

مقایسه تاثیر پماد کالاندولا و بتامتازون در پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون : یک مطالعه آینده‌نگر

چکیده

محمد فتوحی^{۱*}

فرهاد سمیعی^۲

فرناز آموزگار هاشمی^۲

پیمان حداد^۲

علی پاشا میثمی^۳

۱. گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارتش

۲. گروه رادیوتراپی انکولوژی

۳. گروه پزشکی اجتماعی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: درماتیت حاد رادیاسیون یکی از عوارض شایع پرتودرمانی در بسیاری از سرطانها، از جمله سرطان پستان می‌باشد. علیرغم شیوع بالای درماتیت حاد رادیاسیون، مطالعات اندکی برای پیشگیری از این عارضه با درمانهای موضعی انجام گرفته است. علیرغم ارزش کورتیکواستروئیدهای موضعی، بعلت نگرانی از عوارض، معمولاً از آنها در کار بالینی استفاده نمی‌شود. این کارآزمایی برای یافتن درمان جدیدی با تاثیری مشابه کورتیکواستروئیدها و بدون عوارض جانبی آنها انجام شد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بیماران ۷۳-۳۰ ساله با تشخیص سرطان پستان که پرتودرمانی پستان برای آنها در نظر گرفته شده بود، وارد طرح شدند. دوز دریافتی در بیماران با جراحی رادیکال مودیفیه ۵۰ گری در پنج هفته و در بیماران با جراحی کنسرواتیو ۶۰ گری در شش هفته در فراکشنهای ۲۰۰ سانتی‌گری بود. در مجموع ۶۰ بیمار بطور تصادفی به دو گروه بتامتازون (۳۰) و کالاندولا (۳۰) تقسیم شدند. به یک گروه پماد بتامتازون و به گروه دیگر پماد کالاندولا تجویز شد. بیماران دارو را از روز اول شروع درمان تا یکماه پس از خاتمه درمان روزانه دو بار در محل پرتودرمانی استفاده کردند. ویزیت بیماران بطور هفتگی و نیز یکماه پس از خاتمه درمان انجام شد و یافته‌ها در پرسشنامه ثبت گردید.

یافته‌ها: میانگین زمانی بروز درماتیت در دو گروه بتامتازون و کالاندولا به ترتیب ۳/۷ و ۳/۸۷ (هفته) بود. حداکثر شدت درماتیت در طول درمان در گروه بتامتازون گرید صفر ۶/۷٪، یک ۷۳/۳٪، دو ۱۶/۷٪، سه ۰٪ و چهار ۳/۳٪ و در گروه کالاندولا به ترتیب گرید صفر ۱۳/۳٪، یک ۶۷٪، دو ۱۶/۷٪، سه ۰٪ و چهار ۳/۳٪ بود ($P < 0/0762$) که اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. میزان بروز سمپتوم‌هایی مانند خارش، سوزش و درد هم در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: پماد کالاندولا در کاهش شدت درماتیت حاد رادیاسیون دارای تاثیری معادل بتامتازون است و در عین حال عوارض دراز مدت کورتیکواستروئیدها را ندارد.

کلمات کلیدی: کانسر پستان، درماتیت، رادیوتراپی، بتامتازون، کالاندولا.

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان دردشت، میدان نجفگیر،

پلاک ۲۵، طبقه دوم. تلفن: ۷۷۱۹۳۵۷۴

email: moh_fotouhi@yahoo.com

مقدمه

پرتو درمانی عارضه شایع پرتودرمانی در بسیاری از انواع سرطانها از جمله سرطان پستان می‌باشد. به دلیل استفاده از فیلدهای تانژانسیل که موجب تحویل حداکثر دوز به پوست می‌شود، اکثریت بیماران دچار درجاتی از درماتیت حاد می‌شوند که در مواردی واکنشهای حاد

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در خانمها و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در آنها می‌باشد. امروزه اکثر این بیماران با ترکیبی از جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی علاج پیدا می‌کنند. درماتیت حاد

