



ΑΝΟΙΚΤΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ"

**Πτυχιακή Εργασία/Διατριβή Μάστερ  
ΔΜΥ700  
Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018**

Όνοματεπώνυμο φοιτητή: **Βασιλείου Βασίλειος**, Αρ.Φ.Τ:11500249

Διδάσκων-Σύμβουλος-Επιβλέπουσα: **Μαριάννα Χαραλάμπους**

Λευκωσία, Μάιος 2018

<b>Περιεχόμενα:</b>	<b>Σελίδες:</b>
<b>A) Περίληψη</b>	
I. Ελληνική γλώσσα	3
II. Αγγλική γλώσσα	6
<b>B) Εισαγωγή</b>	8-18
<b>Γ) Μέθοδος και δείγμα</b>	19-24
<b>Δ) Σκοπός της μελέτης</b>	25
<b>Ε) Ερευνητικά ερωτήματα, σπουδαιότητα/αναγκαιότητα μελέτης</b>	25
<b>Ζ) Στατιστική ανάλυση</b>	26
<b>Η) Αποτελέσματα</b>	
i. Χαρακτηριστικά ασθενών, νόσου και θεραπείας	27
ii. Επιβιώσεις ασθενών – υποομάδων	29-48
iii. Φυσική κατάσταση κατά Karnofsky	49-50
iv. Ανταποκρίσεις νόσου στους 3 μήνες	50
v. Τοξικότητα	52-62
<b>Θ) Συζήτηση</b>	63-69
<b>Ι) Συμπεράσματα</b>	70
<b>Κ) Μειονεκτήματα μελέτης</b>	71
<b>Λ) Ευχαριστίες</b>	71
<b>Μ) Βιβλιογραφία</b>	72-76
<b>Ν) Παραρτήματα</b>	77-92

**Αποτελεσματικότητα της Ακτινο-χημειοθεραπείας (ΑΧΜΘ) σε ασθενείς με  
καρκίνο πρωκτού που αντιμετωπίστηκαν στο Ογκολογικό Κέντρο της  
Τράπεζας Κύπρου (ΟΚΤΚ): 15 χρόνια εμπειρίας**

**(Α) Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Οι καρκίνοι του πρωκτού είναι σπάνιοι και αντιπροσωπεύουν το 2% των γαστρεντερικών κακοηθειών. Η επίπτωσή τους αυξάνεται, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι η ταυτόχρονη ριζική ακτινο-χημειοθεραπεία. Τα συνολικά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης φθάνουν το 75%, το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης κολοστομίας κυμαίνεται μεταξύ 65-70% και το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης φθάνει το 90%. Ενώ τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι εξαιρετικά, οι συναφείς τοξικότητες είναι σημαντικές. Τα ποσοστά αναφερόμενης οξείας τοξικότητας βαθμού 3/4 φθάνουν μέχρι το 80%. **Σκοπός:** Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας της ριζικής ΑΧΜΘ σε ασθενείς με πρωκτικό καρκίνο που θεραπεύτηκαν στο ΟΚΤΚ. **Δείγμα και μέθοδος:** Οι φάκελοι των ασθενών που διαγνώστηκαν με μη μεταστατικό πρωκτικό καρκίνο και θεραπεύτηκαν με ΑΧΜΘ μελετήθηκαν αναδρομικά σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΜΤ σταδιοποίησης πριν και μετά τη θεραπεία. Αξονική τομογραφία (ΑΤ) πραγματοποιήθηκε πριν από την έναρξη της ΑΧΜΘ, κάθε 6 μήνες έως τα 2 χρόνια και ετησίως έως τα 5 έτη. Οι ασθενείς αξιολογούνταν κλινικά κάθε 3 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και ακολούθως κάθε 6 μήνες. Η τοξικότητα καταγράφηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια CTCAEv4. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρόνου από την εκδήλωση κάποιου γεγονότος πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την ανάλυση κατά Kaplan-Meier.

**Αποτελέσματα:** Από το 2003 έως το 2017 εξήντα εννέα ασθενείς έλαβαν ΑΧΜΘ. Η δόση ακτινοθεραπείας κυμαινόταν μεταξύ 5220-5940cGy. Η μέση ηλικία ήταν τα 63 έτη, με 38 ασθενείς να είναι γυναίκες και 31 άνδρες. Δύο ασθενείς είχαν νόσο σταδίου I, 22 σταδίου II, 9 σταδίου IIIA και 36 σταδίου IIIB. Η

τεχνική IMRT χρησιμοποιήθηκε στο 56% των ασθενών. Η μέση και μέσος όρος παρακολούθησης ήταν οι 31 και 50 μήνες αντίστοιχα. Το ποσοστό πλήρους κλινικής ανταπόκρισης στους 3 μήνες ήταν 84%. Τα ποσοστά τριετούς συνολικής επιβίωσης, επιβίωσης ελεύθερης νόσου, επιβίωσης ελεύθερης τοπο-περιοχικής υποτροπής, επιβίωσης ελεύθερης μετάστασης και επιβίωσης χωρίς κολοστομία ήταν 85%, 82%, 87%, 89% και 82% αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση στην τριετία ήταν 100% για το στάδιο I, 89,5% για το στάδιο II, 83,3% για το στάδιο IIIA και 75,2% για τους ασθενείς με στάδιο IIIB. Οι τιμές παρέμειναν αμετάβλητες μετά από 3 έτη παρακολούθησης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις επιβιώσεις μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με IMRT έναντι CRT, εκτός από τη συνολική επιβίωση που ευνοούσε αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με IMRT ( $p < 0,023$ ).

Τα ποσοστά οξείας τοξικότητας βαθμού 3/4 ήταν: δερματίτιδα 43,5%, διάρροια 10,1%, πρωκτίτιδα 39,1%, συχνουρία-κυ στίτιδα 2,8%, ουδετεροπενικός πυρετός 8,6%, θρομβοπενία 2,9% και λευκοπενία 13%. Η συχνότητα απώτερης τοξικότητας βαθμού 3/4 ήταν μικρή, με 2 ασθενείς να αναπτύσσουν συρίγγιο (2,8%) και 3 πρωκτική στένωση (3,3%). Ένας ασθενής ανέπτυξε δευτερογενή κακοήθεια (σάρκωμα) στα 4 χρόνια παρακολούθησης. Η οξεία δερματίτιδα βαθμού 3 ήταν συχνότερη σε ασθενείς που έλαβαν CRT (53,3% έναντι 35,9%), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην οξεία διάρροια βαθμού 3. Η λευκοπενία βαθμού III ήταν συχνότερη στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με CRT. Στους 3 μήνες παρακολούθησης η συχνότητα βαθμού I/II διάρροιας ήταν στατιστικά υψηλότερη στους ασθενείς της ομάδας CRT.

**Συμπεράσματα:** Στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ασθενών με καρκίνο του πρωκτού που θεραπεύτηκαν στο ΟΚΤΚ. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι συγκρίσιμα με εκείνα των δημοσιευμένων μελετών της βιβλιογραφίας. Τα συνολικά ποσοστά οξείας και απώτερης τοξικότητας βρίσκονται εντός των αναμενόμενων ορίων. Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτής της μελέτης είναι η δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με CRT έναντι IMRT. Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMRT. Επιπλέον, τα

ποσοστά τοξικότητας ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με CRT. Στους 3 μήνες παρακολούθησης η συχνότητα βαθμού I/II διάρροιας ήταν στατιστικά υψηλότερη στους ασθενείς της ομάδας CRT.

**Λέξεις ευρετηριασμού:** καρκίνος πρωκτού, ακτινοθεραπεία, τοξικότητα, επιβίωση.

## **Effectiveness of radical radiochemotherapy (RCT) in patients with anal cancer managed at the Bank of Cyprus Oncology Centre: 15 years' experience**

### **Summary:**

**Introduction:** Anal cancers are rare, accounting for 2% of gastrointestinal malignancies. Their incidence is increasing, particularly in women. The current standard of care is concurrent RCT. Overall 5 year survival rates are 75%, colostomy free survival rate is 65-70% and complete pathological response rates reach 90%. While treatment outcomes are excellent, associated toxicities are significant. Clinician-reported acute grade 3/4 toxicities can be as high as 80%.

**Aim:** To evaluate the effectiveness and toxicity of radical RCT in patients with anal cancer managed at the BOCOC. **Sample and Method:** The files of patients diagnosed with non-metastatic anal cancer treated with radical RCT were retrospectively reviewed in respect to effectiveness and toxicity. All patients underwent staging with MRI prior and post RCT. CT scans were performed prior to RCT onset, 6 monthly upto 2 years and yearly upto 5 years. Patients were clinically evaluated 3 monthly for the first 2 years and 6 monthly thereafter. Toxicity was recorded by using CTCAEv4 criteria. Statistical analysis of time-to-event data was done using Kaplan-Meier plots.

**Results:** From 2003 to 2017 sixty-nine patients received RCT with 2 cycles of MMC-5FU. Radiotherapy dose ranged between 5220-5940cGy. Median age was 63, with 38 patients being females and 31 males. Two patients had stage I disease, 22 stage II, 9 stage IIIA and 36 stage IIIB. IMRT technique was used in 56% of patients and conformal RT (CRT) in 44% of patients. Median follow up (FU) was 31 months. Complete clinical response rate at 3 months was 84%. Three year Overall survival (OS), Disease free survival (DFS), Locoregional disease free survival (LDFS), Metastasis free survival (MFS) and Colostomy free survival (CFS) rates were 85%, 82%, 87%, 89% and 82% respectively. 3 year OS was 100% for stage I, 89.5% for stage II, 83.3% for stage IIIA and 75.2% for

stage IIIB patients. Rates remained unchanged after 3y of FU. No significant differences in survivals were noted between patients managed with IMRT vs CRT, apart from OS that favoured those managed with IMRT ( $p < 0.023$ ).

Acute grade 3/4 toxicity rates were: skin dermatitis 43.5%, diarrhoea 10.1%, proctitis 39.1%, cystitis-urinary frequency 2.8%, neutropenic fever 8.6%, thrombocytopenia 2.9% and Leukopenia 13%. Late grade 3/4 toxicity rates were minimal with 2 patients developing a fistula (2.8%) and 3 anal stenosis (3.3%). One patient developed a secondary malignancy (sarcoma) at 4 years of FU. Acute grade 3 dermatitis was more frequent in patients managed with CRT (53.3% vs 35.9%) whereas no differences were noted in acute grade 3 diarrhoea (10% each). Grade III leukopenia was more frequent in CRT patients. At 3 months of follow up year of FU grade I/II diarrhea was statistically higher in CRT patients.

### **Conclusions:**

We herein report the results of a single institutional study involving patients with anal carcinoma. Survival rates are comparable to those of published literature data. An interesting characteristic of this study is the possibility to compare the results between patients managed with CRT vs IMRT. Interestingly OS was statistically significantly higher in patients treated with IMRT. Overall acute and late toxicity rates are within expected limits. Moreover toxicity rates were higher in CRT patients. At 3 months of FU grade I/II diarrhea was statistically higher in CRT patients.

**Key words:** Anal cancer, radiotherapy, survival, toxicity.

## **(A) Εισαγωγή:**

### **(I) Επιδημιολογία και Επίπτωση:**

Ο καρκίνος του πρωκτού είναι σπάνιος, αφού αποτελεί το 1-2% των κακοηθειών του γαστρεντερικού σωλήνα και το 2-4% των καρκίνων του παχέως εντέρου, ορθού και πρωκτού (1). Η ετήσια επίπτωση είναι μόλις 1/100,000 πληθυσμό, είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες και έχει αυξητικές τάσεις (2). Στην Ευρώπη περίπου 2000 άντρες και 2300 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πρωκτού κάθε χρόνο (1). Η πενταετής επιβίωση έχει αλλάξει τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Πιο συγκεκριμένα στις Η.Π.Α. η συνολική πενταετής επιβίωση για τα έτη 1994-2000 ήταν στο 60% για τους άντρες και στο 78% για τις γυναίκες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό έφθανε στο 66% στην κεντρική Ευρώπη και στο 44% στην Ανατολική Ευρώπη (1).

### **(II) Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου:**

Ο καρκίνος του πρωκτού (πλακώδες επιθήλιο) έχει ισχυρή συσχέτιση με λοιμώξεις από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV-human papilloma virus), ο οποίος φαίνεται να είναι ο αιτιολογικός παράγοντας σε 80-85% των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα έχουν ενοχοποιηθεί 2 υπότυποι ιών, οι HPV16 και HPV18. Το ίδιο ισχύει και για την ανάπτυξη προ καρκινικών βλαβών τύπου AIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) (1). Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης από τον συγκεκριμένο ιό ή επηρεάζουν την άμυνα των ασθενών (διαμέσου του ανοσοποιητικού συστήματος) και επιμηκύνουν το χρόνο μόλυνσης, φαίνεται να σχετίζονται με την επιδημιολογία του καρκίνου του πρωκτού (1).

Οι πολλοί ερωτικοί σύντροφοι και η πρωκτική επαφή αυξάνουν τον κίνδυνο χρόνιας μόλυνσης από τον HPV, τόσο σε άντρες αλλά και σε γυναίκες, οδηγώντας τελικά στην δημιουργία καρκίνου. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες είναι



η χρόνια ανοσοκαταστολή, ιστορικό άλλων κακοηθειών που σχετίζονται με ανθρώπινους ιούς των παπιλλομάτων, το κάπνισμα, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, δίαιτα και γυναικείο φύλο. Χρόνια ανοσοκαταστολή μπορεί να προκληθεί και από τον ιό HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας). Σε άντρες ασθενείς θετικούς με HIV η επίπτωση φθάνει τα 75-135 ανά 100,000. Η επίπτωση είναι αυξημένη και σε γυναίκες ασθενείς με HIV (1-3).

### **(III) Ιστολογικοί τύποι και ανατομία πρωκτού:**

Ο πρωκτικός σωλήνας (anal canal) είναι το τελικό τμήμα του παχέως εντέρου. Χωρίζεται στην περιοχή που βρίσκεται ψηλότερα από την οδοντωτή γραμμή (πρωκτικός σωλήνας) και αυτή κάτω από την γραμμή (πρωκτικό χείλος ή πρωκτικό στόμιο) (Anal Verge). Μεταξύ των 2 περιοχών υπάρχει μία τρίτη περιοχή πλάτους 6-12χιλ. πάνω από την οδοντωτή γραμμή η οποία καλύπτεται από μεταβατικό επιθήλιο. Το πρωκτικό όριο (anal margin) ορίζεται η δερματική περιοχή ακτίνας περίπου 5εκ. γύρω από το πρωκτικό στόμιο (4).

Στην περιοχή του πρωκτού μπορούν να παρουσιαστούν διάφοροι ιστολογικοί τύποι καρκινωμάτων όπως αδenoκαρκίνωμα, μελάνωμα, στρωματικοί όγκοι και όγκοι εκ πλακώδους επιθηλίου. Ο τελευταίος τύπος είναι και ο συχνότερος. Ιστολογικοί υπότυποι των καρκινωμάτων εκ πλακώδους επιθηλίου είναι οι ακόλουθοι: βασικοκυτταρικοί, μεταβατικού επιθηλίου, κλοακογενείς και σφαιροειδείς (2,4). Όλοι οι υπότυποι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τον ίδιο τρόπο (4).

