

## بررسی اثر سولفات بلنومایسین بر روی ضایعات کراتوتیک مخاط دهان

• دکتر اسماعیل یزدی

•• دکتر فرزانه آقاسینی

### چکیده

ضایعات کراتوتیک گسترده غیرقابل برداشت مخاط دهان نسبتاً شایع و متنوع می‌باشند درمان آنها مشکل‌زا و داروهای مختلفی با رژیم‌های خاص مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از سولفات بلنومایسین، در دو مطالعه مقدماتی بر روی تعداد محدودی از بیماران (مجموعاً ۹ بیمار) استفاده و گزارش شده است. در بررسی حاضر، تعداد بیشتری از بیماران با پیگیری طولانی‌تر، ۵۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان و لوکوپلاکیا با پیگیری ۲۱ ماهه، تحت درمان موضعی با این دارو قرار گرفتند.

در تحلیل‌های آماری از روش Kaplan Meier و آنالیز Cox Regression استفاده گردید.

نتایج حاصل از بررسی و نتیجه‌گیری ما، مؤید این مطلب است که دارو در خیلی از موارد خصوصاً لوکوپلاکیا ضایعه را بر می‌دارد و یا حداقل در جهت جلوگیری از مزمن شدن و احتمالاً بروز تغییرات بدخیمی در آن می‌تواند بسیار موثر باشد.

بطوریکه در ۹ مورد لوکوپلاکیا فقط دو مورد عود ناقص داشتیم و تحلیل‌های آماری نشان دادند که چنانچه تا حدود ۱۱ ماه پس از اختتام درمان عود عارض نگردد شانس عود تقریباً منتفی است. در مورد لیکن پلان که شامل ۴۱ بیمار می‌شدند درصد بالایی بدون عود بودند و مواردیکه تا ۱۷ ماه پس از اختتام درمان عود نداشتند دیگر عودی نشان ندادند و در موارد عود حالات روانی جسمانی ناشی از پی‌آمد استرس‌های مختلف در بازگشت آنها بی‌تأثیر نبودند. نهایتاً اینکه مصرف سولفات بلنومایسین موضعی در درمان ضایعات کراتوتیک گسترده مخاط دهان در بررسی حاضر موفقیت‌آمیز و کاربرد کلینیکی آن قابل توصیه می‌باشد.

### مقدمه

ضایعات سفیدچرمی شکل که به آسانی‌کننده نمی‌شوند در دهان شایع می‌باشند و در بعضی از انواع آنها بیمار از سوزش، درد، تورم، ناصافی و غیره شکایت دارد. برخی نیز ظاهراً بدون ناراحتی بوده و در معاینات معمولی تشخیص داده می‌شوند. از شایع‌ترین و مهم‌ترین انواع این گروه ضایعات می‌توان لکوکراتوز، کراتوز Frictional، لوکوپلاکیا و لیکن پلان را نام برد.<sup>[۱]</sup> که از میان آنها، دو ضایعه اخیر بعلت زمینه‌دار بودن تغییرات دیسپلاستیک، (پره کانسر) بخصوص در نوع

مزمن از اهمیت بیشتری برخوردار هستند.<sup>[۱، ۳، ۴]</sup>

لیکن پلان: بیماری پوستی مخاطی نسبتاً مشخص با اتیولوژی نامعین و نماهای هیستولوژی تا حدودی یکسان می‌باشد.<sup>[۱]</sup>

لیکن پلان اولین بار در سال ۱۸۶۹ توسط Erasmos and Wilson گزارش شده است.<sup>[۱، ۴]</sup> نمای کلاسیک لیکن پلان

• جراح دهان و فک و صورت، استاد پاتولوژی فک و دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

•• استادیار گروه بیهاریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

وجود داشت.<sup>[۵]</sup>

عدم استفاده از تنباکو به هر صورت و استفاده از داروهای ضدقارچی، ویتامین A و ترکیبات آن بصورت موضعی و سیستمیک، استفاده از جراحی، لیزر دی اکسیدکربن، کرایوسرجری<sup>[۳]</sup> و فتودینامیک<sup>[۲]</sup> در درمان آن گزارش شده است که تاکنون نتیجه مطلوبی از آنها بدست نیامده است.

### بلنومایسین

آنتی‌بیوتیکی سایتوتوکسیک می‌باشد که اولین بار برای درمان نئوپلاسم‌های بیضه و اسکروتوم مورد استفاده قرار گرفته است و در حال حاضر نیز برای کارسینوم اپیدرموئید سر و گردن و مری بکار می‌رود. دارو دارای فعالیت ضدویروسی و ضدباکتری نیز می‌باشد.

