

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۸، صفحات ۶۷۹ تا ۶۸۴، (۱۳۸۴)

# تأثیر پماد کورتیکوستروئید موضعی قوی در پیشگیری از بروز درماتیت حاد ناشی از پرتو درمانی در مبتلایان به سرطان پستان بیمارستان امام، ۸۲-۱۳۸۱

مریم واعظ هوس (کارشناس ارشد)\*، دکتر غلامرضا بابایی (دانشیار)\*\*، دکتر سقراط فقیهزاده (دانشیار)\*\*

\* آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

\*\* دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

## چکیده

**مقدمه:** هدف عمده پرتو درمانی تخریب بافت سرطانی و محافظت از ساختمان و عملکرد بافت‌های نرمال مجاور است. اثر بر بافت‌های نرمال، میزان اشعه تحویلی به تومور را محدود می‌کند. درماتیت حاد ناشی از پرتو درمانی، عارضه‌ی شایع در طی پرتو درمانی بسیاری از سرطانی‌هاست (مثل سر و گردن، پستان و قسمت‌های تحتانی لگن). پاسخ حاد پوست به پرتو درمانی به راحتی قابل مشاهده بوده و طیف آن از اریتم خفیف (اولین عارضه‌ی قابل مشاهده رادیاسیون) تا نکروز می‌تواند باشد. اگر درمانی بتواند اثرات رادیاسیون بر پوست را کنترل کند بیمار درمان را بیشتر تحمل خواهد نمود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از پرتو درمانی در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول پس از پرتو درمانی از پماد کورتیکوستروئید (بتامتازون والرات) استفاده کردند و گروه دوم از وازلین. بیماران در طول درمان مورد پیگیری قرار گرفتند.

**یافته‌ها و نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این بررسی استفاده از کرم کورتیکوستروئید متوسط تا قوی را از روز اول پرتو درمانی تا سه هفته پس از آن علیه درماتیت حاد ناشی از پرتو درمانی توصیه می‌کند. متغیرهای سن، وضعیت منوپوز، نوع عمل جراحی، سابقه کموتراپی، وزن، فاصله زمانی تا بروز درماتیت در دو گروه درمانی تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد ولی شدت سمپتومها، زمان ونوع درمان تأثیر گذارند. تأثیر درمان با بتامتازون والرات نسبت به گروه درمانی با وازلین با مقایسه شدت درماتیت خصوصا درجات حاد (گریدهای ۳ و ۴) در انتهای درمان در دو گروه محسوس می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** پماد کورتیکوستروئید، درماتیت حاد، پرتو درمانی

## مقدمه

می‌کند. درماتیت حاد ناشی از پرتو درمانی عارضه شایع در طی پرتو درمانی بسیاری از سرطان‌هاست (مثلا سر و گردن، پستان و قسمت تحتانی لگن) پاسخ حاد پوست به پرتو درمانی به راحتی قابل مشاهده بوده و طیف آن از اریتم خفیف (اولین عارضه‌ی قابل مشاهده رادیاسیون) تا نکروز می‌تواند باشد. درماتیت حاد رادیاسیون یک واکنش التهابی پوست

هدف عمده پرتو درمانی تخریب بافت سرطانی و محافظت از ساختمان و عملکرد بافت‌های نرمال مجاور است. اثر بر بافت‌های نرمال میزان اشعه تحویلی به تومور را محدود

رادیاسیون داشته است تا وازلین و بعد از شش هفته نیز اختلاف قابل توجهی در پاسخ پوست در دو گروه تحت درمان با بتامتازون والرات و وازلین مشاهده نگردید ولی استروئید اثر بهتری داشته است (۴).

