

# Tratamiento profiláctico tópico con R1 y R2 de la dermatitis aguda por radiación en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y de cáncer de mama tratados con quimiorradioterapia

*Ana Manas, MD,<sup>a</sup> Miguel Santolaya, RP,<sup>b</sup> Violeta Mirela Ciapa, RN,<sup>c</sup> Belén Belinchón, MD,<sup>a</sup> y Frances Tully, RN<sup>d</sup>*

<sup>a</sup>Departamento de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; <sup>b</sup>Fundación para la Investigación Biomédica, Departamento de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; <sup>c</sup>Unidad de Enfermería, Grupo IMO, Instituto Madrileño de Oncología, Madrid, España; y <sup>d</sup>Water-Jel Europe LLP, Unit 3&4, The Mead Business Centre, Hertford, Reino Unido.

**Correspondencia:** frances.tully@waterjel.net, <https://twitter.com/WATERJELR1R2>

**Palabras clave:** dermatitis por radiación, quimiorradioterapia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, profilaxis

Publicado el 24 de junio de 2015

---

**Objetivo:** Se llevó a cabo un estudio clínico sobre el uso del sistema tópico basado en lactoquina R1 y R2 como tratamiento profiláctico de la dermatitis aguda por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas y cáncer de mama tratados con quimiorradioterapia. **Métodos:** Se estudiaron noventa y ocho pacientes que llegaron al Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, para el tratamiento con quimiorradioterapia de cáncer de cabeza y cuello ( $n = 19$ ) y cáncer de mama ( $n = 79$ ). El grupo de tratamiento (R1 y R2) incluía 51 pacientes; a 47 pacientes control se les administró el tratamiento tópico local estándar (loción de urea al 5% p/p). En 3 visitas clínicas de seguimiento posteriores a la radioterapia, se clasificó la dermatitis por radiación, en caso de estar presente. Todos los pacientes recibieron cuestionarios de "calidad de vida". **Resultados:** El tratamiento con R1 y R2 redujo significativamente el grado de dermatitis por radiación en pacientes tratados con quimiorradioterapia. En la cuarta (última) visita clínica, a las 2 semanas de la finalización del tratamiento con radiación, el 66,7% de los pacientes del grupo tratado (R1 y R2) estaban libres de dermatitis por radiación, comparado con el 34% en aquellos a quien se administró el tratamiento cutáneo habitual del centro (loción tópica de urea). No se comunicaron efectos adversos, y la calidad de vida mejoró para los pacientes tratados con R1 y R2. **Conclusión:** El tratamiento cutáneo tópico con el sistema R1 y R2 ha demostrado ser eficaz en prevenir, reducir la aparición, y reducir el grado (puntuación) de la dermatitis por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama tratados con quimiorradiación.

---

La dermatitis por radiación es una toxicidad común de la piel asociada con la radioterapia para el cáncer, y afecta hasta a un 95% de los pacientes.<sup>1</sup> La dermatitis aguda por radiación es particularmente importante en pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello y de cáncer de mama, debido a las elevadas dosis de radiación dadas a la piel durante el tratamiento.<sup>2</sup>

El tratamiento estándar del cáncer de mama temprano incluye cirugía, quimioterapia, y radioterapia. La quimiorradioterapia (CRT) puede producir un efecto biológico sinérgico que incrementa la eficacia del tratamiento.<sup>3</sup> Distintas partes del cuerpo tienen sensibilidades distintas a la radiación, siendo el pecho y el cuello las más sensibles. La cirugía torácica, incluida la reconstrucción mamaria, hace que la piel de la mama sea más sensible a los daños por radiación.<sup>2,4</sup>

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) es el cáncer maligno primario más común del tracto aerodigestivo superior.<sup>5</sup> Se ha demostrado que la quimioterapia y radioterapia combinadas aumentan la supervivencia del paciente, reduciendo en muchos casos la extensión de las resecciones quirúrgicas.<sup>5</sup>

En los regímenes de quimioterapia, los agentes tradicionales de quimioterapia de platino incluyen el cis-platino, carboplatino, y oxaliplatino. Sin embargo, los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) están asociados con un aumento de la toxicidad cutánea.<sup>6</sup> Otros factores de riesgo clínico para la dermatitis por radiación incluyen una mayor edad, daños cutáneos actínicos, obesidad, tabaquismo, y enfermedades del tejido conectivo.<sup>2</sup>

