

اثر سوکرافیت خوراکی بر عوارض ناشی از پرتودرمانی خارجی در سرطان های سر و گردن

چکیده

دکتر نیلوفر احمدلو*،
دکتر شاپور امیدواری*،
دکتر احمد مصلاهی**،
دکتر محمد محمدیان پناه*،
*استادیار گروه پرتودرمانی و
شیمی درمانی،
**دانشیار گروه پرتو درمانی و
شیمی درمانی،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مقدمه: عوارض زودرس پرتودرمانی سر و گردن بسیار شایع و آزار دهنده می باشند که در موارد متعددی منجر به قطع موقتی درمان می گردد. هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی سوکرافیت خوراکی بر این عوارض می باشد. **روش کار:** هشتاد بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن که از آذر ماه ۱۳۷۸ تا بهمن ماه ۱۳۸۱ به بیمارستان نمازی شیراز، مراجعه کرده بودند، به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول فقط پرتودرمانی گرفتند و گروه دوم پرتودرمانی همراه با سوکرافیت خوراکی دریافت کردند. میزان پرتو درمانی خارجی حداقل ۵۰ گری بود. مقدار سوکرافیت یک گرم، سه بار در روز به مدت نه هفته بوده است که از روز اول پرتودرمانی شروع می شد. تمام بیماران به صورت هفتگی معاینه شده و عوارض حاصل از پرتودرمانی نمره بندی شدند. **یافته ها:** شدت عوارض پرتودرمانی که شامل میزان شکایت بیمار، اختلال بلع، درماتیت و موکوزیت می شد و همچنین مدت قطع درمان در دو گروه مورد مطالعه تفاوت قابل توجهی از نظر آماری نداشتند ($p > 0/05$). بر عکس تهوع و استفراغ به صورت قابل توجهی در گروه دوم بیشتر از گروه اول بود که احتمالاً به دلیل مصرف سوکرافیت می باشد ($p < 0/05$). **نتیجه:** بر اساس این مطالعه، استفاده از سوکرافیت نه تنها در کاهش عوارض پرتودرمانی در سرطان های سر و گردن مؤثر نبوده است، بلکه باعث تهوع و استفراغ نیز گردیده است. **کلید واژه ها:** سرطان، سر و گردن، پرتودرمانی، سوکرافیت، عوارض جانبی

نویسنده مسوول:
دکتر نیلوفر احمدلو
شیراز، بیمارستان نمازی، بخش
پرتو درمانی و شیمی درمانی
تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۰۱۳۵
E-mail:
ahmadloo_n@hotmail.
com

مقدمه

یکی از درمان های اصلی در سرطان سر و گردن، پرتودرمانی خارجی می باشد. عوارض حاد

بررسی آینده نگر اثر سوکرافیت بر عوارض زودرس حاصل از پرتودرمانی در سرطان های سر و گردن مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش

از آذر ماه سال ۱۳۷۸ تا بهمن ماه ۱۳۸۱، در بخش پرتودرمانی بیمارستان نمازی شیراز، تعداد ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن ثابت شده با آسیب شناسی که نیاز به پرتودرمانی خارجی با دوز بیشتر یا مساوی ۵۰ گری داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران بصورت یک در میان به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۴۰ بیمار (۲۹ بیمار مرد و ۱۱ بیمار زن) به عنوان گروه شاهد فقط پرتودرمانی گرفته و ۴۰ نفر در گروه دوم (شامل ۲۷ مرد و ۱۳ زن) علاوه بر پرتودرمانی، سوکرافیت خوراکی نیز دریافت کردند. محل سرطان در جدول ۱ نشان داده شده است. پرتودرمانی با کبالت ۶۰، روزانه ۱/۸ تا ۲ گری، پنج روز در هفته تا دوز کل ۵۰ تا ۷۰ گری داده شد. میانگین دوز در گروه اول $63/43 \pm 6/33$ گری و در گروه دوم $61/08 \pm 7/50$ گری بود که از نظر آماری تفاوت قابل توجهی نداشتند ($p=0/14$). میدان پرتو درمانی در برگیرنده ی تومور اولیه و گره های لنفاوی گردنی بود که به صورت دو میدان جانبی انجام می شد. پس از ۴۶ گری، نخاع از میدان خارج شده و بعد از ۵۰ گری میدان درمان کوچک

