

Quercetin Enema in The prevention of Radiation-Induced Acute Proctitis in Prostate Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial

Dariush Moslemi¹, Yavar Rajabzadeh², Emadoddin Moudi³, Masoumeh Karimi⁴

Sohrab Kazemi⁵, Ali Akbar Moghadamnia⁶, Danial Fazilat-panah⁷

Sakineh Soleimani Varaki⁸, Alireza Taji⁹, Seyed Hassan Abedi¹⁰

Davoud Jahansouz^{11*}

1. Full professor, Department of Radiation Oncology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Full professor, Department of Urology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Assistant professor, Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
5. Associate professor, Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
6. Full professor, Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
7. Assistant professor, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
8. Assistant professor, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
9. Assistant professor, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
10. Assistant professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
11. Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Received: 2025/01/20

Accepted: 2025/05/06

Abstract

Introduction: Prostate cancer is one of the most prevalent cancers in men. The use of radiotherapy, either as definitive or adjuvant treatment, significantly improves disease-free and overall survival rates. However, the inevitable effects of ionizing radiation on healthy tissues, such as the rectum, can compromise the efficacy of radiotherapy by delaying treatment and diminishing quality of life. Given the established anti-inflammatory properties of quercetin, we hypothesized that quercetin enemas would reduce the incidence of proctitis in patients undergoing pelvic radiotherapy. This study aimed to evaluate the effectiveness of quercetin in preventing acute proctitis caused by radiation therapy in prostate cancer patients.

Materials and Methods: In this double-blind randomized controlled trial, 50 patients with prostate cancer scheduled for radiotherapy were randomly assigned to two parallel groups: the quercetin group (receiving a 5 cc quercetin 2% solution enema twice daily from the start of radiation therapy until 7 weeks post-treatment) and the placebo group. Patients were monitored for the frequency of proctitis, diarrhea, rectal bleeding, rectal pain, stool urgency, and quality of life.

Results: During the course of radiotherapy, the frequency of proctitis, diarrhea, rectal bleeding, and rectal pain increased significantly in both groups. However, no significant differences were observed regarding the incidence of proctitis and its associated symptoms between the two groups during treatment. Additionally, quality of life was comparable across both groups.

Conclusion: Quercetin enema did not demonstrate a reduction in radiation-induced acute proctitis in prostate cancer patients.

***Corresponding Author:** Davoud Jahansouz

Address: Shahid Beheshti Hospital, Nowshahr, Mazandaran, I.R.Iran

Tel: +98 935 313 3598

E-mail: Djahansouz@gmail.com

Keywords: Prostatic Neoplasms, Radiotherapy, Quercetin, Proctitis

How to cite this article: Moslemi D, Rajabzadeh Y, Moudi E, Karimi M, Kazemi S, Moghadamnia A, Fazilat-panah D, Soleimani Varaki S, Taji A, Abedi H, Jahansouz D., Quercetin Enema In The prevention of Radiation-Induced Acute Proctitis In Prostate Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2025; 32(4):396-409. DOI: 10.30468/jsums.2025.7923.3153.

Introduction

Prostate cancer is one of the most common cancers in men globally, accounting for 27% of new cancer cases and ranking second in cancer-related deaths after lung cancer. Radiotherapy plays a crucial role in definitive, adjuvant, and salvage treatment settings and is increasingly utilized. Acute proctitis, which results from epithelial injury, typically manifests as pain, bleeding, and mucus discharge during or shortly after the course of radiotherapy (up to 3 months) and is usually self-limiting. Studies indicate that the occurrence of acute proctitis is the most significant predictor of chronic complications, with individuals experiencing acute proctitis having nearly double the risk of developing chronic issues compared to those without.

Currently, there is no established local or systemic prophylactic treatment for radiation-induced proctitis, and the therapeutic goal often focuses on symptomatic control. Quercetin, a bioflavonoid found in over twenty plant species, is recognized for its anti-inflammatory effects. Given its potential to modulate inflammation, this study was designed to evaluate the effectiveness of quercetin enemas in preventing acute proctitis induced by radiation therapy in prostate cancer patients.

Methodology

In this single-center, double-blind, phase III randomized controlled trial, patients with prostate cancer who were candidates for radiotherapy were randomly assigned to either the quercetin or placebo group in a 1:1 ratio at a tertiary referral hospital. All interventions adhered to the Declaration of Helsinki and were approved by the university ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants.

Inclusion criteria included a pathological diagnosis of prostate cancer, classification in D'Amico's high-risk and unfavorable intermediate-risk groups, a whole-pelvic radiotherapy field, and a minimum prescribed dose of 40 Gy. All patients underwent initial testing for prostate-specific antigen (PSA) levels and digital rectal examination (DRE), along with bone scans and pelvic MRI for staging purposes. Exclusion criteria encompassed a history of pelvic radiotherapy, recent use of anti-inflammatory medications (within the past three months), recent acute infections (within the past three weeks), chronic

pelvic pain, and a history of inflammatory bowel disease.

All patients were treated in the supine position with an empty rectum and a full bladder. No rectal balloon or spacer was utilized. Imaging was performed using a 16-slice Siemens Sensation CT scanner with a slice thickness of 7 mm and a contrast agent. CT images were registered using TiGRT (Linatch LLC) treatment planning software. The primary clinical target volume (CTV) included the entire prostate, seminal vesicles, and high-contrast areas in the T2 MRI sequence, while the planning target volume (PTV) was expanded by 10 mm in all directions and 5 mm posteriorly. The nodal PTV was created by adding 7 mm to the nodal CTV based on RTOG guidelines.

Radiotherapy sessions were conducted using 3D conformal techniques with a 6 MV Siemens Primus accelerator, delivering a dose of 2 Gy per session. The prescribed doses for definitive and adjuvant treatments were 72 Gy and 68 Gy, respectively, administered via a shrinking field technique in two phases. After delivering 50 Gy to the entire pelvis, the fields were limited to the primary PTV, excluding non-involved lymph nodes. Organs at risk included the rectum, bladder, small bowel, and femoral heads. The rectum was contoured from the sigmoid junction to the anus, with mean and maximum (D2cc) rectal wall doses limited to 37.7 Gy and 68.2 Gy, respectively, following RTOG guidelines.