در یک بررسی، ۱۹ بیمار تحت پرتو درمانی در نواحی سر و گردن، جدار سینه یا شکم را در یک مطالعه دوسوکور برای تعیین تأثیر پیشگیری کننده کرم هیدوکورتیزون ۲٪ در مقابل پلاسبو در کاهش درماتیت حاد رادیاسیون مورد بررسی قرار دادند. بیماران کرم را به نیمی از ناحیه تحت تابش و پلاسبو را به نیمه دیگر، از دو هفته پس از شروع پرتو درمانی تا سه هفته بعد از تکمیل درمان به کار بردند. هر هفته گرید عوارض پوستی در هر نیمه تحت تابش و نیز شدت و طول مدت شکایات بیمار شامل درد، سوزش و خارش ثبت گردید. هیچ اختلاف آماری قابل توجه در پاسخ حاد پوست بین دو نیمه تحت تابش پوست مشاهده نگردید. سه هفته بعد از تکمیل درمان نیز در دو نیمه تحت تابش تفاوتی از نظر آتروفی پوستی وجود نداشت. تأثیر کرم بیوفاین نیز در پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون در مبتلایان به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفته است (۵).

در این مطالعه ۶۰ بیمار که لامپکتومی شده (قسمتی از سینه برداشته شده) و سپس تحت درمان همزمان کموتراپی و پرتو درمانی پستان قرار گرفتند بررسی شدند. کرم بیوفاین بطور روزانه از روز اول درمان تا ۲ هفته بعد از تکمیل درمان استفاده شد. گرید واکنش‌های پوستی هر هفته و نیز در هفته‌های دوم و چهارم پس از درمان ثبت گردید.

اکثریت موارد درماتیت سه هفته پس از شروع پرتو درمانی مشاهده شد محققین فوق به این نتیجه رسیدند که اکثریت بیماران تحت درمان با کموتراپی و رادیوتراپی همزمان که از کرم بیوفاین استفاده کرده بودند دچار درماتیت حاد رادیاسیون گرید ۲ شدند.

اگر درمانی بتواند اثرات رادیاسیون بر پوست را کنترل کند بیمار درمان را بیشتر تحمل می‌کند.

هدف کلی این مطالعه تعیین تأثیر پماد کورتیکوستروئید موضعی قوی (بتامتازون والرات) در پیشگیری از بروز درماتیت حاد ناشی از پرتو درمانی در مبتلایان به سرطان

است. پرتو درمانی لایه‌ی ژرمینال بازال پوست و مویرگ‌های درم را آسیب می‌زند و واکنش‌های پوستی حاد ایجاد می‌شوند. در نوشته‌جات رادیوتراپی هیچ استاندارد مراقبتی به منظور پیشگیری یا مداخله درمانی برای مسمومیت پوست ناشی از رادیاسیون به چشم نمی‌خورد و پزشک اساساً بر مبنای تجارب بالینی خود مداخله می‌کند. تا همین اواخر تحقیقات اندکی در خصوص تشخیص و استاندارد کردن مداخلات بالینی انجام شده بود که بیشتر بر آموزش بیمار برای کاهش تروما، تحریک و عفونت پوستی و پرهیز از نور خورشید تأکید داشتند.

کرم‌های موضعی متعددی برای درمان استفاده شده‌اند و فقط کرم سوکرافیت و هیالورونیک اسید اثرات مثبت آماری داشته‌اند. مطالعات متعددی نیز روی کرم‌های کورتیکوستروئید انجام شده که نتایج مثبتی داشته‌اند. علی‌رغم ارزش کورتیکوستروئیدهای موضعی در درمان درماتیت حاد رادیاسیون که در مقالات مختلف به چشم می‌خورد هنوز عقیده ثابتی در استفاده از آنها وجود ندارد. از جمله در کتاب مرجع رادیوتراپی انکولوژی کارلوس توصیه به پرهیز از کرم‌های موضعی شده و فقط برای اریتم و خارش کرم استروئید ضعیف مثل هیدروکورتیزون یک درصد را توصیه کرده‌اند (۱).

