

방사선 피부염 치료법에 대한 문헌고찰

권미혜 · 윤지현 · 김은혜 · 이지영 · 윤성우^{1*}

¹강동경희대학교 한방암센터 한방내과

Abstract

A Literature Review of Management on Radiodermatitis

Mi Hye Kwon, Jee-Hyun Yoon, Eun Hye Kim, Jee Young Lee, Seong Woo Yoon^{1*}

*Department of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Cancer Center,
Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea*

Received 04 Jun, Revised 16 Jun, Accepted 26 Jun

Objective : Radiodermatitis is a common sequelae in 95% of patients receiving radiation therapy, which is important to be well managed as it can affect the patient's quality of life as well as the cancer treatment schedule. The aim of this study is to review and summarize the interventions available for the treatment of acute radiodermatitis, including traditional Korean medicine, and to propose treatment algorithms for clinicians.

Methods : To collect studies about managements for radiodermatitis, domestic and foreign database were used such as Korean journal of traditional knowledge portal (KTKP), Korean studies information service system (KISS), national discovery or science leaders (NDSL), and oriental medicine advance searching integrated system (OASIS), Pubmed, Google scholar and Scopus.

Results : Thirty-two studies were selected. There were nine studies on usual care and dressing, eleven studies on chemical agents, two studies on biological preparations, and ten studies on herbal medicines.

Conclusion : Hygienic options and dressings have proved to be useful in the management of radiodermatitis. Chemical agents such as corticosteroid, statin, and topical antibiotic agent have proved to alleviate symptoms and severity, regenerate damaged skin, and prevent secondary

*교신저자 : 윤성우(Seong Woo Yoon)

서울시 강동구 동남로 892 강동경희대학교병원 한방암센터 한방내과

Tel: 02-440-7279, Fax: 02-440-7287, E-mail: stepano212@hanmail.net

infection. In biological preparations, EGF (epidermal growth factor) and GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) could be used to protect skin and prevent radiodermatitis. For herbal medicines, Calendula, catechin, β -sitosterol, and Jaungo (紫雲膏) may be effective for symptoms including pain, itching, and burning sensation induced by radiation therapy. Because of some research with conflicting results, further studies are needed to propose an algorithm for more optimal treatments.

Keywords: Radiodermatitis, Literature review, Radiation therapy, Cancer, Traditional Korean medicine

I. 서론

방사선 피부염(Radiodermatitis)은 암의 표준치료 중 하나인 방사선 요법을 시행하는 암 환자, 특히 피부암, 유방암, 두경부암, 폐암 또는 육종 환자의 95%에서 나타나는 가장 흔한 부작용 중 하나이다¹⁾. 급성기 방사선 피부염은 임상적으로 방사선 요법 시행 후 90일 이내에 나타나는 변화를 관찰하여 진단하게 된다. 다량의 방사선이 피부에 조사되면 수 시간에서 수일의 잠복기를 거쳐 치료 시작 후 평균 2주부터 홍반이 나타나고²⁾, 이어서 수포, 부종, 궤양 등의 급성 피부염 증상이 발현될 수 있으며 이러한 현상이 수 주 내지 수개월 지속되면 피부 위축, 혈관 확장, 불규칙한 색소 과침착 등을 남길 수 있다. 뿐만 아니라 더욱 장시간에 걸쳐 90일 이상 만성적으로 노출될 경우 피부 경화, 섬유화 등의 만성 방사선 피부염이 발생할 수 있다³⁾.

방사선 피부염의 초기 염증반응은 interleukin-1(IL-1), IL-3, tumor necrosis factor(TNF)- α 등의 염증성 사이토카인과 케모카인(chemokine)에 의해 발생하며 이후 호산구와 호중구의 관여로 반복적인 조직 손상을 일으키는 염증반응이 유발된다. 지속적인 염증에 의해 미토콘드리아 DNA 이중가닥이 비가역적으로 손상되면 조직의 구조적인 파괴, 활성산소종

(reactive oxygen specie, ROS)의 발생, 표피 및 진피의 염증으로 방사선 피부염이 나타나며 이러한 반응은 수개월에서 수년까지 지속되어 후유증을 남기게 된다⁴⁾.

방사선 피부염의 중증도는 총 방사선량, 단일 방사선량과 분할량, 방사선 조사 부위, 항암 방사선동시요법의 여부 및 연령, 기저질환, 유전자 등에 영향을 받게 되는데, 중등도 이상의 방사선 피부염은 방사선량을 제한하거나 중단하게 하는 등 치료 효과에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 방사선 피부염이 발생한 암 환자의 고통이 삶의 질에 큰 영향을 미칠 뿐만 아니라 암의 표준치료를 지연시킬 수 있음을 고려했을 때, 방사선 피부염의 예방과 관리는 암 치료에서 중요한 측면이다²⁾. 방사선 피부염의 예방과 치료를 위하여 세기조절 방사선 치료를 도입하고⁵⁾ 방사선 조사 부위에 수분 크림, 히알루론산 크림 및 스테로이드 연고를 적용할 것을 권유하고 있다⁶⁾. 그러나 이러한 외용제는 선행 연구에서 결과가 상충되거나 유의한 호전을 보이지 않는 것으로 발표되어 방사선 피부염의 치료 및 관리에 대하여 명확하게 권고되는 바가 없다²⁾. 이에 본고에서는 현재까지 연구된 방사선 피부염의 예방 및 관리를 위한 치료법을 한의학적 연구를 포함하여 문헌적으로 검토함으로써 유효한 치료에 대한 임상가이드라인의 단초를 제공하고자 한다.

