


<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Radiodermatitis: epidemiology, pathogenesis, prevention and management

Artūras Kriukas¹, Norvilė Jotautaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine*

Abstract

Radiation dermatitis is a relevant problem because it is the most common side effect of radiotherapy which is commonly used for a treatment of cancer. The first signs of radiation dermatitis can be seen in 24 hours from initial radiotherapy fraction and increase during treatment because ionizing radiation tends to accumulate. Radiation-induced skin changes are divided into acute and chronic. Many scientists run clinical trials to find effective agent for prophylaxis of radiation dermatitis. Unfortunately, there is no single agent that could prevent radiodermatitis. Wound dressing, secondary infection prevention or treatment is needed when desquamation appears. Development of agents to prevent radiation dermatitis is necessary because it is common problem among cancer patients.

Objectives. To review an epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical features, prevention and management of radiation dermatitis.

Methods. A review was made by using PubMed and UpToDate databases. Randomized controlled trials, meta-analysis, clinical cases published from 2004 to 2019 in English were included in this study.

Conclusions. Radiodermatitis is found in up to 95% of patients after radiotherapy. Radiodermatitis arising before 90 days after initial radiotherapy fraction is considered acute. Clinical features of radiodermatitis include erythema, desquamation, skin necrosis and fibrosis. Washing, topical steroids and moisturizing could prevent severe radiation dermatitis.

Keywords: radiation dermatitis, radiodermatitis, ionizing radiation, prevention, treatment.

Spindulinio dermatito epidemiologija, patogenezė, prevencija ir priežiūra

Artūras Kriukas¹, Norvilė Jotautaitė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Spindulinis dermatitas yra opi problema, nes tai pagrindinė radioterapijos komplikacija, o radioterapija yra taikoma maždaug pusei vėžiu sergančių pacientų. Radiodermatito požymiai gali išryškėti per pirmą parą nuo švitinimo pradžios ir su laiku ryškėti ir sunkėti, nes jonizuojančios spinduliuotės poveikis sumuojasi. Pagal pasireiškimo pradžią spindulinis dermatitas skirstomas į ūmų ir lėtinį. Daugelio mokslininkų siekiamybė yra užkirsti kelią spindulinio dermatito pasireiškimui. Deja, bet iki šių dienų nėra vienos, veiksmingos priemonės. Egzistuoja tik kelios priemonės, kurios gali lemti silpnesnę radiodermatito išraišką. Atsiradus deskvamacijai taikomas žaizdų tvarstymas ir antrinės infekcijos prevencijos priemonės ar gydymas. Spindulinis dermatitas yra aktuali problema ir reikalauja daugiau klinikinių tyrimų efektyvioms jo valdymo priemonės rasti.

Tyrimo tikslas. Apžvelgti spindulinio dermatito epidemiologiją ir rizikos veiksnius, patogenezę, kliniką bei apibendrinti mokslinėse publikacijose siūlomas prevencijos ir gydymo priemones.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir UpToDate duomenų bazes. Į sisteminę apžvalgą įtraukti anglų kalba 2004 – 2019 metais publikuoti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, meta-analizės, klinikinių atvejų analizės.

Išvados. Spindulinis dermatitas pasitaiko iki 95 % pacientų po radioterapijos. Radiodermatitas, pasireiškiantis iki 90 dienų nuo radioterapijos pradžios yra ūmus. Spinduliniam dermatitui būdinga eritema, deskvamacija, odos nekrozė, fibrozė. Prausimasis, vietiniai steroidai, emolientai gali apsaugoti nuo sunkesnio laipsnio radiodermatito.

Raktažodžiai: spindulinis dermatitas, radiodermatitas, jonizuojanti spinduliuotė, prevencija, gydymas.

