomen y la cara (Hickok et al., 2005). Dentro de la piel, los folículos pilosos y glándulas del tejido mamario también son radiosensibles.

La dermatitis por radiación es más común y más grave en los pacientes tratados de cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC), cáncer de pulmón y algunos sarcomas periféricos, en los que la dosis de radiación a la piel es especialmente alta (Hickok et al., 2005; McQuestion, 2011). Los efectos de la radiación son ciertamente graves en los pliegues de la piel y en zonas sometidas a cirugía previamente. Las reconstrucciones de mama y los implantes mamarios se asocian con una mayor gravedad de la dermatitis por radiación (Chen et al., 2010; Kelley et al., 2014).

Los pacientes que están siendo tratados con algunos agentes quimioterapéuticos convencionales (por ejemplo, antraciclinas y taxanos) y con una terapia contra el cáncer específica, en particular con inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), corren un mayor riesgo de desarrollar grados severos de dermatitis por radiación (Tejwani et al., 2009).



# aguda por radiación

Ahora se sabe que hay muchos factores de riesgo que predisponen a los pacientes a desarrollar dermatitis severa por radiación (Hymes et al., 2006; Ryan, 2012). Estos factores de riesgo incluyen:

- edad
- sexo
- historial de consumo de tabaco
- obesidad
- medicación, incluyendo la quimioterapia
- radioterapia previa
- dolencias médicas subyacentes (p. ej., enfermedades del tejido conectivo)
- historial de exposición al sol
- origen étnico.

## 2.4 Efectos clínicos

Los cambios en la piel debidos a la radioterapia se han descrito a nivel celular y molecular (Hopewell, 1990; Fajardo, 2005; McKee et al., 2005). Sin embargo, en la clínica, la evaluación de los cambios de la piel normalmente se realiza mediante observación, en ocasiones acompañada de documentación fotográfica.

Los distintos aspectos de la piel durante los diferentes grados de radiación se han utilizado en el ámbito clínico para clasificar el grado de dermatitis por radiación (Chen et al., 2012).

## 2.5 Sistemas de clasificación

Hay varios sistemas de clasificación de la gravedad de la dermatitis por radiación (McQuestion, 2011; Salvo et al., 2010).

Los sistemas de clasificación utilizados con mayor frecuencia son los del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), los Criterios de Toxicidad Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) y el sistema de puntuación de toxicidad del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) (Cox et al., 1995; Chen et al., 2012).

## Tabla 1. Sistemas de clasificación - 2 de la dermatitis aguda por radiación

Escala de clasificación	Grados	Descripción clínica de los cambios en la piel
RTOG	0	Sin cambios
	1	Eritema, descamación seca, pérdida del vello
	2	Eritema brillante, descamación húmeda, edema
	3	Descamación seca confluyente, edema con fóvea
	4	Ulceración, hemorragia, necrosis
NIH CTCAE	0	Eritema leve o descamación seca
	1	Eritema de moderado a intenso
	2	Descamación seca confluyente
	3	Necrosis o ulceración de la piel
	4	Skin necrosis or ulceration

RTOG: Grupo de Oncología Radioterápica

NIH CTCAE: Institutos Nacionales de la Salud, Criterios de Toxicidad Comunes para Eventos Adversos. (Adaptado de Ryan, 2012)

### 2.5.1 Dermatitis leve por radiación (RTOG y CTC, grado 1)

La dermatitis por radiación de grado 1 se caracteriza por el eritema leve (enrojecimiento) que palidece con la presión o por la descamación seca. La aparición de este cambio se produce en un plazo de días a semanas tras el inicio de la radioterapia. Los síntomas pueden desaparecer en el plazo de un mes. El prurito (picor) y la depilación (pérdida del vello) son síntomas asociados comunes (Chen et al., 2012).

### 2.5.2 Dermatitis moderada por radiación (RTOG y CTC, grado 2)

La dermatitis por radiación de grado 2 alcanza su apogeo entre una y dos semanas después de terminar la radioterapia. Se caracteriza por un eritema (enrojecimiento) más intenso y edema (hinchazón) que pueden evolucionar a la pérdida focal de la epidermis y la descamación húmeda.

La dermatitis por radiación de grado 2 normalmente se limita a los pliegues de la piel. La descamación húmeda se debe a la necrosis epidérmica e incluye exudados fibrinosos blanquecinos; por lo general es dolorosa (Chen et al, 2012; Ryan, 2012).

### 2.5.3 Dermatitis severa por radiación (RTOG y CTC, grados 3 y 4)

La dermatitis severa por radiación muestra áreas confluentes de descamación húmeda en lugares distintos a los pliegues de la piel. La descamación húmeda puede derivar en la ulceración de la piel en todo su espesor y en necrosis.

Las lesiones ulceradas pueden sufrir una infección secundaria. Suele generar un dolor intenso, y puede ser incluso resistente a los analgésicos opiáceos (Chen et al., 2012).

# aguda por radiación

## 2.6 Progresión y complicaciones de la dermatitis aguda por radiación

La reepitelización de la piel ulcerada suele comenzar en un plazo de diez días tras la exposición a radiación si no hay infección (McQuestion, 2011). Los grados graves de dermatitis por radiación ( $\geq$  grado 3) con necrosis de la epidermis o de la dermis subyacente requieren un tiempo de curación más largo, que genera fibrosis y pérdida de estructuras anexas de la piel (Fajardo, 2005; Ryan, 2012).

En los pacientes con una reacción grave, el curso de la dermatitis puede complicarse por oleadas impredecibles de la inflamación que podrían producirse de semanas a años después de estar expuestos a la radiación. La inflamación y ulceración de la piel pueden causar dolor intenso, que afecta a la calidad de vida de los pacientes e interfiere con las actividades normales de la vida diaria. Los pacientes pueden requerir medicamentos adicionales para aliviar el dolor, así como tratamiento para la depresión causada por la incomodidad y la limitación en su vida cotidiana y, posiblemente, necesiten apoyo social y sanitario complementario (McQuestion, 2011). Estas consecuencias de la dermatitis aguda por radiación generan una carga humana, social y sanitaria considerable.

El grado de dermatitis y el plazo de tiempo de curación se incrementan notablemente en los pacientes que toman medicamentos “radiosensibilizadores”, incluyendo los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (Lacouture et al., 2006). El daño por radiación reduce las defensas antimicrobianas de la piel, lo que conlleva un aumento del riesgo de infecciones bacterianas oportunistas, la mayoría de las veces por *Staphylococcus aureus*.

Además, la dermatitis por radiación de recuerdo puede desarrollarse en entre el 5% y el 10% de los pacientes que reciben quimioterapia después de la radioterapia, de semanas a meses o años después de la radioterapia (Hird et al., 2008).

La dermatitis de radiación en etapa tardía puede presentarse meses o años después de la exposición a la radiación (Salvo et al., 2010). Esta afección se caracteriza por fibrosis dérmica (cicatrización) y distintos cambios en la piel, que pueden incluir exceso o falta de pigmentación, atrofia de la piel, y telangiectasias (Hopewell, 1990; Fajardo, 2005).

La fibrosis inducida por radiación (RIF) es una complicación a largo plazo de la radioterapia (Straub et al., 2015). La fibrosis inducida por radiación se presenta con cicatrices en la piel y se asocia con diferentes síntomas, incluyendo dolor, deformidad y limitación de movimiento (Straub et al., 2015).

# La carga para la salud de la dermatitis por radiación

# 3

## 3. La carga para la salud de la dermatitis por radiación

Mensajes principales:

- Aproximadamente 800 000 pacientes en los EE. UU. y 1,7 millones de pacientes en Europa se ven afectados por la dermatitis aguda por radiación al año.
- En 2012, hubo aproximadamente 217 710 casos de dermatitis por radiación en pacientes tratados de cáncer de mama y aproximadamente 49 033 casos de dermatitis por radiación en pacientes tratados de SCCHN en Europa.
- En 2015, se prevé que 110 124 pacientes desarrollen dermatitis aguda por radiación durante el tratamiento para el cáncer de mama y 28 186 pacientes que la desarrollen durante el tratamiento para el SCCHN en los EE. UU.
- Todavía no ha habido ningún estudio acerca de la carga económica sanitaria de la dermatitis aguda por radiación, debido a la falta de protocolos de tratamiento y a los distintos enfoques de tratamiento en cada centro. Sin embargo, es probable que la carga económica de la dermatitis aguda por radiación sea considerable.