II. 연구방법

국내외 발표된 논문을 대상으로 Pubmed, Google scholar, Scopus, 한국전통지식포털(traditional knowledge portal, KTKP), 한국학술정보(Korean studies information service system, KISS), 전통의학정보포털(oriental medicine advance searching integrated system, OASIS), 국가과학기술정보센터(national discovery or science leaders, NDSL), 등의 데이터베이스를 선정하였다. 검색어는 국내 논문에 대해서 방사선 피부염, 방사선유발피부염, 치료, 관리, 한약을 사용, 국외 논문에 대해서는 radiodermatitis, radiation dermatitis, radiation induced dermatitis, treatment, management, herb, herbal medicine를 사용하여 구성하였다. 상기 검색어를 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 조합하여 검색기간은 제한을 두지 않고 검색하였다. 검색된 문헌에 대하여 중복된 문헌은 배제하였으며 제목 및 초록을 검토하여 주제와 부합하는 문헌을 선정하였으며, 이후 전문을 검토하여 일상관리 및 드레싱, 합성제제, 생물학적 제제, 한약의 분류에 포함되지 않는 치료법이 언급된 문헌을 배제하여 최종 선정된 문헌을 고찰하였다.

III. 연구결과

1. 일상관리 및 드레싱(Usual care, dressing)

피부세척, 의류, 화장품, 면도, 탈취제, 발한 억제제 등의 일상관리 및 드레싱이 방사선 피부염 예방과 치료에 미치는 영향을 연구한 문헌을 검색하여 9편이 선정되었으며 그 내용은 다음과 같다(Table 1).

1) 씻기

기본적인 피부 위생 관행은 방사선 피부염의

예방과 관리에도 유효하다. 순한 비누와 미온수를 사용하여 씻는 피부 위생 행위가 방사선 피부염에 대해서는 일관된 선행 연구결과를 보이지는 않았으나, 임상적으로 매일 미온수와 순한 중성 또는 비알칼리성 비누로 방사선 조사 부위 피부를 부드럽게 씻어 주는 것이 권유되어 왔다¹⁾.

유방 또는 흉벽에 방사선요법을 받는 99명의 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서는 순한 물과 비누로 씻은 환자군이 치료 종료 시점인 방사선요법 시작 후 6주차와 그보다 2주 뒤의 추적조사 기간에 더 낮은 정도의 홍반과 표피박리를 보이는 등의 급, 만성 피부 반응이 적은 경향으로 확인되었다. 특히 방사선요법 시작 후 8주차에 발생한 홍반 증상은 통계적으로도 유의한 차이를 보였다($P=0.001$)⁷⁾. 그러나 반면 99명의 유방암 환자를 대상으로 시행한 또 다른 무작위 대조군 연구에서는 씻지 않은 환자군에서 방사선 피부염이 더 많이 나타나는 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다⁸⁾.

2) 의류

방사선 요법을 시행 받는 환자는 방사선 조사 피부 부분에 마찰의 영향을 최소화하기 위해 자극이 적은 소재로 구성된 헐렁한 의류를 입도록 권유된다. 또한 직사광선에서 보내는 시간을 제한해야 하고 자외선 차단 계수가 높은 재료로 만들어진 옷, 즉 천연보호 직물이나 특수 합성 섬유로 제작된 옷을 착용하여 햇빛에 대한 노출을 최소화하도록 권장된다⁹⁾.

3) 화장품, 면도

방사선이 조사되는 피부 영역 내에 예방 및 치료를 위해 사용되는 외용제를 제외한 화장품이나 기타 자극적인 제품들은 피해야 한다. 또한 해당 부위를 면도할 때는 피부의 추가적인 외상을 방지하기 위해 전기면도기를 사용하고

Table 1. 방사선 피부염 예방 및 치료를 위한 일상관리 및 드레싱

치료법	요약	
씻기	매일 미온수와 순한 중성·비알칼리성 비누로 세척	
햇빛	직사광선 및 햇빛 노출 최소화	
의류	자외선 차단 계수가 높고 자극이 적은 소재로 구성된 헐렁한 의류	
일상관리	화장품	치료를 위한 외용제를 제외한 화장품은 제한 수성 크림의 보습제는 권고
	면도	전기면도기 사용, 면도 전후의 로션은 제한
	탈취제	알레르기가 없는 탈취제로 소량 적용 시 사용 가능
	발한억제제	소량 적용 시 사용 가능
드레싱	생리식염수 드레싱	청결유지 위해 시행. 자극적인 약물 소독은 권고되지 않음
	실버 나일론 드레싱	항생제 크림과 비교해서 중증도에 유의한 효과 기대 가능

면도 전후에 바르는 로션 등은 피해야 한다. 이 때 일자형 면도기나 일회용 면도기는 전기면도기에 비해 피부 표층 손상의 위험이 높아지기 때문에 사용하지 않는 것이 좋다⁹⁾. 방사선 유발 피부 부작용의 예방 및 관리에 있어 스킨케어 제품들의 효용성은 아직 입증된 바가 없으나 일반적으로 환자들은 방사선 요법동안 수성 크림인 보습제를 사용할 것을 권고하고 있다¹⁰⁾.