### **(IV) Κλινική εικόνα, διάγνωση, κλινική εκτίμηση:**

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα του καρκίνου του πρωκτού (κλινική εικόνα) είναι η παρουσία ψηλαφητής μάζας στην περιοχή του πρωκτού, περιπρωκτικό και πρωκτικό άλγος, αλλαγή στη συνήθεια εντέρου όπως διαρροϊκές κενώσεις ή

δυσκοιλιότητα, ακράτεια κοπράνων, αίσθημα κνησμού, απώλεια βλέννης/βλεννοαιματηρών εκκρίσεων και παρουσία συριγγίων. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει διήθηση τοποπεριοχικών λεμφαδένων όπως των μηροβουβωνικών, τότε στην κλινική εικόνα περιλαμβάνονται και οι ψηλαφητοί λεμφαδένες στα σκέλη (1,4). Η διάγνωση του καρκινώματος πρωκτού γίνεται μετά από την λήψη δείγματος (βιοψίας) από κλινικά ύποπτες περιοχές και ιστοπαθολογική εξέταση.

Η κλινική εξέταση/εκτίμηση είναι πολύ σημαντική γιατί δίνει πληροφορίες για την εκτίμηση της τοποπεριοχικής έκτασης της νόσου που πρέπει να αξιολογηθεί με ακρίβεια. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την δακτυλική εξέταση του πρωκτού και των γύρω ανατομικών δομών, την ψηλάφηση των μηροβουβωνικών λεμφαδένων και την εξέταση της κοιλίας. Η κλινική εξέταση μαζί με την ακτινολογική απεικόνιση θα καθορίσει το στάδιο της νόσου, το οποίο με την σειρά του θα καθορίσει την ενδεδειγμένη θεραπεία.

#### **(V) Ακτινολογική διερεύνηση / σταδιοποίηση:**

Εκτός από την κλινική εξέταση, σημαντική για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου είναι και η ακτινολογική εκτίμηση. Η **αξονική τομογραφία** θώρακος και άνω – κάτω κοιλίας είναι σημαντική για την ανάδειξη ή αποκλεισμό μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα όπως το ήπαρ, τους πνεύμονες και λεμφαδενικές ομάδες. Σε μεγάλο βαθμό η αξονική τομογραφία καθορίζει το «M» στάδιο της νόσου (ανάδειξη μετάστασης ή όχι). Η υψηλής ευκρίνειας **μαγνητική τομογραφία** πρωκτού-πυέλου είναι πολύ χρήσιμη για την ακριβή εκτίμηση της τοπικής έκτασης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα μας δίνει πληροφορίες για την επέκταση στους γύρω ιστούς, πιθανή διήθηση γειτονικών οργάνων, το μέγεθος του όγκου και την διήθηση τοποπεριοχικών λεμφαδένων (1,5). Οι πληροφορίες αυτές είναι ύψιστης σημασίας αφού καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό το στάδιο της νόσου σε σχέση με την τοπική έκταση (T-stage) και διήθηση τοποπεριοχικών

λεμφαδένων (N-stage). Το στάδιο αυτό (στάδιο TNM) θα καθορίσει και την ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση (1,5,6). Χρήσιμο για την τοπική εκτίμηση της νόσου και ιδιαίτερα του σταδίου «Τ» (τοπική έκταση) είναι ο **διαπρωκτικός υπέρηχος**. Παρ' όλα αυτά η ακρίβεια της τεχνικής αυτής εξαρτάται από την κλινική εμπειρία του ακτινολόγου. Η **PET/CT τομογραφία** εκπομπής ποζιτρονίων είναι μία άλλη εξέταση η οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανάδειξη μεταστάσεων. Έχει φανεί μέσα από μελέτες πως η εξέταση αυτή μπορεί να αλλάξει το στάδιο των ασθενών σε ποσοστό περίπου 20% και να αλλάξει το αρχικό πλάνο θεραπείας σε ποσοστό 3-5% (1). Το συνολικό στάδιο κατά TNM καθορίζει την τοπική έκταση (T), διήθηση τοποπεριοχών λεμφαδένων (N) και παρουσία ή απουσία μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα (M) (1,6).

#### **(VI) Προγνωστικοί παράγοντες σε σχέση με την έκταση και χαρακτηριστικά της νόσου:**

Η μελέτη της RTOG-9811 έδειξε πως οι κλινικά διηθημένοι λεμφαδένες και το φύλο των αντρών είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες. Επίσης το μέγεθος φαίνεται να είναι σημαντικό, αφού όγκοι με μέγιστη διάμετρο >5 εκατ. είναι ανεξάρτητα προβλεπτικός παράγοντας για φτωχότερη επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση (7). Σε μία άλλη μελέτη οι θετικοί βουβωνικοί λεμφαδένες και το αντρικό φύλο έδειξαν να είναι προγνωστικοί παράγοντες για την τοπική υποτροπή της νόσου, το θάνατο από καρκίνο του πρωκτού και τη συνολική επιβίωση. Πιο συγκεκριμένα, οι θετικοί λεμφαδένες σχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο από καρκίνο του πρωκτού, τοπική υποτροπή και μειωμένη συνολική επιβίωση. Επίσης οι άντρες είχαν χειρότερη συνολική επιβίωση, τοπικό έλεγχο της νόσου και μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο από καρκίνο του πρωκτού. Επιπλέον τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και υψηλότερα επίπεδα λευκών αιμοκυττάρων φάνηκε πως είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες για θάνατο σχετιζόμενα με τον καρκίνο του πρωκτού και συνολική επιβίωση αντίστοιχα (8). Επίσης η ηλικία αναδείχθηκε πως είναι προγνωστικός παράγοντας για την συνολική επιβίωση (8), όπως και το κάπνισμα (3), ενώ η

εξέλκωση του δέρματος φάνηκε πως επηρεάζει σημαντικά τόσο την συνολική επιβίωση, όσο και τον τοπικό έλεγχο της νόσου (9). Τέλος σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε πως το στάδιο «Τ» και «N» είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση ελεύθερη νόσου, τοποπεριοχική υποτροπή και απομακρυσμένη μετάσταση (10).

### **(VII) Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκίνου του πρωκτού:**

Στο παρελθόν και μέχρι περίπου το 1970 οι ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού αντιμετώπιζονταν χειρουργικά με κοιλιοπεριναϊκές εκτομές και τοποθέτηση μόνιμης κολοστομίας (1). Η πενταετής επιβίωση έφθανε το 55-71% (1,11,12). Εναλλακτικά οι ασθενείς αντιμετώπιζονταν με ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία, με την πενταετή επιβίωση να κυμαίνεται μεταξύ 59% και 65% (13,14). Οι πρώτοι ερευνητές που χορήγησαν ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία με χημειοθεραπεία και πιο συγκεκριμένα Μιτομικίνη C (MMC) και 5-φθοριουρακίλη (5-FU), ήταν ο Nigro και συνεργάτες (15). Με την συνδυασμένη θεραπεία πέτυχαν ολική εξάλειψη του όγκου σε 23/28 ασθενείς στο χειρουργικό παρασκεύασμα (15,16). Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα ακολούθησαν αρκετές μελέτες φάσης II και III οι οποίες καθιέρωσαν την ριζική ακτινοχημειοθεραπεία (ΑΧΘ) σαν την ενδεδειγμένη θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού (9,17-22).

Η θεραπευτική προσέγγιση της συνδυασμένης ΑΧΜΘ πέτυχε σε μεγάλο βαθμό την διατήρηση του σφικτήρα συνδυάζοντας ταυτόχρονα υψηλά ποσοστά συνολικής επιβίωσης, επιβίωσης ελεύθερης νόσου και χαμηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη η πενταετής επιβίωση έφθανε το 78,3%, η επιβίωση ελεύθερη νόσου το 67,8%, το ποσοστό τοποπεριοχικών υποτροπών το 25% και το ποσοστό των απομακρυσμένων μεταστάσεων το 30%. Οι ασθενείς με μόνιμη στομία έφθαναν μόλις το 10% (19, 22). Σε άλλη μελέτη η επιβίωση ελεύθερης κολοστομίας στην πενταετία έφθανε το 77,8% (20).

Τέλος στην πιο πρόσφατη μελέτη η επιβίωση με απουσία προόδου νόσου στην τριετία ήταν στο 74%, ενώ η επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν στο 75% για όγκους T1, T2 και στο 68% για πιο προχωρημένους όγκους (T3/T4) (21).

### **VIII) Τεχνικές και διαδικασία Ακτινοθεραπείας :**

Το πρώτο στάδιο της ακτινοθεραπείας είναι η διενέργεια αξονικής τομογραφίας σε θέση θεραπείας, όπου ο ασθενής ακινητοποιείται με εξιδεικευμένο εξοπλισμό. Στόχος η ακριβής επαναληψιμότητα της θέσης θεραπείας για βελτιστοποίηση και μείωση των πιθανών σφαλμάτων. Ακολουθεί η οριοθέτηση των όγκων στόχων από το θεράποντα ιατρό και η δημιουργία πλάνων θεραπείας από το τμήμα ακτινοφυσικής. Αφού επιλεγθεί το καλύτερο πλάνο όσον αφορά την ικανοποιητική ακτινοβόληση του όγκου στόχου (ποσοστό κάλυψης τουλάχιστον κατά 95% της συνταγογραφούμενης δόσης) και τη χορήγηση όσο το δυνατό μικρότερης δόσης στα φυσιολογικά όργανα, ο ασθενής υποβάλλεται στην προγραμματισμένη θεραπεία.

Ο καθορισμός των όγκων στόχων είναι πολύ σημαντικός και περιγράφεται πιο κάτω:

#### **(α) Καθορισμός όγκων στόχων:**

- **Μακροσκοπικός όγκος στόχος:** Gross tumor volume: GTV

Η περιοχή αυτή περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή όγκο, τις ανατομικές δομές που έχει επηρεάσει, όπως και τοποπεριοχικούς λεμφαδένες ή ομάδες/περιοχές λεμφαδένων που έχουν διηθηθεί από καρκινικά κύτταρα (θετικοί ή μεταστατικοί λεμφαδένες).

- **Κλινικός όγκος στόχος:** Clinical target volume: CTV:

Η περιοχή του μακροσκοπικού όγκου (GTV) με ένα ικανοποιητικό περιθώριο για κάλυψη πιθανής υπό κλινικής νόσου. Ο στόχος αυτός με άλλα λόγια περιλαμβάνει τον μακροσκοπικά αποδεδειγμένο όγκο όπως και ανατομικές δομές με πιθανές μικροεπεκτάσεις της νόσου.

- **Ο όγκος στόχος:** Planning Target Volume: PTV:

ο στόχος αυτός περιλαμβάνει και πιθανές αποκλίσεις λόγω σφάλματος στην τοποθέτηση του ασθενούς ή τις κινήσεις των οργάνων.

- **Κρίσιμα όργανα (organs at risk):** OAR:

Ανατομικές δομές και φυσιολογικά όργανα στην περιοχή της ακτινοθεραπείας που θα πρέπει να προστατευτούν λαμβάνοντας δόσεις θεραπείας κάτω από συγκεκριμένα, προκαθορισμένα όρια δόσεων ακτινοβολίας (23).

Στην ΑΚΘ πρωκτού όπως και σε κάθε άλλο όργανο, υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές οριοθέτησης των όγκων στόχων οι οποίες ακολουθούνται (24) (25).

### **(β) Δόσεις ακτινοθεραπείας:**

- Κλινικός όγκος στόχος: 4500cGy σε 25 συνεδρίες.
- Μακροσκοπικός όγκος στόχος: 5040-5940cGy σε 25 μέχρι και 33 συνεδρίες.
- Σε περιπτώσεις υπολειπόμενης νόσου ή μερικής ανταπόκρισης κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας (κλινική εξέταση) μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον ακτινοθεραπεία στην εν λόγω περιοχή.

- Χορηγημένες δόσεις ακτινοθεραπείας αντιστοιχούν στα στάδια νόσου. Αρχικά στάδια (T1-T2) αντιμετωπίζονται με χαμηλότερες δόσεις (μέχρι 5050cGy), ενώ προχωρημένα στάδια (T3-T4 ή N+) με πιο υψηλές (μέχρι 5940cGy).

#### **γ) Τεχνική ακτινοθεραπείας:**

- **Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία.**

Η συνολική δόση της πρώτης φάσης χορηγείται σε 25 συνεδρίες (4500cGy), ενώ στην δεύτερη φάση χορηγούνται 540-1440cGy σε 3 μέχρι 8 συνεδρίες. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται συνδυασμός πεδίων ακτινοβολήσης και η δόση καταγράφεται με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές της ICRU (23).

- **Τεχνική IMRT/VMAT**

Η διαμορφωμένης έντασης ακτινοθεραπεία επιτρέπει την περαιτέρω συμμόρφωση των πεδίων ακτινοβολήσης/δόσεων θεραπείας γύρω από τον όγκο στόχο. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να χορηγήσουμε υψηλότερες δόσεις θεραπείας με μεγαλύτερη προστασία και μειωμένες δόσεις στα γύρω φυσιολογικά όργανα (organs at risk) όπως τα γεννητικά όργανα, ουροδόχο κύστη, μηριαία οστά, νωτιαίο μυελό και λεπτό έντερο. Έτσι μπορεί να επιτευχθεί μειωμένη τοξικότητα.

Οι στόχοι της τεχνικής αυτής είναι η χορήγηση των συνταγογραφούμενων δόσεων ως ακολούθως:

- 95% του όγκου στόχου να λάβει την συνταγογραφούμενη δόση.
- Το  $\leq 20\%$  του στόχου να λάβει το 110% της δόσης.
- Το  $\leq 1\%$  του στόχου να λάβει λιγότερο του 93% της συνταγογραφούμενης δόσης.

## **ΙΧ) Τοξικότητα και Ακτινο-Θεραπεία:**

Αν και η συνδυασμένη ριζική ακτινο-χημειοθεραπεία επιτυγχάνει διατήρηση του σφικτήρα (έναντι του χειρουργείου), κάτι που είναι σημαντικό για την διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών, η ίδια θεραπεία προκαλεί σημαντικού βαθμού άμεση (κατά την διάρκεια μέχρι και μήνες μετά τη θεραπεία) και απώτερη (μήνες με χρόνια μετά τη θεραπεία) τοξικότητα (26). Είναι χαρακτηριστικό πως 18% των ασθενών που έλαβαν μέρος στην πολυκεντρική μελέτη της ομάδας ακτινοθεραπευτών ογκολόγων των ΗΠΑ (RTOG) είχαν τρίτου και τέταρτου βαθμού αιματολογική τοξικότητα (18), ενώ σε άλλη μελέτη η δερματολογική τοξικότητα βαθμού 3 και 4 έφθανε το 48% (21). Στην ίδια μελέτη η αιματολογική τοξικότητα ίδιου βαθμού ήταν στο 26%, ενώ η τοξικότητα γαστρεντερικού συστήματος έφθανε το 16% (21). Σε άλλη μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε η σύμμορφη ΑΚΘ, 48% των ασθενών βίωσαν βαθμού 3 και 4 δερματολογικής τοξικότητα, ενώ το 35% παρουσίασε σοβαρού βαθμού γαστρεντερική τοξικότητα (3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού) (19). Στην ίδια μελέτη η συνολική σοβαρού βαθμού (3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup>) οξεία μη αιματολογική τοξικότητα έφθανε το 74%, ενώ η συνολική αιματολογική τοξικότητα ήταν στο 61%. Οι σοβαρού βαθμού απώτερες παρενέργειες στην ίδια μελέτη ανήλθαν στο 11%. (19). Απώτερες παρενέργειες βαθμού 3 και 4 αφορούσαν το 18% των ασθενών σε μία πιο πρόσφατη μελέτη (27).