### 3.1 Los registros del cáncer de base poblacional en los EE. UU. y Europa indican la magnitud del problema

Los registros de cáncer de base poblacional proporcionan información sobre la incidencia del cáncer y la supervivencia a la enfermedad. Estos registros son específicos del sitio y hasta ahora no proporcionan datos sobre la dermatitis por radiación u otras toxicidades del tratamiento pero resultan muy útiles para evaluar el creciente número de casos de cáncer diagnosticados y tratados cada año.

#### 3.1.1 Vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

La Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) hace una previsión del número de nuevos casos de cáncer y muertes por cáncer que se prevén cada año para estimar la carga actual del cáncer ([www.cancer.org/index](http://www.cancer.org/index)). Los datos de incidencia y

mortalidad del cáncer por lo general llevan tres o cuatro años de retraso respecto al año en curso.

Establecida en 1989, la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB) ([www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb](http://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb)) es un programa de registro combinado del cáncer en los hospitales creado por la Comisión sobre el Cáncer (COC) y la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS). El objetivo de la NCDB consiste en garantizar a los pacientes con cáncer una atención de calidad al proporcionar los datos necesarios para evaluar la gestión clínica en los hospitales y centros de tratamiento, hacer comparaciones de la atención del cáncer y los resultados entre las instituciones, y establecer los estándares clínicos para ayudar a mejorar la calidad de la atención del cáncer. En este sitio no existen datos acerca de la dermatitis aguda por radiación.

El programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) consiste en un amplio registro de base poblacional ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)). El SEER recopila información de ciertas áreas geográficas en los EE. UU., incluyendo la incidencia de cáncer (casos nuevos), la supervivencia del paciente y la prevalencia del cáncer (número de personas que viven con cáncer durante un período de tiempo determinado).

Estos registros no contienen datos sobre el tratamiento y las toxicidades de este ni tienen datos sobre la incidencia de la dermatitis aguda por radiación.

Sin embargo, el cáncer de mama y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) se tratan con radioterapia de haz externo y están particularmente asociados con la dermatitis aguda por radiación.

Utilizando los datos de la incidencia anual del cáncer de mama, el SEER estima que habrá 231 840 nuevos casos en 2015. Si el 50% de los pacientes va a ser tratado con radioterapia de haz externo y cabe esperar que el 95% de estos pacientes sufra de dermatitis aguda por radiación, lo lógico es esperar que en

# 3

## La carga para la salud de la dermatitis por radiación

# matitis por radiación

2015 haya 110 124 pacientes que desarrollen dermatitis aguda por radiación mientras reciben tratamiento para el cáncer de mama en los EE. UU.

Utilizando los datos de la incidencia anual de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), el SEER estima que en 2015 habrá 45 780 nuevos casos de cáncer de cavidad oral y faringe y 13 560 nuevos casos de carcinoma de laringe, lo que asciende a un total de 59 340 casos nuevos de SCCHN. Si el 50% de los pacientes va a ser tratado con radioterapia de haz externo y cabe esperar que el 95% de estos pacientes sufra de dermatitis aguda por radiación, lo lógico es esperar que en 2015 haya 28 186 pacientes que desarrollen dermatitis aguda por radiación mientras reciben tratamiento para el SCCHN en los EE. UU.

### 3.1.2 El Observatorio Europeo del Cáncer (ECO)

El Observatorio Europeo del Cáncer (ECO) (<http://eco.iarc.fr/>) se ha desarrollado como parte del marco del proyecto EUROCOURSE (Europa contra el cáncer: optimización del uso de registros para la excelencia científica en la investigación) (Steliarova-Foucher et al., 2015).

El Observatorio Europeo del Cáncer combina toda la información disponible en la actualidad en Europa sobre la incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia del cáncer (Steliarova-Foucher et al., 2015). El sitio web del Observatorio Europeo del Cáncer proporciona herramientas para analizar las estimaciones nacionales para 2012 en 40 países europeos (EUCAN) (<http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>), los datos de 130 zonas nacionales y subnacionales cubiertas por los registros del cáncer en los últimos 60 años hasta 2011 (EUREG) y un mecanismo para la descarga de datos, la Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Europa (EUROCIM) (Steliarova-Foucher et al., 2015).

En 2012, los datos del ECO muestran que en Europa, el número de casos diagnosticados de cáncer de mama ascendió a 458 337. Si el 50% de los pacientes fue tratado con radioterapia de haz externo (229 170) y cabía esperar que el 95% de estos

pacientes sufriera dermatitis aguda por radiación, entonces en 2012 hubo aproximadamente 217 710 casos de dermatitis por radiación en pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento para el cáncer de mama en Europa.

En 2012, los datos del ECO muestran que en Europa el número de casos diagnosticados de SCCHN (faringe, labios, cavidad oral y laringe) fue de 103 228 (99 630 + 3.598). Si el 50% de estos pacientes fue tratado con radioterapia de haz externo y cabía esperar que el 95% de estos pacientes sufriera dermatitis aguda por radiación, entonces en 2012 hubo aproximadamente 49 033 casos de dermatitis por radiación en pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento para el SCCHN en Europa.

### 3.2 La carga económica de la dermatitis por radiación

Dada la magnitud de la población de pacientes que recibe tratamiento para el cáncer con radioterapia de haz externo, no hay duda de que la carga económica de la dermatitis aguda por radiación es notable. En la actualidad no hay estudios directos de la carga económica sanitaria de la dermatitis aguda por radiación. Es probable que se deba a la falta de protocolos de tratamiento y a los distintos enfoques de tratamiento en cada centro. Sin embargo, sí se pueden hacer ciertas suposiciones.

Aunque la dermatitis aguda por radiación no es una enfermedad mortal en sí misma, impone una carga financiera para los sistemas de asistencia sanitaria, que resulta aún mayor para las personas. Los pacientes tendrán gastos adicionales, incluyendo la compra de artículos de uso doméstico especiales (como jabón y preparados para la piel). Se perderán días de trabajo, no solo debido a los síntomas de la piel (dolor y malestar o los derivados de la infección), sino también por las visitas a la clínica y otras consultas.

Puede haber gastos de desplazamiento derivados de las visitas a la clínica o a la consulta del médico. Estos costes pueden constituir una gran proporción de la carga financiera del paciente y no se deben pasar por alto a la hora de evaluar la dermatitis aguda por radiación.

# Costes directos & indirectos

# 3

## 3.3.1 Costes directos

Los costes directos incluyen el gasto en tratamientos sin receta (OTC) como los emolientes y los tratamientos analgésicos. También se pueden necesitar medicamentos con receta médica, como esteroides tópicos y otros tratamientos analgésicos. Es posible que los tratamientos sin receta se utilicen para las formas más leves de dermatitis aguda por radiación.

Los cuidados para los grados más graves de dermatitis aguda por radiación los proporcionarán en los servicios de enfermería oncológica y en las consultas médicas. Se puede acudir al servicio de atención ambulatoria del hospital específicamente para el tratamiento de la piel, acudiendo al servicio de urgencias en los casos de dolor intenso o ulceración de la piel. Los ingresos hospitalarios con la dermatitis por radiación como diagnóstico principal serán relativamente escasos pero sí se registrarán ingresos para realizar cirugías, incluyendo el desbridamiento de la piel y la reconstrucción cutánea (Oddie et al., 2014).

**A continuación, se enumeran las consideraciones de la asistencia sanitaria para la dermatitis aguda por radiación:**

- 1) Costes directos por paciente debidos a visitas a consulta, visitas ambulatorias al hospital y estancias por ingreso en el hospital.
- 2) Uso de apósitos para el tratamiento o la protección de la piel.
- 3) Ropa floja para evitar las lesiones por roce con la piel.
- 4) Tratamiento con esteroides tópicos en los grados graves de dermatitis aguda por radiación.
- 5) Fármacos analgésicos para los síntomas graves de la piel.
- 6) Desbridamiento de la piel para los grados graves de dermatitis aguda por radiación.
- 7) Cirugía reconstructiva de la piel para los grados graves de dermatitis aguda por radiación.
- 8) Interrupción temprana del tratamiento contra el cáncer debida a dolores o malestar intensos. Este importante efecto se ha estudiado poco pero es probable que tenga consecuencias considerables desde el punto de vista tanto humano como económico.

## 3.3.2 Costes indirectos

La pérdida de productividad debida a la dermatitis aguda por radiación incluye los días de trabajo perdidos y los días de actividad limitada. El malestar y el dolor relacionados con la piel se han asociado con la depresión y la ansiedad en otras formas de dermatosis (Jafferany, 2007). Las siguientes consideraciones individuales se aplicarán a la evaluación de la dermatitis aguda por radiación y constituyen principalmente costes indirectos:

- 1) Compra de artículos especiales de uso doméstico, incluyendo jabón para el lavado.
- 2) Adaptaciones para actividades de la vida cotidiana, especialmente para el lavado y el baño.
- 3) Días de trabajo perdidos.