پوست‌های ملتهب و حساس شده، گردش خون را بهبود می‌بخشد و پوست را تقویت می‌کند. این دارو در کشورهای مختلف جهان هم تولید و مصرف می‌شود که به‌عنوان نمونه می‌توان از پماد کالاندولا ساخت لابراتوار LHF و کرم کالاندولا ساخت لابراتوار LEHNING و یا Klorane فرانسه نام برد. این پماد در کشور فرانسه برای درمان درماتیت‌های تحریکی، ضایعات پوستی و سوختگی‌های سطحی مجوز دارد. در ایران نیز این پماد سالهاست تولید شده و در سطح وسیعی برای درمان التهابات و سوختگی‌های پوستی مصرف می‌شود و در ضمن تحت پوشش بیمه هم قرار دارد. در یک مطالعه توسط Lievre و همکاران با ۱۵۶ بیمار، تاثیر پماد کالاندولا با پماد Elase (یک پماد پروتئولیتیک) و ژل وازلین در درمان لوکال سوختگی‌های درجه دو و سه مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که پماد کالاندولا بسیار بهتر از Elase تحمل می‌شود و در مقایسه با وازلین تاثیر بالاتری در ترمیم بافتی دارد.^۹ در یک مطالعه دیگر توسط Duran و همکاران تاثیر درمانی پماد کالاندولا در اپی تلیالیزاسیون اولسره‌های وریدی ساق پا با پانسمان نرمال سالی‌ن مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که پماد کالاندولا به میزان قابل توجهی باعث تشدید اپی تلیالیزاسیون اولسره‌های وریدی می‌شود.^{۱۰} اخیراً در یک مطالعه در کشور فرانسه این پماد با پماد ترولامین (که داروی مرجع و مورد استفاده برای پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون در اکثر مراکز رادیوتراپی فرانسه می‌باشد) برای پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون مقایسه شده و کارایی بالاتری در پیشگیری از ایجاد درماتیت ناشی از پرتو درمانی نسبت به ترولامین نشان داده است.^{۱۱}

روش بررسی

این بررسی به‌صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور انجام گرفت. جامعه مورد نظر بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام (ره) از آذر ۱۳۸۳ تا تیر ۱۳۸۴ بودند که پرتودرمانی پستان برای آنها در نظر گرفته شده بود. در مجموع ۶۰ بیمار به‌صورت تصادفی به دو گروه بتامتازون (۳۰) و کالاندولا (۳۰) تقسیم شدند. بیماران به ترتیب ورود به بخش رادیوتراپی و انکولوژی با استفاده از جدول اعداد تصادفی و روش Randomised permuted blocks و پاکت‌های بسته (envelops With seal) به دو گروه A و B راندومیزه شدند. معیارهای ورود به

شدید مثل تاول و دسکواماسیون مرطوب با فعالیت روزانه بیمار تداخل کرده و علاوه بر ایجاد ناراحتی زیاد برای بیمار، گاهی قطع درمان را الزامی می‌سازند. برای پیشگیری و درمان این عارضه داروهای مختلفی بررسی شده و مراکز مختلف بدلیل عدم وجود استاندارد درمانی از درمانهای مختلفی بر اساس تجربه خود استفاده می‌کنند. از میان درمانهای گوناگون بکار برده شده، بیشترین تمرکز روی استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی بوده است. علیرغم ارزش کورتیکواستروئیدهای موضعی در درمان درماتیت حاد رادیاسیون که در مقالات به چشم می‌خورد^{۶-۱} هنوز عقیده ثابتی در استفاده از آنها وجود ندارد و نگرانی از ایجاد عوارض جانبی دراز مدت آنها هم باعث اکراه از بکار بردن آنها در طی پرتودرمانی توسط بیمار و پزشک می‌شود. هدف این مطالعه بررسی میزان تاثیر پماد گیاهی کالاندولا در مقایسه با بتامتازون به منظور یافتن دارویی با تاثیری معادل یا بیشتر از کورتیکواستروئیدها و در عین حال فاقد عوارض درازمدت جدی و مقبول و آشنا توسط بیماران بوده است. پماد کالاندولا یک داروی گیاهی است که سالهاست در ایران و سایر کشورهای جهان برای درمان التهابات پوستی استفاده می‌شود و علاوه بر نشان دادن کارایی بالا در این زمینه و نداشتن عوارض جدی، دارای اقبال عمومی در میان خانواده‌های ایرانی می‌باشد. این پماد فرآورده‌ای از گل‌های Calendula officinalis (گیاهان خانواده Marigold) می‌باشد. این دارو، دارویی از دسته داروهای ضد التهاب پوستی می‌باشد و دارای ۱/۵٪ عصاره توتال از گل‌های فوق و حاوی کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، ساپونوزیدها، کالندین، منگنز، تانن، موسیلاژ و اسانس در پایه پترولانوم می‌باشد.^۷ فلاونوئیدهای موجود در این پماد از آزاد شدن هیستامین و پروستاگلاندین‌ها جلوگیری می‌نمایند. ساپونین‌ها می‌توانند آزاد شدن هیستامین، برادی کینین و بعضی آنزیم‌های پروتئولیتیک را مهار نمایند. این ترکیبات همچنین با کاهش نفوذپذیری مویرگها، مانع ترشح پلاسماسل‌ها به داخل بافتها می‌گردند و مهاجرت گویچه‌های سفید را به ناحیه ملتهب کاهش می‌دهند.^۸ کاروتنوئیدهای موجود در کالاندولا و بخصوص بتاکاروتن، پیش‌ساز ویتامین A هستند و به اثرات ضد التهاب و التیام‌بخش فلاونوئیدها و ساپونوزیدها کمک می‌کنند.^۸ پماد کالاندولا علاوه بر دارا بودن خاصیت ضد التهاب جلدی، با تسریع در عمل گرانولاسیون و تحریک تشکیل سلولهای جدید، موجب ترمیم و تسکین