Patients in the quercetin group received a 5 cc quercetin 2% solution enema (comprising chitosan, quercetin 2%, carboxymethyl cellulose, and sodium alginate) twice daily from the first day of radiotherapy. The control group received a 5 cc placebo (containing food coloring instead of quercetin).

Patients were followed weekly for the frequency of proctitis (assessed using the 6-grade RTOG/EORTC criteria as the primary outcome) and secondary outcomes, including diarrhea, rectal bleeding, rectal pain, stool urgency, and quality of life. All patients underwent flexible proctoscopy performed by a gastroenterologist before and one week after completing treatment. All drug bottles were identical in appearance, with opaque, uniformly shaped contents that were consistent in color, shape, consistency, and odor. Using simple randomization, the primary researcher allocated one coded bottle to each participant before the commencement of therapy. Except for the pharmaceutical expert, none

of the researchers were aware of the code identities. Data were analyzed using SPSS V.22 software with a per-protocol approach, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant. Missing data were excluded from the analysis.

Results

Between May 2021 and August 2022, a total of 50 prostate cancer patients were recruited, with 40 included in the final analysis. The mean pelvic dose in the quercetin and placebo groups was 68.3 Gy and 67.9 Gy, respectively. Five patients discontinued the assigned treatment due to a burning sensation during drug administration (three in the quercetin group and two in the placebo group). Additionally, two patients were unable to receive the minimum 40 Gy dose for reasons unrelated to treatment adverse events; one was involved in a car accident (placebo group), and another changed treatment centers midway through therapy (quercetin group).

Using the Mann-Whitney test, no differences in proctitis grade were observed between the two groups during the treatment course. However, significant changes were noted within each group, with proctitis severity increasing from the first to the fifth week before subsequently decreasing. Most cases of proctitis were mild, with only one patient experiencing the highest grade of 2.

Overall, no significant differences were found in diarrhea, rectal bleeding, rectal pain, fecal urgency, or quality of life between the two groups during treatment. No grade 4 adverse events were documented in the entire study population. All three patients with grade 3 diarrhea were in the placebo group, and no grade 3 rectal bleeding was reported. Two patients in the quercetin group and one in the placebo group experienced grade 3 rectal pain. The highest severity of fecal urgency recorded was grade 1 in both groups. No hypersensitivity reactions were encountered.

Discussion

The results of this study indicate that quercetin enema does not differ from placebo in preventing radiation-induced proctitis in prostate cancer patients. All complications related to the lower gastrointestinal tract in this study were mild to moderate, with no patients experiencing severe or life-threatening complications.

Although no previous studies directly comparable to this one have been reported, the most similar research is a randomized placebo-controlled trial conducted by Kooshyar et al. in 2017. In that double-blind parallel-group study, 23 cancer patients undergoing chemotherapy were randomized to receive either oral quercetin or a placebo, with the primary outcome being the prevention of oral mucositis. Although not statistically significant, mucositis appeared less severe in the quercetin group compared to the control group, with two grade 3 (20%) and one grade 2 (10%) mucositis cases in ten quercetin recipients versus six grade 2 (60%) cases in ten placebo recipients. The authors speculated that the more severe symptoms in the quercetin group might have been due to lower dental hygiene and a small sample size. In our study, however, no group exhibited more severe proctitis. In the quercetin group, five patients experienced grade 1 (26%) proctitis, and no grade 2 proctitis was observed, compared to eight grade 1 (38%) and one grade 2 (4%) cases in the placebo group.

The rate of acute proctitis in our study aligns with previous studies reporting an incidence of up to 70%. For instance, a large Dutch randomized trial involving prostate cancer patients treated with 3D conformal radiation therapy reported an acute proctitis rate of 41% for grade 1 and 29% for grade 2. In contrast, our study found that 33% of patients experienced grade 1 and only 3% grade 2 proctitis. This disparity may arise from differences in the definitions of acute proctitis used in our study and the Dutch trial. Our study included any patient receiving over 40 Gy of radiation, whereas the Dutch trial included patients treated with either 68 Gy or 78 Gy, leading to a higher incidence of grade 1 and 2 adverse events. Additionally, the proctitis assessment tool differed; the Dutch trial used an RTOG grading system that included patients with bleeding in the grade 2 proctitis group, while in our study, bleeding was classified as a grade 3 adverse event, which was not reported at all.

Conclusion

The use of quercetin enemas does not differ from placebo in preventing radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer.

Acknowledgment

We gratefully acknowledge the Research and Technology Vice-Chancellor of Babol University of

Medical Sciences for providing the necessary support and funding for this project.

Conflict of Interest: The authors disclose that they have no conflicts of interest.

تنقیه کوئرتستین در پیشگیری از پروکتیت حاد ناشی از تشعشع در بیماران مبتلابه سرطان پروستات: یک کار آزمایشی تصادفی کنترل شده

داریوش مسلمی^۱، یاور رجبزاده^۲، عمادالدین موعودی^۳، معصومه کریمی^۴، سهراب کاظمی^۵، علی اکبر مقدم نیا^۶، دانیال فضیلت پناه^۷، سکینه سلیمانی ورکی^۸، علیرضا تاجی^۹، سید حسن عابدی^{۱۰}، داود جهانسوز^{۱۱}