## 3

## Carga económica para la salud en otras enfermedades de la piel

### 3.4 Carga económica para la salud en otras enfermedades de la piel

Hay algunos ejemplos de estudios económicos de la salud de las enfermedades inflamatorias y ulcerativas de la piel que representan buenas analogías para indicar el impacto económico de la salud de la dermatitis por radiación y de cómo los tratamientos cutáneos eficaces podrían minimizar estos costes.

#### 3.4.1 Costes de la dermatitis atópica y por contacto

La Sociedad de Investigación de Dermatología llevó a cabo un estudio sobre la carga de las enfermedades de la piel, incluyendo la dermatitis atópica y por contacto en 2005 (Lewin Group, 2005). Este estudio incluyó datos de la Encuesta Nacional sobre Asistencia Médica Ambulatoria (NAMCS), la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS), la Encuesta Nacional de Asistencia Médica Ambulatoria en Hospitales (NHAMCS) y de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Lewin Group, 2005).

Las bases de datos analizadas incluyeron también las elaboradas por el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud (NCHS) y una de los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC). En lo que respecta a la información de los costes, se utilizaron archivos analíticos estándar de Medicare para asignar valores económicos a los recursos sanitarios registrados por las bases de datos del NCHS (Lewin Group, 2005). Este estudio destacó que un reto importante para cualquier evaluación económica consiste en que muchas enfermedades de la piel se las trata el propio paciente utilizando productos sin receta (OTC) y, por tanto, los costes reales de la salud nunca están suficientemente representados (Lewin Group, 2005).

#### 3.4.2 Costes de las úlceras por presión

En el año 2000, Bennett y sus compañeros realizaron un análisis del coste anual del tratamiento de las úlceras por presión en el Reino Unido (Bennett et al., 2004). Los datos se obtuvieron a partir de una metodología “ascendente”, basada en los recursos diarios requeridos para cumplir los protocolos de cuidados (Bennett et al., 2004). Algunos de estos métodos de estudio se podrían aplicar a evaluar el coste del tratamiento de la dermatitis aguda por radiación con necrosis de la piel y formación de úlceras.

Bennett y sus compañeros descubrieron que en el año 2000, el coste de tratar una úlcera por presión oscilaba entre 1.064 £ (1.500 USD) y 10 551 £ (15 000 USD) (Bennett et al., 2004). En el año 2000 en el Reino Unido, el coste total del tratamiento de las úlceras por presión se situó entre 1.400 y 2.100 millones de libras esterlinas (de 2.000 a 3.000 millones de dólares estadounidenses), lo que supone un 4% del gasto total del NHS. La mayor parte de este coste está relacionada con los cuidados de enfermería (Bennett et al., 2004).

# Opciones de tratamiento actuales para la dermatitis aguda por radiación

## 4

### 4. Opciones de tratamiento actuales para la dermatitis aguda por radiación

Mensajes principales:

- No hay directrices publicadas acerca de la prevención y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación que se hayan adoptado universalmente.
- Los datos publicados sobre las medidas y los tratamientos preventivos para la dermatitis por radiación son limitados o no concluyentes.
- Se recomienda el uso de medidas generales para el cuidado de la piel durante la radioterapia con el fin de evitar o reducir la gravedad de la dermatitis por radiación.
- El tratamiento sintomático a corto plazo de la dermatitis por radiación incluye el uso de corticoesteroides de uso tópico.
- El tratamiento de los grados graves de dermatitis por radiación que se pueden asociar con la ulceración de la piel es posible que incluya cirugía de desbridamiento de las úlceras y de reconstrucción cutánea.
- Las pautas clínicas para la prevención y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación podrían mejorar la consistencia de la atención al paciente, así como los resultados clínicos para los pacientes con cáncer que son tratados con radioterapia de haz externo.
- Dada la ausencia de cuidados estandarizados y las deficiencias de las terapias existentes, hay una clara necesidad de soluciones preventivas y de tratamiento de mayor eficacia probada para el problema clínico de la dermatitis aguda por radiación.

### 4.1 Recomendaciones generales para la gestión de la dermatitis aguda por radiación

En este momento, no existe un único tratamiento de profilaxis dermatológica reconocido ni un “estándar de cuidados” para los pacientes sometidos a radioterapia de haz externo (McQuestion, 2006; Kumar et al., 2010).

Ha habido una serie de revisiones sistemáticas de la literatura publicada sobre numerosos tratamientos tópicos para la piel pero ninguno de ellas ha sido concluyente (Bolderston et al., 2006; Wong et al., 2013; Chan et al., 2014).

Debido a la ausencia de estudios concluyentes sobre la prevención de la dermatitis por radiación durante la radioterapia, hay una serie de medidas generales recomendadas para el cuidado de la piel de los pacientes sometidos a radioterapia (McQuestion, 2011; Ryan, 2012; Oddie et al., 2014).



# 4

## Tabla 2. Cuidados generales de la piel durante la radioterapia

Cuidado general de la piel Procedimientos	Recomendaciones de uso y necesidades existentes no satisfechas
Lavado	Se recomienda lavar la piel con jabón suave sin lanolina ni perfume (Campbell & Illingworth, 1992; Roy et al., 2001).
Hidratantes tópicos	Se ha demostrado que algunas cremas hidratantes, geles, emulsiones o apósitos para la piel aumentan la dosis de radiación que recibe la piel, por lo que los pacientes reciben instrucciones de lavar y secar la piel antes del tratamiento (McQuestion, 2011).
Corticoesteroides tópicos	Los corticosteroides tópicos se utilizan en el tratamiento de casos graves de dermatitis por radiación (Feight et al., 2011). Sin embargo, el uso de esteroides tópicos a largo plazo puede producir efectos secundarios localizados y sistémicos (Schmuth et al., 2002).
Urea tópica	La loción tópica de urea (del 3% al 40%) se ha adoptado como protección habitual de la piel en muchos centros clínicos (Pardo Masferrer et al., 2010).

### 4.2 Tratamiento clínico de la dermatitis por radiación en función de su gravedad

El tratamiento de la dermatitis por radiación viene determinado por la gravedad de las lesiones cutáneas y consiste en medidas generales de cuidado de la piel, prevención y tratamiento de la infección secundaria de la piel, así como el uso de apósitos.

En conclusión, es obvio que existe la necesidad clínica no satisfecha de una terapia efectiva, segura, bien tolerada y práctica para la gestión de los pacientes con riesgo de desarrollar dermatitis aguda por radiación.

**Table 3. Tratamiento clínico de la dermatitis por radiación en función de su gravedad**

Grado	Tratamiento
CTC de grado 1	Medidas generales para el cuidado de la piel. La descamación seca se puede tratar con cremas hidratantes hidrófilas. Se pueden utilizar corticoesteroides tópicos de fuerza media para controlar el picor.
CTC de grado 2 y 3	El tratamiento consiste en prevenir la infección secundaria de la piel y en usar apósitos sobre las zonas con desprendimiento de la piel (McQuestion, 2011).
Descamación húmeda	Los apósitos para heridas mejoran la tasa de reepitelización de la piel y aceleran el plazo de cicatrización de las heridas (MacMillan et al., 2007).
CTC de grado 3 y 4	Puede requerir la interrupción de la terapia de radiación o el desbridamiento quirúrgico con injerto de piel.

## Profilaxis y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación usando el sistema R1 y R2

# 5

# Ejem

### 5. Profilaxis y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación usando el sistema de cuidado de la piel R1 y R2: evidencias de los estudios clínicos

Mensajes principales:

- Varios estudios de evaluación clínica de R1 y R2, entre los que se incluyen informes de casos individuales o pequeños estudios dentro de un centro de tratamiento, han demostrado una reducción de los síntomas y los signos de la dermatitis aguda por radiación y un perfil claro de seguridad y tolerancia.
- Se han publicado estudios clínicos controlados aleatorios que confirman el papel del sistema R1 y R2 en la prevención, retraso de la aparición y reducción de la gravedad (grado) de la dermatitis aguda por radiación, con una mejor calidad de vida gracias al control de los síntomas.
- De acuerdo con los resultados globales de reducción de la gravedad y retraso en la aparición de la dermatitis aguda por radiación, además de los beneficios para los pacientes que se encontraron en todos los estudios, los beneficios del R1 y R2 para la asistencia sanitaria en lo que respecta a costes es probable que también sean positivos.