Οι νεότερες τεχνικές ακτινοθεραπείας (IMRT και VMAT) πέτυχαν μείωση στην τοξικότητα και τα σχετικά ποσοστά, μειώνοντας παράλληλα και τις συνολικές δόσεις ακτινοθεραπείας (3, 20). Σε μία πρόσφατη μελέτη όπου οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τεχνική του IMRT, 9% των ασθενών παρουσίασαν βαθμού 3 διάρροια και 2% βαθμού 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> τάση για εμετό (28). Τα ποσοστά αυτά συγκρίνονται με το 35% της μελέτης της RTOG 98-11 (19). Τα αντίστοιχα ποσοστά μεταξύ των 2 παραπάνω μελετών όσον αφορά τους βαθμούς 3 και 4 αιματολογικής τοξικότητας ήταν 24% (28) και 61% (19).



Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη της RTOG (RTOG 0529) όπου οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΑΚΘ με την τεχνική του IMRT και συγκρίνονται με την παλαιότερη μελέτη της RTOG-9811 (19), σημειώθηκε σημαντική μείωση στην τοξικότητα (29). Πιο συγκεκριμένα σε αυτή την μελέτη 21% των ασθενών παρουσίασαν βαθμού 3+ τοξικότητα γαστρεντερικού, έναντι 36% ( $p=0,0082$ ), ενώ 23% παρουσίασε 3+ δερματολογική τοξικότητα έναντι 49% στην μελέτη RTOG 9811 ( $p<0.0001$ ) (19,29). Τέλος ή βαθμού 2+ αιματολογική τοξικότητα ήταν επίσης μειωμένη (73% έναντι 85%,  $p=0,032$ ) (19,29).

### **X) Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από Ακτινο-ΧΜΘ:**

Μετά την ολοκλήρωση της ακτινο-χημειοθεραπείας οι όγκοι του πρωκτού ανταποκρίνονται σχετικά αργά. Έχει φανεί πως οι όγκοι συνεχίζουν να μειώνονται σε μέγεθος μέχρι και μήνες μετά. Ως αποτέλεσμα το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να εκτιμηθεί με ασφάλεια ακόμα και 26 βδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας (21).

Η δακτυλική εξέταση είναι η σημαντικότερη εκτίμηση για διερεύνηση του θεραπευτικού αποτελέσματος αφού οι όγκοι του πρωκτού είναι εύκολα προσβάσιμοι. Κλινική **ολική ανταπόκριση** (απουσία κακοήθειας) αντιστοιχεί με απουσία οποιασδήποτε ψηλαφητής μάζας ή εξέλκωσης στην περιοχή που προϋπήρχε ο όγκος, ενώ **μερική ανταπόκριση** αντιστοιχεί με παρουσία ψηλαφητού υπολειπόμενου όγκου.

Η φυσική εξέταση μπορεί επίσης να δώσει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση των παθολογικών λεμφαδένων στις βουβωνικές περιοχές (1).

Η **Μαγνητική Τομογραφία** μπορεί να αναδείξει το βαθμό ανταπόκρισης των όγκων πρωκτού με ακρίβεια, εντοπίζοντας εστίες πιθανής υπολειπόμενης νόσου, είτε στην περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου, είτε σε παθολογικούς πνευλικούς ή

βουβωνικούς λεμφαδένες. Σε περιοχές όπου μετά από κλινική ή ακτινολογική απεικόνιση υπάρχει υποψία για υπολειπομένη νόσο, ή **λήψη βιοψιών** θέτει το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα (ολική έναντι μερικής ανταπόκρισης) (1).

Σε περίπτωση όπου μετά το πέρας των 26 βδομάδων οι βιοψίες αναδεικνύουν υπολειπόμενη νόσο (υφολική ανταπόκριση νόσου), τότε μετά από μία νέα σταδιοποίηση οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για χειρουργική εκτίμηση και αντιμετώπιση νοουμένου πως ο όγκος παραμένει τοπο-περιοχικός.

#### **XI) Θεραπευτική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις υπολειπόμενης νόσου μετά από ακτινο-χημειοθεραπεία:**

Σε περιπτώσεις όπου αναδειχθεί υπολειπόμενη νόσος μετά από ακτινο-χημειοθεραπεία, ακολουθεί επανασταδιοποίηση με αξονική τομογραφία θώρακα και άνω-κάτω κοιλίας, η οποία θα καθορίσει και την επόμενη θεραπευτική επιλογή. Σε περίπτωση όπου η υπολειπόμενη νόσος δεν συνοδεύεται με μεταστάσεις, τότε ο ασθενής αντιμετωπίζεται με χειρουργείο διάσωσης που τις περισσότερες φορές περιλαμβάνει κοιλιοπεριναϊκή εκτομή. Σε περιπτώσεις όπου η τοπική έκταση της νόσου δεν επιτρέπει χειρουργική επέμβαση, τότε οι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε επαναακτινοβολήση με ή χωρίς το συνδυασμό χημειοθεραπείας. Σε περιπτώσεις όπου η επανασταδιοποίηση αναδεικνύει μεταστατικές εντοπίσεις, τότε η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι η συστηματική χημειοθεραπεία (1,3).

## **(Γ) Μέθοδος και Δείγμα**

### **I) Τύπος μελέτης**

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που αφορά ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού που έχουν παραπεφθεί στο Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου για εκτίμηση και θεραπευτική αντιμετώπιση από το 2003 μέχρι και τις αρχές του 2017.

### **II) Ασθενείς και κριτήρια ένταξης:**

Ανακτήθηκαν οι φάκελοι 103 ασθενών που είχαν διαγνωστεί σε καρκίνο του πρωκτού και εκτιμήθηκαν στο Ογκολογικό Κέντρο. Από τους ασθενείς αυτούς 69 τηρούσαν τα παρακάτω κριτήρια ένταξης στην παρούσα μελέτη:

#### **Κριτήρια ένταξης στην μελέτη:**

- Ασθενείς με βιοψία καρκίνου πρωκτού εκ πλακώδους επιθηλίου.
- Ηλικία  $\geq 18$  ετών.
- Απουσία μεταστατικών εντοπίσεων μετά από ακτινολογική διερεύνηση.
- Θεραπευτική αντιμετώπιση με ριζική ακτινο-χημειοθεραπεία (Μιτομικύνη C και 5 Φθοριοουρακίλη).

### **III) Βιοηθικά ζητήματα και εγκρίσεις:**

Πριν από την διενέργεια της μελέτης λήφθηκε έγκριση από την επιτροπή έρευνας του Ογκολογικού Κέντρου. Επιπλέον μετά από σχετική αίτηση και υποβολή του πρωτοκόλλου μελέτης όπως και του εντύπου καταγραφής δεδομένων, λήφθηκε έγκριση από την Εθνική Επιτροπή βιοηθικής Κύπρου.

#### **(IV) Καταγραφή και Φύλαξη δεδομένων**

Τα δεδομένα καταγράφονταν σε έντυπα καταγραφής τα οποία είχαν ετοιμαστεί για το σκοπό αυτό (Παράρτημα 1). Τα έντυπα περιλαμβάνουν τα δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία για θεραπείες και σχετικές ημερομηνίες, χαρακτηριστικά της νόσου και την πρώτη αξιολόγηση, αποτελέσματα εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από κλινική και ακτινολογική αξιολόγηση και αξιολόγηση ασθενών και αποτελέσματα παρακολούθησης κατά συγκεκριμένα χρονικά σημεία. Τέλος γινόταν καταγραφή της τοξικότητας των ασθενών (άμεση και απώτερη).

Μετά την καταγραφή των δεδομένων στα έντυπα καταγραφής, ακολούθησε μεταφορά τους σε αρχείο excel (ηλεκτρονική μορφή) για να γίνει η (στατιστική) ανάλυση. Τα έντυπα καταγραφής δεδομένων φυλάσσονται στο τμήμα έρευνας του Ογκολογικού Κέντρου Τράπεζας Κύπρου και πρόσβαση σε αυτά έχουν οι ερευνητές που συμμετέχουν στην μελέτη.

#### **(V) Ακτινοθεραπεία: τεχνική – σχεδιασμός – θεραπεία:**

Η τεχνική και βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας έχουν περιγραφεί λεπτομερώς στην εισαγωγή. Σημαντικό να λεχθεί πως περίπου οι μισοί ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με την παλαιότερη μέθοδο ακτινοθεραπείας (τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία), ενώ οι υπόλοιποι με την νεότερη τεχνική του IMRT (διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία). Το γεγονός αυτό δίνει την δυνατότητα σύγκρισης των δύο ομάδων ασθενών, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, αλλά και την τοξικότητα που καταγραφόταν τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.

## **VI) Χημειοθεραπεία:**

Οι πλείστοι ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη χημειοθεραπεία με 5FU και MMC κατά την πρώτη και πέμπτη εβδομάδα ακτινοθεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, χορήγηση της 5-φθοριουρακίλης γινόταν κατά τις ημέρες 1-4 (πρώτη εβδομάδα ακτινοθεραπείας) και 29-32 (πέμπτη εβδομάδα ακτινοθεραπείας) με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, ενώ η χορήγηση της Μιτομικίνη-C ελάμβανε χώρα κατά την ημέρα 1 και ημέρα 29. Οι δόσεις των 5-FU ήταν  $100\text{mg}/\text{m}^2$  (μεγίστη δόση 20mg) (26, 11). Οι δόσεις τροποποιούνταν ανάλογα με την αιματολογική τοξικότητα ή άλλη τοξικότητα των ασθενών, ανάλογα με τον αιματολογικό έλεγχο που ελάμβανε χώρα πριν από κάθε θεραπεία και ανάλογα με τα επίπεδα νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας των ασθενών. Ένας μικρός αριθμός ασθενών αντί 5-FU έλαβε καπεσιταπίνη το οποίο είναι προφάρμακο του 5-FU. Η καπεσιταπίνη χορηγούταν καθημερινά κατά τις ημέρες της ΑΚΘ στη δόση των  $825\text{ mg}/\text{m}^2$ , πρωί-βράδυ.

## **VII) Αξιολόγηση ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση κατά την διάρκεια της θεραπείας και παρακολούθησης στο Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου**

### **α) Αρχική εκτίμηση:**

- Λήψη ιστορικού και καταγραφή χαρακτηριστικών της νόσου και συμπτωμάτων. Επίσης εκτίμηση φυσικής (κλίμακα Karnofsky) και κλινικής κατάστασης.
- Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και θώρακα με σκοπό τον αποκλεισμό μεταστατικής νόσου. Επίσης όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μαγνητική τομογραφία πυέλου-πρωκτού με σκοπό την ακριβή εκτίμηση της νόσου τοπικά. Η εκτίμηση αυτή περιλαμβάνει και την κλινική σταδιοποίηση κατά TNM (cTNM).

- Η κλινική εκτίμηση/εξέταση είναι αναπόσπαστο μέρος της κλινικής σταδιοποίησης. Περιλαμβάνει δακτυλική εξέταση του πρωκτού και ψηλάφηση των βουβωνικών λεμφαδένων.
- Αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος) και βιοχημικές εξετάσεις οι οποίες καθορίζουν και πιθανές προσαρμογές των δόσεων χημειοθεραπείας στους ασθενείς.
- Εκτίμηση αναγκαιότητας τοποθέτησης προφυλακτικής στομίας πριν από την έναρξη ακτινο-χημειοθεραπείας

**β) Εκτίμηση κατά την διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας και καταγραφή τοξικότητας:**

Οι ασθενείς υπό ακτινο-χημειοθεραπεία αξιολογούνταν από ιατρό ανελλιπώς κάθε εβδομάδα. Κατά την εκτίμηση αυτή γινόταν αιματολογικός έλεγχος, καταγράφονταν πιθανά προβλήματα και αντιμετωπιζόταν η οποιαδήποτε τοξικότητα. Η καταγραφή και αξιολόγηση της τοξικότητας γινόταν με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4) (30).

**γ) Αξιολόγηση ασθενών κατά τους 3 μήνες μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας:**

- Κλινική εκτίμηση ασθενών, καταγραφή συμπτωμάτων και φυσικής κατάστασης.
- Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος με φυσική και δακτυλική εξέταση.
- Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από διενέργεια Μ.Τ. πρωκτού-πυέλου.
- Αξιολόγηση αποτελεσμάτων βιοψιών από πρωτοπαθή όγκο ή/και τοποπεριοχικούς λεμφαδένες.

- Σε περιπτώσεις υπολειπόμενης νόσου παραπομπή για χειρουργική εκτίμηση/αντιμετώπιση (χειρουργείο διάσωσης).
- Εκτίμηση / καταγραφή τοξικότητας.

**δ) Μετά τους 3 μήνες και μέχρι τα δύο χρόνια:**

Σε αυτό το διάστημα οι ασθενείς παρακολουθούνταν ανά τρίμηνο στο Ογκολογικό Κέντρο της Τράπεζας Κύπρου όπου γινόταν καταγραφή της φυσικής/κλινικής κατάστασης, όπως και των συνοδών συμπτωμάτων. Επιπλέον ανά τρίμηνο γινόταν και αιματολογικός έλεγχος, ενώ ανά εξάμηνο οι ασθενείς υποβάλλονταν σε Α.Τ. άνω-κάτω κοιλίας και θώρακα. Σε υποψία υποτροπής της νόσου επιπρόσθετα μπορούσε να διενεργηθεί Μ.Τ. ή/και λήψη βιοψιών. Τέλος, κατά τον πρώτο χρόνο μετά το πέρας της θεραπείας οι ασθενείς υποβάλλονταν σε κολονοσκόπηση.

**ε) Αξιολόγηση των ασθενών από τα 2 χρόνια και μετά:**

Οι ασθενείς αξιολογούνταν στο Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου κάθε 6 μήνες (κλινική-φυσική εξέταση και εξετάσεις αίματος), ενώ εκτός από τις εξετάσεις αυτές διενεργείτο Α.Τ. επανασταδιοποίησης ανά ένα χρόνο. Επιπρόσθετες εξετάσεις μπορούσαν να ζητηθούν για περαιτέρω διερεύνηση. Σε αυτό το διάστημα οι κολονοσκοπήσεις διενεργούνταν κάθε 2 χρόνια.

**ζ) Χρονικά σημεία καταγραφής δεδομένων για την μελέτη:**

Το έντυπο καταγραφής δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη παρουσιάζεται στο παράρτημα 1. Στο πρώτο μέρος του εντύπου εκτός άλλων, καταγράφονται τα δημογραφικά στοιχεία, ενώ ακολουθούν τα χαρακτηριστικά της

νόσου που περιλαμβάνουν το στάδιο, τα συμπτώματα κατά την διάγνωση, τον ιστολογικό τύπο, όπως και στοιχεία για πιθανή τοποθέτηση προφυλακτικής στομίας. Επίσης γίνεται λεπτομερής καταγραφή των θεραπειών που έλαβε ο ασθενής και πιο συγκεκριμένα της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας. Επιπλέον γίνεται καταγραφή της τεχνικής, δόσεων, όπως και φάσεων της ακτινοθεραπείας, ενώ επίσης καταγράφονται οι χημειοθεραπείες όπως και πιθανές μειώσεις στις χορηγηθείσες δόσεις.