Los cambios en la piel de una lesión aguda por radiación pueden aparecer en horas o días desde el tratamiento con radiación, pero normalmente comienza después de 1 a 4 semanas.<sup>2</sup> Esta fase aguda de lesiones por radiación se debe al daño estructural del tejido, a la generación de radicales libres, y al daño al ADN nuclear y mitocondrial; también puede haber una respuesta inflamatoria.<sup>2</sup> La exposición crónica o repetida a radiación ionizante induce daños vasculares y fibrosis dérmica (cicatrización).<sup>2</sup> Los síntomas de la dermatitis por radiación, incluida la incomodidad y el dolor, pueden afectar profundamente a la calidad de vida (QOL) y pueden motivar la finalización del tratamiento de radioterapia antes de que se haya completado.<sup>2</sup> En este momento, no hay una medición de “patrón oro” de síntomas subjetivos calificados por el paciente asociados a la dermatitis por radiación o de sus efectos sobre la QOL del paciente.<sup>7</sup>

Los cambios histopatológicos en la piel asociados con lesiones por radiación están bien documentados, pero, en la clínica, la dermatitis por radiación se clasifica de forma visual.<sup>8</sup> Los sistemas de clasificación clínica de dermatitis por radiación incluyen los National Cancer Institute Common Toxicity Criteria-Adverse Event (CTCAE o grados CTC) y el sistema de puntuación de toxicidad del Radiotherapy Oncology Group.<sup>8-10</sup> La dermatitis aguda por radiación incluye edema, eritema, pérdida de cabello, cambios de pigmentación, “descamación seca”, y “descamación húmeda”.<sup>8-10</sup>

En la actualidad, no hay una “atención estándar” profiláctica dermatológica única reconocida para pacientes sometidos a un tratamiento de radioterapia de alta dosis.<sup>11,12</sup> En 2006, el Supportive Care Guidelines Group evaluó los métodos para prevenir las reacciones cutáneas agudas (en los primeros 6 meses) de radioterapia y para determinar los métodos óptimos para tratar reacciones cutáneas agudas.<sup>13</sup> Las recomendaciones del estudio incluyeron el uso inicial de una crema hidrófila sencilla, sin aroma, sin lanolina como medida preventiva y tratamiento con una crema con corticosteroide de dosis baja (1%) para reducir el picor y la irritación.<sup>13</sup> En muchos centros clínicos, incluido el nuestro, se ha adoptado el uso de una loción de urea tópica (3%-40%) como tratamiento profiláctico de dermatitis por radiación.<sup>14</sup>

En 2013, Wong y colaboradores<sup>15</sup> revisaron sistemáticamente 56 estudios que apoyaban directrices de intervenciones para prevenir o tratar la dermatitis por radiación. De estos estudios, 45 ensayos clínicos controlados aleatorizados abordaron la prevención de dermatitis aguda por radiación y 9 abordaron tratamientos.<sup>15</sup> La mayor parte de los estudios de intervenciones para prevenir o tratar la dermatitis por radiación se basaban en evidencias insuficientes para apoyar o rechazar su uso.<sup>15</sup>

El sistema tópico basado en lactoquina R1 y R2, fabricado por Water-Jel Technologies (Carlstadt, NJ), también se comercializa en los Estados Unidos como Radiaderm Advanced Skincare System.<sup>16</sup> El sistema R1 y R2 fue clasificado inicialmente por la US Food y Drug Administration como dispositivo médico para uso en la prevención de la dermatitis por radiación; desde 2010, ha sido aprobado como un dispositivo médico de la clase IIa en virtud de la Directiva sobre dispositivos médicos 93/42/CEE (Comunidad Económica Europea) (CE554803) y de la Directiva (007/47/CE) de 2010.<sup>16</sup>

El sistema R1 y R2 consta de 2 partes: R1 es un gel con base acuosa y R2 es una loción hidratante de la piel que contiene lactoquina, una proteína derivada de la leche. Lactokine Fluid (fabricada por CLR-Chemisches Laboratorium, Berlín, Alemania) se atiene a las especificaciones de seguridad de la 67/548/CEE y contiene entre 1% y 5% de proteína de la leche con lactosa y minerales.<sup>16</sup>