#### 5.1 Estudios de evaluación clínica del papel del sistema tópico R1 y R2 en la profilaxis y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación

Se han publicado varios estudios de evaluación clínica como informes de caso único o estudios pequeños en un centro de tratamiento. El papel de estos estudios ha consistido en evaluar la facilidad de uso del tratamiento tópico y su papel en el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación, es decir, en la reducción de los síntomas y marcas en la piel. Algunos de estos estudios de evaluación clínica se presentan aquí, pero el resto se puede encontrar en Internet ([www.radiotherapytreatment.com/clinical-evaluation/](http://www.radiotherapytreatment.com/clinical-evaluation/)).

Se han realizado estudios clínicos controlados y aleatorios que han evaluado el papel del sistema R1 y R2 en la prevención, retraso de la aparición y la reducción de la gravedad (grado) de la dermatitis aguda por radiación.

#### 5.1.1 Experiencia clínica con la loción R1 y R2 para la profilaxis de la dermatitis por radiación en pacientes con cáncer en cabeza y cuello (Bratland & Magelssen, 2014)

En el periodo comprendido entre noviembre de 2010 y enero de 2011 el Departamento de Oncología del Norwegian Radium Hospital de Oslo (Noruega), realizó un estudio a 10 pacientes con SCCHN localmente avanzado que se estaban sometiendo a radioterapia de haz externo (Bratland & Magelssen, 2014). Los pacientes se aplicaron R1 y R2 tópicos en la piel irradiada durante el periodo de tratamiento. R1 se aplicó una vez al día, poco tiempo después de la radiación y R2 se aplicó entre cuatro y seis veces al día.

Se examinó a los pacientes semanalmente y un oncólogo controló la toxicidad cutánea. La aplicación de R1 y R2 fue bien tolerada y resultó ser una profilaxis efectiva para la dermatitis aguda por radiación. Ninguno de los pacientes desarrolló dermatitis por radiación con CTC de grado 3 o 4 (Bratland & Magelssen, 2014).

#### 5.1.2 Profilaxis de la dermatitis aguda por radiación con un innovador sistema para el cuidado de la piel en dos pasos aprobado por la FDA en una paciente con cáncer en cabeza y cuello sometida a quimiorradioterapia con base en platino: un informe de caso y revisión de la literatura (Häfner et al., 2013)

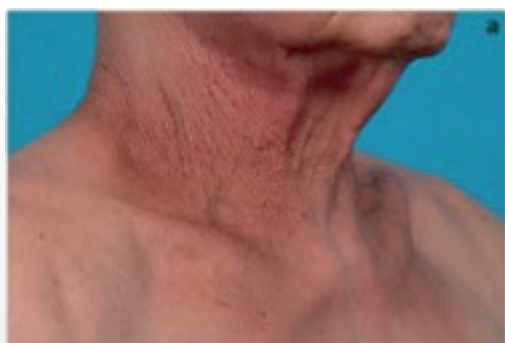
Este informe de caso describe el uso profiláctico del R1 y R2 tópicos a base de Lactokine en una paciente de 63 años con carcinoma de células escamosas hipofaríngeo sometida a quimiorradiación con base en platino (CRT) (Häfner et al., 2013).

# 5

## Ejemplos clínicos de grados de dermatitis aguda por radiación

La aplicación de R1 y R2 demostró ser segura y no tuvo efectos secundarios. La paciente desarrolló solo marcas y síntomas leves de dermatitis por radiación. Este caso es el primero en la literatura publicada sobre el uso profiláctico del R1 y R2 tópicos en la prevención y tratamiento de la dermatitis por radiación (Häfner et al., 2013).

**Figura 1. Ejemplos clínicos de grados de dermatitis aguda por radiación de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad para los eventos adversos (versión 4.03)**



a. Eritema leve o descamación seca.



c. Descamación húmeda en áreas distintas a los pliegues o arrugas de la piel con sangrado inducido por golpes menores o abrasión



b. Eritema de moderado a intenso, descamación húmeda irregular en su mayor parte limitada a los pliegues y arrugas de la piel, edema moderado.



d. Necrosis de la piel o ulceración de la dermis en todo su espesor, sangrado espontáneo, recomendación de injerto cutáneo (From Häfner et al., 2013).

# El efecto del tratamiento tópico R1 y R2 5

## para la piel en pacientes sometidos a quimio y radioterapia

### **5.2. El efecto del tratamiento tópico R1 y R2 para la piel en pacientes sometidos a quimio y radioterapia por carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN) (CREAM-1) (ISRCTN N.º de registro 87302591)**

#### **5.2.1 Resumen del estudio**

R1 y R2 se evaluaron en un ensayo clínico controlado, aleatorio y multicentro realizado en 20 centros de radiación oncológica de Alemania para evaluar la seguridad y eficacia de R1 y R2 en el tratamiento profiláctico de la dermatitis aguda por radiación.

Un total de 111 pacientes con carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN) se aleatorizaron en un estudio realizado entre junio de 2011 y abril de 2013.

Los pacientes recibieron R1 y R2 tópicos o bien el cuidado de la piel “estándar” de la institución (loción de urea al 5%).

Todos los pacientes fueron tratados con una combinación de radioterapia fraccionada y quimioterapia con base en platino con fines curativos.

El objetivo principal del componente R1 y R2 del estudio fue la reducción del número de pacientes que experimentaban dermatitis aguda por radiación de grado 3 o 4 (NCI CTCAE versión 4.03). Se evaluó a todos los pacientes periódicamente. Se fotografió la piel irradiada y se clasificaron todos los cambios de la dermatitis por radiación.

Además, se solicitó a los pacientes que cumplimentaran cuestionarios acerca de su calidad de vida (QoL) centrados en diez categorías diferentes de toxicidad cutánea. Estos cuestionarios se respondieron en los días 8, 15, 22, 29, 36 y 43 del tratamiento, así como al final de la radioterapia o la quimioterapia, y entre 4 a 8 semanas después del tratamiento.

La base de datos para este estudio se cerró el 8 de noviembre de 2013, cuando ya se habían evaluado 106 casos. Para la variable principal de radiodermatitis con CTC  $\geq$  grado 2, se realizaron evaluaciones según el protocolo (PP), además del enfoque primario de intención de tratar (ITT). En este análisis PP, los pacientes fueron excluidos de acuerdo con la definición del protocolo o las decisiones de reuniones preanálisis, respectivamente.

El ensayo se diseñó como ensayo aleatorio con una asignación 1:1 a los dos grupos.

El objetivo principal era mostrar una reducción en el porcentaje de pacientes que experimentaban dermatitis por radiación con unos CTC máximos de grado 3 o 4 durante el período de tratamiento y en el período de seguimiento de 55 a 65 días gracias a la aplicación de R1 y R2 tópicos.

## 5.2.2 Resultados

El uso de R1 y R2 tópicos fue bien tolerado. No se observaron toxicidades dérmicas con CTC de grado 4.

**Figura 2. Estudio CREAM-1. Efectos del R1 y R2 en pacientes con SCCHN**



A. El paciente, habiendo sido tratado de SCCHN con radioterapia, antes del tratamiento con R1 y R2.



B. El mismo paciente tras 16 días de tratamiento con R1 y R2. La duración media de la aplicación de R1 y R2 fue de seis semanas aproximadamente. La aplicación de R1 y R2 fue bien tolerada. No se observaron efectos secundarios. En la mayoría de los pacientes, la dermatitis por radiación fue leve (Potthoff et al, 2013. Extracto del cartel de presentación de los datos preliminares de CREAM-1).

Se realizaron análisis bioestadísticos post hoc de los datos del estudio en noviembre y diciembre de 2013 y en octubre de 2014 (WJ01 / Informe bioestadístico WiSP definitivo: datos en el archivo).

Este análisis respalda la conclusión de este estudio, indicando que la aplicación tópica del sistema R1 y R2 era factible, segura y eficaz como tratamiento profiláctico para la dermatitis aguda por radiación en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) tratada con quimiorradioterapia con base en platino (CRT).

Las tablas 4 y 5 muestran los resultados del tratamiento con R1 y R2 en lo que respecta a eficacia y calidad de vida de los pacientes diagnosticados de SCCHN y tratados con radioterapia.