آماري معنی داری وجود نداشت ($p=0/640$) (نمودار شماره ۱). میانگین زمانی شروع درماتیت در گروه بتامتازون و کالاندولا به ترتیب ۳/۷ و ۳/۸۷ (هفته) بود که انجام آزمون kolmogorov-smirnov نشان داد بین دو گروه از نظر زمان بروز درماتیت هم اختلاف آماری معنی داری وجود ندارد. لذا نتایج نشان می دهد که زمان بروز درماتیت در دو گروه درمانی مشابه هم می باشد. شدت درماتیت بر حسب هفته های درمان هم در دو گروه با انجام آزمون Repeat measure test تفاوت معنی داری نداشت و حداکثر شدت درماتیت در گروه بتامتازون در ۱۷/۸٪ موارد در هفته سوم، ۲۸/۵٪ موارد در هفته چهارم، ۴۲/۸٪ موارد در هفته پنجم و در ۱۰/۷٪ موارد در هفته ششم و در گروه کالاندولا در ۱۴/۸٪ موارد در هفته سوم و در ۲۵/۹٪ موارد در هفته چهارم و در ۴/۴۴٪ در هفته پنجم و در ۱۴/۸٪ موارد در هفته ششم اتفاق افتاده بود که نشان می دهد زمان بروز درماتیت بر حسب هفته های درمان در دو گروه مشابه می باشد. نتیجه آزمون در حالتی که شدت درماتیت مد نظر قرار گرفت نیز به این شکل بود: در گروه بتامتازون، گرید I: ۷۳/۳٪، گرید II: ۱۶/۷٪، گرید III: ۰٪ و گرید VI: ۳/۳٪ و در گروه کالاندولا: گرید I: ۶۷٪، گرید II: ۱۶/۷٪، گرید III: ۰٪ و گرید VI: ۳/۳٪ که نشان می داد بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد ($p=0/762$) (جدول شماره ۳). در زمان پیگیری هم درماتیت در ۳۰٪ بیماران گروه بتامتازون و ۲۳/۳٪ بیماران گروه کالاندولا مشاهده شد که اختلاف آماری معنی داری را نشان نمی داد ($p=0/604$) (جدول شماره ۴). از نظر بروز سمپتوما (خارش، سوزش و درد) هم بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p=0/796$). بین متغیرهای زمینه ای سن، BMI، وضعیت منوپوز، نوع عمل جراحی و استفاده از بولوس و شدت درماتیت، زمان بروز درماتیت و نیز سمپتوما هم رابطه ای مشاهده نشد و به عبارتی بیماران گروهی همگن بودند. (جدول شماره ۲).