Η ανταπόκριση και αποτελεσματικότητα ακτινοθεραπείας, που καθρεφτίζεται μέσα από την ακτινολογική και κλινική εκτίμηση των ασθενών, καταγράφεται ξεχωριστά στο χρονικό σημείο των 3 μηνών μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας. Είναι σε αυτό το σημείο όπου καθορίζεται η ολική ανταπόκριση της νόσου (εξάλειψη του όγκου), έναντι της μερικής ανταπόκρισης (υπολειπόμενη νόσος). Επίσης καταγράφονται ο χρόνος πιθανής επανασύνδεσης του εντέρου, ο χρόνος και ανατομική περιοχή πιθανής τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής και ο χρόνος πιθανού θανάτου. Επιπλέον γίνεται καταγραφή των όποιων θεραπειών διάσωσης, όπως ακτινοθεραπεία ή χειρουργείο. Επιπρόσθετα γίνεται καταγραφή πιθανής χημειοθεραπείας σε περίπτωση απομακρυσμένης υποτροπής (μεταστάσεων). Οι επιβιώσεις ελεύθερες νόσου, συνολικές επιβιώσεις, επιβιώσεις ελεύθερες μεταστάσεων και επιβιώσεις ελεύθερης κολοστομίας καταγράφονται σε χρόνια/μήνες όπως και το αίτιο/χρόνος πιθανού θανάτου.

Ακολουθούν τα χρονικά σημεία αξιολόγησης κατά την διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας και πιο συγκεκριμένα την τελευταία εβδομάδα της θεραπείας και οι αξιολογήσεις στους 3 μήνες και 1, 2, 3, 4 και 5 χρόνια μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας. Σε αυτά τα χρονικά σημεία γίνεται καταγραφή των οξέων (μέχρι τους 3 μήνες παρακολούθησης) και απώτερων παρενεργειών που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς (CTCAE criteria). Επιπλέον σε αυτά τα χρονικά σημεία καταγράφεται και η φυσική κατάσταση των ασθενών με βάση την κλίμακα Karnofsky (παράρτημα 2) (31).



#### **Δ) Σκοπός της μελέτης:**

**Πρωταρχικοί στόχοι** είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ακτινοχημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού. Η αποτελεσματικότητα θα διερευνηθεί μελετώντας τη συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη νόσου, την επιβίωση ελεύθερη μεταστατικής νόσου και την επιβίωση ελεύθερη τοποθέτησης κολοστομίας. Επιπλέον θα υπολογιστούν τα ποσοστά ολικής ανταπόκρισης νόσου στο χρονικό σημείο των 3 μηνών μετά το πέρας της ακτινοχημειοθεραπείας. Οι παραπάνω παράμετροι θα συγκριθούν και μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σύμμορφη έναντι διαμορφωμένης έντασης ακτινοθεραπεία.

**Δευτερεύοντες στόχοι** είναι η καταγραφή τόσο των οξέων όσο και των απώτερων παρενεργειών που αντιμετώπισαν οι ασθενείς στο σύνολο τους. Τα ποσοστά αυτά που καταγράφονται σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία θα συγκριθούν και μεταξύ των ομάδων ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία με σύμμορφη και διαμορφωμένης έντασης ακτινοθεραπεία. Επιπλέον η αποτελεσματικότητα όπως αυτή έχει περιγράψει πιο πάνω θα διερευνηθεί σε σχέση με το στάδιο της νόσου, παθολογικών ή φυσιολογικών λεμφαδένων και ιστολογικού τύπου.

#### **Ε) Ερευνητικά ερωτήματα και αναγκαιότητα/σπουδαιότητα μελέτης.**

Η μελέτη αυτή θα δώσει την δυνατότητα ελέγχου (audit) των αποτελεσμάτων θεραπειών για τους ασθενείς με καρκίνο πρωκτού που έλαβαν θεραπεία στο Ογκολογικό Κέντρο. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν τον ίδιο συνδυασμό θεραπειών και θα ήταν πολύ χρήσιμη η σύγκριση των αποτελεσμάτων και τοξικότητας κατά και μετά την θεραπεία με αυτά της σχετικής επιστημονικής βιβλιογραφίας. Πιθανά μειωμένα ποσοστά αποτελεσματικότητας ή αυξημένα ποσοστά τοξικότητας θα

δώσουν την δυνατότητα για πιθανές διορθωτικές παρεμβάσεις και επανεκτίμησης του όλου θεραπευτικού χειρισμού.

Όπως έχουμε αναφέρει ο καρκίνος πρωκτού είναι ένας σπάνιος καρκίνος και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής θα προσθέσουν στην γνώση που ήδη υπάρχει στην διεθνή βιβλιογραφία. Πρέπει να σημειωθεί πως τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή μειωμένη τοξικότητα χρησιμοποιώντας πιο σύμμορφες τεχνικές ακτινοθεραπείας όπως η «διαμορφωμένης έντασης ακτινοθεραπείας», είναι περιορισμένα (3,4,7,8).

## **Z) Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση και υπολογισμός των επιβιώσεων έγινε χρησιμοποιώντας τα διαγράμματα/ανάλυση κατά Kaplan-Meier. Η στατιστική ανάλυση της φυσικής κατάστασης των ασθενών στα διάφορα χρονικά σημεία έγινε χρησιμοποιώντας το Wilcoxon Signed Rank test. Η στατιστική ανάλυση και συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων των ασθενών που έλαβαν διαφορετικού τύπου ακτινοθεραπεία σε σχέση με την τοξικότητα, έγιναν χρησιμοποιώντας το στατιστικό έλεγχο Fisher's exact test. Τα προγράμματα στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν είναι το 'SPSS' και 'R'. Το στατιστικό αποτέλεσμα ήταν σημαντικό όταν η τιμή του p ήταν μικρότερη του 0.05 ( $p < 0.05$ ).

## **H) Αποτελέσματα**

### **(1) Χρόνοι παρακολούθησης, χαρακτηριστικά ασθενών, νόσου και Θεραπείας (πίνακας 1)**

Η μέση παρακολούθηση του συνόλου των ασθενών ήταν οι 31 μήνες, ενώ ο μέσος όρος παρακολούθησης οι 50 μήνες. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης για την ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με CRT ήταν οι 82.8 μήνες και ο μέσος όρος οι 73.17 μήνες. Οι αντίστοιχοι χρόνοι παρακολούθησης για την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με IMRT ήταν 26.9 και 32.1 μήνες αντίστοιχα. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν 69, από τους οποίους οι 38 ήταν γυναίκες και οι 31 άντρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 63 έτη. Εξήντα ασθενείς ήταν παντρεμένοι, 3 χήροι και 6 άγαμοι. Η πλειοψηφία των ασθενών (n=33) είχαν ολοκληρώσει εκπαίδευση δευτεροβάθμιου επιπέδου, ενώ 25 τριτοβάθμιου. Έντεκα ασθενείς ήταν απόφοιτοι δημοτικής εκπαίδευσης. Περισσότεροι από τους μισούς ήταν καπνιστές (n=36), ενώ μόλις ένας ήταν διαγνωσμένος με τον υιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus (HIV)). Η μέση τιμή φυσικής κατάστασης των ασθενών προ της έναρξης της θεραπείας ήταν 90 μονάδες, με την χαμηλότερη τιμή να είναι στο 70 και τη μέγιστη στο 100 (KPS).

Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν διαγνωστεί με καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου (n=47), ενώ 22 με κλοακογενές καρκίνωμα. Κατά τη διάγνωση 35% των ασθενών είχαν απώλεια βάρους πέραν του 10% του σωματικού τους βάρους, ενώ σε 13 (20%) τοποθετήθηκε προφυλακτική στομία. Δύο ασθενείς είχαν στάδιο νόσου I (κατά TNM), 22 στάδιο II και 9 στάδιο IIIA. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε τοπικά εκτεταμένη νόσο σταδίου IIIB. Η σταδιοποίηση ανά στάδιο νόσου 'T' και 'N' παρουσιάζεται ξεχωριστά για το σύνολο των ασθενών στον Πίνακα 1. Τριάντα-εννέα ασθενείς (56.5%) έλαβαν ακτινοθεραπεία με την τεχνική του IMRT, ενώ 30 με την παλαιότερη τεχνική CRT (43.5%). Η μέση συνολική δόση ήταν 5400 cGy ενώ ο μέσος όρος έφθανε τα 5202 cGy. Οι πλείστοι ασθενείς (94%) έλαβαν συνδυασμό MMC-5FU, ενώ οι υπόλοιποι MMC και Xeloda (καπεσιταπίνη).

**Πίνακας 1:** Χαρακτηριστικά ασθενών, της νόσου τους και των θεραπειών που έλαβαν

<i>Variable</i>	<i>Number (n)</i>	<i>(median, mean, range)</i>	<i>Percentage %</i>
<b>Age, years</b>		(63, 63, 39-84)	
<b>KPS at diagnosis</b>		(90, 90.7, 70-100)	
<b>Duration of symptoms prior to diagnosis, months</b>		(6, 7.75, 1-36)	
<b>Hemoglobin at onset (g/dl)</b>		(12.1, 11.7, 9.6-15)	
<b>WBC count (k/<math>\mu</math>l)</b>		(5.05, 5.6, 2.6-22)	
<b>Sex</b>			
Female	38		55.1
Male	31		44.9
<b>Marital status</b>			
Married	60		87.0
Single	9		13.0
<b>Education</b>			
Primary	11		15.9
Secondary	33		47.8
Tertiary	25		36.2
<b>Smoking habit</b>			
Non-Smoker	33		47.8
Smoker	36		52.2
<b>HIV status</b>			
Positive	1		1.4
Negative	68		98.6
<b>Histology</b>			
Cloacogenic	22		31.9
Squamous	47		68.1
<b>Weight loss <math>\geq</math> 10% of body weight</b>			
No weight loss at diagnosis	45		65.2
Weight loss at diagnosis	24		34.8
<b>TNM stage</b>			
Stage I	2		2.9
Stage II	22		31.9
Stage IIIA	9		13.0
Stage IIIB	36		52.2

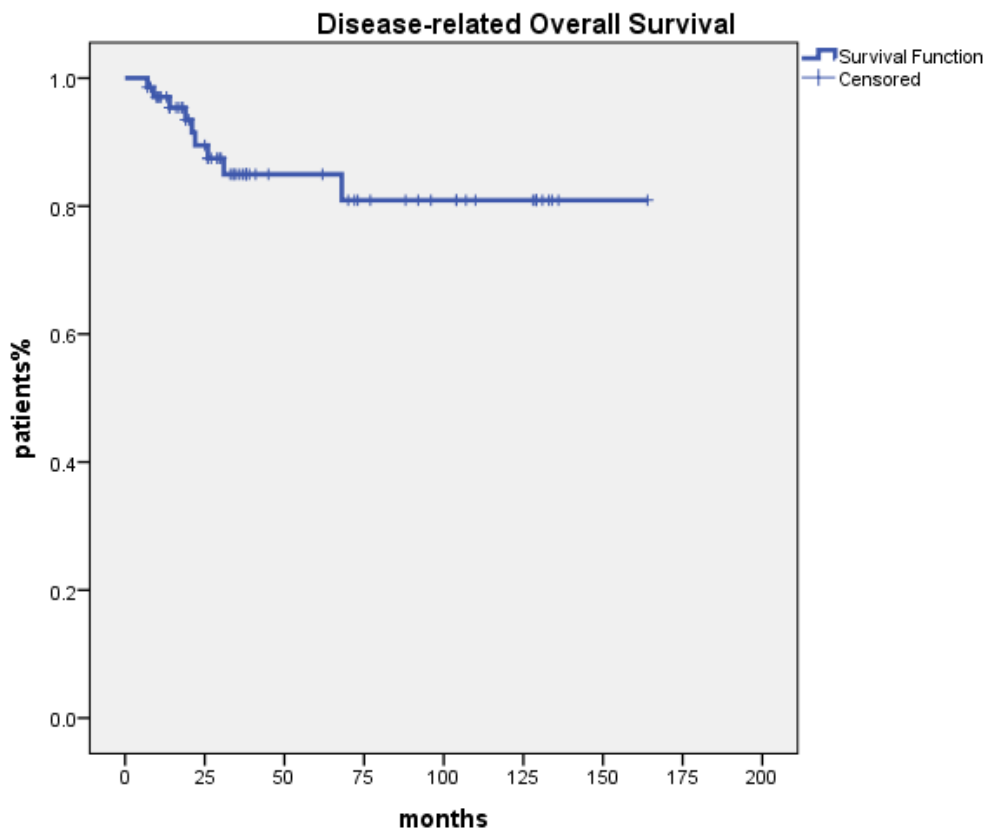
<b>T category</b>			
T1	2		2.9
T2	24		34.8
T3	21		30.4
T4	22		31.9
<b>N category</b>			
N0	27		39.1
N1	16		23.2
N2	7		10.2
N3	19		27.5
<b>Prophylactic stoma placement</b>			
No prophylactic stoma	56		81.2
Prophylactic stoma	13		19.8
<b>RT technique</b>			
IMRT	39		56.5
CRT	30		43.5
<b>RT dose (cGy)</b>		(5400, 5202, 5040-6600)	
<b>Chemotherapy combination</b>			
Mytomycin C and 5-FU	65		94.2
Mytomycin C and Xeloda	4		5.8

## 2) Επιβιώσεις ασθενών

### (α) Συνολική επιβίωση για το σύνολο του δείγματος

Η επιβίωση για το σύνολο των ασθενών ήταν 97.1% στο πρώτο έτος, 95% στα 2 έτη και 85% στα 3 έτη. Στην πενταετία το αντίστοιχο ποσοστό ήταν επίσης 85%.

Η συνολική επιβίωση παρουσιάζεται στο διάγραμμα 1.