Įvadas

Spindulinė terapija išlieka svarbi vėžinių susirgimų gydymo dalis, apie 50 % vėžių sergančių pacientų yra taikomas spindulinis gydymas [1]. Spindulinis dermatitas yra dažna radioterapijos pasekmė. Iki 95 % radioterapija gydytų pacientų išsivysto nuo vidutinio iki sunkaus laipsnio odos pažeidimas [2]. Odos pažeidimas gali būti ūmus ir/ar lėtinis, neigiamai veikiantis pacientų gyvenimo kokybę gydymo metu, o kartais ir po jo [3]. Odos pažeidimas gali pasireikšti kaip eritema, sausa ar šlapia epitelio deskvamacija ar net išopėjimu [4]. Spindulinio dermatito prevencijai buvo tiriamos keletas vietinio poveikio priemonių, daugiausia priešuždegiminiai kremai. Deja, daugelis jų pasižymi ribotu veiksmingumu [5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti spindulinio dermatito epidemiologiją ir rizikos veiksnius, patogenezę, kliniką bei apibendrinti mokslinėse publikacijose siūlomas prevencijos ir gydymo priemones.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir UpToDate duomenų bazes. Į sisteminę apžvalgą įtraukti anglų kalba 2004 – 2019 metais publikuoti atsiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, meta-analizės, klinikinių atvejų analizės. Paieškoje buvo naudojami šie raktiniai žodžiai: radiation dermatitis, radiodermatitis, ionizing radiation, prevention, treatment.

Rezultatai ir jų aptarimas

Epidemiologija ir rizikos faktoriai

Radioterapija - vienas iš plačiausiai naudojamų vėžio gydymo metodų. Nustatyta, kad radioterapija yra taikoma maždaug 50 % vėžių sergančių pacientų [1,6]. Neigiamas jonizuojančios spinduliuotės poveikis odai pradėtas dokumentuoti 1902 metais [7]. Problema išlieka aktuali iki šių dienų, nes 80 – 90 % pacientų, sergančių galvos ir kaklo navikais ir gaunančių spindulinę terapiją, kenčia nuo spindulinio dermatito [8]. Pacienčių, sergančių krūties vėžiu, sergamumas dar didesnis – iki 90 % [9].

Tiek su pacientu, tiek su gydymu susiję rizikos veiksniai daro įtaką radiacijos sukeltiems odos pokyčiams [3]. Su gydymu susijusiems veiksniams priklauso radiacijos tipas, frakcinė ir suminė radiacijos dozės, anatinė švitinimo vieta [10,12,13]. Didesnė

nei 2 Gy frakcijos dozė yra susijusi su sunkesne odos reakcija [11]. Jei švitinimas derinamas su chemoterapija, toksiškumas odai padidėja [3,14]. Nustatyta, kad veidas, kaklas, viršutinė nugaros ir krūtinės dalis yra jautresni švitinimui [3]. Paciento rizikos veiksniai apima amžių, odos fototipą, gretutines ligas ir genetinę predispoziciją [4].

Patogenezė

Didelės energijos jonizuojanti spinduliuotė pažeidžia ne tik vėžines ląsteles, bet ir kitas, greitai besidalijančias ląsteles – epidermio bazinio sluoksnio bei dermos ląsteles [1,7]. Manoma, kad odos pažeidimui sukelti užtenka 3,5 – 5 Gy dozės [12]. Klinikinis radioterapijos tikslas yra sunaikinti naviką naudojant kartotines, mažos frakcijos jonizuojančios spinduliuotės dozes [1]. Kitaip nei mechaninis ar cheminis odos pažeidimas, jonizuojančios spinduliuotės žalojantis poveikis akumuliuoja viso gydymo kurso metu ir lemia atidėtą klinikinio pasireiškimo pradžią [3]. Ūmus odos pažeidimas po radioterapijos yra susijęs su tiesioginiu jonizuojančios spinduliuotės poveikiu bei vietine uždegimine reakcija. Per 24 valandas nuo gydymo pradžios atsirandanti laikina eritema yra susijusi su kapiliarų išsiplėtimu ir padidėjusiu jų pralaidumu dėl atspalaidavusių leukotrienų bei prostaglandinų [15]. Ilgiau išliekanti eritema, kuri atsiranda po 2 – 4 savaičių nuo gydymo pradžios būna kartu su epidermio degeneracija ir dermos edema, kurios atsiranda dėl leukocitų infiltracijos į poodį. Ūmiu laikotarpiu taip pat stebimas odos sausumas, epiliacija dėl sunykusių riebalų liaukų ir plaukų folikulų [1,3,15]. Vėliau dėl pažeisto endotelio remodeliacijos odoje galima stebėti teleangiektazijas. Melanocitai yra gan atsparūs jonizuojančiai spinduliuotei, tačiau, jei dozė didelė, paveiktoje odoje galima matyti hipopigmentaciją arba hiperpigmentaciją [4,7]. Dėl dermos fibroblastų pažeidimo vystosi dermos atrofija ir fibrozė. Atrofija dėl sumažėjusio fibroblastų kiekio ir nepakankamos kolageno sintezės, o fibrozė dėl išlikusių fibroblastų sintetintų netaisyklingų ir tankių kolageninių skaidulų [3,14].