En 2013, se publicó un caso práctico sobre los beneficios del uso profiláctico del sistema R1 y R2 en una paciente de 63 años de edad con un carcinoma de células escamosas de la hipofaringe sometida a una CRT basada en platino.<sup>17</sup> Al mismo tiempo, estos autores iniciaron el primer ensayo clínico prospectivo sobre el uso profiláctico de R1 y R2 en pacientes con SCCHN que reciben CRT (CREAM-1).<sup>18</sup> Los resultados preliminares mostraron que la aplicación tópica de gel refrescante R1 y de loción humectante R2 era fiable, segura, y eficaz en el tratamiento profiláctico de la dermatitis aguda inducida por radiación en este grupo de pacientes.<sup>19</sup> Este ensayo ya se ha completado, y los resultados finales están a la espera del análisis.

El propósito de este estudio fue evaluar el sistema R1 y R2 en la prevención o alivio de la dermatitis por radiación en el entorno clínico de un departamento académico de oncología radioterápica. Se estudiaron dos grupos de pacientes que se saben son más susceptibles a la dermatitis por radiación: pacientes con cáncer de mama y pacientes con SCCHN.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo en 98 pacientes tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Los pacientes incluían a los programados para la terapia con quimiorradiación (CRT) para SCCHN (n = 19; 16 M, 3 F) y cáncer de mama (n = 79).

Se incluyeron los pacientes y se asignaron de forma consecutiva y aleatoria a los grupos de “tratamiento” y “control”. Los pacientes control se asignaron a nuestro tratamiento estándar habitual de atención cutánea, que contiene urea al 5% p/p (n = 47; 9 M, 38 F) y al tratamiento tópico R1 y R2 (n = 51; 7 M, 44 F). La muestra inicial del estudio incluyó a 102 pacientes; 4 pacientes fueron excluidos del estudio porque no cumplían los criterios del estudio o no completaron el tratamiento con CRT.

## Declaración ética

Este estudio ha sido aprobado por el Servicio de Oncología Radioterápica y por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) (nº de registro HULP: 3528). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes del comienzo del estudio.

**Tabla 1.** Programa del estudio y visitas clínicas de seguimiento del paciente antes, durante, y después de la CRT

	Primera visita clínica: 7 d antes del comienzo de la CRT	Segunda visita clínica: 3-4 sem. tras el comienzo de la CRT	Tercera visita clínica: al final de la CRT	Cuarta visita clínica: 2 sem. tras la finalización de la CRT
<b>Evaluación del paciente</b>				
Consentimiento informado por escrito	√			
Datos demográficos (edad, sexo, tipo de tumor, grado, fase)	√			
Historia médica y examen físico	√			
Grados CTC de dermatitis por radiación <sup>8-10</sup> (y fotografía)		√	√	√
Completado de cuestionarios de calidad de vida EORTC <sup>20,22</sup>		√	√	√

CRT indica quimiorradioterapia; CTC, Common Toxicity Criteria; EORTC, Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.

### Programa del estudio

Cada paciente participó en el estudio durante aproximadamente 3 meses, que incluyó un periodo de cribado de 1 semana, 5 a 8 semanas de tratamiento, y visitas clínicas de seguimiento. Se realizaron cuatro visitas clínicas, desde una semana antes del comienzo de la radioterapia, para evaluar a cada paciente (primera visita clínica), hasta 2 semanas tras la finalización de la radioterapia (cuarta visita clínica). La segunda visita clínica de seguimiento y evaluación fue a las 4 semanas tras el inicio del tratamiento de radiación. La tercera visita clínica de seguimiento y evaluación fue al final del tratamiento de radiación. La cuarta y última visita clínica de seguimiento y evaluación fue 2 semanas después del final del tratamiento de radiación. La longitud total del estudio fue de aproximadamente 10 semanas para las pacientes con cáncer de mama y 12 semanas para los pacientes con SCCHN.