این درمان که به علت آسیب های مخاطی می باشد، باعث می گردد که مقدار دوز کلی و دوز روزانه ی قابل تحمل، محدود باشد. گاهی عوارض پرتودرمانی به حدی می باشد که منجر به قطع درمان برای مدتی می گردد و در نتیجه احتمال رشد مجدد تومور و عود موضعی بیشتر می شود [۳-۱]. علاوه بر این به نظر می رسد عوارض حاد شدید باعث عوارض دیررس نیز بشود [۴]. یکی از روش هایی که برخی ادعا کرده اند شاید عوارض حاد پرتودرمانی را کاهش بخشد، استفاده از سوکرافیت به صورت خوراکی می باشد اما نقش آن هنوز ثابت نشده است. سوکرافیت از اکتاسولفات سوکروزوپلی آلومینیوم هیدروکسید تشکیل شده که واحد پایه آن بدین صورت نشان داده می شود:



که غیر قابل جذب می باشد [۵]. این دارو در درمان زخم معده استفاده می شود. تعدادی فرضیه جهت چگونگی عملکرد سوکرافیت ارائه شده است. ساخت عروق جدید و در نتیجه کاهش آسیب های عروقی [۶]، چسبندگی به پروتئین های حاوی بار مثبت در قاعده زخم و ایجاد محافظ برای سموم [۷،۸]، چسبندگی به فاکتورهای تحریک کننده رشد فیروبلاست (Fibroblastic Growth Factor) و در نتیجه رشد دوباره سلولهای مخاطی [۹،۱۰] و ترشح پروستاگلاندین و در نتیجه ایجاد محافظت سلولی [۱۱]، تعدادی از این فرضیات می باشند. در این

شدت عارضه نمره بالاتری بدان اختصاص می یافت (جدول ۲) [۱]. واکاوی آماری جهت بررسی تفاوت عوارض پرتودرمانی در دو گروه مورد بررسی بر اساس Kruskal-Wallis و استفاده از SPSS نسخه ۱۱/۵ انجام شد.

یافته ها

در این بررسی، ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن مورد مطالعه قرار گرفتند، اما ۷۶ بیمار قابل بررسی بودند، زیرا ۳ بیمار به علت تهوع و استفراغ ناشی از سوکرافیت، این دارو را قطع کردند و یک بیمار نیز برای ادامه پرتودرمانی مراجعه نکرد. از این ۷۶ بیمار، ۴۰ نفر در گروه اول (پرتودرمانی) و ۳۶ نفر در گروه دوم (پرتودرمانی و سوکرافیت) قرار داشته اند. میانگین سن در گروه اول $61/1 \pm 5/9$ سال (۲۲ تا ۸۰ سال) و در گروه دوم $61/6 \pm 6/2$ سال (۲۳ تا ۸۳ سال) بود. شدت عوارض پرتودرمانی بر اساس پنج عارضه ذکر شده در جدول ۲ در دو گروه مورد بررسی، نمره بندی و مقایسه گردیدند.

میانگین میزان شکایت بیمار در گروه پرتودرمانی $2/3 \pm 1$ و در گروه پرتودرمانی و سوکرافیت $2/1 \pm 0/83$ بود ($p=0/28$). میانگین اختلال بلع در گروه اول $2/2 \pm 0/85$ و در گروه دوم $2/1 \pm 0/78$ بود ($p=0/82$). میانگین درماتیت در گروه اول و دوم به ترتیب، $1/1 \pm 1/4$ و $0/97 \pm 1/2$ ($p=0/75$) بدست آمد. میانگین موکوزیت در گروه پرتودرمانی $3/5 \pm 1/4$ و در