۱. استاد، گروه رادیوانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. متخصص رادیوانکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. استاد، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۵. دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۶. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۷. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۸. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۹. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۱۰. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۱۱. متخصص رادیوانکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌های مردان است. استفاده از رادیوتراپی در درمان قطعی و یا ادجوانت در این بدخیمی نقش بسزایی در بهبود بقای بدون بیماری و بقای کلی بیماران دارد. با توجه به اثرات ضداالتهابی کوئرتستین، به نظر می‌رسد که انمای آن بتواند احتمال ایجاد پروتکتیت در بیماران تحت رادیوتراپی لگنی را کاهش دهد. این مطالعه باهدف ارزیابی اثربخشی پماد کوئرتستین در پیشگیری از پروکتیت حاد ناشی از پرتودرمانی در بیماران مبتلابه سرطان پروستات انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کار آزمایشی بالینی دو سوکور با گروه موازی، ۵۰ بیمار مبتلابه سرطان پروستات کاندید رادیوتراپی به‌صورت تصادفی در دو گروه کوئرتستین (پماد کوئرتستین دو درصد، هم‌زمان با شروع رادیوتراپی هر روز، روزی دو بار ۵ سی‌سی کوئرتستین به‌صورت تنقیه) و کنترل وارد شدند. بیماران از نظر فراوانی پروکتیت، اسهال، خونریزی مقعد، درد مقعد و اورژانسی مدفوعی در کنار کیفیت زندگی پیگیری شدند. داده‌های دو گروه در سطح معناداری $P < 0.05$ مقایسه شد.

یافته‌ها: در مقایسه بین دو گروه در هفته‌های مختلف، اختلاف معناداری از نظر فراوانی پروکتیت و علائم همراه گزارش نشد. همچنین کیفیت زندگی بیماران بین دو گروه نیز اختلاف معناداری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از کوئرتستین با کاهش عوارض گوارشی ناشی از رادیوتراپی همراهی ندارد.

* نویسنده مسئول: داود جهانسوز

نشانی: متخصص رادیوانکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، ایران
تلفن: +۹۸۹۳۵۳۱۳۳۵۹۸
رایانامه:

djahansouz@gmail.com

شناسه ORCID:

0000-0003-2947-9898

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0002-4390-5606

DOI:

10.30468/jsums.2025.7923.

3153

کلیدواژه‌ها:

پروکتیت، کوئرتستین، رادیوتراپی، نئوپلاسم‌های پروستات

۱. مقدمه

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌های مردانه در جهان است که ۲۷ درصد از موارد جدید سرطان در مردان را تشکیل می‌دهد و همچنین پس از سرطان ریه، رتبه دوم مرگ‌ومیر ناشی از سرطان را دارد [۱]. برای درمان این بدخیمی روش‌های مختلفی مانند پروستاتکتومی، رادیوتراپی و هورمون درمانی وجود دارد که در این میان رادیوتراپی، با وجود نقش مهم آن در درمان قطعی، با عوارض بسیاری همراه است [۲]. یکی از مهم‌ترین اندام‌های در معرض خطر پرتوگیری رکتوم است که به دلیل نزدیکی به پروستات در معرض التهاب حاد و مزمن مخاطی (پروکتیت) است [۳].

پروکتیت حاد که به دنبال آسیب اپی تلیوم رخ می‌دهد و به صورت درد، خونریزی و ترشحات مخاطی در طول یا بلافاصله پس از دوره رادیوتراپی (تا ۳ ماه) ظاهر می‌شود، معمولاً خود محدود شونده است؛ اما پروکتیت مزمن که در ۲ تا ۲۰ درصد بیماران رخ می‌دهد معمولاً ناشی از آسیب اندوتلیال است، چندین سال پس از پایان رادیوتراپی رخ می‌دهد، درمان آن دشوارتر است و علائم آن شامل خونریزی مقعدی، اسهال، آبسه، تشکیل فیستول، درد شکم، تنسوس، نکروز، زخم و تنگی است [۴]. مهم‌ترین عامل پیش‌بینی کننده عوارض مزمن، بروز پروکتیت حاد است و مرحله تومور، دوز کل دریافتی و توزیع روزانه دوز نیز در افزایش عوارض تأخیری نقش دارند [۴].

در حال حاضر هیچ درمان استاندارد پیشگیرانه موضعی یا سیستمیک برای پروکتیت ناشی از پرتودرمانی وجود ندارد و هدف درمان اغلب کنترل علامت است. استفاده پیشگیرانه از کورتیکواستروئیدها و همچنین داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه نبوده است. اکسیژن هیپرباریک به عنوان یک درمان جدید و جراحی بای پس نیز به عنوان آخرین گزینه پیشنهاد می‌شود [۵، ۶].

کوئرتستین یکی از بیوفلاونوئیدهای مهم موجود در بیش از بیست ماده گیاهی است و به دلیل اثرات ضدالتهابی، ضد فشارخون و کاهش چربی آن شناخته شده است [۷]. از نظر ساختار شیمیایی، فلاونوئیدها به شش گروه فلاونول‌ها، فلاون‌ها، فلاونون‌ها، فلاوانول‌ها، ایزوفلاون‌ها و آنتوسیانیدین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند [۸]. فلاونوئیدها می‌توانند با مهار واکنشگرهای اکسیژن (ROS)، فعال کردن

آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش رادیکال‌های آلفا توکوفرول، مهار اکسیدازها و کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از اکسید نیتریک از آسیب اکسیداتیو جلوگیری کنند [۹]. کوئرتستین دارای فعالیت تثبیت‌کننده ماست سل و محافظت از سیستم گوارشی است [۱۰] و همین‌طور آنزیم‌های التهابی سیکلواکسیژناز و لپوکسیژناز را مهار می‌کند و در نتیجه واسطه‌های التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را کاهش می‌دهد [۱۱].

علی‌رغم مزایای بالقوه بیان شده، کوئرتستین به طور قابل توجهی بیان ژن و همچنین تولید اینترفرون گاما (IFN- γ) از لنفوسیت‌های کمکی (T-helper 1) را القا می‌کند و اینترفرون- γ ترشح شده از T-helper 2 را کاهش می‌دهد [۱۲]. با توجه به اثرات متضاد ضدالتهابی و التهابی این دارو، مطالعه حاضر باهدف ارزیابی اثربخشی محلول کوئرتستین در پیشگیری از پروکتیت حاد ناشی از پرتودرمانی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات طراحی شده است.