اهمیت ویژه این دارو ظاهراً مکانیسم عمل انتخابی بلنومایسین بر علیه کارسینوم اپیدرموئید همراه با سمیت آن نسبت به ریه و پوست می‌باشد. شواهد نشان می‌دهند که آنزیمها در اکثر بافتها بااستثناء ریه و پوست می‌توانند بلنومایسین را بسرعت غیرفعال سازند که به نظر می‌رسد از طریق دامینه کردن یا واکنش پپتیداز صورت می‌پذیرد. بلنومایسین توانایی قطع زنجیر و قسمتهای مولکولهای DNA را داشته و به علت دارا بودن عوامل آنتی‌بیوتیک موجب سمیت مغز استخوان می‌شود. جدی‌ترین واکنش زیان‌آور نسبت به بلنومایسین فیبروز ریه است. دارو تحریک موضعی نداشته و می‌تواند با هر روشی داده شود.<sup>[۴]</sup>

در سال ۱۹۸۴ Hammersberg و همکاران و Wong و همکاران در سال ۱۹۸۹ در طی دو Pilot Study مجموعاً ۹ بیمار مبتلا به لکوپلاکیا را با استفاده از بلنومایسین موضعی مورد درمان قرار داده و نتیجه مثبتی بدست آوردند.<sup>[۶]</sup> در این مطالعه ما برآن شدیم که این دارو را در طیف گسترده‌تری از ضایعات، با تعداد بیشتری از بیماران و با پیگیری طولانی‌تر مورد بررسی قرار دهیم.

بصورت پاپولهای سفیدروی مخاط گونه و لینگوال توسط Thiobiesre<sup>[۱۱]</sup> و Wiloon<sup>[۱۲]</sup> توصیف شده است.

حدود پنجاه درصد بیماران که لیکن‌پلان دهانی دارند مبتلا به ضایعات پوستی نیز می‌باشند. لیکن‌پلان به صورت شش فرم کلینیکی مختلف ظاهر می‌شود و اغلب در یک بیمار بیش از یک نوع ضایعه وجود دارد.<sup>[۳]</sup> تغییرات بدخیمی در انواع مزمن بخصوص اروزویوگزارش شده است و در حال حاضر به عنوان ضایعه پره‌کانسر مطرح می‌باشد.<sup>[۱۳]</sup>

تاکنون درمانهای مختلفی از جمله استفاده از کورتیکواستروئیدها بصورت موضعی، تزریق داخل ضایعه‌ای و سیستمیک انجام گرفته است.<sup>[۳]</sup>

در سال ۱۹۹۲ Pacors, ML<sup>[۱]</sup> و همکاران و در سال ۱۹۹۳ Zerarellidse<sup>[۱۵]</sup> اثر سیکلوسپورین، Sus, A.<sup>[۱۱]</sup> و همکاران اثر لوامیزول و Simon و همکاران<sup>[۱۱]</sup> اثر Puva و Tradati<sup>[۱۲]</sup> و همکاران اثر Hcidebrand Fenretinicle و همکاران<sup>[۷]</sup> اثر Interferon Alfa-2b را بر روی لیکن‌پلان مورد بررسی قرار دارند.

### لکوپلاکیا

در سال ۱۹۷۸ WHO تعریفی بدین مضمون برای لکوپلاکیا ارائه داد، پلاک سفید غیرقابل برداشت مخاط دهان که از نظر کلینیکی یا هیستوپاتولوژی آن را به بیماری دیگری نمی‌توان نسبت داد.

لکوپلاکیا بطور شایعی در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال با کمی تمایل نسبت به مردان دیده می‌شود. از نظر کلینیکی به سه فرم هموزن، وروکوو Speckleol تقسیم‌بندی می‌شود. از ضایعات مهم پره‌کانسر محسوب می‌شود.<sup>[۱۵]</sup>

تغییرات دیسپلاسنیک در نوع هموزن در حداقل است، (Pindborg و همکاران) Waldron و Shafer ۳۲۵۶ نمونه را با تشخیص کلینیکی لکوپلاکیا مورد بررسی قرار دادند. دیسپلازی ملایم تا متوسط در ۱۲/۲ درصد نمونه‌ها و دیسپلازی شدید تا کارسینوم این سایتو در ۴/۵ درصد موارد