در بخش رادیوتراپوتیک انکولوژی انستیتو کانسر نیز از پمادهای کورتیکوستروئید موضعی در طول درمان بیمار پرهیز می‌شود. استفاده نسبتاً محدود از کورتیکوستروئیدهای موضعی قوی در طی پرتو درمانی می‌تواند به دلیل ترس از افزایش ریسک بروز آتروفی (تحلیل رفتن بافت) و اتساع مویرگ باشد. اما در یک مطالعه در طی پیگیری نسبتاً کوتاه (۲۹ ماه) هیچ نشانه‌ای از آتروفی بروز نکرده بود (۲).

در یک مطالعه برای بررسی اثرات پمادهای استروئید موضعی در درماتیت تماس پمادهای قوی موجب پسرفت درماتیت شده بودند که بیشترین اثر با مصرف سه بار در روز مشاهده شده تا یکبار در روز و خارش نیز سرکوب شده بود (۳).

در مطالعه دیگری پماد بتامتازون والرات در پنج هفته اول درمان به طور قابل توجهی اثر ضد التهابی بیشتری بر درماتیت

تصادفی به دو گروه تخصیص داده شدند به یک گروه پماد بتامتازون والرات و به گروه دیگر وازلین تجویز شد. پمادها در ظروف نامشخص ارائه شد و پزشک و بیمار از نوع آن اطلاع نداشتند. به بیماران آموزش داده شد پماد را از روز اول درمان تا یک هفته پس از اتمام آن به صورت روزانه دوبار در تمام ناحیه تحت تابش در جدار سینه بکار برند. پماد نباید کمتر از چهار ساعت قبل از شروع درمان استفاده شود. بیماران هر هفته ویزیت شده و شدت سمپوم‌های پوستی به تفکیک درد، سوزش و خارش در سه گرید متوسط، شدید، بسیار شدید (با کدهای ۱، ۲ و ۳) و شدت واکنش پوستی با استفاده از سیستم گریدینگ مورد قبول ثبت شد. شدت درماتیت در دو مقطع زمانی ابتدا و انتهای دوره ثبت شد.

متغیرهایی که اندازه‌گیری شدند عبارتند از: درماتیت حاد رادیاسیون، شدت سمپوم‌ها شامل: شدت درد، شدت خارش و شدت سوزش، طول مدت درماتیت، فاصله زمانی تا بروز درماتیت، سن، وزن، نوع عمل جراحی، وضعیت منوپوز و سابقه قبلی کموتراپی.

## یافته ها

با توجه به اینکه متغیر پاسخ (شدت درماتیت) رتبه‌ای است، برای آنالیز داده‌ها از رگرسیون لجستیک تجمعی استفاده می‌شود.

جدول ۱- نتایج مربوط به تاثیر متغیرهای مورد مطالعه بر روی شدت درماتیت

سطح معنی داری	متغیر مورد مطالعه
۰/۱۰۷۷	سن
۰/۰۷۷۱	وضعیت منوپوز
۰/۶۲۳۸	نوع عمل جراحی
۰/۰۶۶۳	سابقه کموتراپی
۰/۲۴۱۰	وزن
۰/۱۵۷۱	فاصله زمانی تا بروز درماتیت
۰/۰۰۱	شدت درد
۰/۰۰۱	شدت خارش
۰/۰۰۱	شدت سوزش
۰/۰۰۱	زمان
۰/۰۰۱	درمان

پستان مراجعه کننده به بخش رادیوتراپوتیک انکولوژی بیمارستان امام (ره) سال ۱۳۸۱-۸۲ است. اهداف جزیی در این مطالعه نیز عبارتند از:

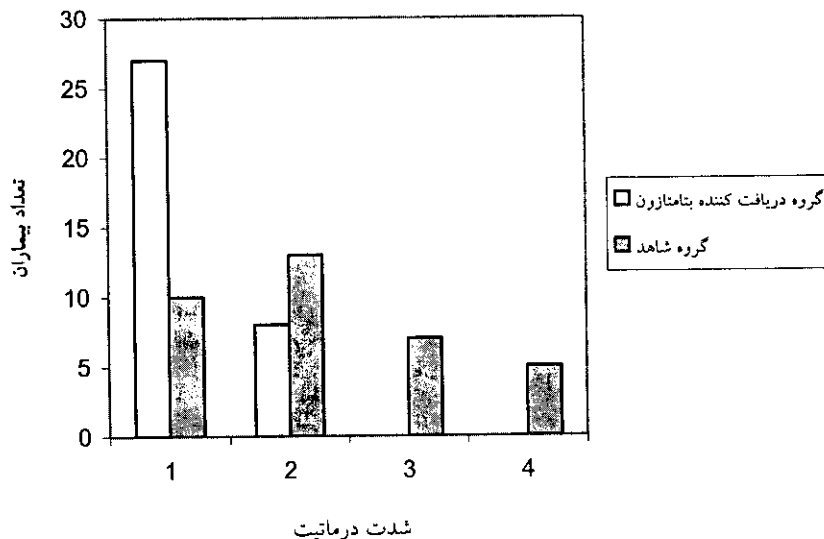
- تعیین و مقایسه شدت درماتیت حاد رادیاسیون در گروه دوم مورد مطالعه.
- تعیین و مقایسه شدت سمپوم‌ها (خارش، سوزش و درد) در دو گروه مورد مطالعه.
- تعیین و مقایسه مدت بروز تا بهبود درماتیت حاد رادیاسیون در دو گروه مورد مطالعه.
- تعیین و مقایسه شدت درماتیت حاد رادیاسیون برحسب دریافت یا عدم دریافت قبلی کموتراپی در دو گروه مورد مطالعه برحسب سن بیمار و برحسب وضعیت منوپوز در دو گروه مورد مطالعه.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده است. جمعیت مورد مطالعه زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بخش رادیوتراپوتیک انکولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) در سال ۱۳۸۱-۸۲ می‌باشند. معیارهای ورود به طرح عبارتند از: تشخیص بافت سرطان پستان، فقدان راش اولسر یا اسکار جوش نخورده در محل، حداقل دوز ۵۰گری، فقدان ممنوعیت رادیکال به پماد بتامتازون (حساسیت)، عدم پرتو درمانی قبلی، عدم کموتراپی همزمان، عدم ابتلا تومورال پوست، فقدان سابقه بیماری بافت همبند.

نمونه بیماران با توجه به مطالعات قبلی و با در نظر گرفتن میانگین و انحراف معیار در گروه‌های درمان شده با کرم کورتیکواستروئید (به ترتیب ۳/۴ و ۱/۲) و گروه شاهد (به ترتیب ۴/۱ و ۱/۳) با میزان خطای ۵٪ برای هر گروه ۳۵ نمونه محاسبه شد.

بیماران مراجعه کننده به بخش از زمان شروع طرح که معیارهای ورود به طرح را داشتند جمع‌آوری شدند تا حجم نمونه کامل شد. تمام بیماران با دستگاه کبالت و با فیلدهای تانژانسیل برای دوز حداقل ۵۰گری (بسته به نوع عمل جراحی) درمان شدند. بیماران با استفاده از جدول اعداد