En cada visita clínica, se recogió información del paciente relacionada con cambios cutáneos asociados a la radiación, examen físico, y valoración de la QOL. El análisis de los datos de los pacientes y la clasificación de la dermatitis por radiación, si estaba presente, se realizaron en la semana 3 de las visitas clínicas de seguimiento, la segunda, tercera, y cuarta (final) visitas clínicas de seguimiento (Tabla 1).

### Objetivos principal y secundario del estudio

El objetivo principal de este estudio fue evaluar si había una reducción en la progresión a la dermatitis por radiación severa (grados 3 y 4 de CTC) con el uso del tratamiento tópico R1 y R2.

Los objetivos secundarios del estudio fueron, en primer lugar, evaluar la tasa de respuesta general y, en segundo lugar, evaluar los efectos sobre la QOL, en caso de haberlos, con el uso del tratamiento tópico R1 y R2. La evaluación de QOL se realizó utilizando cuestionarios para pacientes de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer).<sup>20-22</sup>

### Criterios de inclusión de pacientes

Se incluyeron pacientes con SCCHN y cáncer de mama histológicamente confirmado y localizado

(no metastático). Los pacientes iban a comenzar una radioterapia fraccionada estándar mientras recibían quimioterapia basada en platino y con una duración del tratamiento de entre 6 y 8 semanas. Los pacientes tenían 18 años de edad o más, con evaluación del estado funcional de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2, una esperanza de vida de 6 meses o más, y facilitaron un consentimiento informado firmado.

### **Criterios de exclusión de pacientes**

Los pacientes fueron excluidos si tenían metástasis distantes, radioterapia previa para SCCHN o cáncer de mama, o participaban de forma continuada en cualquier otro estudio o ensayo clínico, o recibían un tratamiento concomitante con un inhibidor de EGFR. Las pacientes embarazadas o lactantes fueron excluidas del estudio, así como aquellos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes R1 y R2 del tratamiento. Los pacientes con cáncer previo o concurrente dentro de los 5 años de comenzar el estudio, y los pacientes con cualquier otra condición social o médica que pudiera afectar a la participación en el estudio o a la evaluación del estudio fueron excluidos.

### **Tratamiento R1 y R2**

El R1 tópico se aplicó una vez al día antes de transcurridas 2 horas después de la radioterapia. El R2 se aplicó 4 veces al día, 3 veces durante el día y una última aplicación justo antes de acostarse. El tratamiento cutáneo R1 y R2 se aplicó desde el primer día de tratamiento de radiación hasta 2 semanas después de finalizar el tratamiento de radiación.

### **Tratamiento de control**

El tratamiento estándar para la dermatitis por radiación en el Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Paz, es utilizar un ungüento que contiene urea.<sup>14</sup> En el grupo de control del estudio, el emoliente que contiene urea, Vitalur NM (Nutrición Médica S.L., Madrid, España) que contiene urea al 5% p/p, se aplicó desde el día 1 de tratamiento de radiación hasta 2 semanas después de la finalización del tratamiento de radiación.

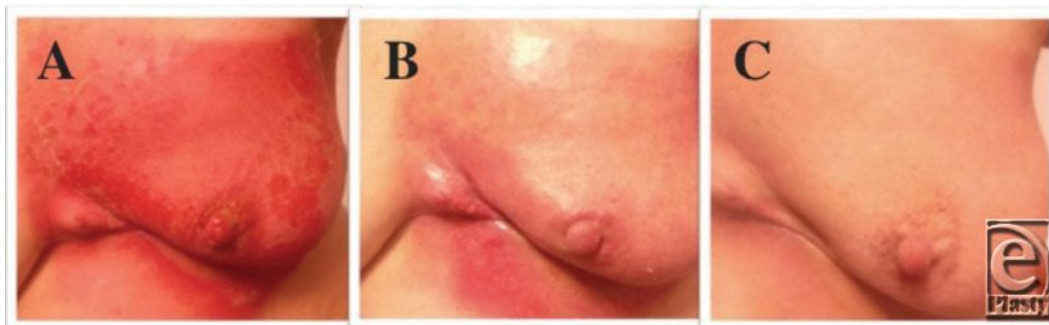
### **Clasificación CTC de la dermatitis por radiación**

El grado de dermatitis por radiación se valoró utilizando la clasificación CTC del National Cancer Institute (V4.03).<sup>8-10</sup> Se realizó la documentación fotográfica de las lesiones de la piel (Fig 1). A continuación se describen las apariencias de la piel para cada grado:

*Dermatitis por radiación leve, CTC grado 1:* la aparición se produce a los días a semanas de comenzar el tratamiento, pero los síntomas pueden desaparecer en un mes. La piel muestra un eritema leve que palidece con la compresión o una “descamación seca.” Pueden observarse prurito y pérdida del cabello (Fig 1b).