## روش و بیماران

۶۵ بیمار مبتلا به ضایعات کراتوتیک به ویژه انواع ضایعات لیکن پلان و لکوپلاکیا انتخاب و پس از معاینات کلینیکی و ثبت مشخصات، بیوپسی گردیدند. پس از انجام نمونه برداری (بیوپسی)، آزمایش میکروسکوپی و تشخیص هیستولوژیکی ضایعه، قبل از شروع و بعد از اتمام دوره درمان با محلول سولفات بلتومایسین، عکسبرداری کلینیکی رنگی به عمل آمد. متأسفانه ۱۵ بیمار پس از انجام بیوپسی و ثبت مشخصات جهت شروع وادامه درمان همکاری لازم را به عمل نیاوردند. و از گروه مطالعه کنار گذاشته شدند در نتیجه کار تحقیق بر روی ۵۰ بیمار به اجرا در آمد. طول درمان بای هر یک از بیماران شامل ۱۵ روز و روزی یک بار می شد. بدین ترتیب که محل ثابت از قبل تعیین و بیوپسی شده برای مدت ۱۵ روز متوالی هر روز یک بار با محلول سولفات بلتومایسین ۱٪ به طول ۵ دقیقه آغشته و پس از ۵ دقیقه مکث با آب شست و شو داده شدند. سپس بیماران از یک ماه پس از اتمام این دوره درمان ۱۵ روزه متوالی، تا ۲۱ ماه، تحت معاینات کلینیکی و پیگیری قرار می گرفتند.

در ارتباط با تحلیل های آماری از روش Kaplan Meier و آنالیز COX Regerssion استفاده گردید.

ضمناً در روش K.M. کلیه بیماران حتی آنهایی که فقط یک بار پس از اتمام دوره درمان (۱۵ روزه) مراجعه کرده بودند به محاسبه آورده شدند.

## نتایج

از ۵۰ مورد تحت بررسی ۴۱ مورد لیکن پلان و ۹ مورد لوکوپلاکیا با طیف سنی ۱۶ تا ۸۴ بودند، ۴۱ مورد لیکن پلان شامل ۱۷ مورد مذکر و ۲۴ مورد مونث با طیف سنی ۲۰ تا ۸۴ و از نظر انواع کلینیکی شامل ۲ مورد پولوز، ۱ مورد ژنژیویت دسکوماتیو ۱ مورد اروزیو، ۱ مورد با دیسپلازی متوسط می شدند. ۳۶ مورد بقیه به شکل رتیکولروپلاک سفید بودند. از نظر توزیع آناتومیکی ۳۳ مورد در مخاط گونه (راست ۱۷ مورد

و چپ ۱۶ مورد) ۲ مورد کف دهان، ۲ مورد کت آلونل، ۲ مورد لته و ۲ مورد روی زبان قرار داشتند. ۲ مورد از ۴۱ مورد لیکن پلان نسبت به دارو مقاومت نشان دادند بطوریکه یا برطرف نشدند و یا به سختی برطرف ولی خیلی زود مجدداً تشکیل شدند.

۳۹ مورد باقیمانده از یک تا ۲۱ ماه پس از اتمام دوره درمان تحت پیگیری ماهیانه قرار گرفتند که نتایج به قرار زیر مشاهده گردید:

۳ مورد مراجعه ای نکردند (پس از اتمام دوره ۱۵ روزه درمان) ۷ مورد در ماه اول عود داشتند.

۳ مورد در ماه اول تا ۱/۲ فروکش کردند ولی در ماه دوم عود کامل نشان دادند.

۲ مورد در ماه اول تا ۱/۲ فروکش کردند که تا ماه چهارم پیگیری همچنان باقیمانده و بعد از آن بیماران مراجعه نکردند.

۲ مورد در ماه دوم عود کامل داشتند.

۱ مورد در ماه چهارم عود کامل داشت.

۲ مورد در ماه هفتم عود کامل داشتند.

۶ مورد آخرین گروه تا پیگیری یکماهه عودی نداشتند.

۱۳ مورد در پیگیری ۳ تا ۱۸ ماهه عودی نداشتند و به تفکیک به قرار زیر بودند.