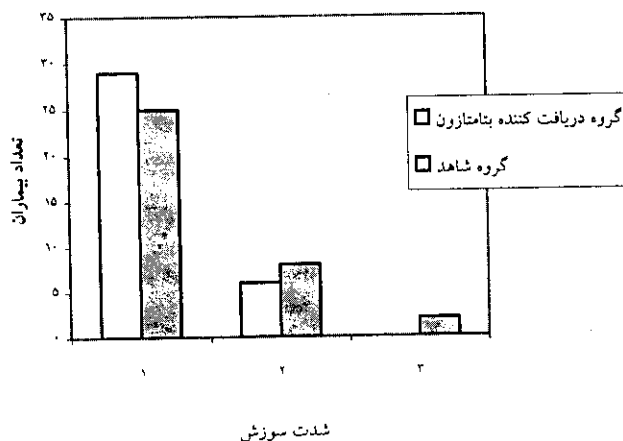


نمودار ۱- مقایسه شدت درماتیت در دو گروه

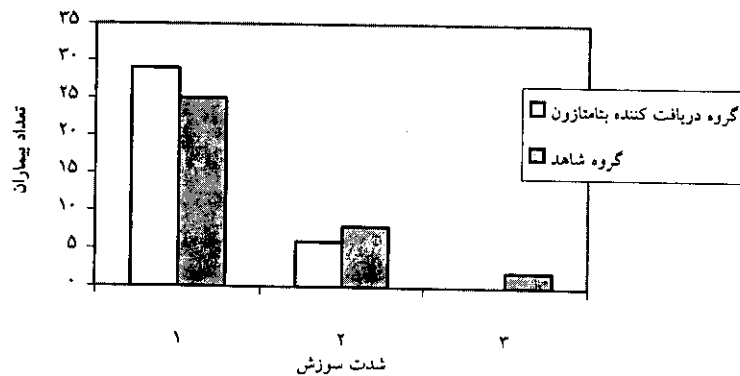
بهبودی برای گروه درمانی است. خصوصاً در گریدهای بالا (۳ و ۴) این تفاوت کاملاً محسوس است (نمودار ۱).

شدت سمپوم‌های پوستی به تفکیک درد، سوزش و خارش در سه گریه متوسط، شدید و بسیار شدید می‌باشند. تفاوت هر یک از این متغیرها برای دو گروه درمانی در طول زمان کاملاً محسوس بود. شدت درد، خارش و سوزش همان‌طور که در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ دیده می‌شود برای گروه درمانی نسبت به گروه شاهد در گریدهای ۲ و خصوصاً گریه ۳ کاهش چشمگیری داشته است.

انتخاب تابع ربط مناسب این امکان را فراهم می‌آورد تا طبیعت رتبه‌ای بودن پاسخ و اطلاعات موجود در آن در مدل بندی در نظر گرفته می‌شود (۶). نتایج جدول یک نشان می‌دهد: متغیرهای سن، وضعیت منوپوز، نوع عمل جراحی، سابقه کموتراپی، وزن، فاصله زمانی تا بروز درماتیت تأثیری در دو گروه درمانی نداشته و تنها شدت سمپوم‌ها، زمان و درمان هستند که در دو گروه اختلاف معنی را نشان می‌دهند. شدت درماتیت نیز برای گروه درمانی نسبت به گروه شاهد برای گریدهای ۱، ۲، ۳ و ۴ به وضوح نشانگر افزایش



نمودار ۲- مقایسه شدت سوزش در دو گروه



نمودار ۳- مقایسه شدت سوزش در دو گروه

در طول زمان کاملاً ملموس بود. مقادیر احتمالات حاشیه ای پاسخ در مدل بندی با تابع ربط تجمعی نشان داد دو روش درمانی برای گریدهای پایین پاسخ (۱ و ۲) در اولین زمان ثبت پاسخ نتیجه درمان یکسان است.

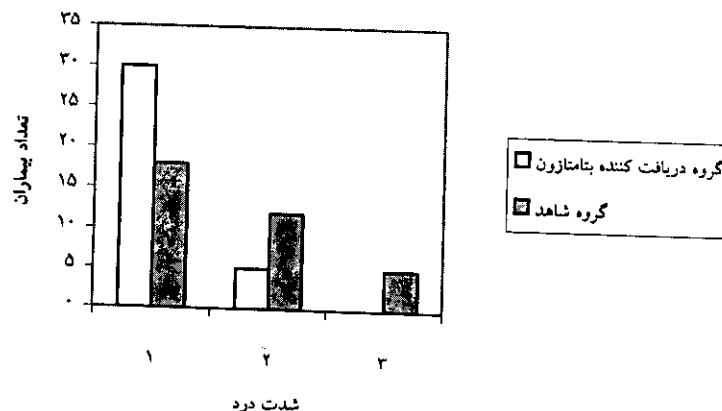
شدت درماتیت برای گریدهای بالا (۳ و ۴) برای روش درمانی با بنامتازون والرات به ۱۰۰ درصد و در گروه دیگر حدود ۴۰ درصد نسبت به ابتدای درمان کاهش داشته است. گریدهای ۳ و ۴ در زمان دوم و در گروه دریافت کننده پماد بنامتازون والرات دیده نشد. اما در گروه دریافت کننده وازلین در موقیعت پیگیری ۳۰ درصد بیماران دارای گریدهای ۳ و ۴ بودند.