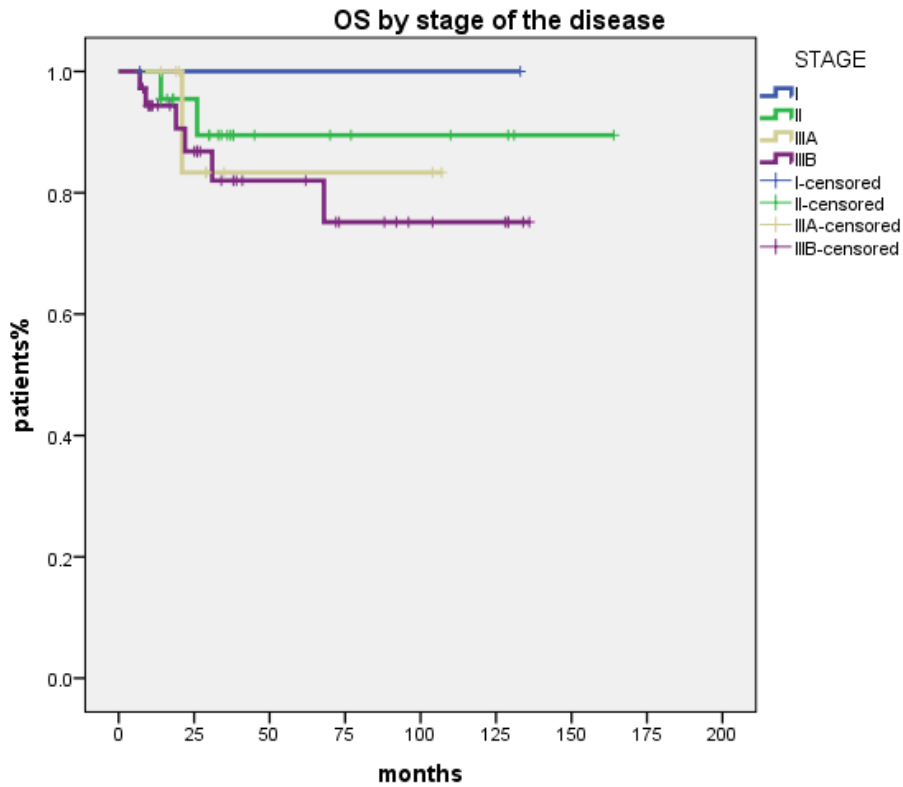


**Διάγραμμα 1:** Συνολική επιβίωση για το σύνολο του δείγματος.

### (β) Επιβιώσεις ανά στάδιο νόσου

Όπως έχει λεχθεί στη μελέτη εντάχθηκαν 2 ασθενείς σταδίου I, 22 σταδίου II, 9 σταδίου IIIA και 36 σταδίου IIIB. Η συνολική επιβίωση για τους ασθενείς σταδίου I ήταν 100% σε όλα τα χρονικά σημεία αξιολόγησης. Για τους ασθενείς σταδίου II η επιβίωση στο πρώτο έτος ήταν 100% και στο δεύτερο 95.5%. Το ποσοστό κατά το τρίτο έτος ήταν 89.5% παραμένοντας αναλλοίωτο μέχρι το πέμπτο έτος (διάγραμμα 2). Για τους ασθενείς σταδίου IIIA, η επιβίωση κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης ήταν 100%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα 2 και 5 χρόνια ήταν 83.3%. Για το πιο εκτεταμένο στάδιο νόσου (IIIB), το ποσοστό επιβίωσης

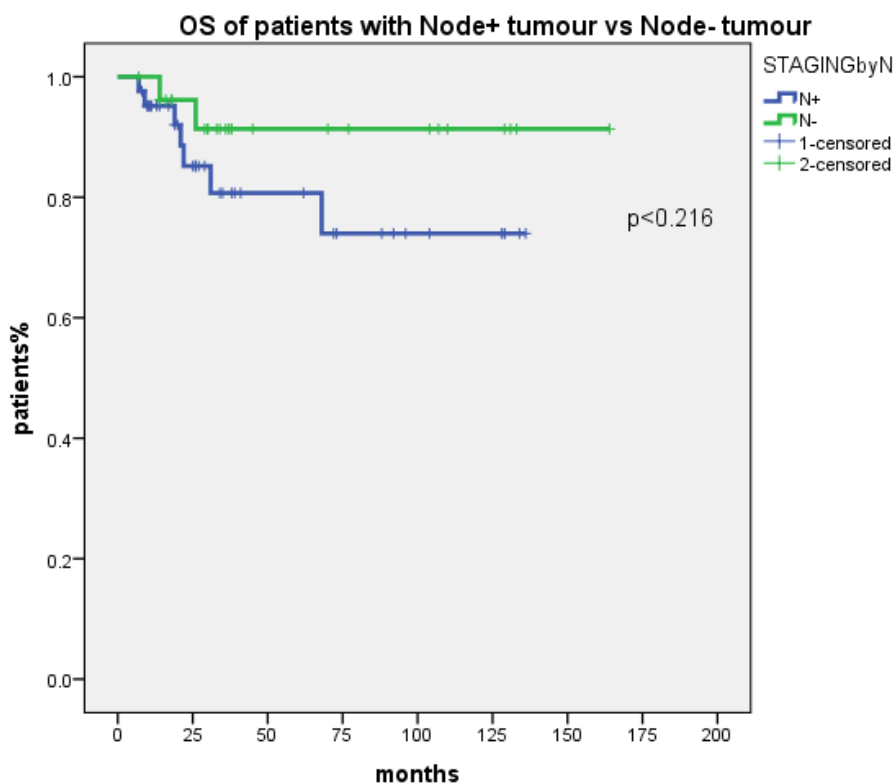
κατά το πρώτο έτος ήταν 94.4%, στο δεύτερο έτος 86.8%, ενώ στο τρίτο και πέμπτο έτος 82% (διάγραμμα 2). Οι διαφορές επιβίωσης μεταξύ των 4 σταδίων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0.795$ ).



**Διάγραμμα 2: Επιβίωση ανά στάδιο νόσου**

**(γ) Επιβίωση ασθενών με κλινικά παθολογικούς τόποπεριοχικούς λεμφαδένες έναντι αυτών με φυσιολογικούς λεμφαδένες: (cN+ vs cNo)**

Οι ασθενείς με κλινικά θετικούς τόπο-περιοχικούς λεμφαδένες (N+) είχαν μικρότερη επιβίωση συγκριτικά με αυτούς που είχαν αρνητικούς λεμφαδένες (No). Συγκεκριμένα οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες είχαν ποσοστό επιβίωσης 95.2% στο 1 έτος, 85.2% στα δύο έτη και 80.7 στα 3 έτη και την πενταετία (Διάγραμμα 3). Το ποσοστό επιβίωσης στον πρώτο χρόνο για τους ασθενείς σε αρνητικούς λεμφαδένες έφθανε το 100%, ενώ στα δύο χρόνια στο 96.2%. Στα 3 έτη το ποσοστό κατήλθε στο 91.3%. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε αναλλοίωτο μέχρι τα 5 χρόνια παρακολούθησης. Η διαφορά επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0.22$ ) (Διάγραμμα 3).

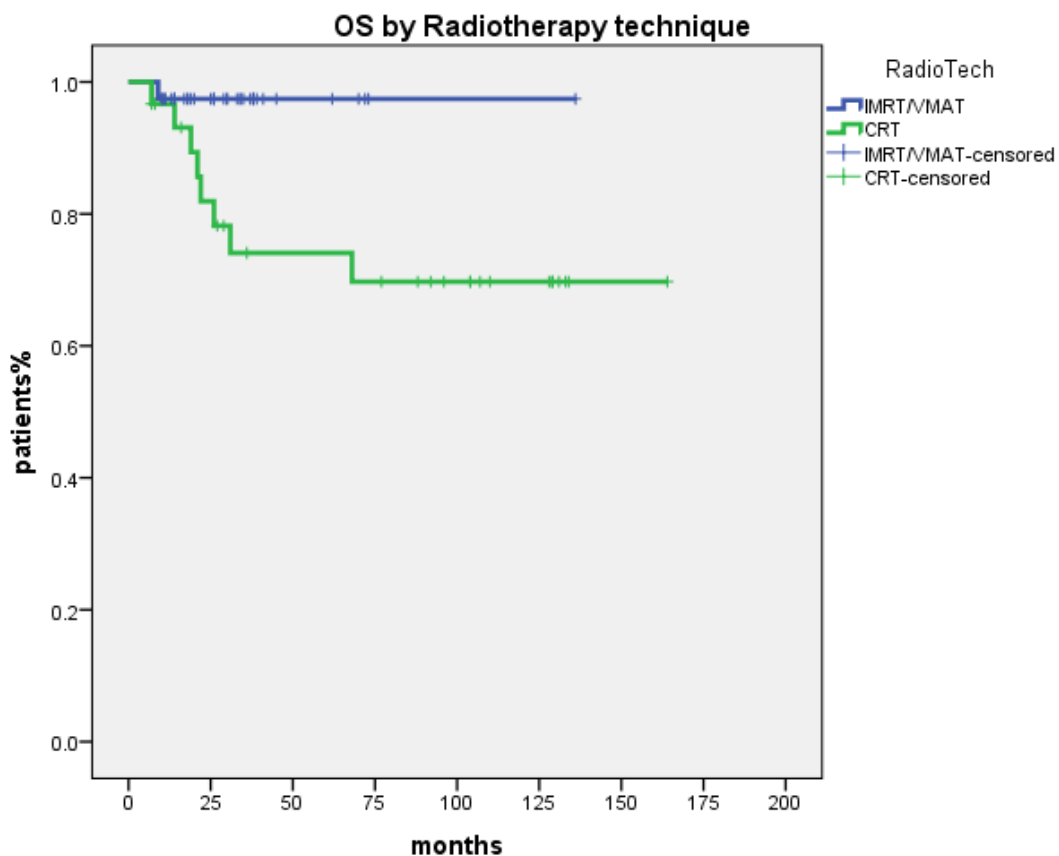


**Διάγραμμα 3:** Παρουσίαση επιβίωσης ασθενών με θετικούς περιοχικούς λεμφαδένες έναντι αυτών σε αρνητικούς λεμφαδένες.



**(δ) Επιβίωση ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία με σύμμορφη τεχνική (CRT), έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με τεχνική διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT).**

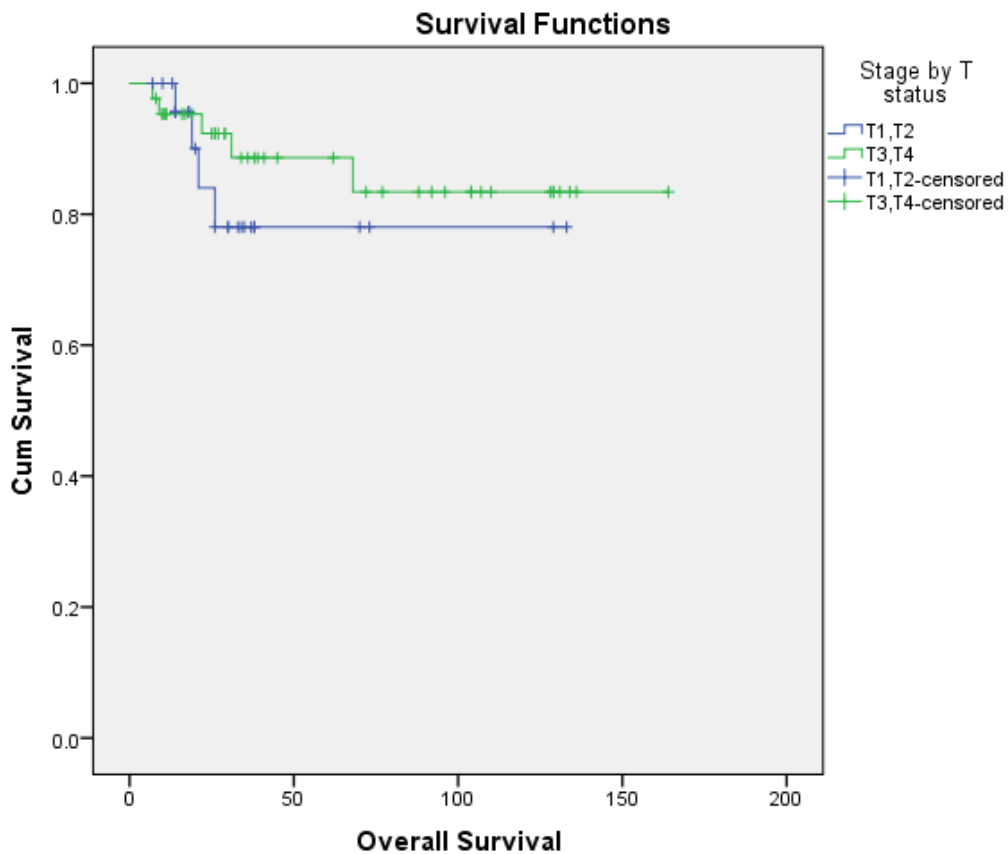
Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν σε σύμμορφη ΑΚΘ (CRT) είχαν ποσοστά επιβίωσης που έφθαναν το 96.7% στο πρώτο έτος, το 81.9% στο δεύτερο έτος, και το 74.1% στο τρίτο έτος. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε σταθερό μέχρι τα 5 χρόνια παρακολούθησης. Για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία με την τεχνική του IMRT, η επιβίωση ήταν στο 97.4 στον πρώτο χρόνο, παραμένοντας αναλλοίωτη μετέπειτα (Διάγραμμα 4). Η διαφορά επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.023$ ).



**Διάγραμμα 4:** Επιβιώσεις για ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ με CRT έναντι IMRT.

**(ε) Επιβιώσεις ασθενών με στάδια cT1/T2 έναντι αυτών με cT3/T4.**

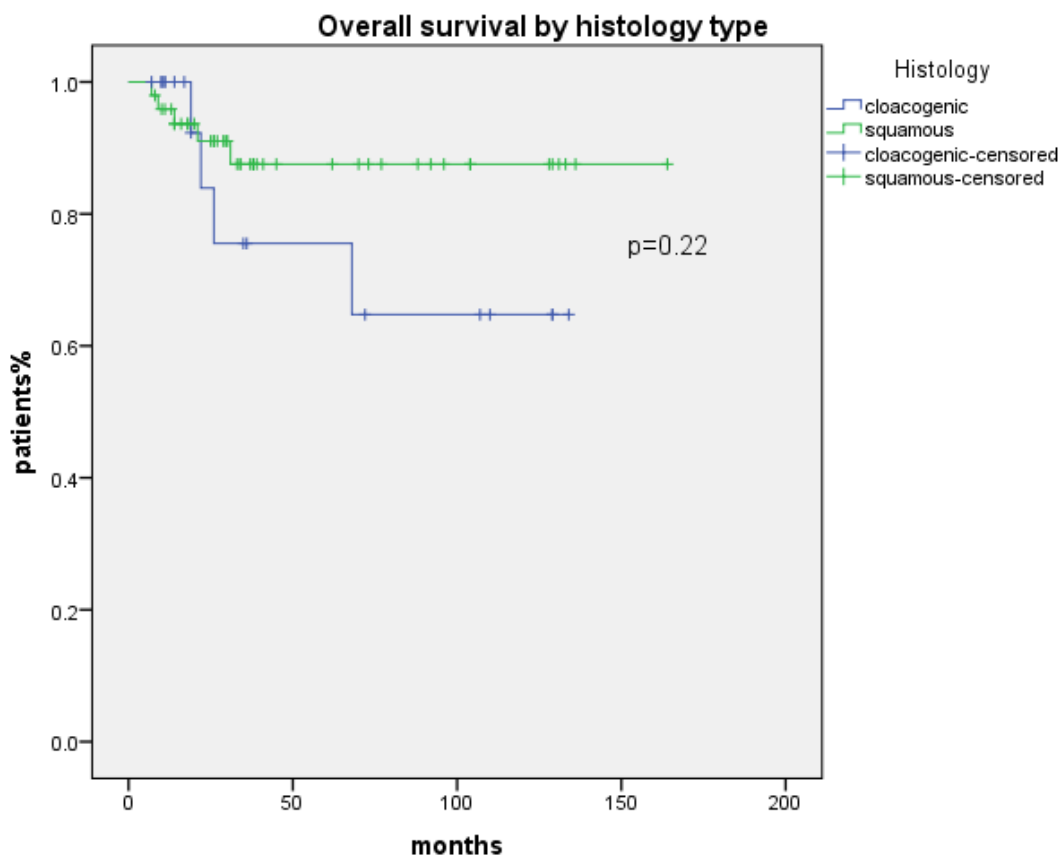
Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με στάδιο T1 και T2 ήταν 100% στον πρώτο χρόνο και 90% στο δεύτερο. Το ποσοστό στα 3 και 5 έτη ήταν 78%. Για την ομάδα των ασθενών με στάδιο νόσου T3/T4 το ποσοστό επιβίωσης ήταν 95.3% κατά το πρώτο έτος, 92.3% στο δεύτερο έτος και 88.6% στο τρίτο έτος. Το ποσοστό δεν άλλαξε μέχρι το πέμπτο έτος παρακολούθησης (διάγραμμα 5). Η διαφορά επιβίωσης μεταξύ των 2 ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική.