۲. مواد و روش

در این کارآزمایی فاز ۳ کنترل‌شده تصادفی دوسوکور و تک مرکزی (مرکز ارجاعی سطح ۳)، بیماران مبتلا به سرطان پروستات که کاندیدای رادیوتراپی بودند، با نسبت ۱:۱، به طور تصادفی در گروه کوئرتستین یا دارونما قرار گرفتند. تمامی مداخلات منطبق با اعلامیه هلسینکی و پس از ثبت در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل و سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) انجام شد. از همه بیماران رضایت کتبی آگاهانه اخذ شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص پاتولوژیک سرطان پروستات، درجه ریسک D'Amico بالا یا متوسط بالا (High Risk & Unfavorable Intermediate Risk) [۱۳]، میدان پرتودرمانی کل لگن و حداقل دوز تجویز شده ۴۰ غری بود. همه بیماران در ابتدا از نظر PSA مورد آزمایش قرار گرفتند و برای مرحله‌بندی بیماری، تحت معاینه انگشتی رکتوم (DRE)، اسکن استخوان و MRI لگن قرار گرفتند. معیارهای عدم ورود شامل سابقه رادیوتراپی قبلی در لگن، استفاده مزمن از داروهای ضدالتهابی (کورتیکواستروئیدها و NSAIDs) حداقل یک‌بار در روز طی سه ماه گذشته، سابقه اخیر هرگونه عفونت حاد (در عرض

سه هفته قبل از ورود به مطالعه)، درد مزمن لگن و سابقه بیماری التهابی روده (IBD) بود.

همه بیماران در وضعیت خوابیده به پشت، با رکتوم خالی و مثانه پر درمان شدند. بالون رکتوم یا اسپیسر مورد استفاده قرار نگرفت. شبیه سازی تصویر بدن بیماران با ضخامت برش ۷ میلی متری، از کرسر ایلایک تا تروکانتر کوچک و با استفاده از ماده حاجب، توسط دستگاه سی تی اسکن ۱۶ اسلایس Siemens Sensation انجام شد. تصاویر سی تی اسکن وارد نرم افزار طراحی درمان TiGRT (Linatch LLC) شد. حجم بالینی اولیه (CTV) به صورت کل پروستات، وزیکل سمینال و همین طور نواحی با کنتراست بالا در سکانس MRI T2 انتخاب شد و با اضافه کردن ۱۰ میلی متر در تمام جهات و ۵ میلی متر در خلف، حجم نهایی (PTV) به دست آمد. PTV لنفاوی نیز با اضافه کردن ۷ میلی متر به CTV لنفاوی و بر اساس گایدلاین RTOG طراحی شد [۱۴]. از Rectal Spacer استفاده نشد. تمام جلسات پرتودرمانی به صورت 3D کانفورمال با استفاده از شتاب دهنده Siemens Primus 6MV با MLC و با دوز ۲ گری در هر جلسه انجام شد. دوز تجویزی بیماران تحت درمان قطعی و ادجوانت به ترتیب ۷۲ و ۶۸ گری بوده است که در دو فاز ارائه شد: پس از تابش ۵۰ گری به کل لگن، فیلدها به PTV اولیه محدود و گره های لنفاوی غیر درگیر از فیلد درمان خارج شد. ارگان های در معرض خطر شامل رکتوم، مثانه، روده کوچک و سر استخوان ران بودند. رکتوم از ناحیه اتصال به سیگموئید تا مقعد کانتور شد. دوز متوسط دیواره رکتوم به ۳۷.۷ گری و دوز حداکثر آن (D2cc) به ۶۸.۲ گری محدود شد [۱۵]. سایر محدودیت های دوز بر اساس دستورالعمل های RTOG بود [۱۴].

بیماران گروه کوئرتستین از روز اول پرتودرمانی تحت درمان با ۵ سی سی محلول کوئرتستین ۲ درصد، به صورت تنقیه، دو بار در روز قرار گرفتند. فرآیند تنقیه به صورت قرار دادن نوک پلاستیکی پوار ۵ سی سی درون رکتوم و فشردن کامل آن بود. ترکیب محلول کوئرتستین شامل کیتوزان، کوئرتستین ۲ درصد، کربوکسی متیل سلولز و آلژینات سدیم بود. مواد از شرکت سیگما آلدردیج تهیه و در اتاق تمیز آزمایشگاه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل مخلوط شدند. در گروه دارونما نیز مانند گروه مداخله ۵ سی سی محلول شامل کیتوزان، کربوکسی متیل سلولز، آلژینات سدیم و رنگ خوراکی بود.

بیماران از نظر فراوانی پروکتیت طبق معیارهای ۶ درجه ای RTOG/EORTC (۰ بدون علامت و ۵ مرگ) [۱۶] به عنوان پیامد اصلی و اسهال (با معیارهای CTCAE v.5) [۱۷]، خونریزی رکتوم، درد رکتوم (با معیارهای CTCAE v.5)، فوریت مدفوع (با معیارهای کندی و همکاران [۱۸]) و کیفیت زندگی، به عنوان پیامدهای ثانویه به صورت هفتگی پیگیری شدند و علائم آن ها در یک فرم از پیش طراحی شده ثبت شد. برای سادگی در دریافت اطلاعات قابل مقایسه، کیفیت زندگی با پرسشنامه طراحی شده توسط محقق بررسی شد. در این پرسشنامه میزان کیفیت زندگی بر اساس مقیاس لیکرت ۶ نمره ای

(۰ برای کمترین کیفیت و ۵ برای بالاترین کیفیت) توسط محقق درج شد. روایی پرسشنامه با توزیع آن به صورت آزمایشی (pilot study) و بررسی روایی صوری، محتوایی، معیاری و ساختاری و همین طور پایایی آن نیز با آلفای کرونباخ ۰.۹ مورد تأیید قرار گرفت. همه بیماران قبل و یک هفته پس از اتمام درمان توسط متخصص گوارش تحت پروکتوسکوپی انعطاف پذیر قرار گرفتند. همه پیامدها فقط در طول دوره درمان تعریف و اندازه گیری شدند و هیچ ارزیابی در ویژگی های بعدی در نظر گرفته نشد.