# Resultados

## Resultados

la eficacia y la calidad de los resultados

# 5

# la eficacia y la calidad de los resultados

**Tabla 4. Distribución de los grados máximos de CTC para la dermatitis por radiación en el estudio CREAM-1**

Grado máx. de CTC	R1 + R2 (n=52)	Control (n=54)	Total (n=106)	p**
2 – 4	30 (58%)	30 (56%)	60 (57%)	0.49***
(intención de tratar, ITT)	(43 – 71%)*	(41 – 69%)*		
2 – 4	28/49 (57%)	29/52 (56%)	57/101	0.52***
(según protocolo, PP1)	(42 – 71%)*	(41 – 70%)*	(56%)	
2 – 4	26/47 (55%)	27/48 (56%)	53/95	0.55***
(según protocolo, PP2)	(38 – 72%)*	(39 – 72%)*	(56%)	
3 – 4	9 (17%) (8 – 30%)*	9 (17%) (8 – 29%)*	18 (17%)	1.0****

\* 95 % - Intervalo de confianza \*\* Test exacto de Fisher \*\*\* sencillo \*\*\*\* doble  
(Fuente: WJ01 / Informe bioestadístico WiSP definitivo: datos en el archivo).

Los formularios de calidad de vida se cumplimentaron al inicio del estudio, el día 22 de la terapia de modalidad combinada y al final de la radioterapia, así como en los primeros días del periodo de seguimiento.

**Tabla 5. Valoración de calidad de vida EORTC Estudio CREAM-1. Puntuación global. Final de la radioterapia**

Parámetro	R1 + R2	Control	Total
n	40	45	85
Media ± Desviación estándar	44.4 ± 19.3	39.3 ± 19.3	41.7 ± 19.4
Mediana	42	42	42
Cuartil	33 – 58	25 – 50	33 – 50
Rango	0 – 83	0 – 83	0 – 83

La valoración de calidad de vida EORTC muestra valores superiores que indican una mejor calidad de vida en el grupo de R1 y R2.  
(Fuente: WJ01 / Informe bioestadístico WiSP definitivo: datos en el archivo).

El análisis de los cuestionarios de los pacientes mostró que la calidad de vida se mantuvo en los pacientes que utilizaron R1 y R2. La piel de todos los pacientes tratados con R1 y R2 se recuperó en un plazo de 8 semanas después de la radioterapia. Parte de la falta de pigmentación perduró tras la radioterapia.

El cisplatino resultó ser el agente de platino elegido en la mayoría de los pacientes del estudio, con la misma frecuencia en ambos brazos de tratamiento. La aplicación adicional de una fluoropirimidina (5-FU intravenoso) fue tres veces más común en el brazo experimental. Se detectó hiperpigmentación en los pacientes tratados con 5FU; este es un efecto secundario reconocido del 5-FU y sus metabolitos, y no se debe al tratamiento con el sistema R1 y R2 (Jogi et al., 2005).

### 5.3. Profilaxis tópica con R1 y R2 para el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello y cáncer de mama tratados con quimiorradioterapia (Manas et al., 2015)

#### 5.3.1 Resumen del estudio

En junio de 2015 se dieron a conocer las conclusiones de este estudio clínico en la publicación E-Plasty, mostrando los beneficios del uso del sistema R1 y R2 para el tratamiento profiláctico de la dermatitis aguda por radiación (Manas et al., 2015).

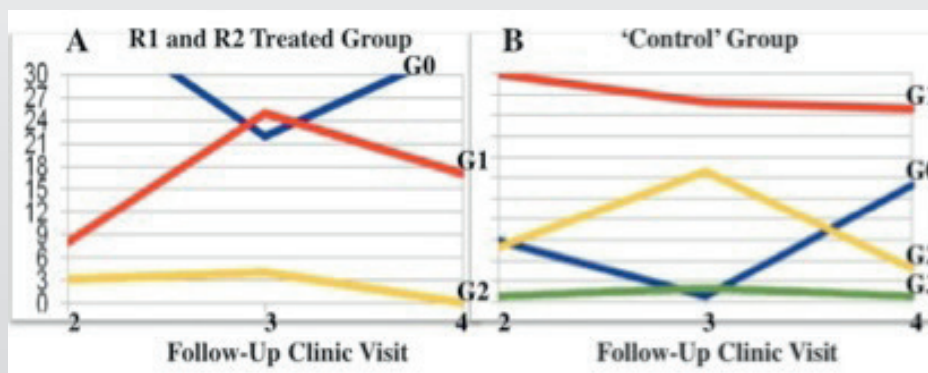
Los pacientes estudiados sufrían cáncer de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN) y cáncer de mama tratados con quimiorradioterapia (CRT). Este estudio se llevó a cabo en los Servicios de Oncología Radioterápica del Hospital universitario de La Paz en Madrid, España (Manas et al., 2015).

Se realizó el estudio de noventa y ocho pacientes que fueron tratados con quimiorradioterapia (CRT) contra el cáncer de mama (n = 79) y el carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN) (n = 19) (Manas et al., 2015). El grupo de tratamiento (R1 y R2) incluyó 51 pacientes; los 47 pacientes del grupo de control recibieron el tratamiento tópico estándar habitual en el centro (loción de urea al 5%) (Manas et al., 2015).

La radiación por dermatitis se clasificó por grados en tres visitas clínicas de seguimiento tras la radioterapia. Se entregaron a todos los pacientes cuestionarios de calidad de vida.

Este estudio valoró a pacientes con cáncer de mama y pacientes con SCCHN tratados con CRT con base en platino (Manas et al., 2015).

El estudio excluyó a los pacientes tratados con inhibidores EGFR, ya que se sabe que estos pacientes tienen un riesgo mayor de dermatitis aguda por radiación (Lacouture, 2006).



La segunda, tercera y cuarta valoración clínica de seguimiento en pacientes (a) tratados (R1 y R2) y (b) pacientes de control. El número de pacientes en la segunda, tercera y cuarta visitas clínicas de seguimiento se presentan de acuerdo al grado de CTC de la dermatitis por radiación: G0, grado 0; G1, grado 1; G2, grado 2; G3, grado 3. El CTC indica los Criterios comunes de toxicidad. (Extracto de Manas et al., 2015)

### 5.3.2 Results

El R1 y R2 tópicos redujeron el grado de dermatitis por radiación en pacientes tratados con quimiorradioterapia (CRT). En la cuarta (y última) visita clínica a las dos semanas de terminar la radioterapia, el 66,7 % de los pacientes en el grupo tratado con R1 y R2 ya no sufría dermatitis por radiación. En esta última visita clínica, el 34 % de los pacientes que habían recibido el cuidado para la piel habitual del centro (loción tópica de urea) ya no sufría dermatitis por radiación (Manas et al., 2015).

No se informó de efectos secundarios. La calidad de vida (determinada por los cuestionarios de los pacientes) mejoró para los pacientes tratados con R1 y R2 (Manas et al., 2015).

En el caso de los pacientes que recibieron CRT para tratar el cáncer de mama y el SCCHN, el tratamiento con R1 y R2 tuvo los siguientes resultados beneficiosos en comparación con el tratamiento “estándar” para la piel a base de urea:

- El tratamiento con R1 y R2 previno el desarrollo de dermatitis aguda por radiación en el 25 % de los pacientes.
- El tratamiento con R1 y R2 retrasó el brote de dermatitis aguda por radiación en el 60 % de los pacientes.
- El tratamiento con R1 y R2 redujo la intensidad de la dermatitis por radiación (grado CTC) en un 50 % en aquellos pacientes que la desarrollaron.
- El tratamiento con R1 y R2 mejoró la valoración subjetiva de la calidad de vida por parte de los pacientes cuando la evaluaron utilizando los cuestionarios.

En este estudio, el tratamiento tópico para la piel con el R1 y R2 demostró ser eficaz a la hora de reducir el grado de dermatitis por radiación y evitar el brote de dermatitis por radiación en los pacientes con cáncer de mama, cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia (CRT) (Manas et al., 2015).

### 5.4 Conclusiones: los beneficios de R1 y R2 tópicos en la prevención y tratamiento de la dermatitis aguda por radiación

Un conjunto cada vez mayor de evidencias obtenidas en estudios clínicos controlados en diferentes mercados respaldan el papel del sistema R1 y R2 como terapia segura, bien tolerada y eficaz para la prevención, retraso del brote y reducción del grado de dermatitis aguda por radiación, con beneficios adicionales en el aspecto humano en términos de reducción de los síntomas en la piel y mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Dadas las claras necesidades no satisfechas en torno a la creciente carga global de la enfermedad, la ausencia de uniformidad en la gestión de la dermatitis por radiación y problemas como la tolerancia y seguridad de algunos de los tratamientos tópicos que se utilizan actualmente, el sistema R1 y R2 constituye una excelente incorporación a las opciones de gestión para debilitar esta dolencia.