**Διάγραμμα 5:** Ποσοστό επιβίωσης για τους ασθενείς με στάδιο T1/T2 έναντι αυτών με στάδιο T3/T4.

(ζ) **Επιβίωση ασθενών με ιστολογικό τύπο SCC (Squamous cell carcinoma - καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου), έναντι ασθενών με διάγνωση κλοακογενούς (cloacogenic) καρκίνου.**

Το ποσοστό επιβίωσης για τους ασθενείς με ιστολογικό τύπο κλοακογενούς καρκινώματος ήταν 100% κατά το πρώτο έτος και 83.9% κατά το δεύτερο. Κατά το τρίτο έτος το ποσοστό έφθανε το 75.5% και παρέμεινε αναλλοίωτο μέχρι το πέμπτο έτος (Διάγραμμα 6). Για την ομάδα των ασθενών με καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου το ποσοστό επιβίωσης κατά το πρώτο έτος ήταν 95.9%, κατά το δεύτερο έτος 91% και κατά το τρίτο έτος 87.5%. Το ποσοστό αυτό δεν άλλαξε μέχρι και το πέμπτο έτος παρακολούθησης (Διάγραμμα 6). Η διαφορά στις επιβιώσεις για τις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.22$ ).

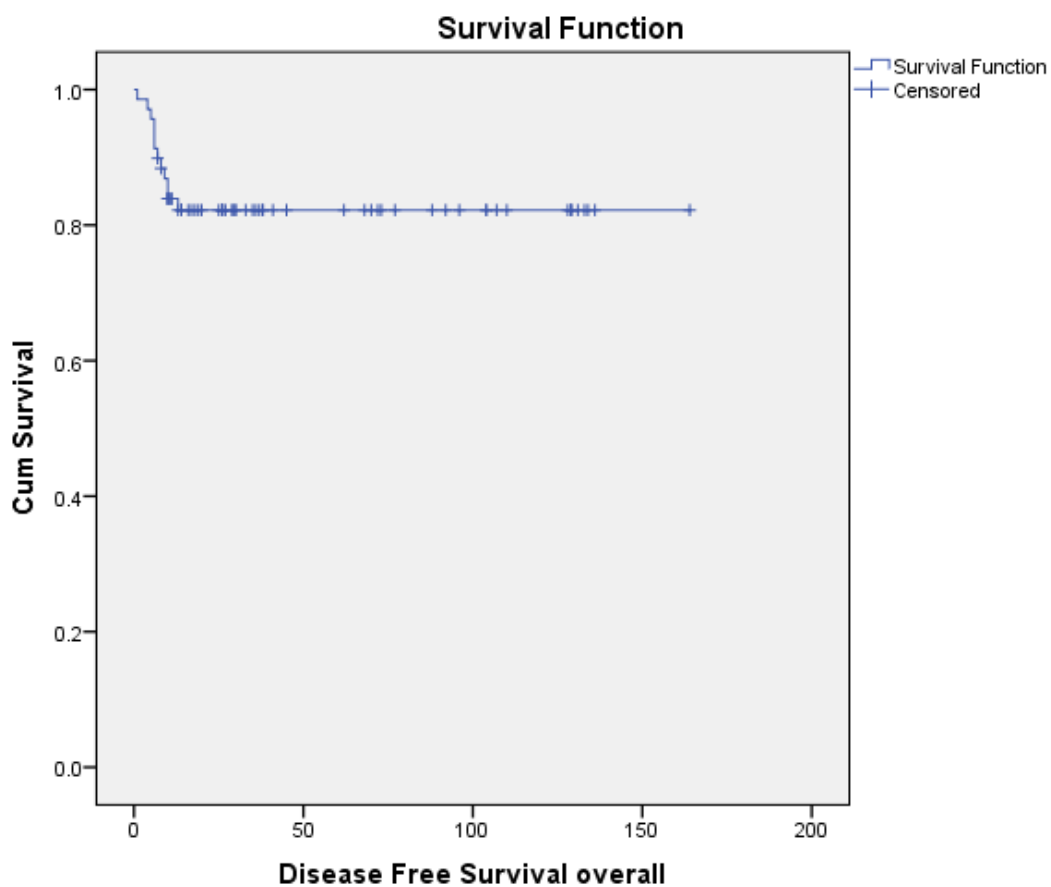


**Διάγραμμα 6:** Παρουσίαση ποσοστών επιβίωσης ανά ιστολογικό τύπο ασθενών

### 3) Επιβίωση ελεύθερη νόσου

#### (α) Επιβίωση ελεύθερη νόσου για το σύνολο των ασθενών

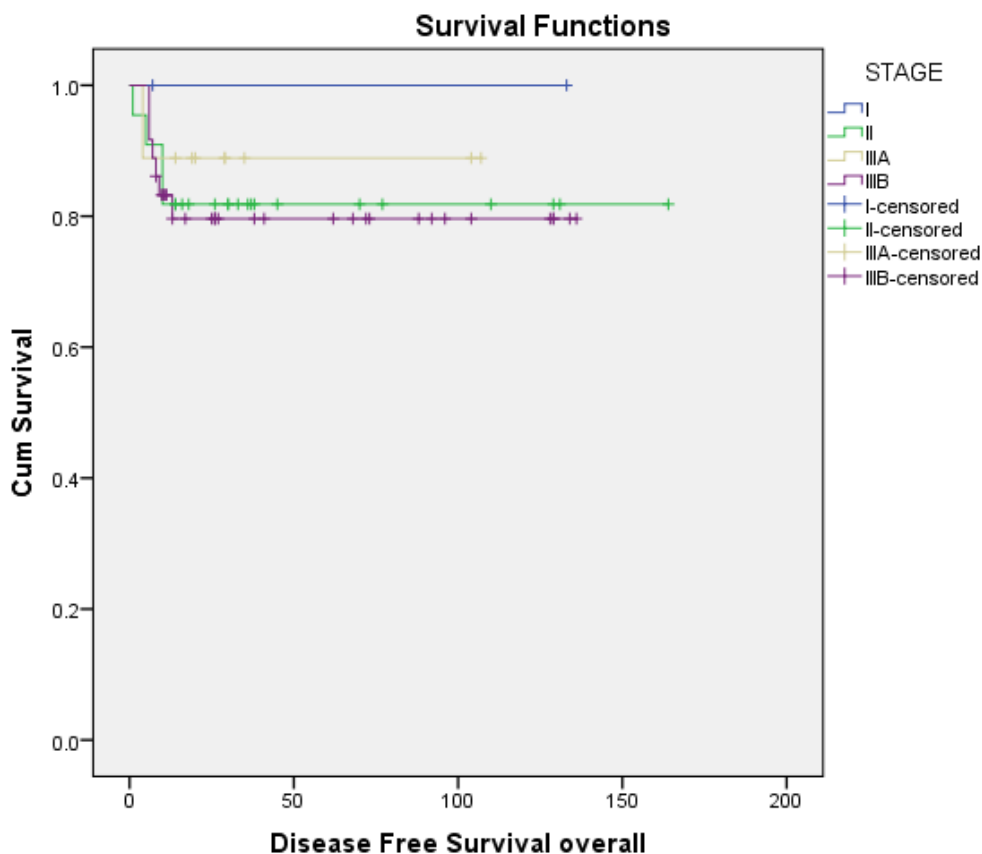
Η επιβίωση ελεύθερη νόσου για το σύνολο του δείγματος ήταν 83.9% στον πρώτο χρόνο και 82.2% στο δεύτερο έτος. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε σταθερό για όλα τα χρόνια παρακολούθησης. Η επιβίωση ελεύθερη νόσου παρουσιάζεται στο διάγραμμα 7.



**Διάγραμμα 7:** Στο διάγραμμα 7 παρουσιάζεται η επιβίωση ελεύθερη νόσου για το σύνολο των ασθενών.

**(β) Επιβίωση ελεύθερη νόσου ανά στάδιο νόσου (I,II, IIIA, IIIB).**

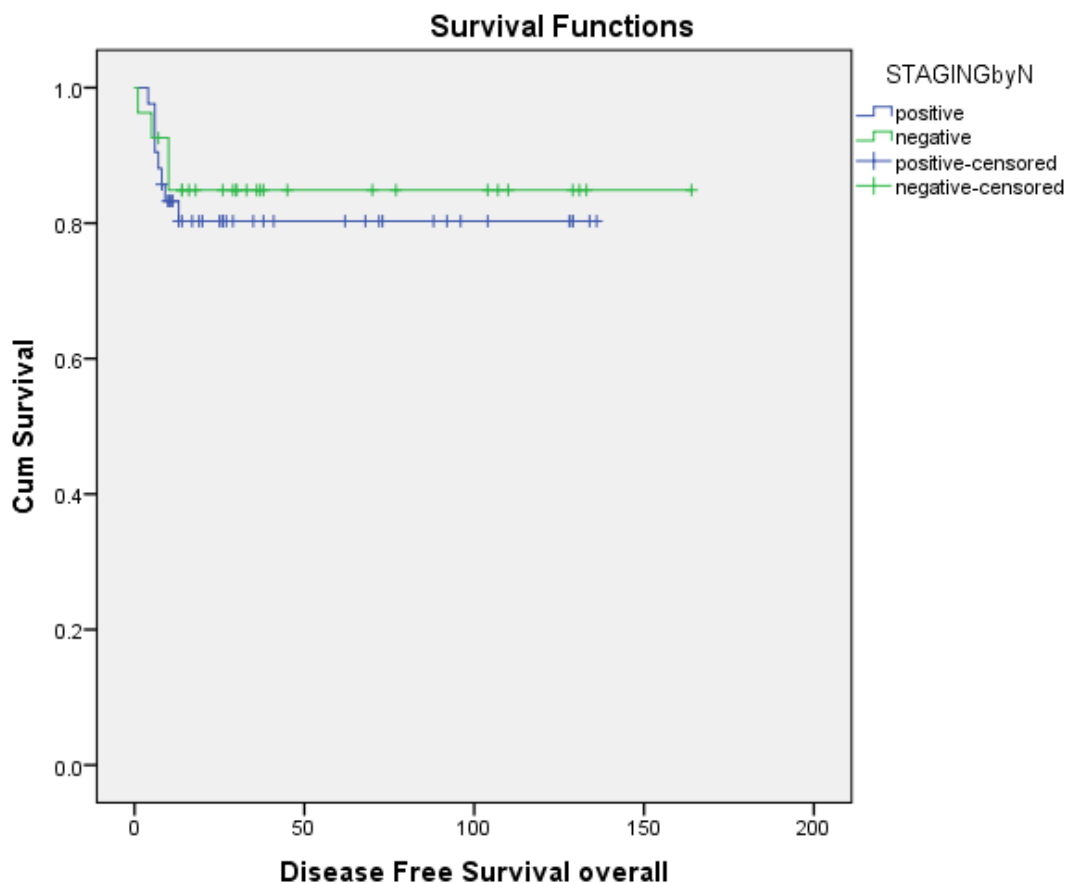
Η ομάδα των ασθενών σταδίου I δεν είχε υποτροπή της νόσου στη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι ασθενείς με στάδιο II νόσου είχαν επιβίωση ελεύθερη νόσου που έφθανε το 81.8% στον πρώτο χρόνο, ποσοστό που παρέμεινε αναλλοίωτο μέχρι τα πέντε έτη (Διάγραμμα 8). Το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου για το στάδιο IIIA ήταν 88.9% για το πρώτο έτος, παραμένοντας αναλλοίωτο κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Η ομάδα ασθενών με στάδιο IIIB είχε επιβίωση ελεύθερη νόσου 83.2% κατά το πρώτο έτος και 79.6% κατά το δεύτερο. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε αμετάβλητο μέχρι τα 5 έτη (διάγραμμα 8). Οι διαφορές επιβίωσης μεταξύ των τεσσάρων ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0.61$ ).



**Διάγραμμα 8:** Επιβίωση ελεύθερη νόσου ανά στάδιο (I, II, IIIA, IIIB).

**(γ) Επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (N+:  
διηθημένους από νόσο) έναντι αυτών με αρνητικούς λεμφαδένες (N0).**

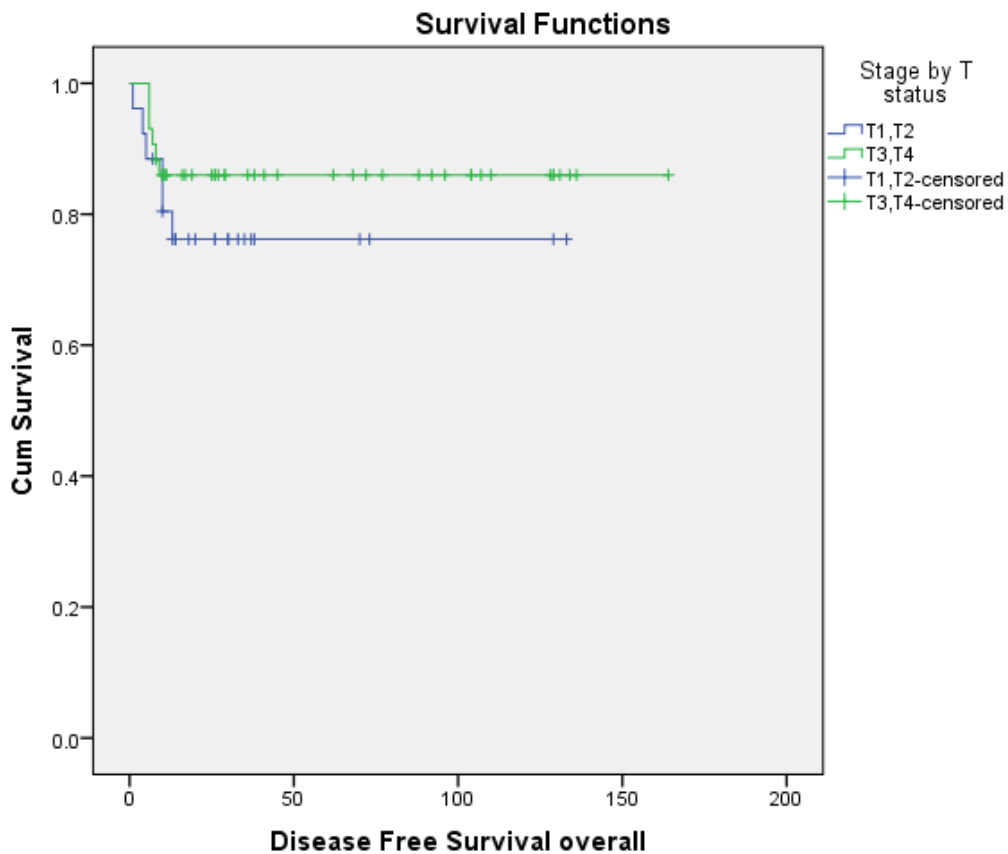
Η επιβίωση ελεύθερη νόσου για τους ασθενείς με κλινικά θετικούς λεμφαδένες (N+) ήταν 83.3% κατά το πρώτο έτος και 80.3% κατά το δεύτερο. Το ποσοστό αυτό έμεινε σταθερό μέχρι το πέμπτο έτος παρακολούθησης. Για την ομάδα ασθενών σε αρνητικούς λεμφαδένες (N0) το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν 84.9% για όλα τα έτη παρακολούθησης (Διάγραμμα 9). Η διαφορά επιβίωσης ελεύθερης νόσου μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.21$ ).



**Διάγραμμα 9:** Επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ασθενείς με θετικούς (N+) και αρνητικούς λεμφαδένες (N0).