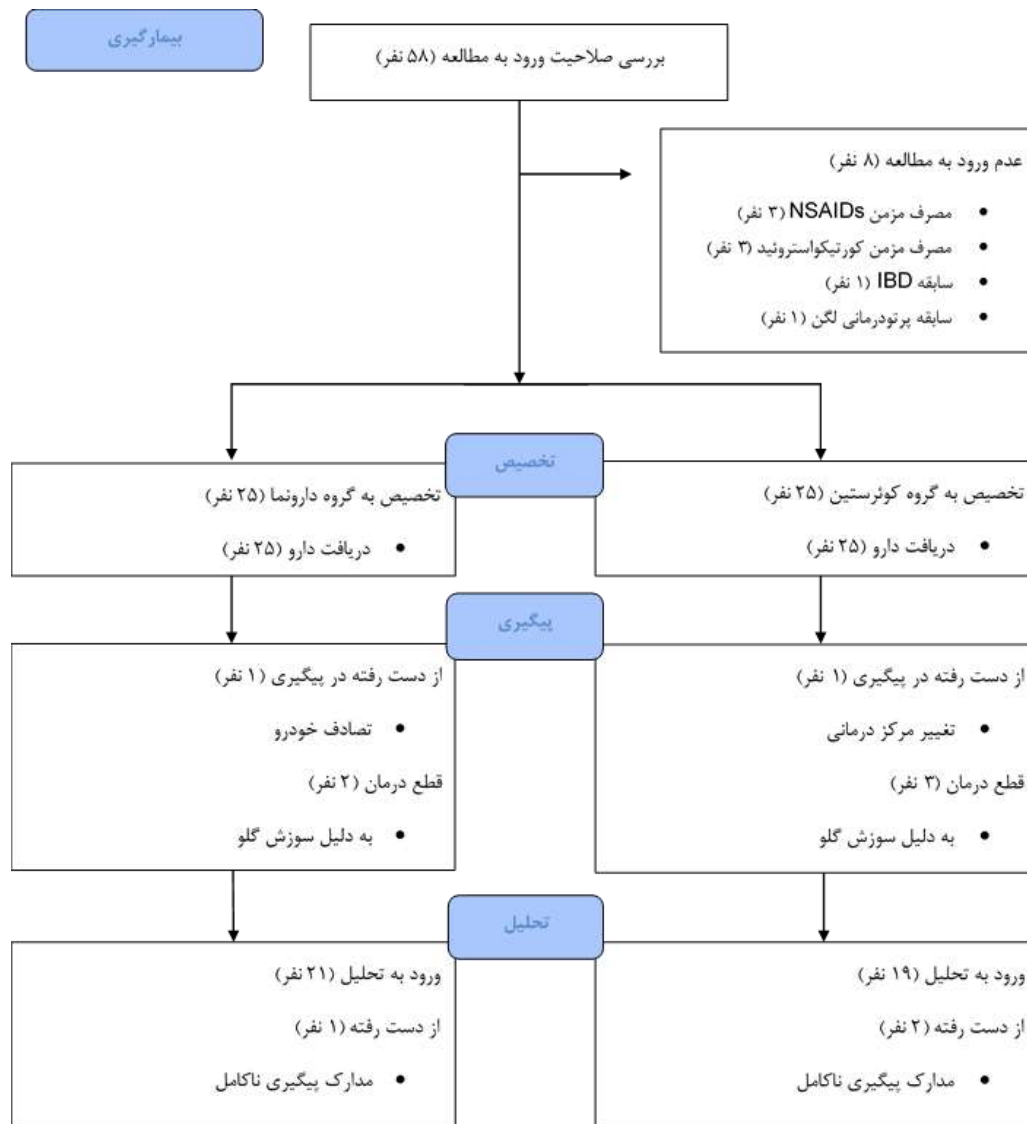
با توجه به کمبود کارآزمایی های بالینی انجام شده بر روی کوئرتستین، محققان از نسبت های پروکتیت گزارش شده برای ژل آلوئه ورا (۵ درصد بیماران) و دارونما (۶۵.۲ درصد بیماران) بر اساس کار آزمایی بالینی انجام شده توسط صاحب نسق و همکاران در سال ۲۰۲۰ استفاده کردند [۱۹]. با استفاده از آزمون Two-tail Z برای دو نسبت مستقل، با توان ۹۹ درصد و خطای نوع ۱ به میزان ۵ درصد، حجم نمونه در هر گروه حداقل ۱۹ مورد برآورد شد. با فرض ریزش ۲۰ درصدی بیماران در هر گروه، حجم نمونه نهایی به صورت ۲۵ نفر در هر گروه تعیین شد.

بطری های حاوی کوئرتستین پس از آماده سازی با حرف "B" و بطری های دارونما با "A" مشخص شدند. آن ها توسط کارشناس داروسازی مورد مطالعه که در ثبت نام بیمار شرکت نکرد، به طور تصادفی (با استفاده از تصادفی سازی ساده) در یک جعبه بزرگ قرار گرفتند. همه بطری ها مشابه و یکنواخت و مات بودند و محتویات آن ها از نظر رنگ، شکل، قوام و بو یکسان بود. محقق اولیه قبل از شروع درمان، بدون نگاه کردن به داخل جعبه یک بطری به هر شرکت کننده

پیامدهای درون گروهی در حین و بعد از درمان اجرا شد. $P\text{-value} < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. داده‌های از دست رفته حذف شدند.

۳. یافته‌ها

اختصاص داد. به جز کارشناس داروسازی، هیچ‌یک از محققین از هویت کدهای A و B آگاهی نداشتند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS V.22 با رویکرد per-protocol تجزیه و تحلیل شد. آمار توصیفی و تحلیلی بین گروهی با استفاده از آزمون Mann-Whitney U انجام شد. آزمون فریدمن برای مقایسه نمرات پروکتیت و سایر



شکل ۱. نمودار جریان بیماران (CONSORT). NSAIDs، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی؛ IBD، بیماری التهابی روده

گروه کوئرتستین یا دارونما تقسیم شدند و ۴۰ بیمار وارد آنالیز نهایی شدند. میانگین دوز لگنی در گروه کوئرتستین و دارونما به ترتیب ۶۸/۳ گری

و ۶۷/۹ گری بود. مشخصات پایه دو گروه در Error! Reference source not found. نشان داده شده است.