*Dermatitis por radiación moderada, CTC grado 2:* puede ser más severa 1 a 2 semanas después de finalizado el tratamiento. La piel muestra un edema y eritema intensos y dolorosos, y puede progresar hacia la pérdida de la epidermis y a una “descamación húmeda” que incluye exudados fibrinosos y ampollas (Fig 1a).

*Dermatitis por radiación severa, CTC grado 3:* esta forma de dermatitis incluye descamación húmeda confluyente que puede progresar a una necrosis y ulceración cutánea en todo su grosor. El dolor puede ser bastante severo.



**Figura 1.** Clasificación de la dermatitis por radiación durante la quimiorradiación de la mama. Apariencia de la piel de la mama en una paciente tratada (R1 y R2) que recibe radioterapia para el cáncer de mama, en visitas clínicas secuenciales de seguimiento. (a) Piel de la mama en el campo de irradiación que muestra dermatitis por radiación, CTC grado 2. Esta fotografía muestra la “descamación húmeda.” (b) La piel de la mama en el campo de irradiación que muestra dermatitis por radiación, CTC grado 1. (c) Piel de la mama en el campo de irradiación con una apariencia normal, CTC grado 0. CTC indica Common Toxicity Criteria (criterios comunes de toxicidad)

*Dermatitis por radiación severa, CTC grado 4:* es una forma rara de dermatitis, que aparece en menos del 5% de los pacientes, e incluye necrosis y ulceración cutánea en todo su grosor. Puede requerir la interrupción de la radioterapia y tratamiento con desbridamiento quirúrgico, injerto completo de piel, o cirugía reconstructiva.

### Cuestionarios QOL

Todos los pacientes recibieron cuestionarios EORTC QOL, que incluyen (QLQ) C30 (30 preguntas) (versión 3), (QLQ) cabeza y cuello (H&N) C30 (65 preguntas) (versión 3), y el cuestionario (QLQ) Cáncer de mama Br23 (53 preguntas).<sup>20-22</sup> Los cuestionarios se completaron en cada visita clínica de seguimiento a partir del día de cribado inicial (primera visita clínica) a 2 semanas post-tratamiento (cuarta visita clínica).

### RESULTADOS

La aplicación del tratamiento cutáneo tópico R1 y R2 se toleró bien, sin que se comunicaran efectos secundarios. Aunque las claras diferencias en las clasificaciones CTC de las respuestas entre los grupos de pacientes tratados y de control permiten una comparación directa de los datos, los tests formales de hipótesis se facilitan más adelante. Los datos originales se presentan en la Tabla 2 y en la Figura 2.

### Análisis de la aparición de la dermatitis por radiación en el grupo de tratamiento (R1 y R2) y en el grupo de control

La comparación de los 2 grupos se realizó comprobando la hipótesis de que la probabilidad de que un paciente tenga dermatitis aguda por radiación es mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de control en las distintas visitas clínicas. El rechazo de estas hipótesis a niveles de significación estándar ( $P < 0,01$ ) apoyan el uso del tratamiento con R1 y R2. Los valores  $P$  presentados más adelante se obtuvieron utilizando el test de Wald para la diferencia en proporciones.<sup>23</sup>