**(δ) Επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ασθενείς με στάδιο νόσου T1/T2 έναντι T3/T4.**

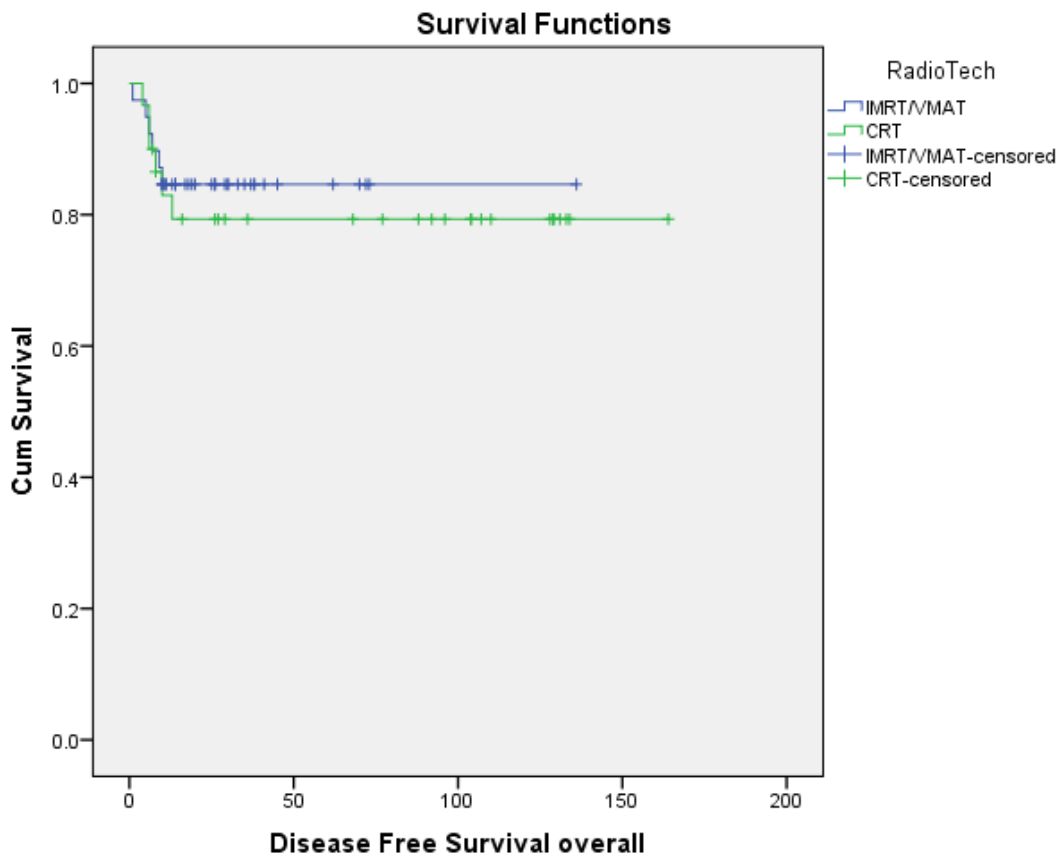
Η επιβίωση ελεύθερη νόσου για ασθενείς με νόσο T1/T2 έφθανε το 80.4% στο πρώτο έτος παρακολούθησης και το 76.2% από το δεύτερο μέχρι το πέμπτο έτος. Το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα ασθενών σε T3/T4 νόσο ήταν 86% κατά το πρώτο έτος, παραμένοντας αναλλοίωτο στην μετέπειτα παρακολούθηση (Διάγραμμα 10). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0.95$ ).



**Διάγραμμα 10:** Ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου για ασθενείς με στάδιο νόσου T1/T2 έναντι T3/T4.

**(ε) Επιβίωση ελεύθερη νόσου σε σχέση με είδος τεχνικής ακτινοθεραπείας (CRT έναντι IMRT).**

Η επιβίωση ελεύθερη νόσου για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την τεχνική του IMRT ήταν 84.6% στο πρώτο έτος, χωρίς να διαφοροποιείται κατά την παρακολούθηση μέχρι τα 5 χρόνια. Το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με CRT ήταν στο 82.9% κατά το πρώτο έτος και στο 79.3% στο δεύτερο έτος. Το ποσοστό παρέμεινε αναλλοίωτο μέχρι τα 5 έτη (Διάγραμμα 11). Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ( $p=0.23$ ).



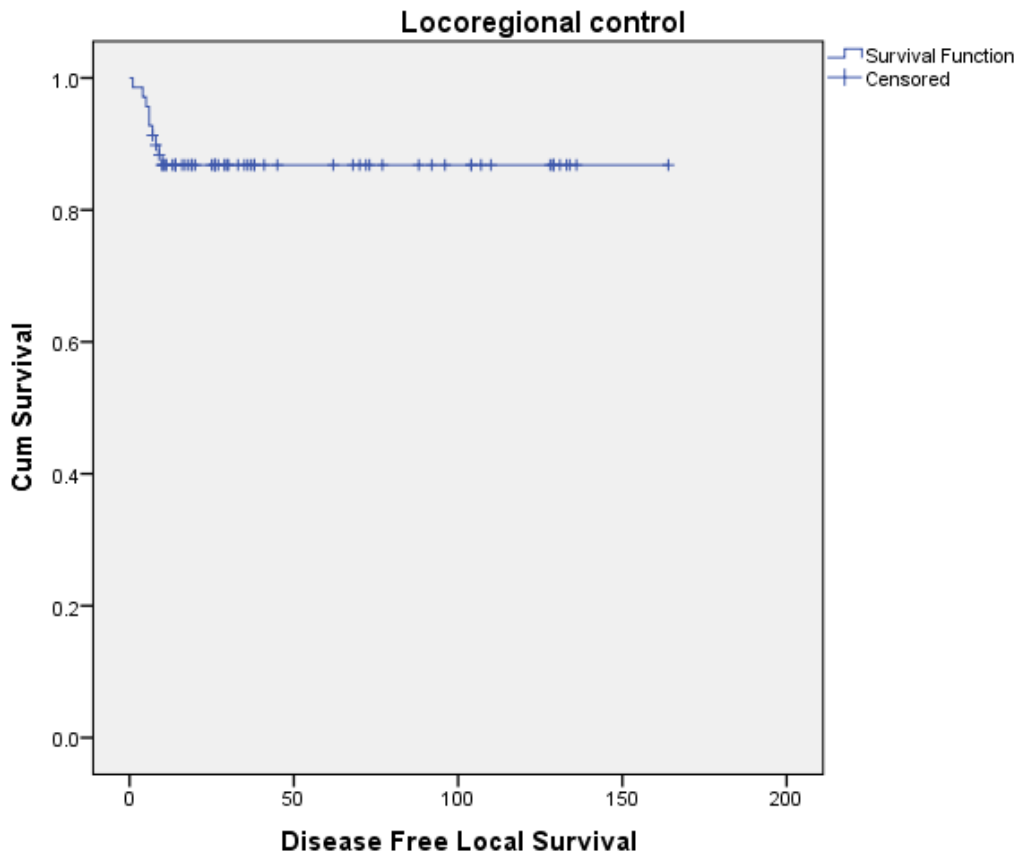
**Διάγραμμα 11:** Επιβίωση ελεύθερη νόσου για ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ με την τεχνική του IMRT έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με CRT.



#### 4) Επιβίωση ελεύθερη τοπο-περιοχικής νόσου

(α) Συνολική επιβίωση ελεύθερη τοπο-περιοχικής νόσου για το σύνολο των ασθενών:

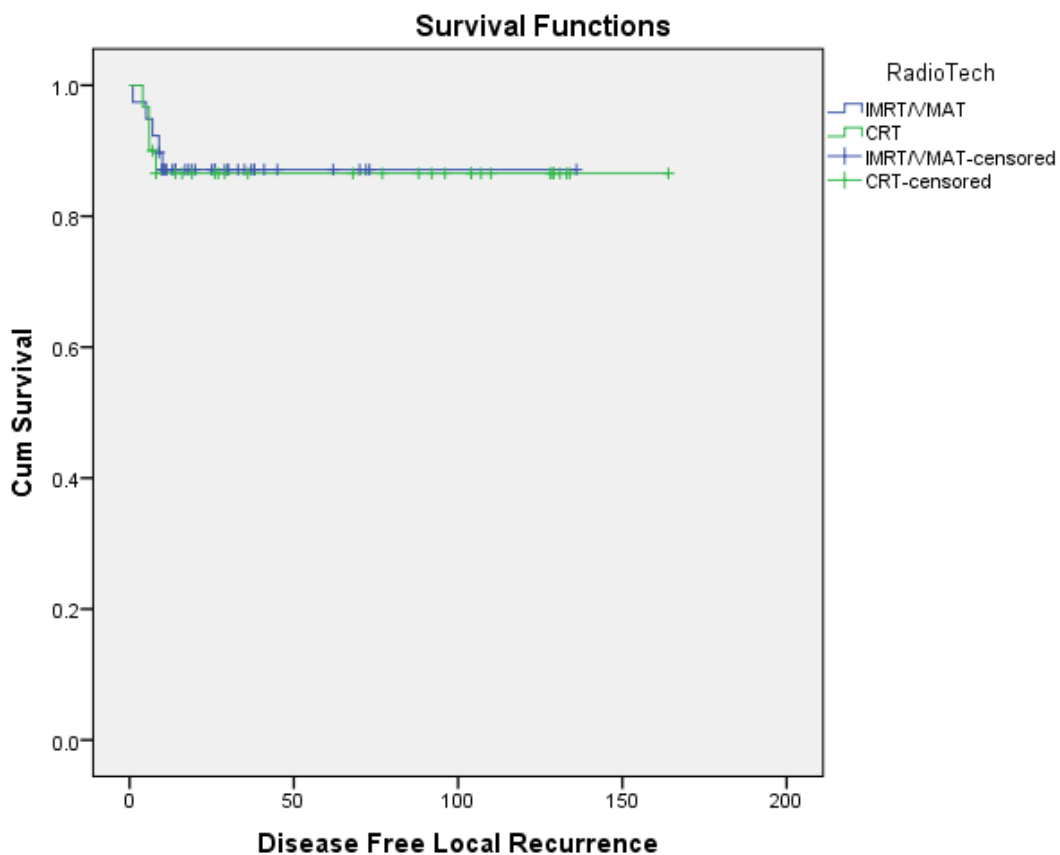
Η συνολική επιβίωση ελεύθερη τοπο-περιοχικής νόσου ήταν 86.8% στο πρώτο έτος, παραμένοντας στο ίδιο ποσοστό μέχρι τα πέντε έτη παρακολούθησης: διάγραμμα 12.



**Διάγραμμα 12:** Επιβίωση ελεύθερη τοπο-περιοχικής νόσου για το σύνολο του δείγματος.

**(β) Επιβίωση ελεύθερη τοπο-περιοχικής νόσου για ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ με IMRT έναντι αυτών που αντιμετωπίστηκαν με CRT.**

Κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης τοπο-περιοχικής υποτροπής ήταν για την ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMRT στο 87.1%. Το ποσοστό αυτό δεν άλλαξε μέχρι το πέμπτο έτος. Το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRT ήταν 86.5% κατά το πρώτο έτος. Και σε αυτή την ομάδα το ποσοστό δεν άλλαξε μέχρι το πέμπτο έτος (Διάγραμμα 13). Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.91$ ).

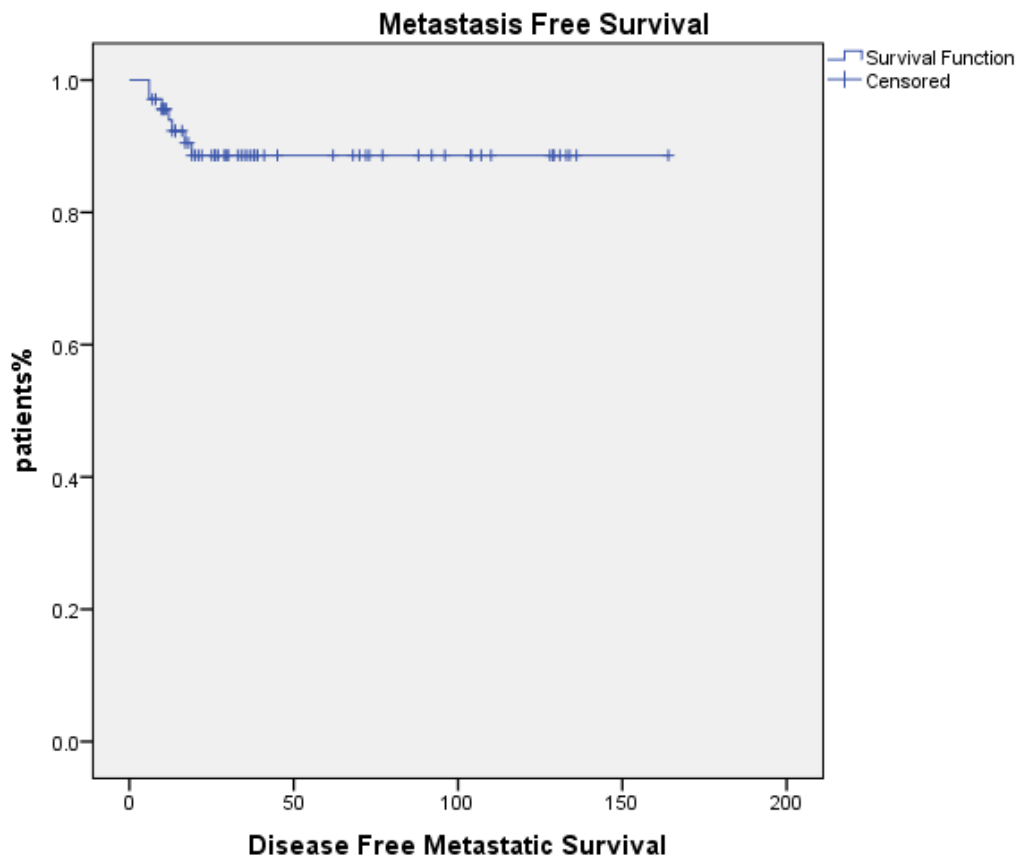


**Διάγραμμα 13:** Επιβίωση ελεύθερη τοπο-περιοχικής νόσου για ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ με CRT έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με IMRT.

## 5) Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων

### (α) Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για το σύνολο των ασθενών

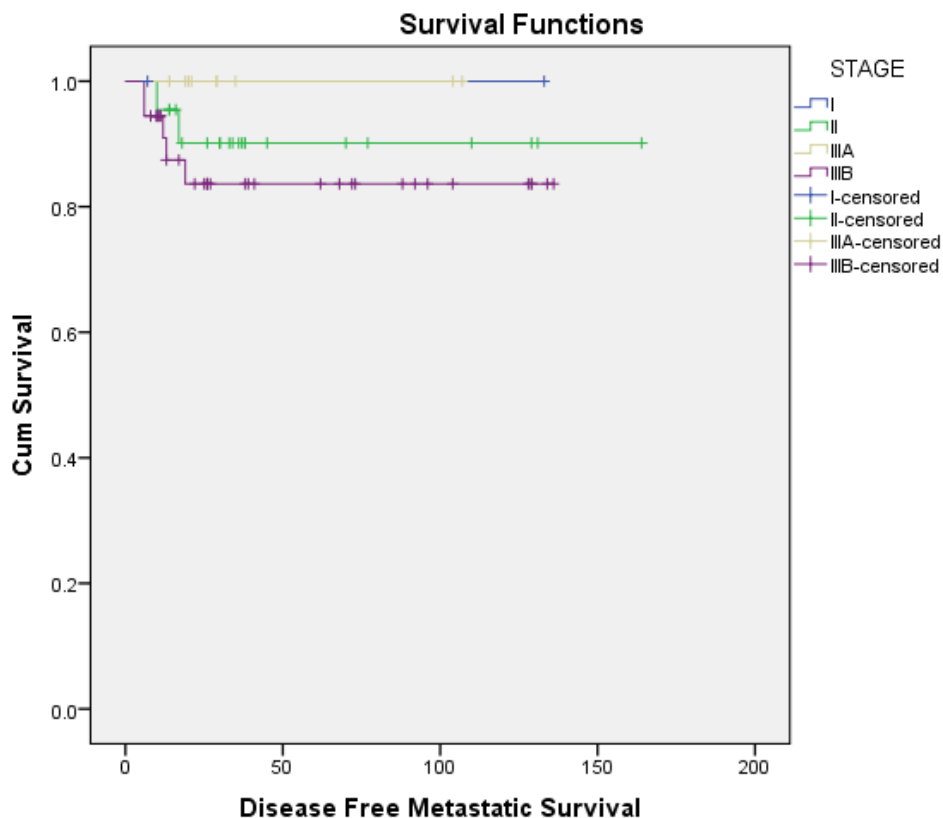
Η επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για το σύνολο των ασθενών ήταν στο 94% κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης. Στο δεύτερο έτος το ποσοστό κατήλθε στο 88.6% και παρέμεινε αναλλοίωτο μέχρι το πέμπτο έτος παρακολούθησης (Διάγραμμα 14).