جدول ۱: نواحی مختلف سرطان در دو گروه مورد بررسی

محل بیماری	گروه ۱		گروه ۲	
	شمار	درصد	شمار	درصد
اوروفارینکس	۱	۲/۵	۲	۵/۶
هیپوفارینکس	۷	۱۷/۵	۲	۵/۶
حنجره	۱۱	۲۷/۵	۱۵	۴۱/۷
حفره دهانی	۵	۱۲/۵	۴	۱۱/۱
نازوفارینکس	۱۲	۳۰	۶	۱۶/۶
سینوس	۱	۲/۵	-	-
عدد بزاقی	۲	۵	۴	۱۱/۱
تیروئید	۱	۲/۵	۳	۸/۳
مجموع	۴۰	۱۰۰	۳۶	۱۰۰

می گردید و تا دوز ۶۶ تا ۷۰ گری به مناطق مبتلا به بیماری ماکروسکوپیک ادامه می یافت. سوکرافیت نیز به صورت محلول در آب یک گرم، سه بار در روز از روز اول پرتودرمانی تا ۹ هفته به گروه دوم بیماران داده شد. عوارضی که در زمان پرتودرمانی و تا چهار هفته پس از آن ایجاد شده عوارض زودرس و پس از آن عوارض دیررس در نظر گرفته شد. بیماران به صورت هفتگی در طول درمان معاینه می شدند و عوارض زودرس بوجود آمده که شامل میزان شکایت بیمار، اختلال بلع، تهوع و استفراغ، درماتیت و موکوزیت می شد بررسی گردیده و بر اساس شدت آنها نمره بندی شدند. به میزان شکایت بیمار، اختلال بلع و تهوع و استفراغ نمره صفر تا چهار و به میزان درماتیت و موکوزیت نمره صفر تا شش داده می شد. در صورت فقدان عارضه نمره صفر و با افزایش میزان

گروه پرتودرمانی همراه با سوکرافیت $3/2 \pm 1/2$ بود ($p=0/50$). تفاوت این عوارض از نظر آماری در دو گروه قابل توجه نبود. میانگین مدت قطع درمان به علت عوارض پرتودرمانی در گروه اول $7/25 \pm 8/3$ روز و در گروه دوم $6/75 \pm 6/85$ روز بود که باز تفاوت قابل توجهی نشان نداد ($p=0/27$). میانگین تهوع و استفراغ در گروهی که سوکرافیت دریافت می کردند ($0/5 \pm 0/81$) به طور قابل توجهی از گروه اول ($0/15 \pm 0/43$) بیشتر بود ($p=0/004$).

تفاوت این دو نوع درمان در محل های مختلف بیماری نیز به صورت جداگانه، مقایسه شد که به علت کمبود فراوانی ها در دو گروه واکاوی آماری ارزشی نداشت. نسبت محل های مختلف بیماری در دو گروه با استفاده از آزمون **Chi-square** سنجیده شد که از نظر آماری تفاوت قابل توجهی نداشت ($p=0/33$).

بحث

سرطان سر و گردن یکی از سرطان های شایع در انسان می باشد. پرتودرمانی چه به صورت درمان اولیه و چه به صورت درمان کمکی به جراحی، در درمان این تومور ها نقش بسزایی دارد. عوارض پرتودرمانی سر و گردن باعث رنج و عذاب بسیاری از بیماران می شود و در مواردی منجر به توقف موقتی درمان می گردد و در نتیجه احتمال عود موضعی بیشتر می شود [۱-۳]. یکی از روش های مورد بحث جهت پیشگیری از

جدول ۲: نمره بندی عوارض پرتودرمانی خارجی در سرطان سر و گردن
میزان شکایت بیمار

- ۰=بیمار شکایتی ندارد
- ۱=بیمار شکایت کمی دارد
- ۲=بیمار شکایت متوسطی دارد
- ۳=بیمار شکایت بسیاری دارد
- ۴=بیمار شکایت مهمی دارد