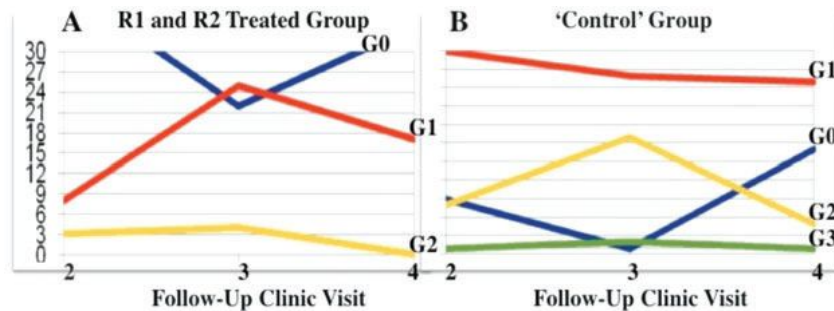
En la segunda visita de seguimiento, 50 pacientes presentaban dermatitis aguda por radiación; el 22% (11/51) en el grupo de tratamiento con R1 y R2 y el 78% (39/47) en el grupo de control. Esta diferencia es significativa ( $P < 0,0001$ ).

En la tercera visita de seguimiento, 76 presentaban dermatitis aguda por radiación; el 57% (29/51) en el grupo de tratamiento con R1 y R2 y el 100% (47/47) en el grupo de control. Esta diferencia es significativa ( $P < 0,0001$ ).

**Tabla 2.** Resumen de los grados CTC de dermatitis por radiación en pacientes tratados y de control en la segunda, tercera, y cuarta visitas clínicas de seguimiento

Grado CTC (0-3)	Grupo de tratamiento con R1 y R2	Grupo control	Total
<b>Segunda visita clínica de seguimiento</b>			
0	40	8	48
1	8	32	40
2	3	7	10
3	0	0	0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>47</b>	<b>98</b>
<b>Tercera visita clínica de seguimiento</b>			
0	22	0	22
1	25	28	53
2	4	18	22
3	0	1	1
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>47</b>	<b>98</b>
<b>Cuarta visita clínica de seguimiento</b>			
0	34	16	50
1	17	27	44
2	0	4	4
3	0	0	0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>47</b>	<b>98</b>

CTC indica Common Toxicity Criteria (criterios comunes de toxicidad)



**Figura 2.** Diagrama para comparar la progresión de grados CTC de dermatitis por radiación en la segunda, tercera y cuarta evaluación clínica de seguimiento en (a) pacientes tratados (R1 y R2) y (b) en pacientes control. El número de pacientes en la segunda, tercera y cuarta visita clínica de seguimiento se presenta de acuerdo con el grado CTC de dermatitis por radiación: G0, grado 0; G1, grado 1; G2, grado 2; G3, grado 3. <sup>8-10</sup> CTC indica Common Toxicity Criteria (criterios comunes de toxicidad).

En la cuarta visita clínica de seguimiento, 48 pacientes presentaban dermatitis aguda por radiación: el 33,3% (17/51) en el grupo de tratamiento con R1 y R2 y el 66% (31/47) en el grupo de control. Esta diferencia es significativa ( $P = 0,0003$ ). En esta cuarta visita de seguimiento (final), el 66,7% (34/51) de los pacientes en el grupo de tratamiento con R1 y R2 estaban libres de dermatitis por radiación. Como contraste, el 34% (16/47) de los pacientes del grupo control estaban libres de dermatitis por radiación.

En general, menos pacientes tuvieron dermatitis aguda por radiación en el grupo de tratamiento que en el grupo de control en las distintas visitas clínicas de seguimiento, y estos resultados son estadísticamente significativos.

### **Análisis de la severidad (grado) de dermatitis por radiación en el grupo de tratamiento (R1 y R2) y en el grupo de control**

En el grupo de tratamiento con R1 y R2, el 25% (13/51) de los pacientes que estaban libres de la dermatitis por radiación en la primera visita de seguimiento no desarrollaron dermatitis por radiación en una visita posterior.

En el grupo de control, en la cuarta visita de seguimiento, de los 31 pacientes que siguieron teniendo dermatitis por radiación, 7 pacientes fueron CTC grado 2 y el resto, 24 pacientes, fueron CTC grado 1. En este estudio no hubo casos de dermatitis por radiación CTC grado 4 en ninguno de los grupos.

### **Análisis de riesgos para la prevención de la dermatitis por radiación en el grupo de tratamiento (R1 y R2) y en el grupo de control**

Seguidamente utilizamos los coeficientes de riesgo para comprobar las hipótesis de que la probabilidad de un paciente con dermatitis aguda por radiación es mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de control en las distintas visitas clínicas. Estos coeficientes de riesgo significativamente menores que un valor de 1,0 apoyan el uso del tratamiento con R1 y R2. Los valores  $P$  presentados más adelante se obtienen utilizando el test de Wald para el coeficiente de proporciones.