# R1 y R2 tópicos

## para la prevención y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación

### REFERENCIAS

- Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS). Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga.: Sociedad Americana contra el Cáncer; 2014. Disponible en: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/>. Acceso 22 de agosto de 2015.
- Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS). Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga.: Sociedad Americana contra el Cáncer; 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO). Facts about Radiation Therapy. Disponible en: <https://www.astro.org/News-and-Media/Media-Resources/FAQs/Fast-Facts-About-Radiation-Therapy/Index.aspx>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Aquino-Parsons C, Phase III Study of Silver Leaf Nylon Dressing vs Standard Care for Reduction of Inframammary Moist Desquamation in Patients Undergoing Adjuvant Whole Breast Radiation Therapy. *J Med Imag Rad Sci* 2010;41:215-221. Disponible en: [http://www.jmirs.org/article/S1939-8654\(10\)00058-5/abstract](http://www.jmirs.org/article/S1939-8654(10)00058-5/abstract). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Bennett G, Dealey C, Posnett J. The Cost of Pressure Ulcers in the UK. *Age and Ageing* 2004;33:230-235. Disponible en: <http://www.healthcareinnovations.com.au/knowledgecentre/shearcomfort/ThecostofpressureulcersintheUK.pdf>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Berkey FJ. Managing the Adverse Effects of Radiation Therapy. *Am Fam Physician* 2010;82(4):381-388. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2010/0815/p381.html>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus Guidelines for the Management of Radiation Dermatitis and Coexisting Acne-like Rash in Patients Receiving Radiotherapy plus EGFR Inhibitors for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(1):142-149. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/19/1/142.long>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Bernier J, Russi EG, Homey BG, et al. Management of Radiation Dermatitis in Patients Receiving Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Proposals for a Revised Grading System and Consensus Management Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(10):2191-2200. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/10/2191.full>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Berthelet E, Truong PT, Musso K, et al. Preliminary Reliability and Validity Testing of a New Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27(6):626-631. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577442>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, Holden L, Robb-Blenderman L. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. The Prevention and Management of Acute Skin Reactions Related to Radiation Therapy: A Systematic Review and Practice Guideline. *Support Care Cancer* 2006;14:802-817. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758176>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Bratland A, Magelssen H. Clinical Experience with R1 and R2 Lotion for Prophylaxis of Radiation Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients. Disponible en: [https://www.radiotherapytreatment.com/wp-content/uploads/2014/11/R1R2\\_Report\\_Oslo\\_University\\_Hospital\\_062011.pdf](https://www.radiotherapytreatment.com/wp-content/uploads/2014/11/R1R2_Report_Oslo_University_Hospital_062011.pdf). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Campbell IR, Illingworth MH. Can Patients Wash during Radiotherapy to the Breast or Chest wall? A Randomized Controlled Trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992;4(2):78-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=1554631>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantzios S. Prevention and Treatment of Acute Radiation-induced Skin Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Cancer* 2014;14:53. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/53>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading Dermatologic Adverse Events of Cancer Treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1025-1039. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502948>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Chen M-F, Chen W-C, Lai C-H, et al. Predictive Factors of Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients. *BMC Cancer* 2010;10:508. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955039/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Cleeland CS. The Brief Pain Inventory. Publicado en 1991. Disponible en: [http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/BPI\\_UserGuide.pdf](http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/BPI_UserGuide.pdf). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Clinical Trials Database. Institutos Nacionales de la Salud (NIH) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- 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):1341-1346. Disponible en: [http://www.redjournal.org/article/0360-3016\(95\)00060-C/abstract](http://www.redjournal.org/article/0360-3016(95)00060-C/abstract). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG, 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;8:57-64. Disponible en: <http://www.ro-journal.com/content/8/1/57>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: Section 1. Diagnosis and Assessment of Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):338. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410183/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Elliott EA, Wright JR, Swann RS, et al. Radiation Therapy Oncology Group Trial 99-13. Phase III Trial of an Emulsion Containing Trolamine for the Prevention of Radiation Dermatitis in Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 99-13. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2092-2097. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/24/13/2092.long>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Sitio web del Registro europeo de ensayos clínicos (EUCTR). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

## REFERENCIAS

- Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005;44(1):13-22. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/02841860510007440>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Feight D, Baney T, Bruce S, McQuestion M. Putting Evidence into Practice: Evidence-Based Interventions for Radiation Dermatitis. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15(5):481-492. Disponible en: <https://cjon.ons.org/cjon/15/5/putting-evidence-practice-evidence-based-interventions-radiation-dermatitis>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-1403. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Fivenson D, Goldberg Arnold RJ, Kaniecki DJ, et al. The Effect of Atopic Dermatitis on Total Burden of Illness and Quality of Life on Adults and Children in a Large Managed Care Organization. *J Manage Care Pharm* 2002;8(5):333-342. Disponible en: <http://www.amcp.org/data/jmcp/Research-333-342.pdf>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Häfner MF, Fetzner L, Hassel JC, Debus J, Potthoff K. Prophylaxis of Acute Radiation Dermatitis with an Innovative FDA-approved Two-step Skin Care System in a Patient with Head and Neck Cancer Undergoing a Platin-based Radiochemotherapy: A Case Report and Review of the Literature. *Dermatology* 2013;227(2):171-174. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/353974>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic Agents and the Skin: An Update. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:545-570. Disponible en: [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(08\)00081-9/fulltext](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(08)00081-9/fulltext). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of Chemotherapy and Radiotherapy for Early Breast Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, número 4. artículo n.º: CD005212. doi:10.1002/14651858.CD005212.pub3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005212.pub3/full>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P. Occurrence, Severity, and Longitudinal Course of Twelve Common Symptoms in 1129 Consecutive Patients during Radiotherapy for Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(5):433-442. Disponible en: [http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(05\)00474-4/fulltext](http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(05)00474-4/fulltext). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Hird AE, Wilson J, Symons S, et al. Radiation Recall Dermatitis: Case Report and Review of the Literature. *Current Oncology* 2008;15(1):53-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2259426/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Hopewell JW. The Skin: Its Structure and Response to Ionizing Radiation. *Int J Radiat Biol* 1990;57:751-773. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969905>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of Staph aureus Colonization in Atopic Dermatitis Decreases Disease Severity. *Pediatrics* 2009;123(5):808-814. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403473>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation Dermatitis: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):28-46. Disponible en: [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)02707-6/fulltext](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)02707-6/fulltext). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Sitio web del Registro de número de ensayo aleatorio controlado internacional estándar (ISRCTN). Disponible en: <http://www.isrctn.com> Accessed 22nd Aug 2015.
- Número de registro ISRCTN 87302591. Effect of a Topical Treatment on Skin When Having Chemotherapy and Radiotherapy to the Head and Neck. Evaluation of the Effects of Topical R1 and R2 for Prophylaxis of Acute Radiation Dermatitis in Patients with Head and Neck Cancer Receiving Platin-based Radio-chemotherapy. Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN87302591>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Jafferany M. Psychodermatology: A Guide to Understanding Common Psychocutaneous Disorders. Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry 2007;9(3):203-213. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1911167/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Jogi R, Garman M, Pielop J, Orengo I, Hsu S. Reticulate Hyperpigmentation Secondary to 5-Fluorouracil and Idarubicin. *J Drug Dermatol* 2005;4:652-656. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16167426>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Kelley BP, Ahmed R, Kidwell KM, et al. A Systematic Review of Morbidity Associated with Autologous Breast Reconstruction Before and After Exposure to Radiation Therapy - Are Current Practices Ideal? *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1732-1738. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153351/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Kim JH, Kolozsvary AJ, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of Radiation-induced Skin Injury and Implications for Future Clinical Trials. *Int J Radiat Biol* 2013;89(5):311-318. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/09553002.2013.765055>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Krebs EE, Carey TS, Weinberger M. Accuracy of the Pain Numeric Rating Scale as a Screening Test in Primary Care. *J Gen Intern Med* 2007;22(10):1453-1458. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2305860/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of Skin Toxicity during Radiation Therapy: A Review of the Evidence. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:264-279. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598015>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Lacouture ME. Mechanisms of Cutaneous Toxicities to EGFR Inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803-812. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990857>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Inflammatory Diseases due to Physical Agents and Foreign Substances. In: *Histopathology of the skin*. 7th edn: JB Lippincott Company; 1990: 235-237.
- Lewin Group. The Burden of Skin Diseases 2005. Report prepared for the Society of Investigative Dermatology and the American Academy of Dermatology Association. Disponible en: [http://www.lewin.com/~media/lewin/site\\_sections/publications/april2005skindisease](http://www.lewin.com/~media/lewin/site_sections/publications/april2005skindisease). Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Liguori V, Guillemain C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, Randomised Clinical Study Comparing Hyaluronic Acid Cream to Placebo in Patients Treated with Radiotherapy.