Klinikiniai požymiai

Radiacijos sukelti odos pažeidimai skirstomi į ūmius ir lėtinius [3]. Odos pokyčiai, atsirandantys per 90 dienų nuo radioterapijos pradžios, yra laikomi ūmiai. Lėtinio spindulinio dermatito požymiai gali išryškėti praėjus mėnesiams ar metams nuo radioterapijos pradžios [1,3,12].

Ūmaus pažeidimo požymiai atsiranda per 24 valandas nuo pirmo švitinimo, tam užtenka 2 Gy jonizuojančios spinduliuotės frakcijos. Ši eritema pranyksta po kelių dienų, tačiau suminei jonizuojančios spinduliuotės dozei pasiekus apie 15 Gy (2–3 švitinimo savaitė) atsiranda ryškesnė eritema ar hiperpigmentacija, taip pat vyksta epiliacija [3,12]. Maždaug ketvirtą savaitę stebima sausoji epidermio deskvamacija, kuri kliniškai pasireiškia odos niežuliu, sausos odos šerpetojimu, lupimusi [11,12]. Vėliau atsiranda šlapioji deskvamacija, kuriai būdinga jautri, raudona oda, serozinis eksudatas, hemoraginiai šašai, gali formuotis pūslės [16]. Šiuo laikotarpiu oda labai jautri saulės radiacijai, galima infekcija, opų formavimasis [1]. Kartais dėl stiprios deskvamacijos tenka laikinai sustabdyti radioterapiją, kol atsikurs epitelio vientisumas [1,16]. Įdomu tai, kad pacientams, gydomiems radioterapija ir cekuksimabu, vystosi sunkesnis radiodermatitis, pasireiškiantis ryškia kseroze, epidermio nekroze, intensyviu uždegimu [17]. Spindulinio dermatito sunkumui nustatyti yra naudojamos keletas klasifikacijų, plačiausiai naudojama „Radioterapinės Onkologijos Grupės“ (ang. „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG)) klasifikacija [18] (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Ūmaus spindulinio dermatito sunkumo vertinimas pagal RTOG [18]

Sunkumo laipsnis	Požymiai
I	Blyški eritema, sausa deskvamacija, epiliacija
II	Ryški eritema, vidutinė edema, židininė šlapia deskvamacija daugiausiai odos raukšlėse
III	Šlapioji deskvamacija už odos raukšlių ribų
IV	Išopėjimas, savaiminės hemoragijos, nekrozė
V	Mirtis

Lėtinis spindulinis dermatitas

Dažniausiai pasireiškia praėjus mėnesiams - metams nuo radioterapijos pradžios [19]. Pasireiškia epidermio plonėjimas, dermos atrofija ir fibrozė, dispigmentacija, teleangiectazijos. Dermos nekrozė ir opėjimas byloja apie stiprų jonizuojančios spinduliuotės poveikį [3,20,21]. Taikyta radioterapija

didina nemelanominio odos vėžio atsiradimo riziką [22]. Lėtinio spindulinio dermatito sunkumo įvertinimui taip pat naudojama RTOG pasiūlyta klasifikacija [12] (žr. 2 lentelę)