جدول ۱- سیستم گریدینگ استاندارد RTOG

بدون تغییر	۰
اریتم مبهم، Epilation- دسکواماسیون خشک و کاهش تعریق	I
اریتم واضح، دسکواماسیون مرطوب، patchy، ادم متوسط	II
دسکواماسیون مرطوب confluent	III
در نواحی غیر از چین های پوست، ادم گوذه گذار	IV
اولسر، هموراز، نکروز	VI

یافته ها

طرح عبارت بودند از: تشخیص بافتی سرطان پستان، عدم ابتلا تومورال پوست، عدم شیمی درمانی همزمان، عدم پرتودرمانی قبلی، فقدان کتراندیکاسیون مدیکال به پماد بتامتازون و کالاندولا، فقدان راش، اولسر یا اسکار جوش نخورده در محل پرتودرمانی، عدم سابقه بیماری بافت همبند و حداقل دوز ۵۰ گری. تمام بیماران با ماشین کبالت درمان شدند. دوز دریافتی در بیماران با جراحی ماستکتومی رادیکال مودیفیه ۵۰ گری در پنج هفته و در بیماران با جراحی کنسرواتو ۶۰ گری در شش هفته در فراکشنهای ۲۰۰ سانتی گری بود. به یک گروه پماد بتامتازون ۰/۱٪ و به گروه دیگر پماد کالاندولا تجویز شد. داروها در ظروف یکسان ۱۰۰ گرمی به بیماران داده می شد و تنها با علامت آبی و سبز مشخص شده بودند. پس از ابراز تمایل بیماران برای ورود به طرح و کسب رضایت نامه کتبی از ایشان، بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و هر بیمار یکی از پمادها را به طور تصادفی دریافت نمود. به بیماران توصیه شد که پماد را از روز اول درمان تا یکماه پس از خاتمه درمان روزی دو بار در محل پرتودرمانی استفاده نمایند. برای کاهش اثر بولوس پماد توصیه شد حداقل چهار ساعت فاصله بین استفاده از پماد و انجام پرتودرمانی وجود داشته باشد. همچنین به بیماران تاکید شد که در حین درمان از مصرف سایر پمادها نیز پوشیدن لباسهای تنگ اجتناب نمایند. اما شستشوی ملایم با آب و صابون در تعطیلات آخر هفته بلا مانع بود. بیماران یک هفته پس از شروع درمان و سپس در فواصل یک هفته ای و نیز یکماه پس از خاتمه درمان ویزیت شدند و شدت درماتیت و بروز سمپتوما (سوزش، خارش و درد) در هر بیمار بررسی شده و در پرسشنامه های جداگانه ثبت گردید. در هر معاینه شدت درماتیت بصورت ابرژکتیو و با استفاده از درجه بندی استاندارد RTOG (جدول شماره ۱)^{۱۲} و نیز وجود سمپتوما با پرسش از بیمار جمع آوری شده و ثبت گردید. برای آزمون فرضیات از آزمون T و χ^2 استفاده شد. در این مطالعه $P<0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

از نظر میزان ایجاد درماتیت، ۲۸ بیمار دریافت کننده بتامتازون (۹۳/۳٪) و ۲۷ بیمار دریافت کننده کالاندولا (۹۰٪) درماتیت پیدا کردند که با انجام آزمون pearson chi-square، بین دو گروه اختلاف

جدول-۲: اطلاعات پایه بیماران در دو گروه

متغیرها	گروه بنامتازون	گروه کالاندولا
تعداد بیماران	۳۰	۳۰
میانگین سنی (سال)	۹۷/۵۲	۷۰/۴۵
وضعیت منوپوز		
پره منوپوز	۱۲	۱۶
پست منوپوز	۱۸	۱۴
استفاده از بولوس		
بلی	۹	۱۲
خیر	۲۱	۱۶
نوع عمل جراحی		
رادیكال ماستکتومی	۲۳	۲۴
جراحی کنسرواتو	۷	۶

جدول-۴: حداکثر شدت درماتیت در زمان پیگیری به تفکیک دو گروه

شدت درماتیت	گروه بنامتازون	گروه کالاندولا
۰	۲۱	۲۳
	٪۷۰	٪۷۶/۶
۱	۸	۶
	٪۲۶/۶	٪۲۰
۲	۰	۰
	٪۰	٪۰
۳	۰	۰
	٪۰	٪۰
۴	۱	۱
	٪۳/۳	٪۳/۳

P=۰/۶۴۰

جدول-۳: میزان بروز درماتیت در طول درمان به تفکیک دو گروه

شدت درماتیت	گروه بنامتازون	گروه کالاندولا
۰	۲	۴
	٪۶/۷	٪۱۳/۳
۱	۲۲	۲۰
	٪۷۳/۳	٪۶۷
۲	۵	۵
	٪۱۶/۷	٪۱۶/۷
۳	۰	۰
	٪۰	٪۰
۴	۱	۱
	٪۳/۳	٪۳/۳