بیمارگیری بین اردیبهشت ۱۴۰۰ تا مرداد ۱۴۰۱ در بیمارستان انکولوژی شهید رجایی بابلسر انجام شد. همان‌طور که در Error! Reference source not found. نشان داده شده است، در مجموع ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات که کاندیدای رادیوتراپی کل لگن بودند، به صورت تصادفی به دو

جدول ۱. خصوصیات پایه جمعیت مطالعه. SD، انحراف معیار؛ PSA، آنتی اختصاصی پروستات؛ HRT، درمان جایگزینی هورمون؛ D2cc، حداکثر دوز داده شده به حداقل ۲ سی سی از دیواره رکتوم

گروه کوئرتستین	گروه دارونما
میانگین / تعداد (انحراف معیار / درصد)	میانگین / تعداد (انحراف معیار / درصد)
سن	۵۹ (۰/۹)
دیابت	۴ (۲۱٪)
پرفشاری خون	۵ (۲۶٪)
مصرف سیگار	۸ (۴۲٪)
PSA قبل درمان (ng/mL)	۱۸ (۱/۴)
گروه خطر (Risk Group)	
خطر متوسط	۵ (۲۶٪)
خطر زیاد	۱۴ (۷۴٪)
گروه گرید (Grade Group) [۲۰]	
۱	۰
۲	۰
۳	۴ (۲۱٪)
۴	۶ (۳۱٪)
۵	۹ (۴۸٪)
هدف درمان	
قطعی	۱۴ (۷۳٪)
ادجوانت	۳ (۱۶٪)
نجاتی (Salvage)	۲ (۱۱٪)
هورمون درمانی همزمان	۱۶ (۸۴٪)
دوز تجویزی به CTV اولیه (گری)	۶۸/۳
متوسط دوز دیواره رکتوم (گری)	۳۱/۶
حداکثر دوز رکتوم (D2cc) (گری)	۶۷/۲

۵ بیمار درمان اختصاص داده شده را به دلیل احساس سوزش در زمان تحویل دارو قطع کردند (۳ نفر در گروه کوئرتستین و ۲ نفر در گروه دارونما) و ۲ بیمار به دلایلی غیر از عوارض جانبی درمان نتوانستند حداقل دوز ۴۰ گری را دریافت کنند؛ یکی به دلیل تصادف رانندگی (در گروه دارونما) و دیگری به دلیل تغییر مرکز درمانی حین درمان (در گروه کوئرتستین).

با استفاده از آزمون Mann-Whitney U، تفاوتی در درجه پروکتیت در طول دوره درمان بین دو گروه یافت نشد، اما در داخل هر گروه تغییر معنی داری در طول زمان رؤیت شد؛ درجه پروکتیت از هفته اول تا هفته پنجم افزایش و سپس کاهش یافت. همچنین، تمام موارد پروکتیت با شدت خفیف و متوسط (G1&2) بود و هیچ مورد پروکتیت شدید (G3&4) گزارش نشد (جدول).

جدول ۲. فراوانی پروکتیت در بازوهای مطالعه در طول دوره درمان. گرچه از آزمون آماری Mann-Whitney U برای مقایسه تفاوت‌ها بین گروه‌ها استفاده شد، اما برای ساده‌سازی، گرید ۱ و ۲ باهم و گرید ۳ و ۴ باهم گزارش شده است.

درجه پروکتیت بر اساس گرید		گروه	هفته
گرید ۱ و ۲ (خفیف و متوسط)	p-value		
۰	-	کوئرتستین	۱
۰	-	دارونما	
۰	۰.۸۱	کوئرتستین	۲
۱ (۴.۸٪)		دارونما	
۲ (۱۰.۵٪)	۰.۶۳	کوئرتستین	۳
۴ (۱۹.۱٪)		دارونما	
۴ (۲۱.۱٪)	۰.۴۸	کوئرتستین	۴
۷ (۳۳.۴٪)		دارونما	
۵ (۲۶.۳٪)	۰.۵۳	کوئرتستین	۵
۸ (۳۸.۱٪)		دارونما	
۵ (۲۶.۳٪)	۰.۶۶	کوئرتستین	۶
۵ (۲۳.۸٪)		دارونما	
۱ (۵.۳٪)	۰.۹۷	کوئرتستین	۷
۱ (۴.۸٪)		دارونما	
۵ (۲۶.۳٪)	-	کوئرتستین	مجموع
۹ (۴۲.۹٪)		دارونما	

۴. بحث و نتیجه‌گیری

بیمارگیری ضعیف و طولانی مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر بود. یکی از علل این چالش ماهیت تجویز رکتال دارو است که مورد استقبال بیماران، به‌ویژه افراد مسن، نیست. همچنین نگرانی دائمی در مورد تکرارپذیری فرآیند تنقیه و دوز وجود داشت که تا حدودی با آموزش بیماران و استفاده حداقل یک‌بار از دارو تحت نظر پزشک برطرف شد. مانع دیگر فرآیند پروکتوسکوپی بود که ارجاع به مرکز تشخیصی دیگر را الزامی می‌کرد.

پروکتیت حاد یک عامل پیش‌آگهی دهنده مهم برای پرتودرمانی است که تا ۷۰ درصد بیماران تحت پرتودرمانی سرطان پروستات آن را تجربه می‌کنند [۳]. پروکتیت حاد می‌تواند منجر به دوز کمتر از حد مطلوب پرتو و حتی توقف درمان ناخواسته شود و همچنین به‌طور قابل‌توجهی بر کیفیت زندگی تأثیر می‌گذارد.

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از تنقیه کوئرتستین در پیشگیری از پروکتیت ناشی از پرتودرمانی در بیماران مبتلا به بدخیمی پروستات تفاوتی با دارونما ندارد. همه عوارض

مربوط به دستگاه گوارش تحتانی در مطالعه حاضر خفیف تا متوسط بود و هیچ بیماری عوارض شدید یا تهدیدکننده زندگی را تجربه نکرد.