اختلال بلع

- ۰=وجود ندارد
- ۱=ملايم، تغذیه معمولی وجود دارد
- ۲=متوسط، مواد غذایی نرم لازم است
- ۳=شدید، مواد غذایی مایع لازم است
- ۴=تغذیه ممکن نیست

تهوع و استفراغ

- ۰=وجود ندارد
- ۱=تهوع
- ۲=استفراغ هر ازگاهی
- ۳=داروی ضد استفراغ لازم است
- ۴=داروی ضد استفراغ جواب نمی دهد

درماتیت

- ۰=وجود ندارد
- ۱=قرمزی ملايم
- ۲=قرمزی شدید
- ۳=پوسته پوسته خشک
- ۴=تحلیل و اضمحلال پوست به صورت نقطه ای
- ۵=تحلیل و اضمحلال پوست به صورت گسترده
- ۶=مرگ نسج (نکروز)

موکوزیت

- ۰=وجود ندارد
- ۱=بثورات مخاطی به صورت سطحی
- ۲=بثورات مخاطی به صورت عمقی
- ۳=موکوزیت به صورت نقطه ای کمتر از ۵ میلی متر
- ۴=موکوزیت به صورت نقطه ای بین ۵ تا ۱۰ میلی متر
- ۵=موکوزیت به صورت نقطه ای بیشتر از ۱۰ میلی متر
- ۶=موکوزیت گسترده

پرتودرمانی همراه با داروی بی اثر و پرتودرمانی و سوکرافیت تقسیم کردند. موکوزیت و درد دهان ناشی از پرتودرمانی در گروهی که سوکرافیت استفاده کردند به صورت قابل توجهی از نظر آماری کمتر بود. این گروه استفاده از سوکرافیت را در هنگام پرتودرمانی سرگردن توصیه نمودند. Scherlacher و همکاران [۱۶] نیز بهبود قابل توجهی در موکوزیت و اختلال بلع حاصل از پرتو درمانی با مصرف سوکرافیت مشاهده کردند.

بررسی حاضر کاهش قابل توجهی در عوارض زودرس پرتو درمانی با استفاده از سوکرافیت خوراکی نشان نداد.

نتیجه گیری

در پژوهش کنونی استفاده از سوکرافیت نه تنها باعث کاهش عوارض پرتودرمانی در سرطان سر و گردن به صورت قابل توجهی از نظر آماری نشد، بلکه خود این دارو باعث ایجاد عوارض دیگری همچون تهوع و استفراغ گردید.

این عوارض استفاده از سوکرافیت در زمان پرتودرمانی می باشد که چندین پژوهش آینده نگر تصادفی بر روی آن انجام شده و نتایج متفاوتی گزارش شده است. در یک بررسی Lievens و همکارانش [۱] ۱۰۲ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن را به دو گروه تقسیم کردند. یک گروه پرتودرمانی به تنهایی و گروه دیگر پرتودرمانی و سوکرافیت دریافت کردند. در آن مطالعه اختلاف آماری معنی داری در عوارض پرتودرمانی بین دو گروه بدست نیامد ($p=0/24$).

Epstein [۱۲] در یک بررسی دیگر کاهش درد دهان را با استفاده از سوکرافیت گزارش کرد اما موکوزیت کاهش نیافته بود.

Franzen و همکارانش [۱۳] کاهش موکوزیت ناشی از پرتودرمانی را با مصرف همزمان سوکرافیت گزارش کردند اما در بررسی آنان درد دهان کاهش نیافته بود.