4) 탈취제, 발한억제제

과거에는 유방암 환자에서 탈취제와 발한억제제의 사용은 이러한 제품들이 금속 기반 제제로 구성되어 있기 때문에 방사선과 상호작용하여 피부 독성 반응을 증가시킬 수 있다는 볼루스 효과(bolus effect)를 우려하여 사용하지 않도록 권고되어 왔다⁹⁾. 그러나 최근 연구에서 탈취제의 사용 여부에 따라 피부 독성에 차이가 없거나 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 발표되었다. 또한 방사선 요법을 받는 환자에서의 피부 독성은 탈취제 혹은 발한억제제의 사

용 여부에 의존되기보다 제품에 대한 알레르기 여부, 피부의 민감도 및 방사선 조사량 등에 의존되는 것으로 보고되었다. 더불어 탈취제와 발한억제제는 일반적으로 소량씩 얇게 바르는 국소제임을 고려했을 때 유의한 볼루스 효과를 만들어 내지 않을 것으로 사료되어 현재는 엄격하게 제한하고 있지는 않다¹⁻¹³⁾.

5) 드레싱(Dressing)

방사선 피부염의 관리를 위해 가장 강조되는 행위 중 하나가 청결을 유지하는 것이다. 그 방법으로 생리식염수로 상처 부위를 씻거나 샤워 중 흐르는 물로 가볍게 닦도록 권유하되, 알코올 등의 자극적인 약물로 소독하는 것은 권고되지 않는다. 그러나 화상 소독을 위해 사용되는 방법 중 하나인 실버 나일론 드레싱(silver nylon dressing)은 레이온과 폴리에스테르를 겹쳐 양 면에 은 성분의 막을 감싼 일종의 천을 이용해 습식 드레싱을 하게 되는데 화상 뿐만 아니라 방사선 피부염에서도 활용 가능성이 연구

되었다. 수술 전후로 항암방사선동시요법을 시행하는 직장암과 항문암 환자가 방사선 요법 시작부터 종료 후 2주의 기간 동안 방사선을 조사하는 시간을 제외하고 하루 종일 착용한 결과 설파디아진(sulfadiazine) 항생제 크림을 사용한 대조군에 비해 방사선 피부염 중증도를 낮추는데 더 효과적이었다(1.67 ± 1.2 vs. 2.53 ± 1.17 , $P=0.01$)¹⁴⁾.

2. 합성제제(Chemical agent)

아스코르브산, 판토텐산, 히알루론산, 코르티코스테로이드, 스타틴, 트롤아민, 수크랄페이트, 항생제, 실리콘 겔 등의 합성제제가 방사선 피부염 예방과 치료에 미치는 영향을 연구한 문헌을 검색하여 11편이 선정되었으며 그 내용은 다음과 같다(Table 2).

1) 아스코르브산(Ascorbic acid)

수용성 비타민 중 하나로 비타민C인 아스코르브산은 자유라디칼을 제거하는 강력한 항산화 작용을 가지고 있다. 그러나 국소 부위의 아

스코르브산 외용제 적용은 아직 방사선 피부염 관리에 대한 효과가 증명되지 않았다¹⁵⁾.

2) 판토텐산(Pantothenic acid)

조효소A의 성분인 판토텐산은 신진대사와 정상적인 피부 보전에 중요한 역할을 가진다. 판토텐산이 체내에서 결핍되면 피부염이 유발될 수 있고, 충분할 경우에는 상피 재생 및 형성을 촉진한다. 그러나 판토텐산 기반의 크림을 국소적으로 방사선 조사 부위에 적용하여도 아무 치료를 하지 않고 경과관찰을 하는 것과 비교하여 유의한 보호 효과가 나타나지 않았다¹⁶⁾.

3) 히알루론산(Hyaluronic acid)

히알루론산은 결합조직 전체에 분포된 다당류의 일종으로 피부장벽의 기능 조절과 보습작용이 있어 상처 재생을 빠르게 촉진하는 효과가 있다. 방사선 요법을 받는 두경부암, 유방암, 골반종양 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조군 연구에서 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 성분의 크림과 이에 0.2% 히알루론산을

Table 2. 방사선 피부염 예방 및 치료를 위한 합성제제 기반 외용제

치료법	요약
아스코르브산	효과에 대한 근거 부족
판토텐산	경과관찰 대비 유의한 효과 없음
히알루론산	권고되지 않으며 통상치료와 비교하여 악화시킬 수 있음
코르티코스테로이드	습성 박리와 중증도에 유의한 효과 기대 가능
스타틴	방사선 요법 시작 후 6주 이상 적용 시 유방의 종창, 가려움증, 통증에 대한 효과 기대할 수 있음
합성제제	통상적으로 사용되나 바셀린, 지질 기반 크림과 비교하여 뚜렷한 이점 없을 수 있음
트롤아민	수분크림, 드레싱과 비교하여 유의한 차이 없음
수크랄페이트	이차 피부 감염이 있을 경우 5주 이상 사용하여 손상 회복 기대 가능
항생제	하루 2회, 최대 4주 사용 시 효과 기대 가능
실리콘 겔	하루 2회, 최대 4주 사용 시 효과 기대 가능

첨가한 크림을 하루 2회 총 6주간 각각 도포하였을 때 히알루론산 크림군이 플라시보군과 대비하여 방사선 피부염의 발생률이 유의하게 낮았으며, 피부 손상의 중증도가 방사선 요법 후 3주부터 7주까지 유의하게 낮았다($P < 0.01$)¹⁷⁾. 그러나 히알루론산 기반의 젤은 방사선 요법을 받는 유방암 환자에서 바셀린 기반의 연고(Aquaphor[®])와 비교했을 때 2등급 이상의 방사선 피부염의 발생률이 더 높았으며(61.5% vs. 47.7%, $P = 0.027$) 방사선 요법 종료 후 전반적인 피부염 중증도의 평가에서 또한 더 심각한 양상이 확인되었다($P = 0.003$)¹⁸⁾. 다른 무작위 대조군 연구에서도 역시 히알루론산 연고가 우레아(urea)와 글리세롤 성분 기반의 일반 연고에 비하여 방사선으로 유발되는 피부의 통증과 삶의 질에 대하여 유효한 차이를 만들어내지는 않는다고 보고하였다¹⁹⁾.