به‌جز کیفیت زندگی و فوریت مدفوع، سایر پیامدها تا هفته پنجم الگوی افزایشی و سپس در هفته ششم و هفتم کاهش یافتند. به نظر دلیل اصلی این رخداد استفاده از فن میدان کوچک شونده (Shrinking field) است که در همه موارد استفاده شد؛ پس از ۵۰ گری، پورتال‌های کل لگن با پورتال‌های محدود به پروستات جایگزین شدند؛ بنابراین حجم دیواره رکتوم در معرض تابش کاهش می‌یابد و امکان ترمیم اپیتلیال فراهم می‌شود.

اگرچه هیچ مطالعه مشابه قبلی با این مطالعه گزارش نشده بود، اما می‌توان حدس و گمان‌هایی را در مورد نتایج آن در مقایسه با سایر مطالعات انجام داد. در شرایط پیش بالینی، فلوئوئیدها پتانسیل کاهش التهاب و تسریع ترمیم بافت را نشان داده‌اند و در یک مطالعه، این به کاهش التهاب روده در ماکیان ترجمه شد [۲۱].

شاید شبیه‌ترین مطالعه به کار ما، یک کار آزمایشی تصادفی

گری (۲) گری در هر جلسه) رخ می دهد، توصیه می شود اثرات داروهای مشابه را در شرایطی که بیشتر مورد نیاز است مطالعه کنیم؛ به ویژه در بیماران سرطان پروستات که امروزه عمدتاً رادیوتراپی هیپوفراکشن یا فوق هیپوفراکشن شده دریافت می کنند و عوارض آن هنوز شناخته نشده است. در نهایت می توان نتیجه گرفت که تنقیه کوئرتستین در پیشگیری از پروکتیت ناشی از پرتودرمانی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات تفاوتی با دارونما ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت های علمی کمیته توانمندسازی پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و همچنین کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تشکر ویژه دارند. همچنین از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل که مساعدت لازم را در تأمین بودجه کامل این پروژه انجام داد قدردانی می کنند.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مداخلات منطبق با اعلامیه هلسینکی بوده و مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بابل (کد اخلاقی: IR.MUBABOL.HRI.REC.1400.246) بوده است. از همه بیماران رضایت کتبی آگاهانه اخذ شد. این کار آزمایشی در پایگاه ثبت کار آزمایشی بالینی ایران (IRCT) با شماره IRCT20120707010205N10 ثبت شده است.

سهم نویسندگان

داریوش مسلمی: مفهوم سازی، نوشتن پروپوزال، جمع آوری داده ها، مدیریت داده ها، جذب سرمایه، مدیریت پروژه، نوشتن پیش نویس، ویرایش پیش نویس
یاور رجبزاده: مفهوم سازی، نوشتن پروپوزال، جمع آوری داده ها، مدیریت داده ها، نوشتن پیش نویس، ویرایش پیش نویس
عمالدین موعودی: مفهوم سازی، نوشتن پروپوزال، جمع آوری داده ها، نوشتن پیش نویس اصلی، ویرایش پیش نویس
معصومه کریمی: نوشتن پروپوزال، جمع آوری داده ها، نوشتن پیش نویس اصلی، ویرایش پیش نویس
سهراب کاظمی: مفهوم سازی، نوشتن پروپوزال، جمع آوری داده ها، نوشتن پیش نویس اصلی، ویرایش پیش نویس
علی اکبر مقدم نیا: مفهوم سازی، نوشتن پروپوزال، جمع آوری

کنترل شده با دارونما باشد که در سال ۲۰۱۷ توسط کوشیار و همکاران گزارش شده است [۲۲]. در این مطالعه دوسوکور، ۲۳ بیمار سرطانی که تحت شیمی درمانی قرار می گرفتند، به طور تصادفی به کوئرتستین خوراکی یا دارونما تقسیم شدند. پیامد اصلی پیشگیری از موکوزیت دهان بود. اگرچه از نظر آماری معنی دار نبود، اما موکوزیت در گروه کوئرتستین کمتر ولی شدیدتر از گروه کنترل به نظر می رسید: ۲ مورد درجه ۳ (۲۰٪) و ۱ مورد درجه ۲ (۱۰٪) در ۱۰ بیمار دریافت کننده کوئرتستین و ۶ مورد درجه ۲ (۶۰٪) در ۱۰ دریافت کننده دارونما. نویسندگان حدس زدند که علائم شدیدتر در گروه کوئرتستین احتمالاً به دلیل بهداشت کمتر دندان و حجم نمونه کوچک است [۴۰]. در مطالعه ما، هیچ گروهی پروکتیت شدیدتر را نشان نداد. فقط ۵ بیمار در گروه کوئرتستین (۲۶٪) پروکتیت درجه ۱ را تجربه کردند (بدون درجه ۲)، در حالی که در گروه دارونما ۸ بیمار (۳۸٪) پروکتیت درجه ۱ و یک بیمار (۴٪) پروکتیت درجه ۲ داشت.

میزان پروکتیت حاد در مطالعه ما با مطالعات مشابه قبلی که بروز آن را تا ۷۰ درصد گزارش کرده بودند، مطابقت کامل ندارد. به عنوان مثال در یک کار آزمایشی تصادفی بزرگ هلندی روی بیماران سرطان پروستات که با پرتودرمانی سه بعدی باهدف قطعی تحت درمان قرار گرفتند، میزان پروکتیت حاد درجه ۱ ۴۱٪ و درجه ۲ ۲۹٪ بود [۳]. برعکس در مطالعه ما در کل جمعیت، ۳۳ درصد از بیماران پروکتیت درجه ۱ و تنها ۳ درصد پروکتیت درجه ۲ را تجربه کردند؛ اما فارغ از تفاوت ذاتی در تعریف پروکتیت حاد در مطالعه ما، این اختلاف احتمالاً به دلیل دو تفاوت کلیدی در این مطالعات است. اول؛ معیارهای ورود در مطالعه ما شامل هر بیمار دریافت کننده بیش از ۴۰ گری است، در حالی که در کار آزمایشی هلندی، بیماران دریافت کننده ۶۸ یا ۷۸ گری تحت تحلیل قرار گرفتند و جای تعجب نیست که عوارض جانبی درجه ۱ و ۲ بیشتری داشتند. تفاوت دیگر در ابزار ارزیابی پروکتیت بود؛ در کار آزمایشی هلندی از سیستم درجه بندی RTOG استفاده شد که بیماران مبتلا به خونریزی را در گروه پروکتیت درجه ۲ قرار می داد؛ اما در مطالعه ما، خونریزی یک عارضه جانبی درجه ۳ بود که اصلاً گزارش نشد.