2 lentelė. Lėtinio spindulinio dermatito sunkumo vertinimas pagal RTOG [12]

Laipsnis	Odos pokyčiai	Poodžio pokyčiai
I	Nežymi atrofija, spalvos pokyčiai, nedidelė epiliacija	Nežymus sukietėjimas ir riebalų praradimas
II	Vidutinė atrofija ir teleangiectazijos, pilna epiliacija	Vidutinis sukietėjimas, kontraktūra <10 %
III	Ryški atrofija ir teleangiectazijos	Ryškus sukietėjimas ir poodžio audinio praradimas, kontraktūra >10 %
IV	Opėjimas	Nekrozė
V	Mirtis	Mirtis

Prevencija ir priežiūra

Spindulinio dermatito prevencija ir priežiūra išlieka didelis iššūkis. Klinikiniais tyrimais bandoma įrodyti įvairių medžiagų teigiamą poveikį slopinant odos reakcijas į jonizuojančią spinduliuotę. Deja, daugelis šių tyrimų nebuvo sėkmingi, todėl iki šių dienų nėra plačiai pripažintų rekomendacijų spindulinio dermatito priežiūrai ar prevencijai [3,5,11,12]. Visgi, yra keletas rekomendacijų, dėl kurių dauguma autorių sutinka:

- Švelniai prausti švitinamą vietą drungnu vandeniu ir švelniu muilu
- Tris kartus per dieną tepti vandens pagrindo drėkiklį be lanolino
- Vengti odos dirgiklių – kvėpalų, medžiagų su alkoholiu
- Dėvėti laisvus drabužius
- Vengti saulės šviesos
- Vartoti vietinius kortikosteroidus [7,8,11,20]

Chan RJ su kolegomis meta-analizėje apžvelgiama prausimosi rutinos nauda švitinamiems pacientams. Nors prausimasis ir nepadeda sumažinti spindulinio dermatito išsivystymo dažnio, bet ryškiai sumažina niežulį, eritemą ir deskvamaciją [23].

Keliuose klinikiniuose tyrimuose ir vienoje meta-analizėje vertinamas vietinių kortikosteroidų poveikis spinduliniam dermatitui. Rekomenduojama švitinamą vietą tepti mometazono furoato 0,1 % ar hidrokortizono 1 % kremu 1 – 2 kartus per dieną po kiekvieno švitinimo ir dar kelias savaites po radioterapijos kurso pabaigos. Vietinių kortikosteroidų vartojimas sumažina niežulį ir šlapios deskvamacijos atsiradimo riziką [23-27].

Sidabro sulfadiazinas (SSD) turi priešuždegiminių ir barjerą atkuriančių savybių ir dažniausiai naudojamas odos nudegimams gydyti [2]. Tiriant SSD efektyvumą spindulinio dermatito profilaktikai buvo naudojamas SSD 1 % kremas 3 kartus per dieną 3 kartus per savaitę visą radioterapijos kursą ir savaitę po jo. SSD grupėje pacientams išsivystė mažiau išreikštas radiodermatitas lyginant su pacientais, kurie negavo SSD [33].

Klinikinėje praktikoje kartais vartojami vietiniai preparatai su aloe vera, hialurono rūgštimi, vaistinėmis medetkomis, trolaminu. Deja, bet klinikiniuose tyrimuose šių medžiagų teigiamas efektas radiodermatito profilaktikai nebuvo įrodytas [28-31].