# R1 y R2 tópicos

## para la prevención y el tratamiento de la dermatitis aguda por radiación

Radiother Oncol 1997;42(2):155-161. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106924>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Liu J. Oleoic acid and Ursolic acid: Research Perspectives. J Ethnopharmacol 2005;100:92-95. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874105003405>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Macmillan MS, Wells M, MacBride S, et al. Randomized Comparison of Dry Dressings versus Hydrogel in Management of Radiation-induced Moist Desquamation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(3):864-872. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=17363185>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

McKee PH, Calonje E, Granter SR. Diseases of Collagen and Elastic Tissue. In: Pathology of the Skin: With Clinical Correlations 3rd edn: Elsevier Mosby; 2005: 1055-1058.

McQuestion M. Evidence-based Skin Care Management in Radiation Therapy. Semin Oncol Nurs 2006;22:163-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893745>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Shillington D. Novel Approaches to Radiotherapy-induced Skin Reactions: A Literature Review. Complement Ther Clin Pract 2005;11:224-231. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16290892>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Manas A, Santolaya M, Ciapa VM, Belinchón B, Tully F. Topical R1 and R2 Prophylactic Treatment of Acute Radiation Dermatitis in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Breast Cancer Patients Treated With Chemoradiotherapy. Eplasty 2015;15:e25. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485614/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc 2008;83:489-501. Disponible en: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)60706-4/abstract](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)60706-4/abstract). Acceso: 22 de agosto de 2015.

Meghrajani CF, Co HC, Ang-Tiu CM, Roa FC. Topical Corticosteroid Therapy for the Prevention of Acute Radiation Dermatitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:641-649. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164612>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. Mometasone Furoate Effect on Acute Skin Toxicity in Breast Cancer Patients Receiving Radiotherapy: A Phase III Double-blind, Randomized Trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(5):1460-1466. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995007/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Sitio web de la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB). Disponible en: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Base de datos de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Naumann P, Sharp M, Harsch J, et al. Topical Prophylaxis of Acute Radiation Dermatitis: Interim Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial (CREAM-1). 2014. Disponible en: [http://www.radiotherapytreatment.com/wp-content/uploads/2014/11/R1R2\\_Report\\_University\\_Hospital\\_Heidelberg\\_062012.pdf](http://www.radiotherapytreatment.com/wp-content/uploads/2014/11/R1R2_Report_University_Hospital_Heidelberg_062012.pdf). Acceso: 22 de agosto de 2015.

Oddie KI, Pinto M, Jollie S, Blasiak E, Ercolano E, McCorkle R. Identification of Need for an Evidence-based Nurse-led Assessment and Management Protocol for Radiation Dermatitis. Cancer Nurs 2014;37(2):E37-E42. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584512>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Okunieff P, Xu J, Hu D, et al. Curcumin Protects Against Radiation-induced Acute and Chronic Cutaneous Toxicity in Mice and Decreases mRNA Expression of Inflammatory and Fibrogenic Cytokines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:890. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751071>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Olsen DL, Raub W Jr, Bradley C, et al. The Effect of Aloe Vera Gel/Mild Soap versus Mild Soap Alone in Preventing Skin Reactions in Patients Undergoing Radiation Therapy. Oncol Nurs Forum 2001;28:543-547. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11338761>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Pardo Masferrer J, Murcia Mejía M, Vidal Fernández M, et al. Prophylaxis with a Cream Containing Urea Reduces the Incidence and Severity of Radio-induced Dermatitis. Clin Transl Oncol 2010;12:43-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080470>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A Multicenter Randomized Trial of Breast Intensity-modulated Radiation Therapy to Reduce Acute Radiation Dermatitis. J Clin Oncol 2008;26(13):2085-2092. Disponible en:

<http://jcojournal.org/content/26/13/2085.full.pdf>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Potthoff K. Effect of a Topical Treatment on Skin when having Chemotherapy and Radiotherapy to the Head and Neck. Registro de número de ensayo aleatorio controlado internacional estándar (ISRCTN). CREAM-1. ISRCTN87302591. Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN87302591>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Potthoff K, Scharp M, Fetzner L et al. Cartel. First Clinical Experiences with R1 and R2, a Lactokine Based Medical Device for Prophylaxis of Radiation Dermatitis in Cancer Patients. Datos de CREAM-1. University Hospital, Heidelberg. 2013. Disponible en: [https://www.radiotherapytreatment.com/wp-content/uploads/2014/11/R1R2\\_Report\\_University\\_Hospital\\_Heidelberg\\_24062011.pdf](https://www.radiotherapytreatment.com/wp-content/uploads/2014/11/R1R2_Report_University_Hospital_Heidelberg_24062011.pdf). Acceso: 22 de agosto de 2015.

R1 and R2 User Guide, Water-Jel, 2015. Disponible en: <http://www.radiotherapytreatment.com> Accessed 22nd Aug 2015.

Rehal B, Armstrong AW. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-life Instruments 1985-2010. PLoS one 2011;6:e17520. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076368/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe Vera for Preventing Radiation-induced Skin Reactions: A Systematic Literature Review. Clin Oncol 2005;17:478-484. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149293>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

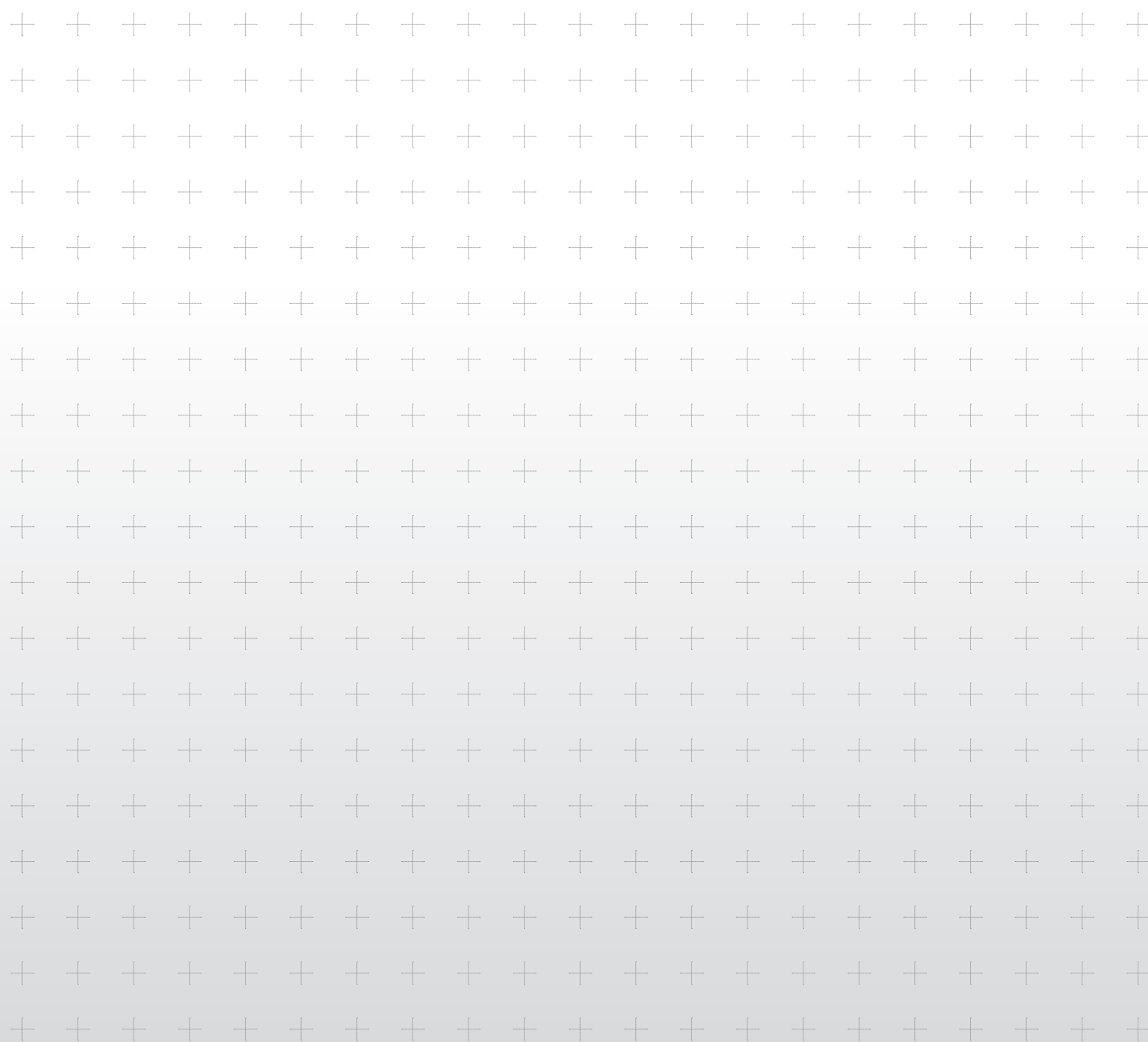
Roy I, Fortin A, Larochelle M. The Impact of Skin Washing with Water and Soap During Breast Irradiation: A Randomized Study. Radiother Oncol 2001;58(3):333-339. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=11230896>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