۱ مورد	۳ ماهه	۱ مورد	۱۴ ماهه
۱ مورد	۵ ماهه	۲ مورد	۱۵ ماهه
۱ مورد	۷ ماهه	۱ مورد	۱۶ ماهه
۲ مورد	۸ ماهه	۱ مورد	۱۷ ماهه
۲ مورد	۱۲ ماهه	۱ مورد	۱۸ ماهه

و اما ۹ مورد لوکوپلاکیا شامل ۷ مورد مذکر و ۲ مورد مونث با طیف سنی ۱۶ تا ۸۰ سال، واز نظر توزیع آناتومیکی ۶ مورد روی کت آلونل، ۲ مورد روی مخاط گونه و یک مورد روی لته چسبیده قرار داشت.

از نظر عادات دو مورد سیگار می کشیدند.

از نظر میکروسکوپی دو مورد همراه با دیسپلازی متوسط گزارش شدند.

مطلوب نرسیده‌اند و حتی در بعضی حالات شکست در درمان، موجب افزایش اضطراب و تشویش بیمار از صعب‌العلاج بودن بیماری و نهایتاً به صورت سیکل معیوب منتهی به تشدید بیماری از نظر وسعت و علائم گردیده است. گزارشات محدود و معدودی در ارتباط با استفاده از سولفات بلثومایسین در درمان ضایعات مذکور در لیتراتور دندانپزشکی وجود دارد.

در بررسی حاضر، استفاده از سولفات بلثومایسین در وسعت و تعداد بیماران بیشتری به عمل آمده است و طبق نتایج بدست آمده، دارو در خیلی از موارد ضایعه را برمی‌دارد و یا در جهت جلوگیری از مزمن شدن و احتمالاً بروز تغییرات بدخیمی در آن می‌تواند بسیار موثر باشد. عدم عود لوكوپلاکيا تا ۲۱ ماه، از نتایج این بررسی، می‌تواند طلیعه روشن و با ارزشی در جهت درمان، این ضایعه پره کانسر شناخته شده باشد.

همینطور در مورد لیکن‌پلان، روش درمان مورد مطالعه، در درصد بالایی از بیماران مبتلا موثر و نتیجه مثبت می‌باشد. به احتمال زیاد در موارد عود، درگیری و یا استمرار عوامل روانی می‌توانند موثر باشند. فی‌المثل از دست دادن یکی از نزدیکان در تصادف اتومبیل، حاملگی ناخواسته، از دست دادن شغل و بروز دشواری در تامین هزینه‌های زندگی و ... از نمونه‌هایی هستند که ما با آن روبرو شدیم.

در ارتباط با تحلیل‌های آماری، همانطور که در ستون Survival جدول (۱) مشاهده می‌گردد، چنانچه تا حدود ۱۱ ماه عود عارض نگردد شانس عود بیماری تقریباً منتفی می‌باشد و همچنین ستونهای دیگر جدول مذکور، SE و فاصله اطمینان ۹۵٪ را برای تابع بقاء نشان می‌دهند. به عنوان مثال درصد بقاء برای ماه چهارم ۵۷٪ با خطای معیار ۰/۰۸ و فاصله اطمینان ۴۰/۰ تا ۷۱/۰ است. ضمناً تابع بقاء و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن در نمودار (۱) نیز برای هر یک از ضایعات به طور جداگانه و مشترک آورده شده است که موبد نکات فوق‌الذکر می‌باشد.

در پیگیری یک تا ۲۱ ماهه، دومورد تا ۱۵۴ و ۲۱ ماه عود نداشتند یک مورد در پایان پیگیری ماه ۱۱، ۱/۴ ضایعه بازگشت، یک مورد در ماه ۹ عود نشان داد. دومورد تا ماه دوم پیگیری عود نداشتند. یک مورد فقط تا یکماه بعد از اتمام درمان مراجعه کرد که عودی نداشت. دو مورد هم بعد از اتمام درمان مراجعه نکردند.

## نتایج آماری

در تحلیل‌های آماری با روش COX، هیچ یک از متغیرهای مورد نظر (جنس، نوع ضایعه، محل، مدت، سابقه‌دارو، دخانیات و ...) برای ماندن در معادله معنی‌دار نبودند. لذا در ادامه به روش Step Wise (گام به گام) به ترتیب متغیرهایی که کمترین همبستگی را نشان دادند از معادله حذف و در نهایت متغیر «دارو» به تنهایی رابطه معنی‌دار با طول مدت عود را نشان داد که ضریب آن در مصرف دارو و مثبت و سطح معنی‌دار آن  $P = ۳۹\%$  گردید.

با روش Kaplan Meier، جدول (۱) اطلاعات خام و تابع بقاء را تا زمان عود برحسب ماه، برای مجموع بیماران مورد مطالعه، نشان می‌دهد.