4) 코르티코스테로이드(Corticosteroid)

국소 코르티코스테로이드 연고는 항염증 효과가 있어 방사선에 의해 유발되는 사이토카인 폭발을 억제하는 역할을 하여 임상적으로 방사선 피부염에 가장 많이 사용되는 통상치료 중 하나이다. 이에 방사선 피부염의 예방과 치료를 위한 코르티코스테로이드의 효과를 평가하기 위해 많은 연구들이 수행되어 왔다. 유방암 환자 대상의 무작위 대조군 연구 10개를 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행한 연구에 따르면 코르티코스테로이드 연고를 방사선 조사 부위에 적용할 경우 습성 박리의 발생을 유의하게 예방하고(Odds ratio 0.29, 95% confidence interval(CI) 0.19-0.45; $P < 0.0001$, $I^2 = 0\%$) 방사선 피부염 중증 점수를 감소시켰다(Standardised mean difference(SMD) -0.47, 95% CI -0.61 -0.33; $P < 0.00001$, $I^2 = 49\%$)²⁰⁾.

5) 스타틴(Statin)

스타틴은 일반적으로 고콜레스테롤혈증의 관

리와 심장병의 예방을 위해 경구적 약물로 처방되고 있으며 항염증, 면역 조절, 항산화, 항균 작용이 있다고 보고되었다. 이러한 효과로 피부 궤양, 흉터 재생, 당뇨병성 피부병증을 위해서도 임상적으로 사용되고 있다. 이에 방사선 요법을 받는 70명의 유방암 환자를 대상으로 1% 아토르바스타틴(atorvastatin, ATV) 젤을 하루에 2회씩 바르며 유효 성분을 모두 제거한 플라시보 젤과 비교한 연구가 발표되었다. 그 결과 치료 시작 6주차에 ATV 젤 군에서 유방의 종창 발생률이 유의하게 적었으며(47% vs. 83%, $P = 0.02$), 가려움증(1.20 ± 0.75 vs. 1.85 ± 0.22 , $P < 0.05$)과 통증(1.2 ± 0.159 vs. 1.69 ± 0.203 , $P < 0.05$)을 각각 1.7배, 1.5배 더 호전시키는 긍정적인 효과가 나타났다²¹⁾.

6) 트롤라민(Trolamine)

트롤라민 연고는 유럽 국가에서 방사선 피부염 관리를 위해 임상적으로 주로 사용되는 외용제 중 하나로 대식세포를 집락하고 육아세포를 자극시켜 비스테로이드성 항염증 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 유방암 환자 대상의 연구를 메타분석한 결과 알로에베라, 바셀린, 지질 기반 크림과 같은 보조적 치료 이상의 유의미한 트롤라민의 이점을 발견하지 못하였다²⁸⁾. 또한 인후두암 환자에서도 트롤라민의 사용이 2등급 이상의 방사선 피부염을 감소시키거나 삶의 질을 향상시키는데 이점이 없다고 보고하였다²²⁾.

7) 수크랄페이트(Sucralfate)

수크랄페이트는 위산 과다, 궤양, 역류성 식도염을 치료하기 위해 주로 사용되는 약물이며 항염증, 피부 재생, 점막 회복 등의 효능으로 피부질환에도 활용되는 성분이다. 그러나 두경부암, 유방암, 직장항문암 환자를 대상으로 수크랄페이트 크림, 수분크림 및 외용제 사용 없이 드레싱만 시행한 환자를 비교한 결과 피부

염의 중증도나 환자의 불편함에 있어 유의한 차이를 보이지 않았다²³⁾.

8) 항생제(Topical antibiotic agent)

방사선 피부염으로 인한 손상과 상처의 반복으로 이차 피부 감염의 징후가 발생하였을 때 항생제를 사용할 수 있고 적절한 경험적 치료를 시행하게 된다. 설과 유도체 국소 항생제인 실버 설파다이아진(silver sulfadiazine, SSD)은 주로 2, 3도 화상에서 국소 연고로 사용되는 것으로 항염증 특성과 장벽 강화 기능이 있어 피부가 감염되지 않도록 보호한다. 방사선 피부염 관리를 위해 사용할 때에도 수술과 항암화학요법 종료 후 방사선 요법을 시행하는 유방암 환자에게 1% SSD 연고를 하루 3회, 일주일 중 3일씩, 총 5주간 경피적으로 사용할 경우 일상 관리만 하는 것에 비해 피부 손상의 중증도가 유의하게 낮았다(5.47±1.02 vs. 7.21±1.76, P<0.001)²⁴⁾.

9) 실리콘 겔(Silicone gel)

최근 방사선 피부염의 관리법 중 하나로 새롭게 대두되고 있는 실리콘 겔 기반의 외용제는 물리적 피부장벽의 역할을 하고 수분 손실을 최소화함으로써 방사선 피부염의 중증도를 완화시키는 것으로 보고되고 있다. 방사선 요법을 시행받는 두경부암 환자 197명을 대상으로 시행한 무작위 대조군 연구에서 실리콘 겔 기반의 연고(StrataXRT[®])과 통상적으로 사용되는 10% 글리세린 연고(Sorbolene[®])의 효과를 비교하였다. 하루 2회 최대 4주간 사용한 결과 실리콘 겔 연고에서 2등급(relative risk ratio(RRR)

0.876, 95% CI 0.778-0.987; P=0.031) 및 3등급(RRR 0.648, 95% CI 0.442-0.947; P=0.025) 방사선 피부염 발생 비율이 유의하게 적게 관찰되어 피부 독성의 진행을 억제하는 유효성을 보고하였다²⁵⁾.