## بحث

در این تحقیق سعی بر آن بود که با لحاظ نمودن همبستگی بین پاسخ‌های تکراری نتایج حاصل از اعمال درمان در گروه مورد نظر که در طول زمان پیگیری شدند با یک مدل بندی مناسب بررسی شود.

نتایج نشان داد عوامل سن، وضعیت منوپوز، نوع عمل جراحی، سابقه کموتراپی، وزن، فاصله زمانی تا بروز درماتیت در دو گروه درمانی تفاوت معنی داری نداشتند.

پاسخ بیمار به نوع درمان برای دو گروه درمانی بنامتازون والرات و وازلین تفاوت آشکاری در انتهای دوره درمان داشت خصوصاً این تفاوت با ملاحظه پاسخ بیماران در انتهای دوره



نمودار ۴- مقایسه شدت درد در دو گروه

بررسی اثر کرم کورتیکوستروئید قوی در کاهش درماتیت حاد رادیاسیون پرداخته شده است. اکثریت بیماران با سمپوم نداشته‌اند یا از سمپوم‌های خفیف شاکی بودند. خارش و سوزش نیز در گروه درمانی کورتیکوستروئید کمتر از گروه درمانی با وازلین بود درمیزان درد هم اختلافی مشاهده شد (۷).

نتایج حاصل از این تحقیقات نشان می‌دهد استفاده از پماد بتامتازون والرات بهبودی سریعتر همراه با درد و سوزش کمتر را در بیماران مبتلا به درماتیت حاد ناشی از پرتو درمانی به همراه دارد.

شدت درماتیت برای بیماران گروه درمانی پماد بتامتازون والرات در انتهای درمان در صورتی که در ابتدای درمان جزء گروه گرید ۳ یا ۴ بودند با اعمال درمان پاسخ آنها به گرید ۱ یا ۲ کاهش یافت در حالی که برای گروه درمانی وازلین ۳۰ درصد بیماران در انتهای درمان همچنان گریدهای ۳ و ۴ باقی ماندند.

شدت سوزش و خارش نیز در انتهای درمان برای گروه درمان بتامتازون والرات برای ۹۰ درصد بیماران نسبت به گروه درمان شاهد کاهش چشمگیر داشته است.

مطالعات مشابه به نتایجی نزدیک به این تحقیق دست یافته‌اند، به عنوان مثال در یک مطالعه تصادفی دوسوکور که به

## منابع

1. Merridl J.Solan, Luther W.Brady. skin. In: Perez CA, Brady LW, eds. principles and practice of radiation oncology, 3<sup>rd</sup> de. Philadelphia: Lippincott - Raven,1998: 741-742.
2. AcaBostrom. Potentcorticosteroid cream(mometasone furoate) Radiotherapy and oncology 2001,95: 257-265.
3. Kaidbey KH, Lligman AM.Assay of topical corticosreroids. Arch permatol1976, 112: 808-813.

4. Bjornbery A,Hellgren I,Topical treatment of radiation dermatitis with betamethasone valerat. Clinical Radil 1967,18: 463-464.
5. Szumacher E.Phase II study assessing the effectiveness if Bi ofine.Int.J,Radiat oncol Biophys, 51(1): 81-86.
6. Mcculagh, p.1980,Regression Models for ordinal data with discussion, J.R.Statist, B, 42, 102-142.
7. Asa Bostrom. Potent corticosteroid cram (mometasone furoate) Radiothera and ancology zool, 59:257-265.