En la segunda visita de seguimiento, los pacientes que pertenecían al grupo de tratamiento con R1 y R2 presentaron una probabilidad de haber desarrollado dermatitis por radiación correspondiente a 0,26 veces la de los pacientes del grupo de control. Esta diferencia es significativa ( $P < 0,0001$ ).

En la tercera visita de seguimiento, los pacientes que pertenecían al grupo de tratamiento con R1 y R2 presentaron una probabilidad de haber desarrollado dermatitis por radiación correspondiente a 0,57 veces la de los pacientes del grupo de control. Esta diferencia es significativa ( $P < 0,0001$ ).

En la cuarta visita de seguimiento, 2 semanas después de haber finalizado el tratamiento de radiación, los pacientes que pertenecían al grupo de tratamiento con R1 y R2 presentaron una probabilidad de estar padeciendo una dermatitis por radiación correspondiente a 0,5 veces la de los pacientes del grupo de control. Esta diferencia es significativa ( $P = 0,0012$ ).

### **Evaluación de QOL en el grupo de tratamiento (R1 y R2) y en el grupo de control**

Todos los pacientes completaron los cuestionarios QOL de la EORTC en cada visita clínica de seguimiento. La comparación de las respuestas entre el grupo de tratamiento (R1 y R2) y el grupo de control mostró una deferencia en el número de respuestas negativas en el grupo de control. Sin embargo, las cuestiones más relevantes para los pacientes que recibían el tratamiento con R1 y R2 tuvieron que ver con la sequedad de la piel, picor, y descamación para las pacientes con cáncer de mama y con el uso reducido de medicación para el control del dolor en pacientes con SCCHN.



### Resumen de los resultados

Estos resultados han demostrado que el tratamiento con R1 y R2 en pacientes que reciben CRT para cáncer de mama y SCCHN tuvo los siguientes resultados beneficiosos al compararlo con el tratamiento cutáneo estándar (loción de urea al 5% p/p):

1. El tratamiento con R1 y R2 impidió el desarrollo de dermatitis aguda por radiación en el 25% de los pacientes.
2. El tratamiento con R1 y R2 retrasó la aparición de la dermatitis por radiación en el 60% de los pacientes.
3. El tratamiento con R1 y R2 redujo la severidad (grado CTC) de la dermatitis por radiación en un 50% en los pacientes que la desarrollaron.
4. El tratamiento con R1 y R2 mejoró la valoración subjetiva de QOL de los pacientes.

### DISCUSIÓN

La mayoría de pacientes que reciben radioterapia padecerán algún grado de dermatitis por radiación.<sup>1</sup> Hasta ahora, no han existido ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados para evaluar los tratamientos preventivos más eficaces, y existe poca orientación basada en evidencias disponible para radioterapeutas, oncólogos, dermatólogos, y personal de enfermería oncológica.

Hemos presentado el primer estudio comparativo del uso de R1 y R2 en un grupo tratado y en un grupo no tratado de pacientes que reciben CRT. En este estudio, evaluamos los 2 grupos de pacientes más susceptibles a una dermatitis por radiación severa que recibían radioterapia: pacientes que reciben tratamiento de SCCHN y pacientes que reciben tratamiento de cáncer de mama. No obstante, la población del estudio constaba de forma predominante de pacientes con cáncer de mama (79/98; 80,6%) más que pacientes con SCCHN. En el futuro, en estudios más grandes, podría valorarse el historial quirúrgico de pacientes tratados con CRT para el cáncer de mama con relación a la dermatitis por radiación, incluyendo cualquier historia de implantes mamarios en cirugía de reconstrucción mamaria. La piel de la mama posquirúrgica es susceptible a toxicidad por radiación, como lo es la piel que recubre los implantes mamarios, posiblemente debido a la falta de disipación de calor de la mama.<sup>4</sup>