Mc Ginnis [۱۴] نیز استفاده از سوکرافیت را توصیه نکرده است. Etiz و همکاران [۱۵] در یک مطالعه بر روی ۴۴ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن، آنان را به صورت تصادفی به دو گروه

Effect of Oral Sucralfate on Side Effects of External Radiation Therapy in Patients with Head and Neck Cancer

Background: Early side effects of irradiation for head and neck cancers are very common and disturbing. These events may cause a transient disruption in the treatment course. The aim of this study was to evaluate the role of sucralfate on radiation side effects. **Patients and Methods:** Between November 1999 and January 2002, eighty patients with head and neck

cancers who were referred to the Radiotherapy Department of Nemazee Hospital were divided into two groups. Group I was treated with external radiotherapy alone and group II received irradiation and oral sucralfate. The total dose of radiation was at least 50 Gy and sucralfate was started at the beginning of irradiation and was continued for 9 weeks at an oral dose of 1 gram, three times a day. The patients were evaluated weekly and the side effects were scored. **Results:** The intensity of radiation side effects (subjective tolerance, dysphagia, dermatitis and mucositis and also treatment time interruption) did not differ significantly between the two groups ($p>0.05$). However, sucralfate significantly induced more nausea and vomiting in Group II as compared to Group I ($p<0.05$). **Conclusion:** According to this study, using sucralfate in order to decrease radiation-induced side effects in head and neck cancers not only is ineffective in reducing radiation mucositis and other side effects but also induces nausea and vomiting.

Keywords: Cancer, Head and neck, Radiotherapy, Sucralfate, Side effects

منابع

- [1] Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, et al.: Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998; 47:147-53.
- [2] Fowler JF, Lindstrom MJ: Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:457-63.
- [3] Harari PM, Fowler JF: Idealized versus realized overall treatment times. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:209-11.
- [4] Kaanders JH, Van Daal WA, Hoogenvaad WJ, et al.: Accelerated fractionation radiotherapy for laryngeal cancer: Acute and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:497-503.
- [5] Bruntoon LL: Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB , eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9 th ed. New York, USA: The Mc Graw-Hill Co, 1996:913.
- [6] Szabo S, Vattay P, Scarbrought E, et al.: Role of vascular factors including angiogenesis in the mechanism of action of sucralfate. *Am J Med* 1991;91:158-60.
- [7] Brooks WS: Sucralfate: Non-ulcer uses. *Am J Gastroenterol* 1995; 80: 206-9.
- [8] McCarthy DM: Sucralfate. *N Engl J Med* 1991; 325:1017-25.
- [9] Szabo S, Hollander D: Pathways of gastrointestinal protection and repair: Mechanism of action of sucralfate. *Am J Med* 1989; 86: 23-31.
- [10] Burch RM, McMillan BA: Sucralfate induces proliferation of dermal fibroblasts and keratinocytes in culture and granulation tissue formation in full thickness skin wounds. *Agents Actions* 1991;34: 229-31.
- [11] Tarnawski A, Hollander D, Krause WJ, et al.: Does Sucralfate affect the normal gastric mucosa? Histologic, ultrastructural and functional assessment in the rat. *Gastroenterology* 1986;90:893-905.

N. Ahmadloo, M.D. *,
Sh. Omidvari, M.D. *,
A. Mosalaei, M.D. **,
M. Mohammadian Panah,
M.D. *,
* Assistant Professor of
Radiotherapy and
Chemotherapy,
**Associate Professor of
Radiotherapy and
Chemotherapy,
Shiraz University of
Medical Sciences,
Shiraz, Iran

Correspondence:
N. Ahmadloo
Department of
Radiotherapy and
Chemotherapy,
Nemazee Hospital,
Shiraz, Iran
Tel: +98-711-6260135
E-mail:
ahmadloo_n@hotmail.
com

- [12]Epstein JB, Wong FLW: The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28: 693-8.
- [13]Franzen L, Henriksson R, Littbrand B, et al.: Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region : A double blind placebo controlled study. *Acta Oncol* 1995;34:219-23.
- [14]McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, et al.: Phase III evaluation of sucralfate for radiation induced esophagitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (suppl. 1044):266.
- [15]Etiz D, Erkal HS, Serin M, et al.: Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncology* 2000; 36:116-20.
- [16]Scherlacher A, Beaufort- Spontin F: Radiotherapy of head and neck neoplasms:Prevention of inflammation of the mucosa by sucralfate treatment. *HNO* 1990; 38:24-8.