نمودار (۱) تابع بقاء و فاصله اطمینان اثر دارو و تا زمان عود را نمایان ساخته است. همانطور که ملاحظه می‌شود در این نمودار، برآورد تابع بقاء با حدود اطمینان ۹۵٪ برای زمانهای مختلف عود به روش Kaplan Meier در مورد لوكوپلاکيا، لیکن‌پلان بطور جداگانه و هر دو بطور مشترک نمایان شده است.

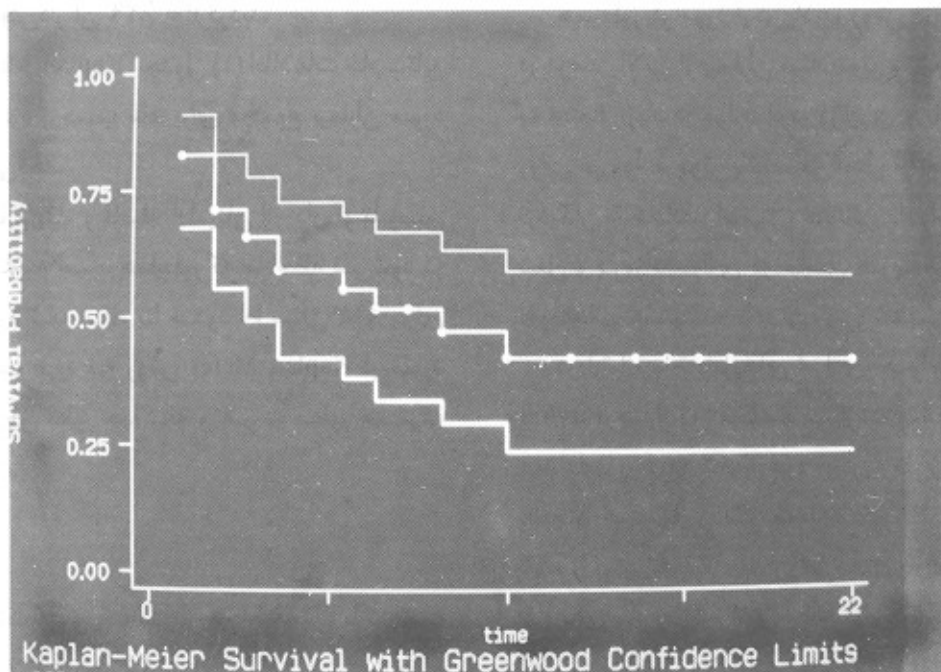
## بحث

درمان ضایعات کراتوتیک منتشر مخاط دهان، با توجه به اینکه بالقوه مزمن، پیشرونده، گسترده و گاهی پیش سرطانی می‌باشند، غالباً مشکل و مسئله‌زا هستند. کوششهای زیادی برای درمان کامل غیرجراحی این ضایعات در سطح جهانی صورت گرفته است معذالک تا امروز هیچکدام به نتایج

جدول ۱- برآورد تابع بقا با حدود اطمینان ۹۵٪ را برای زمانهای مختلف عود به روش کاپلان-مایر را نشان می دهد.

. kaplan time died, by (type)  
 . itable time died

Interval	Req. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	2	45	0	0.8222	0.0570	0.6750	0.9860
2	3	37	5	0.6995	0.0701	0.5304	0.8136
3	4	25	2	0.6400	0.0757	0.4722	0.7660
4	5	20	2	0.5726	0.0814	0.3990	0.7130
6	7	16	1	0.5357	0.0841	0.3599	0.6029
7	8	14	1	0.4974	0.0863	0.3209	0.6511
8	9	13	0	0.4974	0.0863	0.3209	0.6511
9	10	12	1	0.4522	0.0896	0.2741	0.6147
11	12	9	1	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
13	14	8	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
15	16	6	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
16	17	5	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
17	18	3	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
18	19	2	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
22	23	1	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739



نمودار ۱ - منحنی فوقانی نشان دهنده: حد بالای فاصله اطمینان ۹۵٪

منحنی میانی نشان دهنده: برآورد تابع بقا

منحنی تحتانی نشان دهنده: حد پایین فاصله اطمینان ۹۵٪ می باشد.

## Summary

### The effect of bleomycin sulfate on non oral removable keratotic lesions.

Keratotic lesions are relatively common lesions of oral mucosa and their treatment remains a difficult management problem. Two pilot studies have been conducted and repeated in the literature on treatment of leukoplakia by topical application of bleomycin.