Spindulinio dermatito priežiūra priklauso nuo jo sunkumo laipsnio ir apima antrinės odos infekcijos profilaktiką bei gydymą, tvarsčių naudojimą bei bendras odos priežiūros priemones. I laipsnio radiodermatitas specialios priežiūros nereikalauja, užtenka bendrųjų priemonių, išvardintų aukščiau [1]. II ir III laipsnio spindulinio dermatito priežiūra apima antrinės odos infekcijos profilaktiką ir tvarsčių naudojimą odos lupimosi vietose. Jei atsiranda antrinė bakterinė infekcija, ji gydoma įprasta vietine ar sisteme antibiotikoterapija [20]. Šlapiai deskvamacijai tvarstyti tinkami hidrokolojiniai, hidrogeliniai, poliuretaliniai, sidabru impregnuoti tvarščiai [12]. IV laipsnio odos pažeidimas reikalauja radioterapijos nutraukimo ir multidisciplininio vertinimo. Gali būti reikalingas chirurginis žaizdos sutvarkymas, odos transplantavimas [32].

Išvados

1. Spindulinis dermatitis yra verta dėmesio problema, nes jis pasitaiko iki 95 % pacientų, kuriems taikoma radioterapija.
2. Radiodermatitas, pasireiškiantis iki 90 dienų nuo radioterapijos pradžios, yra laikomas ūmiu, o vėliau – lėtiniu.

3. Spindulinis dermatitas kliniškai pasireiškia eritema, deskvamacija, odos nekroze, opėjimu, fibroze, o kartais net mirtimi.
4. Prevenciškai yra taikoma: prausimasis, vietiniai kortikosteroidai, sidabro sulfadiazinas, odos drėkinimas. Šios priemonės gali apsaugoti nuo sunkesnio laipsnio radiodermatito.

Literatūra

1. Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Dec 15;31(12):885-7, 894-9. PMID: 29297172.
2. A. Rosenthal, R. Israilevich, R. Moy. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;81(2):558-567. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.047>.
3. Hegedus, F., Mathew, L.M. and Schwartz, R.A. (2017), Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol*, 56: 909-914. <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1111/ijd.13371>
4. Ferreira, E.B., Vasques, C.I., Gadia, R. *et al*. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 25, 1001–1011 (2017). <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1007/s00520-016-3521-7>
5. Yee C, Wang K, Asthana R, Drost L, Lam H, Lee J, Vesprini D, Leung E, DeAngelis C, Chow E. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e825-e840. doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.015. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30072193.
6. Rosenblatt E, Fidarova E, Zubizarreta EH, Barton MB, Jones GW, Mackillop WJ, Cordero L, Yarney J, Lim G, Gan JV, Cernea V, Stojanovic-Rundic S, Strojjan P, Kochbati L, Quarneti A. Radiotherapy utilization in developing countries: An IAEA study. *Radiother Oncol*. 2018 Sep;128(3):400-405. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.014. Epub 2018 May 30. PMID: 29859755.
7. Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 2):985-93. doi: 10.1038/jid.2011.411. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22217743; PMCID: PMC3779131.