3. 생물학적 제제(Biological preparation)

표피성장인자, 과립구-대식세포 집락 자극인자 등의 생물학적 제제가 방사선 피부염 예방과 치료에 미치는 영향을 연구한 문헌을 검색하여 2편이 선정되었으며 그 내용은 다음과 같다(Table 3).

1) 표피성장인자(Epidermal growth factor, EGF)

표피성장인자는 세포의 성장, 분화와 증식에 관여하는 단백질로 혈소판, 대식세포 및 섬유아세포에서 방출되며 케라틴 촉진 유전자를 자극하여 피부이식과 상처의 회복 촉진을 돕는다. 유방암과 두경부암을 주 대상으로 인간 유래 표피성장인자를 0.005% 농도로 함유하고 부가적으로 세라마이드, 히알루론산, 오메가 오일, 쇠비름 추출물 등이 포함된 표피성장인자 기반 외용제의 방사선 피부염에 대한 효과를 연구한 문헌이 발표되었다. 방사선 요법을 받는 동안 하루 2회 적용하였고 치료 전에 외용제를 모두 씻어내고 방사선 요법을 받을 수 있도록 환자에게 외용제 사용 방법을 설명한 후 관찰연구를 시행하였다. 그 결과 일반적으로 2등급 이상의 방사선 피부염 발생률이 60-85% 인 것에 반해 2등급 18.0%, 3등급 5.5% 및 4등급 0.9%로 표피성장인자 기반 외용제가 유의하게 방사선 피부염을 예방할 수 있으며 특히 유방암 환

Table 3. 방사선 피부염 예방 및 치료를 위한 생물학적 제제 기반 외용제

	치료법	요약
생물학적 제제	표피성장인자	2등급 이상의 피부염 발생 예방을 위해 사용 가능
	과립구-대식세포 집락 자극인자	거즈에 적셔 사용 시
	자극인자	피부염 예방과 빠른 회복 기대 가능

자에서 유용함을 보고하였다²⁶⁾.

2) 과립구-대식세포 집락 자극인자 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)

GM-CSF는 대식세포, 호중구 등의 세포 증식을 촉진하는 림포카인(lymphokine)으로 면역 및 감염 반응의 일부이다. 외음부암 환자 61명을 대상으로 코르티코스테로이드 중 하나인 베타메타손(beta-methasone) 외용제만 단독으로 시행한 환자와 GM-CSF를 방사선 조사 부위 1cm² 당 40µg 마이크로그램을 적신 거즈로 압박하는 치료를 함께 시행한 환자의 방사선 피부염 관련 증상의 차이를 평가하였다. 그 결과 GM-CSF를 병용한 환자에서 방사선 피부염 중증도가 낮았으며(P=0.008) 피부염이 호전되는데 걸리는 시간 또한 유의하게 적어(4.58±1.53일 vs. 6.16±1.91일, P=0.0011) GM-CSF가 피부 보호와 회복 촉진에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다²⁷⁾.

4. 한약제제(Herbal medicine)

금송화, 카테킨, 알로에베라, 카모마일, 베타-시토스테롤, 자운고 등의 한약제제가 방사선 피부염 예방과 치료에 미치는 영향을 연구한 문

헌을 검색하여 10편이 선정되었으며 그 내용은 다음과 같다(Table 4).

1) 금송화(Calendula officinalis)

금잔화속에 해당하는 금송화는 항염증, 항균, 항산화 및 조직 재생촉진의 효능이 있어 피부염에 사용될 수 있다. 수술 후 방사선 요법을 시행하는 254명의 유방암 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조군 연구에서 금송화 기반의 외용제를 피부의 산도를 조절하여 염증을 완화시키는 것으로 알려져 방사선 피부염에 통상적으로 권유되는 트롤아민(trolamine) 연고(Biafine[®])와 효능을 비교하였다. 그 결과 금송화 외용제를 사용한 군은 2등급 이상의 급성 방사선 피부염 발생률이 41%로 트롤아민 연고군의 63% 대비 유의하게 낮았다(P<0.001). 뿐만 아니라 방사선 요법으로 유발되는 통증의 강도와 부작용으로 인한 방사선 용량의 조정 빈도 또한 낮았으며 환자의 자기만족도는 더 높았다. 다만 트롤아민 연고에 비하여 금송화 외용제가 실제로 바르는 과정이 더 힘들다는 환자들의 호소가 있었다고 보고하였다²⁸⁾.

Table 4. 방사선 피부염 예방 및 치료를 위한 한약제제 기반 외용제

치료법	요약	
금송화	2등급 이상의 피부염 발생과 방사선 유발 통증 완화 기대 가능	
카테킨	2주 사용 시 통증, 작열감, 가려움증, 압통 완화 가능	
한약제제	알로에베라	경과관찰, 수분크림, 트롤아민 연고와 비교해서 효과 기대하기 어려울 수 있음
	카모마일	근거 부족으로 권유 제한
	베타-시토스테롤 (MEBO [®] 연고)	가려움증과 통증 완화 가능
	자운고	2등급 이상의 피부염과 통증의 발생 예방 효과 기대 가능

2) 카테킨(Catechin)