Los efectos clínicos la toxicidad cutánea de la radiación o de la dermatitis por radiación afectan a la QOL de los pacientes con cáncer.<sup>2</sup> En este estudio se utilizaron cuestionarios de EORTC QOL para proporcionar información sobre si el tratamiento con R1 y R2 afectó a los síntomas y a otros factores de QOL para pacientes tratados con CRT. Sin embargo, estos son cuestionarios de oncología generales y no específicos para la evaluación de los síntomas dermatológicos. Para futuros estudios, deberán diseñarse específicamente cuestionarios para evaluar los síntomas de la dermatitis por radiación. Un ejemplo de cuestionario de estudio específico es el Nordic Occupational Skin Questionnaire (NOSQ-2002) diseñado para recoger datos sobre eczema ocupacional.<sup>24</sup> Podría combinarse una evaluación objetiva y subjetiva de la dermatitis por radiación para incluir parámetros de pacientes y tratamientos, puntuaciones del observador, y síntomas comunicados por el paciente, como en la Skin Toxicity Assessment Tool, desarrollada por Berthelet y colaboradores<sup>25</sup> en 2004.

Este estudio evaluó pacientes tratados con CRT basada en platino y excluyó pacientes tratados con inhibidores de EGFR, que se sabe dan lugar a reacciones cutáneas.<sup>6</sup> La quimioterapia basada en platino y agentes quimioterapéuticos de cualquier tipo pueden estar asociados a algún tipo de toxicidad cutánea.<sup>26</sup> Sin embargo, sería difícil seleccionar pacientes que reciben tratamiento de radiación como monoterapia que también implica la irradiación de la piel.

Para futuros estudios, la inclusión de pacientes tratados con CRT en centros nacionales e internacionales permitiría obtener una población de estudio más grande. Unos estudios de mayor tamaño permitirían analizar subgrupos de tratamiento con CRT o cofactores asociados con la severidad de la dermatitis por radiación o con la respuesta al tratamiento con R1 y R2. Estos factores podrían incluir la respuesta al tratamiento por edades, sexo, historia de tabaquismo, etnicidad, exposición solar previa, fase del tumor, y tipo y dosificación de la quimioterapia.<sup>1,2,5</sup>

Aunque nuestro estudio inicial ha tenido un tamaño limitado, consideramos que nuestros resultados justificarían estudios adicionales de tratamiento comparativo más grandes. Son necesarios ensayos clínicos multicentro, controlados y aleatorizados en el campo de la profilaxis de la dermatitis por radiación para permitir el desarrollo de directrices clínicas basadas en evidencias. El tratamiento profiláctico de esta condición común y dolorosa en la atención del paciente oncológico podrá estandarizarse solo cuando esta evidencia clínica esté disponible.

## CONCLUSIÓN

Hasta este momento no hay directrices clínicas basadas en evidencias para la profilaxis y tratamiento de la dermatitis por radiación.<sup>27</sup> El agente tópico R1 y R2, basado en lactoquina se ha descrito anteriormente en un informe de caso como una opción de tratamiento profiláctico potencial.<sup>17</sup> Se esperan los resultados de una evaluación clínica controlada de R1 y R2 como tratamiento cutáneo tópico en pacientes con SCCHN.<sup>17</sup> Hemos informado de los resultados del primer estudio para evaluar R1 y R2 en la prevención y alivio de la dermatitis por radiación en un estudio controlado en el entorno clínico de un servicio de oncología radioterápica.

Este estudio, de pacientes que reciben una terapia CRT para SCCHN y cáncer de mama en un único centro de oncología radioterápica, apoya el uso de R1 y R2 como tratamiento cutáneo tópico seguro y eficaz. El tratamiento con R1 y R2 ha demostrado que impide o retrasa la aparición de la dermatitis por radiación, que reduce la severidad de la dermatitis por radiación, y que contribuye a la QOL del paciente durante el tratamiento de radiación.

## Agradecimientos

El estudio fue aprobado por el Servicio de Oncología Radioterápica y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España (nº de registro HULP: 3528). Los autores reconocen el apoyo para el estudio de Water-Jel Europe LLP (Water-Jel Technologies). F.T. es un consultor de Water-Jel Europe LLP. Los autores agradecen a EMEDITS Global Ltd su asistencia editorial en la preparación del manuscrito para su publicación.