8. Häfner MF, Fetzner L, Hassel JC, Debus J, Potthoff K (2013) 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* 227:171–174. doi:[10.1159/000353974](https://doi.org/10.1159/000353974)
9. De Langhe, S., Mulliez, T., Veldeman, L. *et al.* Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer* **14**, 711 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-711>
10. Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, Burnet NG. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer*. 2009 Feb;9(2):134-42. doi: 10.1038/nrc2587. Epub 2009 Jan 16. PMID: 19148183; PMCID: PMC2670578.
11. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs*. 2011 May;27(2):e1-17. doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.009. PMID: 21514477.
12. José L. Soriano, Ana C. Calpena, Eliana B. Souto & Beatriz Clares (2019) Therapy for prevention and treatment of skin ionizing radiation damage: a review, *International Journal of Radiation Biology*, 95:5, 537-553, DOI: [10.1080/09553002.2019.1562254](https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1562254)
13. Franco P, Potenza I, Moretto F, Segantin M, Grosso M, Lombardo A, Taricco D, Vallario P, Filippi AR, Rampino M, Ricardi U (2014) *Hypericum perforatum* and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation: a single-arm prospective observational study. *Radiat Oncol* 9:297. doi:[10.1186/s13014-014-0297-0](https://doi.org/10.1186/s13014-014-0297-0)
14. Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, Seite S, Dreno B (2013) Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag Res* 5:401–408.
15. Wickline MM. Prevention and treatment of acute radiation dermatitis: a literature review. *Oncol Nurs Forum*. 2004 Mar-Apr;31(2):237-47. doi: 10.1188/04.ONF.237-247. PMID: 15017440.
16. Zenda S, Ota Y, Tachibana H, Ogawa H, Ishii S, Hashiguchi C, Akimoto T, Ohe Y, Uchitomi Y. A prospective picture collection study for a grading atlas of radiation dermatitis for clinical trials in head-and-neck cancer patients. *J Radiat Res*. 2016 Jun;57(3):301-6. doi: 10.1093/jrr/rrv092. Epub 2016 Feb 4.
17. Koutcher LD, Wolden S, Lee N. Severe radiation dermatitis in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent radiation and cetuximab. *Am J Clin Oncol*. 2009 Oct;32(5):472-6. doi: 10.1097/COC.0b013e318193125c. PMID: 19487913.
18. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 May 5;9:313-323. doi: 10.2147/BCTT.S109763. PMID: 28503074; PMCID: PMC5426474.
19. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, Giotis A, Czarnota G, Pang J, De Angelis C. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol*. 2010 Aug;17(4):94-112. doi: 10.3747/co.v17i4.493. PMID: 20697521; PMCID: PMC2913836.
20. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Lacouture ME. 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 Oct;21(10):2933-48. doi: 10.1007/s00520-013-1896-2. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23942595.
21. Brown KR, Rzuclido E. Acute and chronic radiation injury. *J Vasc Surg*. 2011 Jan;53(1 Suppl):15S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.175. Epub 2010 Sep 16. Erratum in: *J Vasc Surg*. 2012 Feb;55(2):627. PMID: 20843630.
22. Martin MT, Vulin A, Hendry JH. Human epidermal stem cells: Role in adverse skin reactions and carcinogenesis from radiation. *Mutat Res*. 2016 Oct-Dec;770(Pt B):349-368. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.08.004. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27919341.
23. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*.

- 2014 Jan 31;14:53. doi: 10.1186/1471-2407-14-53. PMID: 24484999; PMCID: PMC3909507.
24. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):483-91. doi: 10.1586/17512433.2016.1126506. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26619355.
25. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. *Radiother Oncol*. 2017 Jan;122(1):50-53. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.013. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913066.
26. Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D, Hornsby R. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 15;90(4):748-55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.033. Epub 2014 Oct 18. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 15;91(4):882. PMID: 25585779.
27. Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, Siu CT, Wilgucki M, Phung A, Arnold BB, Porinchak M, Lacouture M, McCormick B, Powell SN, Gelblum DY. A Randomized Trial of Mometasone Furoate 0.1% to Reduce High-Grade Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Postmastectomy Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jun 1;101(2):325-333. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.006. Epub 2018 Feb 14. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Sep 1;102(1):231. PMID: 29726361.
28. Meneses AG, Reis PEDD, Guerra ENS, Canto GL, Ferreira EB. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e2929. doi: 10.1590/1518-8345.2035.2929. Epub 2018 May 7. PMID: 29742271; PMCID: PMC5942864.
29. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, Lees A, Mehta N, Tankel K, Strickland F, Hanson J, King C, Ghosh S, Severin D. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015 Jun;15(3):181-90.e1-4. doi: 10.1016/j.clbc.2014.12.006. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25619686.
30. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2013 Aug;17(4):429-35. doi: 10.1016/j.ejon.2012.11.003. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23245940.
31. Pinnix, Chelsea, et al. "Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 83.4 (2012): 1089-1094
32. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J, Kornek G, Hartley A, Mesia R, Robert C, Segaert S, Ang KK. 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 of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):142-9. doi: 10.1093/annonc/mdm400. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785763.
33. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, Gookizadeh A. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2012 Aug;20(8):1613-8. doi: 10.1007/s00520-011-1250-5. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22006502.