카테킨은 녹차, 코코아 등에 자연적으로 풍부한 폴리페놀의 일종이다. 에피갈로카테킨-3-갈레이트(Epigallocatechin-3-gallate, EGCG)는 녹차에서 발견되는 주요 카테킨으로, 자유라디칼을 제거하는 강력한 항산화작용을 통해 세포자멸사를 방지하여 방사선에 의한 피부 손상을 회복시키는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 유방절제술 후 방사선 요법을 시행 받고 1등급 이상의 방사선 피부염이 발생한 24명의 유방암 환자를 대상으로, 리터 당 40 μ mol에서 660 μ mol 농도 사이에서 7개 범주로 차이를 둔 EGCG 용액을 분사한 효과를 관찰한 무작위 대조군 연구가 보고되었다. 이에 따르면 매일 조사 부위에 EGCG 용액을 분무한 결과 2주 후 통증, 작열감, 가려움증 및 압통이 유의하게 억제되었다($P < 0.05$). 또한 2등급 이상의 피부염이 관찰되었던 8명의 환자는 치료 종료 후 모두 1등급으로 회복되었다. 부작용의 경우 1명만이 140 μ mol 농도의 EGCG 용액에 대한 급성 홍반 반응이 나타났³⁰⁾.

3) 알로에베라(Aloe Vera)

알로에베라는 항산화, 항염, 항균, 항진균 작용 및 피부재생 촉진과 통증완화의 작용이 있어 피부 손상에 대한 치유 능력이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 유방 또는 흉벽에 방사선 요법을 시행한 302명의 유방암 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조군 연구에서 98% 순도의 알로에베라는 플라시보 겔과 비교했을 때 피부염 중증도 점수 1.5 대비 1.6으로 예방에 유효하지 않았³¹⁾($p=0.36$). 뿐만 아니라 처치를 하지 않고 경과관찰을 한 환자와의 비교에서도 중증도 점수 1.7 대비 1.5로 예방적 효과가 없었다($P=0.31$)³¹⁾. 오히려 알로에베라와 수분 크림을 방사선 요법 종료 후 하루에 3번 2주간 적용하여 효과를 비교한 연구에서는 알로에베

라를 사용한 유방암 환자에서 건식 박리가 더 많고 통증, 홍반 및 가려움의 강도가 더 심한 것으로 보고되었다³²⁾. 반면 트롤아민 연고(Biafine[®])와 알로에베라, 바셀린 기반의 연고(Aquaphor[®]) 등의 보조적 치료를 비교한 연구에서 방사선 피부염의 예방에 트롤아민 연고와 알로에베라의 효능 차이는 없으나, 피부염이 가장 잘 치료된 환자의 85%가 트롤아민 연고와 더불어 알로에베라 등의 보조적 국소 외용제를 함께 사용했다는 것을 보고하여 알로에베라의 효용성을 시사하는 결과도 존재하였다³³⁾.

4) 카모마일(Chamomile)

국화과 약용식물인 카모마일에는 항염증 및 항산화 작용이 있는 플라보노이드(flavonoid), 알파-비사보롤(α -bisabolol), 캄아줄렌(chamazulene) 등이 포함되어 있다. 방사선 요법을 시작하는 두경부암 환자에게 카모마일로 만든 젤을 사용했을 때 피부의 수분 함량을 증가시키는 효과가 보고된 우레아 크림과 비교하여 유의한 예방 효과가 보고되었다³⁴⁾. 그러나 카모마일의 효과가 입증되지 않은 결과도 있어 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다³⁵⁾.

5) 베타-시토스테롤(β -sitosterol)

화상연고로 일상에서 널리 사용되는 미보(MEBO[®]) 습식노출식 연고는 천연 기반 연고로 밀랍과 참기름의 성분인 베타-시토스테롤을 주요 성분으로 함유하고 있다. 방사선 요법을 시행하는 161명의 유방암 환자에서 2-3등급의 방사선 피부염의 발생은 베타-시토스테롤 연고(MEBO[®])와 트롤아민 연고(Biafine[®])의 효과 차이가 없었다. 그러나 중증의 국소 피부 가려움증과 통증의 발생율을 베타-시토스테롤 연고가 유의하게 낮추어 환자의 삶의 질을 호전시켰다(가려움증 2.9% vs. 14.1%, $P=0.016$; 통증 1.4% vs. 11.5%, $P=0.02$)³⁶⁾.

6) 자운고

자운고는 자초, 당귀, 호마인, 마치현 등의 약재 성분을 첨가하여 만든 한방 연고로 민감한 피부에도 자극적이지 않고 피부를 진정시키는 작용이 뛰어나 각종 피부염에 사용된다. 방사선 요법을 시행하는 유방암 환자 대상의 무작위 대조군 연구에서 자운고와 일반적인 피부통상 관리의 효과를 비교하였다. 그 결과 자운고는 2등급 이상의 피부염과 통증의 발생을 줄였으며(2등급 46.7% vs. 78.6%, 3등급 20.0% vs. 50.0%) 증상 발현 시기를 늦추었다(35일 vs. 30일)³⁷⁾.

IV. 고찰 및 결론

방사선 피부염은 일반적으로 증상에 따라 5등급으로 분류되는데 홍반, 건조, 탈모 및 통증이 주 증상으로 나타날 경우 1등급, 습성 박리와 부종은 2등급, 함몰부종은 3등급, 궤양, 출혈 및 괴사는 4등급, 합병증으로 인한 사망의 위험이 있을 경우 5등급 방사선 피부염으로 평가한다. 방사선 피부염을 관리하기 위해 Freedman이 제시한 관리 지침은 다음과 같다³⁸⁾. 1) 1등급, 2등급의 방사선 피부염은 수용성 수분 스킨케어로 관리하는 것이 가장 우선적으로 권유된다, 2) 건조, 피부 통증, 각질 증가의 증상이 있을 경우 바셀린 기반 외용제인 Aquaphor[®] 등의 지용성 스킨케어를 국소 부위에 적용할 수 있다. 그러나 이러한 제품들은 방사선 요법 시작 전에 바르게 되면 블루스 효과가 나타나거나 방사선량을 증가시킬 수 있어 예방적 목적으로 사용해서는 안 된다, 3) 스테로이드 크림은 피부의 염증 반응을 억제시키는데 효과적이므로 피부의 구진이 터지거나 가려움증이 있을 경우 일반적으로 통용되는 1% 하이드로코르티손(hydrocortisone) 크림을 사용할 수 있다, 4) 피부