P=۰/۶۴۰

بحث

رادیوتراپی در اکثریت بیماران ایجاد درماتیت می‌کند که از اریتم خفیف تا شدید تا داسکوآماسیون مرطوب و اولسر و نکروز متغیر است. درماتیت ایجاد مشکلاتی نظیر اختلال در کیفیت زندگی و نیز قطع درمان می‌نماید که این امر باعث مختل شدن درمان تومور خواهد شد.^{۱۳،۱۴} علیرغم شیوع بالای درماتیت حاد رادیاسیون، کارآزمایی‌های اندکی برای پیشگیری از این عارضه با درمانهای موضعی انجام گرفته است و در زمان حال استاندارد درمانی خاصی برای پیشگیری از درماتیت حاد پرتو درمانی وجود ندارد. تمیز نگهداشتن پوست با شستشو آب و صابون در طی رادیوتراپی کانسر پستان به نظر می‌رسد که از واکنشهای پوستی حاد جلوگیری می‌کند.^{۱۵}

موثر بودن کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی در پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون در مطالعات مختلف بررسی شده و به اثبات رسیده است.^{۱-۶} و در مراکز متعددی برای پیشگیری از این عارضه بکار برده می‌شود. به‌عنوان مثال در یک مطالعه راندومیزه فاز III، Farhan و همکاران در ۷۶ بیمار مبتلا به کانسر پستان، پماد بنامتازون را با پلاسبو برای پیشگیری از بروز درماتیت حاد رادیاسیون مقایسه کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که پماد بنامتازون در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش میزان ایجاد درماتیت، شدت درماتیت، میانگین زمانی بروز درماتیت و نیز سمپتومهایی نظیر خارش، سوزش و درد در طی پرتو درمانی کانسر پستان می‌شود.^۴ علیرغم تاثیر کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی در پیشگیری از ایجاد درماتیت حاد رادیاسیون، بخاطر نگرانی از عوارض درازمدت آن نظیر اتروفی پوست، تلائزکتازی و جذب سیستمیک دارو، اکثراً^{۱۶} از استفاده روتین از آن اجتناب می‌شود. بنابراین یافتن داروی جایگزین که دارای تاثیر مشابه یا بهتر از استروئیدهای قوی باشد اما فاقد عوارض جانبی دراز مدت جدی باشد، می‌تواند مورد استقبال قرار گیرد. مطالعاتی برتر بودن کرم‌های غیر استروئیدی (کرم هیالورونیک اسید و کرم سوکرافات) را نسبت به پلاسبو نشان داده‌اند.^{۱۶،۱۷} و تریپالهایبی هم در نشان دادن این برتری ناتوان بوده‌اند.^{۱۸-۲۱} پماد کالاندولا یک پماد ضد التهاب گیاهی است که سالهاست در ایران و سایر کشورهای جهان برای درمان التهابات پوستی بکار برده شده و کارایی خود را نشان داده و در عین حال عارضه جدی خاصی هم ایجاد نکرده است. در

یک مطالعه راندومیزه فاز III در کشور فرانسه، که از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ انجام شد و نتایج آن در سال ۲۰۰۴ منتشر شد، پماد کالاندولا با پماد ترولامین (به‌عنوان یک پماد مرجع که در اکثر مراکز رادیوتراپی فرانسه برای پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون استفاده می‌شود) مقایسه شد. در این مطالعه ۲۵۴ بیمار مبتلا به کانسر پستان به دو گروه کالاندولا (۱۲۶) و ترولامین (۱۲۸) راندومیزه شدند و تاثیر این دو پماد در پیشگیری از ایجاد درماتیت حاد رادیاسیون و نیز ایجاد درد در محل پرتو درمانی با هم مقایسه شد. نتیجه مطالعه نشان داد که بروز درماتیت حاد گرید II و بیشتر به میزان قابل توجهی در گروه کالاندولا نسبت به گروه ترولامین کمتر است (۴۱٪ در مقابل ۶۱٪). بعلاوه بیماران گروه کالاندولا درد کمتری را در طی درمان تجربه کردند و قطع درمان ناشی از درماتیت در آنها کمتر بود. نتیجه این مطالعه نشان داد که کالاندولا در پیشگیری از بروز درماتیت حاد گرید II و بیشتر بسیار موثر است و برای استفاده در طی انجام پرتودرمانی قابل توصیه است.^{۱۱} در این مطالعه پماد کالاندولا با پماد بتامتازون که در اکثر مراکز رادیوتراپی انکولوژی ایران یا به‌عنوان پیشگیری از ایجاد درماتیت در طی رادیوتراپی بکار می‌رود و یا در شروع پیدایش درماتیت برای درمان تجویز می‌شود، از نظر پیشگیری از درماتیت حاد رادیاسیون مقایسه شد. این مطالعه نتایج زیر را نشان داد:

از لحاظ بروز درماتیت بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (۹۳/۳٪ در گروه بتامتازون و ۹۰٪ در گروه کالاندولا) که تقریباً "مطابق با نتایج مطالعات قبلی توسط دکتر Farhan^۱ و Asa Bostrom^۱ می‌باشد. مثلاً" در مطالعه دکتر فرهان و همکاران هم ۹۴/۴٪ بیماران در مجموع دچار درماتیت شده بودند. از نظر شدت درماتیت ایجاد شده هم تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت (متوسط گرید در گروه بتامتازون ۱/۲ و در گروه کالاندولا ۱/۱۳) که از این

نظر نیز نتایج این مطالعه با مطالعات قبلی از جمله مطالعه Frahan^۲ که در آن اکثریت بیماران دچار درماتیت گرید I شده بودند (۸۶/۸٪) و نیز مطالعه Asa Bostrom^۱ که گرید درماتیت در اکثر بیماران کمتر از ۱ بود، همخوانی دارد و نشان می‌دهد که پماد کالاندولا از نظر کاهش شدت درماتیت دارای تاثیر معادلی با کورتیکواستروئیدها می‌باشد. در مطالعه Pommier^{۱۱} هم مصرف کالاندولا باعث کاهش شدت درماتیت به کمتر از گرید II شده بود که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد. از نظر میانگین زمانی شروع درماتیت هم دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند (میانگین ۳/۷ هفته برای گروه بتامتازون و ۳/۸۷ هفته برای گروه کالاندولا) در مطالعه Farhan^۱ هم میانگین زمانی بروز درماتیت ۳/۵۲ هفته بود که تقریباً "با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. از لحاظ زمان بروز حداکثر شدت درماتیت هم در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد (میانگین هفته ۴/۸۷ برای بتامتازون ۴/۴۳ برای کالاندولا) که با مطالعات قبلی از جمله مطالعه Schmuth^۱ و مطالعه Farhan^۱ مطابقت می‌کند. مثلاً" در مطالعه فرهان حداکثر شدت درماتیت در هفته پنجم اتفاق افتاده بود. در زمان پیگیری هم دو گروه میزان درماتیت مشابهی داشتند (۲۹/۹٪ در گروه بتامتازون و ۲۳/۳٪ در گروه کالاندولا). بطور مشابهی در مطالعه فرهان^۱ هم ۲۶/۳٪ بیماران دارای درماتیت بودند. از نظر ایجاد سمپتومها (سوزش، خارش و درد) هم دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید و میزان بروز این سمپتومها مشابه مطالعات قبلی بود. در مجموع این مطالعه نشان داد که پماد کالاندولا در کاهش شدت درماتیت حاد دارای تاثیری معادل پماد بتامتازون بوده و در عین حال فاقد عوارض جانبی دراز مدت خاصی می‌باشد. نتایج این مطالعه از استفاده از پماد کالاندولا از روز اول پرتودرمانی تا یکماه پس از خاتمه درمان برای پروفیلاکسی درماتیت حاد رادیاسیون حمایت می‌کند.