## REFERENCIAS

- Ryan JL. Ionizing Radiation: The Good, the Bad, and the Ugly. *Journal of Investigative Dermatology* 2012;132:985-993. Disponible en: <http://www.nature.com/jid/journal/v132/n3-2/full/jid2011411a.html>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Salvo N, Barnes E, van Draanen J, et al. Prophylaxis and Management of Acute Radiation-induced Skin reactions: A Systematic Review of the Literature. *Curr Oncol* 2010;17(4):94-112. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913836/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the Best Outcome Measurements for Atopic Eczema? A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1389-1398. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17910890>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, et al. Topical Corticosteroid Therapy for Acute Radiation Dermatitis: A Prospective, Randomized, Double-blind Study. *Br J Dermatol* 2002;146(6):983-991. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.2002.04751.x/abstract>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Schnur JB, Love B, Scheckner BL, et al. A Systematic Review of Patient-rated Measures of Radiodermatitis in Breast Cancer Radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2011;34(5):529-536. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727239/>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Scott A. Non-sting Barrier Cream in Radiotherapy-induced Skin Reactions. *BJN* 2015;24(10):S32, S34-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018180>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- SEER. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). Disponible en: <http://seer.cancer.gov/index.html>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer Treatment and Survivor Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2012;62:220-241. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21149/full>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, et al. The European Cancer Observatory: A New Data Resource. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1131-1143. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569102>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of Radiation on Normal Tissue: Consequences and Mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529-536. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12965273>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Straub LM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnyder Y, Thomas SM. Radiation-induced Fibrosis: Mechanisms and Implications for Therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015. doi 10.1007/s00432-015-1974-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Straub+JM>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Susitaival P, Flyvholm MA, Meding B, et al. Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002): A New Tool for Surveying Occupational Skin Diseases and Exposure. *Contact Dermatitis* 2003;49(2):70-76. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0105-1873.2003.00159.x/full>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Taieb A, Boralevi F, Seneschal J, et al. Atopic Dermatitis Burden Scale for Adults: Development and Validation of a New Assessment Tool. *Acta Derm Venereol* 2015;95:700-705. Disponible en: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1945>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Tejwani A, Wu S, Jia Y, et al. Increased Risk of High-grade Dermatologic Toxicities with Radiation plus Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Therapy. *Cancer* 2009;115:1286-1299. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24120/full>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Ulf E, Maroti M, Serup J, Falkmer U. A Potent Steroid Cream is Superior to Emollients in Reducing Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Treated with Adjuvant Radiotherapy. A Randomised Study of Betamethasone versus Two Moisturizing Creams. *Radiother Oncol* 2013;108(2):287. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23827771>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Weedon D. Histopathology of Radiation and Radiation Recall Dermatitis. *Weedon's Skin Pathology*. 3ª edición, Londres (Reino Unido). Elsevier Health Sciences, 2009. Cap. 21(5): pág. 614.
- Wells M, Macmillan M, Raab G, et al. Does Aqueous or Sucralfate Cream Affect the Severity of Erythematous Radiation Skin Reactions? A Randomised Controlled Trial. *Radiother Oncol* 2004;73(2):153-162. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15542162>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Whitehead SJ, Ali S. Health Outcomes in Economic Evaluation: The QALY and Utilities. *Br Med Bull* 2010;96(1):5-21. Disponible en: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/96/1/5.full>. Acceso: 22 de agosto de 2015.
- Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942595>. Acceso: 22 de agosto de 2015.

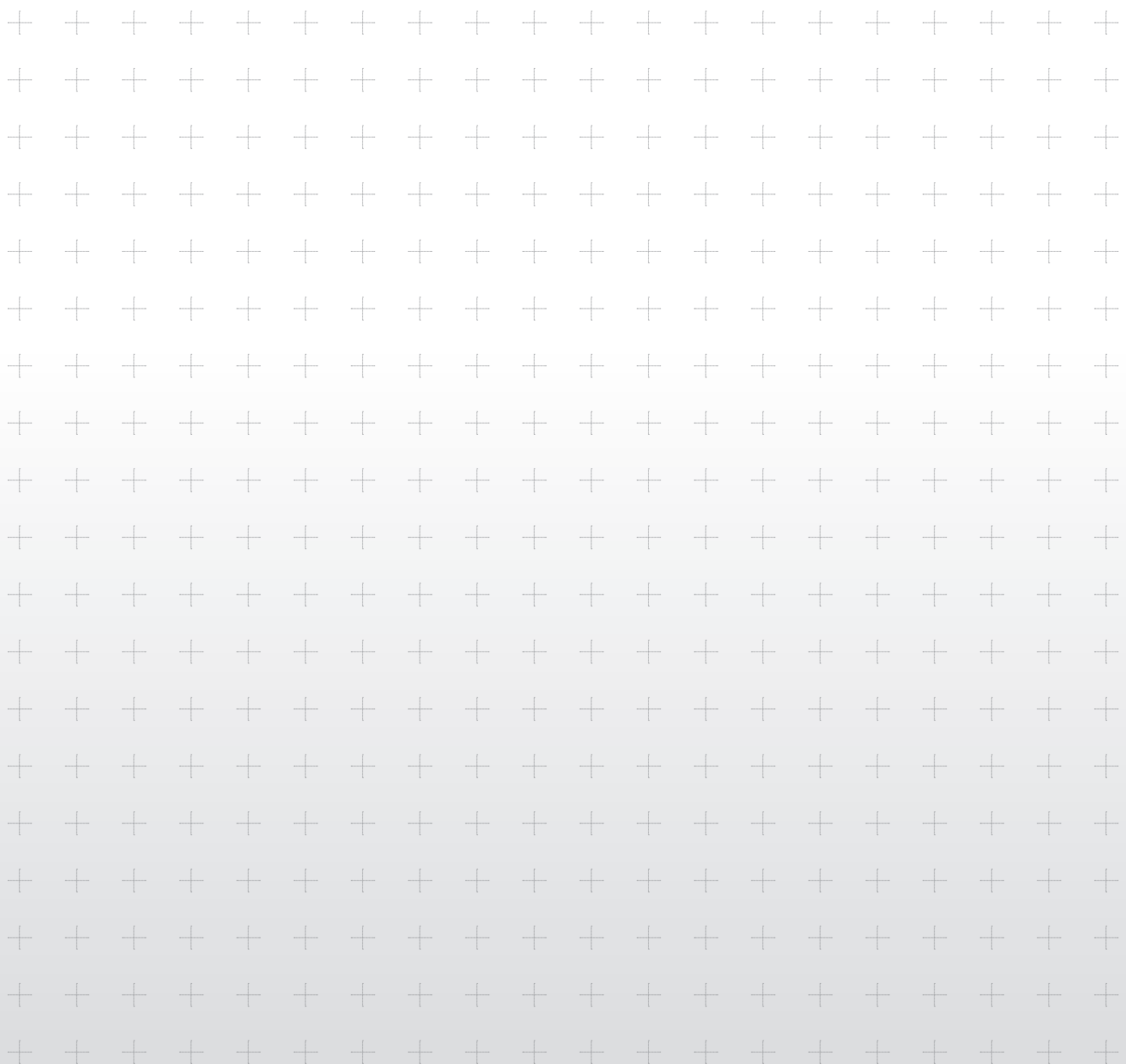
# R1 y R2 tópicos

para la prevención y el tratamiento  
de la dermatitis aguda por radiación



# PARA SUS PROPIAS NOTAS

Para sus p



# ropias notas