با توجه به اینکه مطالعات قبلی بر اساس مدل های حیوانی اثربخشی فرمول های خوراکی کوئرتستین را نشان داده اند، منطقی است که مطالعات آینده را بر دارورسانی خوراکی متمرکز کنیم. همچنین از آنجایی که اکثر عوارض جانبی حاد و دیررس در پروکتیت ناشی از تشعشع در دوزهای بالاتر از ۵۰

***داود جهانسوز:** نوشتن پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس اصلی، ویرایش پیش‌نویس.

حمایت مالی

کل بودجه این مطالعه توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل پرداخت شد.

تضاد منافع

نویسندگان فاش می‌کنند که هیچ تعارض منافی ندارند.

داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس اصلی، ویرایش پیش‌نویس
دانیال فضیلت پناه: نوشتن پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس اصلی، ویرایش پیش‌نویس
سکینه سلیمانی: نوشتن پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس اصلی، ویرایش پیش‌نویس
علیرضا تاجی: نوشتن پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس اصلی، ویرایش پیش‌نویس
سید حسن عابدی: نوشتن پروپوزال، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس اصلی، ویرایش پیش‌نویس

References

- [1]. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2]. Matta R, Chapple CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT, et al. Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative narrative review. *European urology.* 2019;75(3):464-76. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.12.003>
- [3]. Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2006;66(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.055>
- [4]. Denton A, Andreyev H, Forbes A, Maher E. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *British journal of cancer.* 2002;87(2):134-43. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600360>
- [5]. Chen G, Han Y, Zhang H, Tu W, Zhang S. Radiotherapy-induced digestive injury: diagnosis, treatment and mechanisms. *Frontiers in oncology.* 2021;11:757973. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.757973>
- [6]. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F, Albosta M, Wani F. Radiation proctitis and management strategies. *Clinical Endoscopy.* 2022;55(1):22-32. <https://doi.org/doi.org/10.5946/ce.2020.288>
- [7]. Kubina R, Iriti M, Kabala-Dzik A. Anticancer potential of selected flavonols: Fisetin, kaempferol, and quercetin on head and neck cancers. *Nutrients.* 2021;13(3):845. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/nu13030845>
- [8]. Safe S, Jayaraman A, Chapkin RS, Howard M, Mohankumar K, Shrestha R. Flavonoids: structure-function and mechanisms of action and opportunities for drug development. *Toxicological Research.* 2021;37:147-62. <https://doi.org/doi.org/10.1007/s43188-020-00080-z>
- [9]. Simunkova M, Barbierikova Z, Jomova K, Hudecova L, Lauro P, Alwasel SH, et al. Antioxidant vs. prooxidant properties of the flavonoid, kaempferol, in the presence of Cu (II) ions: A ROS-scavenging activity, fenton reaction and DNA damage study. *International journal of molecular sciences.* 2021;22(4):1619. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms22041619>
- [10]. Alam SB, Wagner A, Willows S, Kulka M. Quercetin and resveratrol differentially decrease expression of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) by human and mouse mast cells. *Molecules.* 2022;27(19):6704. <https://doi.org/10.3390/molecules27196704>
- [11]. Wang L, Wu H, Xiong L, Liu X, Yang N, Luo L, et al. Quercetin Downregulates Cyclooxygenase-2 Expression and HIF-1α/VEGF Signaling-Related Angiogenesis in a Mouse Model of Abdominal Aortic Aneurysm. *BioMed Research International.* 2020;2020(1):9485398. <https://doi.org/10.1155/2020/9485398>
- [12]. Tanaka Y, Furuta A, Asano K, Kobayashi H. Modulation of Th1/Th2 cytokine balance by quercetin in vitro. *Medicines.* 2020;7(8):46. <https://doi.org/10.3390/medicines7080046>
- [13]. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN guidelines insights: Prostate cancer, version 1.2021: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021;19(2):134-43. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0008>
- [14]. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2009;74(2):383-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.002>
- [15]. Chan LW, Xia P, Gottschalk AR, Akazawa M, Scala M, Pickett B, et al. Proposed rectal dose constraints for patients undergoing definitive whole pelvic radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2008;72(1):69-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.045>
- [16]. Jd C. 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. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-c](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-c)
- [17]. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0: National Cancer Institute; Available from: cancer.org.
- [18]. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, Losurdo J, Choudhary S, Keshavarzian A. Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *The American journal of gastroenterology.* 2001;96(4):1080-4. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03742.x>
- [19]. Sahebnaasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S, et al. Prevention of acute radiation-induced Proctitis by Aloe vera: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in Pelvic Cancer patients. *BMC complementary medicine and therapies.* 2020;20(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02935-2>
- [20]. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic G leason grade grouping: data based on the modified G leason scoring system. *BJU international.* 2013;111(5):753-60. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x>

- [21]. Sun L, Guo L, Xu G, Li Z, Appiah MO, Yang L, et al. Quercetin reduces inflammation and protects gut microbiota in broilers. *Molecules*. 2022;27(10):3269. <https://doi.org/10.3390/molecules27103269>
- [22]. Kooshyar MM, Mozafari PM, Amirchaghmaghi M, Pakfetrat A, Karoos P, Mohasel MR, et al. A randomized

placebo-controlled double blind clinical trial of quercetin in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(3):ZC46. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23975.9571>