References

1. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 59: 257-65.
2. Bjornberg A, Hellgren L, Olsson S. Treatment of radiation dermatitis with fluocinolone acetonide. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1965; 3: 129-34.
3. Potera ME, Lookingbill DP, Stryker JA. Prophylaxis of radiation dermatitis with a topical cortisone cream. *Radiology* 1982; 143: 775-7.
4. Farhan F, Kazemian A, Alagheband H. A double blind randomized trial to evaluation of topical betamethasone. *Radiother Oncol* 2004; 25: 38-41.
5. Bjornberg A, Hellgren L, Magnusson B, Mattsson I, Rosengren B. Topical treatment of radiation dermatitis with bethamethasone-17-valerate, vaseline and eucerine. A double-blind comparison. *Clin Radiol* 1967; 18: 463-4.
6. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 983-91.
7. Avramova S, Portarska F, Apostolova B. Marigold (*Caléndula officinalis* L). Source of new products for the cosmetic industry. *Med Biol Inf* 1988; 4: 24-6.
8. British herabal pharmacopoeia. 2000; 44-45.
9. Lievre M, Marichy J, Baux S, Foyatier JL, Perrot J, Boissel JP. Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns. *Clin Trials Meta-analysis* 1992; 28: 9-12.
10. Duran V, Matic M, Jovanovic M, Mimica N, Gajinov Z, Poljacki M, et al. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React* 2005; 27: 101-6.
11. 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* 2004; 2: 447-53.
12. Cox J, Stetz J, ajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-6.
13. Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, Downing D. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 203-7.
14. Robertson C, Robertson A, Hendry J, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in for centers. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1998; 40: 319-29
15. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: A randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 58: 333-39.
16. Ligouri V, Guillemin C, Pesce G, et al. Double-blind, randomised clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42: 155-61.
17. Maiche A, Isokangas OP, Gröhn P. Skin protection by sucralfate cream during electron beam therapy. *Acta Oncol* 1994; 33: 201-3.
18. Szumacher E, Wighton A, Franssen E, Chow E, Tsao M, Ackerman I, et al. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 81-6.
19. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. 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* 1996; 36: 345-9.
20. Fenig E, Brenner B, Katz A, Sulkes J, Lapidot M, Schachter J, et al. Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. *Oncol Rep* 2001; 8: 305-9.
21. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 2002; 25: 442-51.

Topical Calendula and Betamethasone Valerate in prevention of acute radiation dermatitis: a randomized prospective trial

Abstract

Fotouhi M.^{1*}
Samee F.²
Amoozegar Hashemi F.²
Hadad p.²
Meysami A P.³

1- Department of Radiation
Oncology, Artesh University of
Medical Sciences

2- Department of Radiation
Oncology
3- Department of Community
Medicine

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Acute radiation dermatitis is a very common side effect of radiation therapy for many cancers, including breast cancer. Despite the high prevalence of acute radiation dermatitis as well as wet desquamation, only a few trials studying the prophylaxis of this complication using topical treatment have been conducted. In spite of these studies, some controversy still exists about regarding treatments for acute radiation dermatitis, as does some concern about their long-term complications. For this reason, we conducted a clinical trial for a new treatment with the same effectiveness as corticosteroids, but fewer complications.

Methods: This trial included 60 patients with pathologic diagnoses of breast cancer for whom radiotherapy had been planned. Patients were 30-73 years old. Patients with radical mastectomy received 5000 cGy over five weeks, and those with conservative surgery received 6000 cGy over six weeks divided in 200 cGy fractions. Patients were divided randomly into two groups: one group received a moderately-potent glucocorticoid steroid, 0.1% betamethasone ointment (30), and the other received the new treatment, 0.1% calendula ointment (30). All patients applied their respective drugs twice daily within the tangential field from the first day of radiation treatment until one month after treatment was completed. Starting one week after radiation therapy commenced, patients were monitored weekly for symptoms of dermatitis and the degree of severity as well as possible adverse drug effects, in addition to such monitoring on the days of their appointments. Four weeks after termination of therapy, patients were again examined, at which time they completed a questionnaire about dermatologic complications.

Results: The mean time to develop dermatitis was 3.7 weeks for the betamethasone group and 3.87 weeks for the calendula group. Maximal dermatitis intensity during treatment in the betamethasone group was: 0, 6.7%; I, 73.3%; II, 16.7%; III, 0%; IV, 3.3%. Dermatitis intensity in the calendula group was: 0, 13.3%; I, 67%; II, 16.7%; III, 0%; IV, 3.3%. No significant differences were observed in the incidence of symptoms such as burning, pruritus and pain between the two groups ($p=0.762$).

Conclusion: Calendula ointment is as effective as betamethasone in reducing acute radiation dermatitis.

Keywords: Breast cancer, radiotherapy, betametasone, calendula.

* Corresponding author: No. 25,
Dardasht St., Tehran
Tel: +98-21-77193574
email: moh_fotouhi@yahoo.com