The purpose of this study was determine the effect of bleomycin sulfate solution on various keratotic lesions including leukoplakia and lichen planus in larger number of patients and longer period of time of follow up.

50 patients were enrolled in this study, each for 2 weeks of daily topical application of 0.5% solution of bleomycin after biopsy specimens taken before treatment. Patients were followed for evaluation approximately 21 months - kaplan meier and cox regressions were used for statistical analysis.

The results indicated decrease thickness and in many of cases erosion in total area. Majority of patients had no recurrence more over after 17 months. All patients tolerated the treatment well. Topical application of bleomycin solution plays a significant role in total reduction or at least Prevention of dysplastic changes of keratotic lesions of oral mucosa and warrants further investigation.

در نهایت و با توجه به نتایج تحلیل‌های آماری فوق و اینکه در ۹ بیمار مبتلا به لوکوپلاکیا فقط دو مورد عود داشته‌ایم که در یکی<sup>۱</sup> ضایعه بازگشت نشان داد و دیگری در ماه ۱۱ عود داشت و نیز در بیماران مبتلا به لیکن پلان مواردیکه تا ۱۷ ماه پس از درمان عود نداشتند دیگر عودی نشان ندادند و یا مواردیکه قبل از ۱۷ ماه عود داشتند به نظر می‌رسد که غالباً عوامل روانی جسمانی ناشی از پی آمد استرس‌های مختلف در بازگشت آنها بی تاثیر نبودند. ما معتقدیم درمان با سولفات بلئومایسین به روش مطالعه شده موفقیت‌آمیز بوده و کاربرد کلینیکی آن قابل توصیه می‌باشد.

## قدردانی و تشکر

بدینوسیله از همکاریهای بسیار ارزنده و صمیمانه استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمد و سرکار خانم بنفشه گلستان در ارتباط با تحلیل‌های آماری تشکر نموده و سپاسگزاریم.

## REFERENCES

1. Bricket, S.L. (1994): *Semin - Dermatol - Oral Lichen Planus*, a Review Jan, 13(2): 87-90.
2. Biel, M.A. (1994): Laryngoscope. Photodynamic Therapy and the Treatment of Neoplastic Diseases of the Larynx Apr; 104(4): 399-403.
3. Lynch, M.A. (1994): *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment*. 9th ed chap. 3 Lippincoll:
4. Scully, C. and Kom, M. Lichen Planus. (1985): Review and Update on Pathogenesis. Setember 4. *Journal of Oral Patholgy*. 14: 431-458.
5. Wong, F. [et. al] (1989): Treatment of Oral Leukoplakia with Opical *Bleomycin*. *Cancer* 64: 361.
6. Hammersley, Ferguson and Rennie J.S. (1985): Topical Bleomycin in the Treatment of Oral Leukoplakia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 23: 251-258.
7. Hilerbrand, A. [et. al]. (1995): Success Treatment of Generalized Lichen Planus with Recombinant Interferon Alfa-2b. *Am. Acad - Dermatol*. 33 (5pt 2): 880-3.
8. Ikeda, N. [et. al], (1995): Annual Screening for Oral Cancer and Precancer by Invitation to 60 year old Residents of a City in Japan - *Community - Dent - Health* sep; 12(30): 133-7.
9. Pacor, M.L. [et. al] (1994): Minerva - the Efficacy of Cyclosporin for Topical use in Oral Lichen *Planus - Stomatol* Apr; 43(4): 129-32.
10. Simon, M. J. [et. al] (1994): the Expression Pattern of Adhesion Molecules in Puva Treated *Lichen Plannus*. Mar; 43(3): 161-5.
11. Sun, A. [et. al] (1994): Immunomodulation by Levamisol in Patients with Oral Lichen Planus - *Oral Pathol - Med*. Apr; 23(4): 127-7.
12. Thibierge, G. (1885): Des Lesions de La Muquese Buccale Dans Le Lichen Plan. *Ann. de. Dermatol*. 2: 65.
13. Tradati, N. [et. al] (1994): Suuccessful Topical Treatment of Oral Lichen Planus and Leukoplakias - *Cancer - Lett* Jan; 30; 76(2-3): 109-11.
14. Wilson, E. (1969): ON Lichen Planus. *Cuton. Med. Dis. Skin*. 3. 117.
15. Zerarelli, D.J. (1993): *The Treatment of Oral Lichen - Planus* Ann - Dent Winter; 52(2): 3-8.