통증이 유독 심할 경우 바셀린 기반 외용제와 더불어 젤 형태의 리도카인 기반 외용제를 사용하면 일시적인 진통 효과를 기대할 수 있다, 5) 습성 박리가 나타날 경우 알루미늄 아세테이트(aluminium acetate) 용액을 물에 희석하여 습식 드레싱 형태로 적용하면서 관리할 수 있지만 항생제의 사용은 권고되지 않는다, 6) 뚜렷한 감염의 징후가 있을 때 세팔렉신(cephalexin) 혹은 시프로플록사신(ciprofloxacin) 계열의 항생제를 사용하거나 항생제 기반의 외용제를 10일에서 14일간 적용하도록 고려할 수 있다. 7) 병변의 중증도가 심각하여 피부 궤양 또는 경화병변이 생긴 경우 수술적 절제 및 피관 재건술을 시행해야하며 궤양이 3개월 이상 지속되었다면 병변의 수술적 절제를 시행하고 병리조직검사를 통해 방사선 유발암의 가능성을 배제해야 한다. 그러나 Freedman의 지침에도 불구하고 아직 국내에서는 임상적으로 통용되고 있는 표준 권고 관리지침이 없는 현황이다.

이에 본 연구에서는 일상관리, 드레싱, 합성제제, 생물학적 제제, 생약제제 및 한방제제를 사용하여 예방 및 치료에 대해 연구한 선행 문헌들을 고찰하여 이를 토대로 중증도에 따른 관리 방안을 제시하고자 한다. 일상관리 지침으로는 1) 직사광선에 노출되는 시간을 제한하고 자외선 차단 계수가 높은 재료로 만들어진 옷을 착용하도록 권장한다, 2) 치료를 위한 외용제를 제외한 화장품은 제한하고 전기면도기를 사용하도록 권장한다, 3) 수성 크림인 보습제를 사용할 것을 권장한다, 4) 매일 미온수와 순한 중성 또는 비알칼리성 비누로 씻는 관리가 도움될 수 있다. 예방적 목적으로 1-2등급의 경증 방사선 피부염에서는 1) 실버 나일론 드레싱을 이용하여 하루 종일 착용하면 예방 효과를 기대할 수 있다, 2) 국소 코르티코스테로이드 연고가 권장된다, 3) 스타틴 기반의 젤을 하루 2회씩 바를 경우 유방의 종창을 예방할 수 있다, 4) 항생제 기반 외용제를 일상관리와 하루

3회, 일주일 중 3일씩, 총 5주간 병행할 수 있다, 5) 실리콘 겔 기반 외용제를 하루 2회 4주간 사용할 수 있다, 6) 과립구-대식세포 집락 자극인자를 적신 거즈로 습식 드레싱을 시행할 수 있다, 7) 금송화 기반의 외용제를 고려할 수 있다, 8) 통증 예방을 위해 자운고를 고려할 수 있다. 3-4등급의 중증 방사선 피부염에서는 실리콘 겔 기반 외용제를 하루 2회 4주간 사용하거나 표피성장인자 기반 외용제를 하루 2회 바르고 방사선 요법 전에는 모두 씻어내고 치료를 받는다면 예방적 효과를 기대할 수 있다. 경증 방사선 피부염에서 통증이 나타날 경우 치료적 목적으로 베타-시토스테롤 기반 습식노출식 연고, 카테킨 기반의 용액을 2주간 분무하는 치료 및 자운고 등의 3가지 치료 선택지를 고려할 수 있다. 가려움증이 나타날 경우는 베타-시토스테롤 기반 연고와 카테킨 기반의 용액의 2가지 치료법을 고려하고 작열감 또는 압통이 동반될 경우에는 카테킨 기반의 용액을 우선적으로 권유한다. 중증 방사선 피부염에서 외용제를 이용하여 치료 효과를 분석한 연구는 제한적이지만 베타-시토스테롤 기반 습식노출식 연고를 고려할 수 있다. 반면 등급 및 증상과 무관하게 모든 방사선 피부염 환자에서 알로에 기반의 외용제와 히알루론산 기반 외용제는 바셀린 기반의 연고, 수분크림, 트롤아민 연고 대비 권유되지 않는다.

기존에 제시되었던 임상진료지침에 본고의 결과를 종합하면 방사선 피부염에서 청결의 중요성이 특히 부각되며, 스테로이드 기반 외용제를 예방 및 관리의 목적으로 사용할 수 있을 것으로 사료된다. 반면 알로에베라와 히알루론산은 증상을 악화시키는 가능성이 제기되었기에 방사선 피부염에서의 사용을 권유하지 않는다. 그러나 여전히 방사선 피부염의 치료법에 대한 선행 자료가 제한되어 있거나 상충되어 있다는 점을 고려하였을 때, 향후 더 엄격하고 구체적으로 설계된 연구가 필요하며 특히 한의

학적 체제를 사용한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. Acknowledgement

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의약선도기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: HB16C0067).

참고문헌

1. Leventhal J, Young MR. Radiation dermatitis: Recognition, prevention, and management. *Oncology (Williston Park)* 31(12):885-899, 2017
2. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantzotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 14(53), 2014.
3. Lee SE, Lew W. A case of radiation recall dermatitis which developed in a patient with Kaposi sarcoma. *Korean J Dermatol* 46(8):1141-1144, 2008
4. Wei J, Meng L, Hou X, Qu C, Wang B, Xin Y, Jiang X. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res* 11:167-177, 2018.
5. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TTT, Truong P, Ackerman I, Paszat L. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin*

- Oncol 26(13):2085-2092, 2008
6. 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* 90(4):748-755, 2014
 7. Campbell IR, Illingworth MH. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol* 4(2):78-82, 1992
 8. Roy I, Fortin A, Laroche M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol.* 58(3):333-339, 2001
 9. Theberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(4):1048-1052, 2009
 10. O'Donovan A, Coleman M, Harris R, Herst P. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin toxicity: a survey of practice across Europe and the USA. *Eur J Cancer Care (Engl)* 24(3):425-435, 2015
 11. Burch SE, Parker SA, Vann AM, Arazie JC. Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(2):447-451, 1997
 12. Bennett C. An investigation into the use of a non-metallic deodorant during radiotherapy treatment: a randomised controlled trial. *J Radiother Prac* 8(1):3 - 9, 2009
 13. Gee A, Churn M, Errington RD. A randomised controlled trial to test a non-metallic deodorant used during a course of radiotherapy. *J Radiother Prac* 1(4):205 - 212, 2000
 14. Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, Marijnen C, Bujko K, Nasr E, Lambert C, Duclos M, Faria S, David M, Cummings B. Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(3):e305 - e310, 2012
 15. Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol* 81(2) :558-67, 2019
 16. 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* 101(2): 325-333, 2018
 17. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomised clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 42(2):155 - 161, 1997
 - 18 Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL, Arriaga L,

- Munsell MF, Kelly P, Hoffman KE, Smith BD, Buchholz TA, Yu TK. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(4):1089-1094, 2012
19. Kirova YM, Fromantin I, de Ricke Y, Fourquet A, Movva E, Padiglione S, Ealou MC, Campana F, Bollet MA. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 100(2):205 - 209, 2011
 20. Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 37(10):5343- 5353, 2017
 21. Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, Yazdani-Charati J, Salehifar E, Hosseinimehr SJ. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 75(2):171-178, 2019
 22. Elliott EA, Wright JR, Swann RS, Nguyen-Tân F, Takita C, Bucci MK, Garden AS, Kim H, Hug EB, Ryu J, Greenberg M, Saxton JP, Ang K, Berk L. 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* 24(13):2092 - 2097, 2006
 23. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, MacDougall H, Samuel L, Munro A. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol* 73(2):153-162, 2004
 24. Hemati S, Asnaashari O, Sarvzadeh 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* 20(8): 1613-1618, 2012
 25. Chan RJ, Blades R, Jones L, Downer TR, Peet SC, Button E, Wyld D, McPhail S, Doolan M, Yates P. A single-blind, randomised controlled trial of StrataXRT® - A silicone-based film-forming gel dressing for prophylaxis and management of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 139:72-78, 2019
 26. Kang HC, Ahn SD, Choi DH, Kang MK, Chung WK, Wu HG. The safety and efficacy of EGF-based cream for the prevention of radiotherapy-induced skin injury: results from a multicenter observational study. *Radiat Oncol J* 32(3):156-162, 2014
 27. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Plataniotis GA, Kokakis JD, Vlahos LJ. Topical granulocyte-macrophage colonystimulating factor for radiation dermatitis of the vulva. *Br J Dermatol* 144(3):646-647, 2001
 28. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP,

- D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 22(8):1447-1453, 2004
29. Scalia S, Marchetti N, Bianchi A. Comparative evaluation of different co-antioxidants on the photochemical- and functional-stability of epigallocatechin-3-gallate in topical creams exposed to simulated sunlight. *Molecules* 18(1): 574-587, 2013
30. Zhao H, Zhu W, Jia L, Sun X, Chen G, Zhao X, Li X, Meng X, Kong L, Xing L, Yu J. Phase I study of topical epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy. *Br J Radiol* 89(1058): 20150665, 2016
31. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, O'Fallon JR, Laurie JA, Shanahan TG, Moore RL, Urias RE, Kuske RR, Engel RE, Eggleston WD. Phase III double-blind evaluation of an Aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(2):345-349, 1996
32. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, Heath J. A phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 25(6):442-451, 2002
33. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, Asrari F, Pilepich MV, Gagnon JD, Wong G. Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5):1307-1310, 2000
34. Ferreira EB, Ciol MA, Vasques CI, Bontempo Pde S, Vieira NN, Silva LF, Avelino SR, Dos Santos MA, Dos Reis PE. Gel of chamomile vs. urea cream to prevent acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 72(8):1926-1934, 2016
35. Maiche AG, Gröhn P, Mäki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. *Acta Oncol* 30(3):395-397, 1991
36. Geara FB, Eid T, Zouain N, Thebian R, Andraos T, Chehab C, Ramia P, Youssef B, Zeidan YH. Randomized, prospective, open label phase III trial comparing Mebo ointment with Biafine cream for the management of acute dermatitis during radiotherapy for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 41(12):1257-1262, 2018
37. Kong M, Hwang DS, Lee JY, Yoon SW. The efficacy and safety of Jaungo, a traditional medicinal ointment, in preventing radiation dermatitis in patients with breast cancer: a prospective, single-blinded, randomized pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016:9481413, 2016
38. Freedman GM, Radiation complications and their management, 716-725, In *The Breast*, Elsevier, 2018