**Διάγραμμα 14:** Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για το σύνολο των ασθενών.

### (β) Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων σε σχέση με τα στάδια νόσου των ασθενών

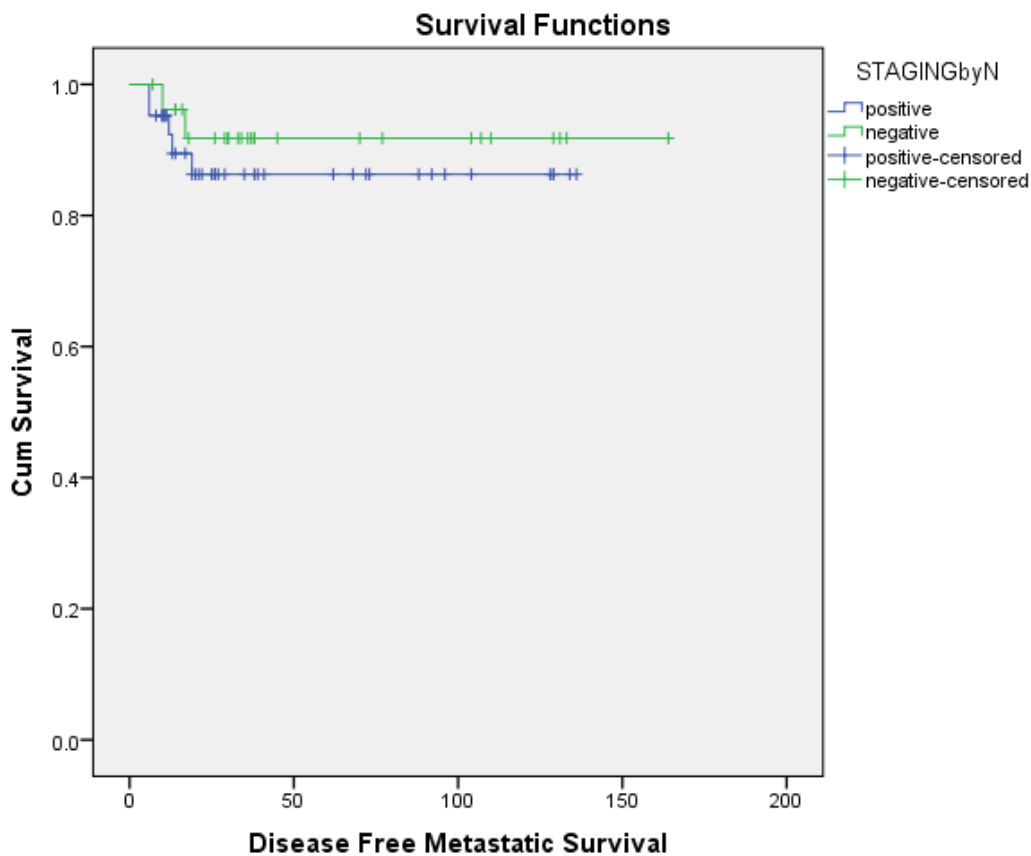
Για τους ασθενείς με στάδια I και IIIA η επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων ήταν 100% αφού κανείς από τις ομάδες αυτές δεν διαγνώστηκε με μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς με στάδιο II είχαν επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων στο 90.2% κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε αναλλοίωτο στη μετέπειτα παρακολούθηση. Για τους ασθενείς σταδίου IIIB το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης μεταστάσεων κατά το πρώτο έτος έφτανε το 87.4%, ενώ κατά το δεύτερο έτος το ποσοστό μειώθηκε στο 83.6% (Διάγραμμα 14). Οι διαφορές στις επιβιώσεις μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0.57$ ).



**Διάγραμμα 14:** Επιβιώσεις ελεύθερες μεταστάσεων για τους ασθενείς με στάδιο νόσου I, II, IIIA και IIIB.

**(γ) Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεως σε ασθενείς με θετικούς (N+) και αρνητικούς λεμφαδένες (N0).**

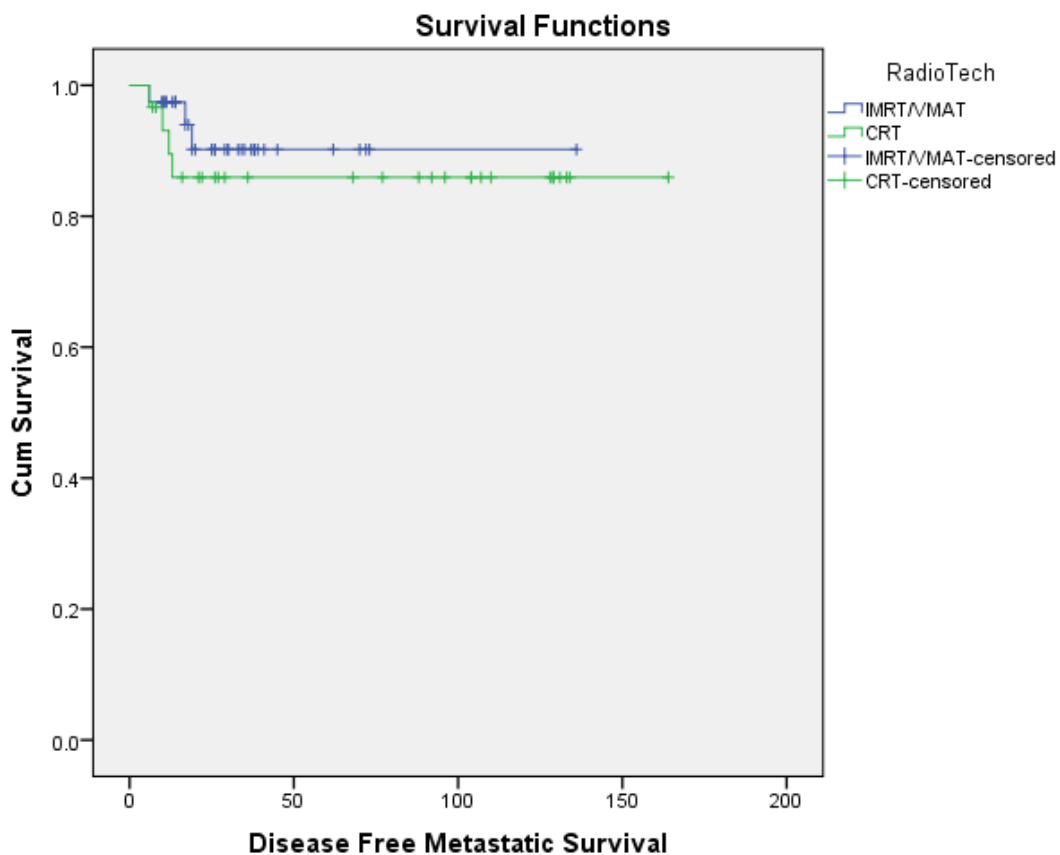
Το ποσοστό επιβίωσης για ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες ήταν 89.5% στο πρώτο έτος και 86.3% στο δεύτερο έτος παρακολούθησης. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε σταθερό μετέπειτα. Το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες ήταν 91.8% κατά το πρώτο έτος, παραμένοντας σταθερό μέχρι τα πέντε έτη (Διάγραμμα 15). Η διαφορά επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.48$ ).



**Διάγραμμα 15:** Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για N0 και N+ ασθενείς.

**(δ) Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων σε ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία με την τεχνική του CRT και IMRT**

Το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης μεταστάσεων για τους ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ με την τεχνική του IMRT ήταν 94% κατά το πρώτο έτος και 90.2% στο δεύτερο έτος. Το ποσοστό δεν άλλαξε στην παρακολούθηση που ακολούθησε. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με CRT ήταν 89.5% και 85.9%. Και σε αυτή την περίπτωση δεν υπήρξε διαφοροποίηση μετά το δεύτερο έτος (Διάγραμμα 16). Η διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.46$ ).

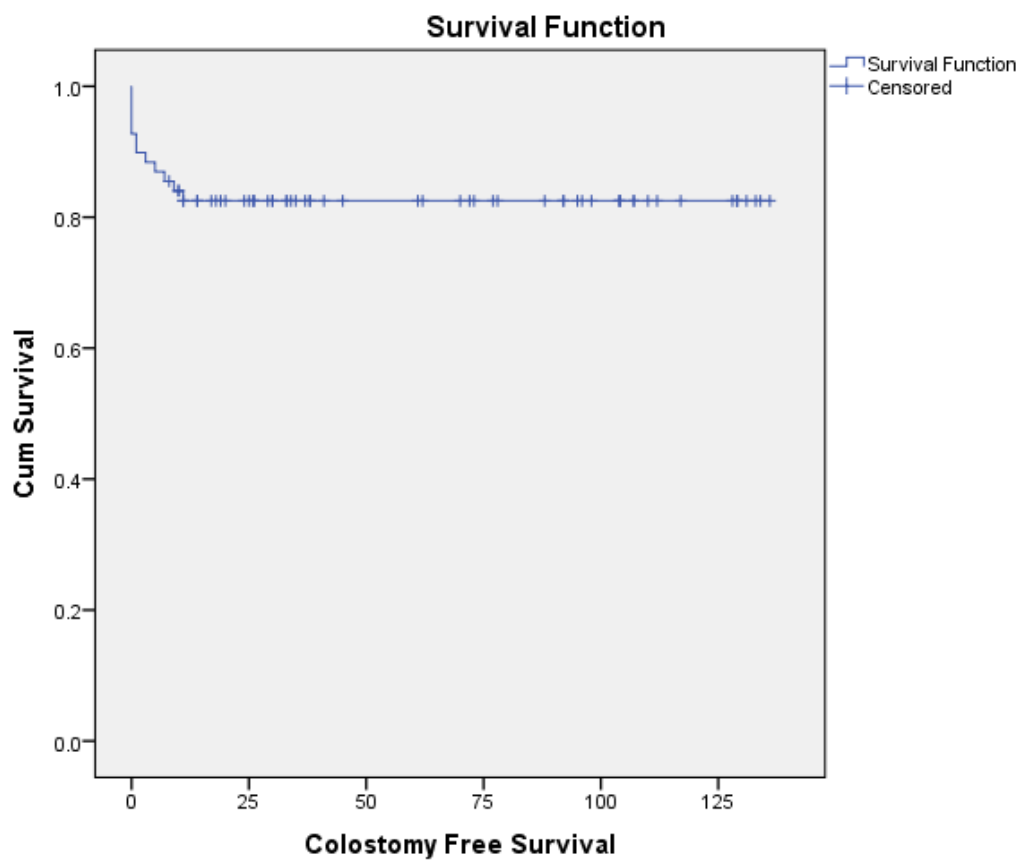


**Διάγραμμα 16:** Επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMRT και CRT.

## 6) Επιβίωση ελεύθερη κολοστομίας

### (α) Επιβίωση ελεύθερη κολοστομίας για το σύνολο των ασθενών

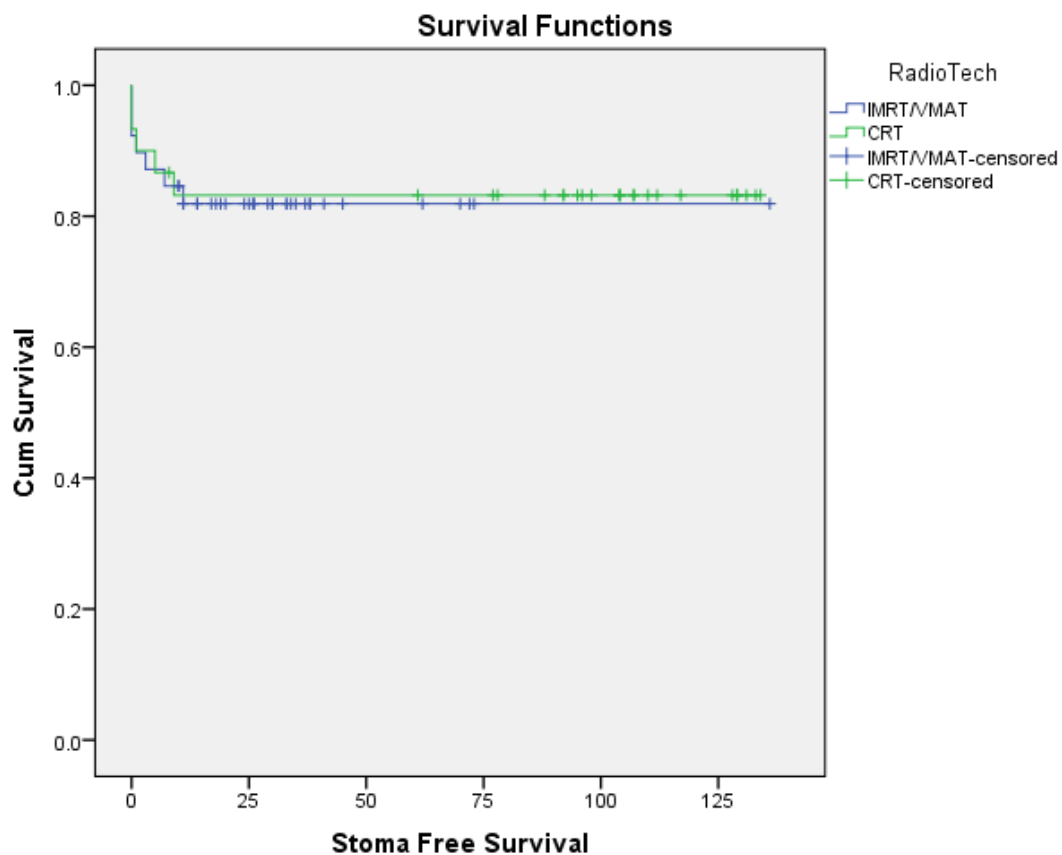
Το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης κολοστομίας ήταν 82.5% κατά το πρώτο έτος. Το ποσοστό αυτό δεν άλλαξε μέχρι τα πέντε χρόνια παρακολούθησης. Η επιβίωση ελεύθερη κολοστομίας παρουσιάζεται στο διάγραμμα 17.



**Διάγραμμα 17:** Παρουσίαση ποσοστών επιβίωσης ελεύθερης στομίας κατά τα πέντε χρόνια παρακολούθησης.

**(β) Επιβίωση ελεύθερη κολοστομίας για τους ασθενείς που έλαβαν ΑΚΘ με την τεχνική του IMRT έναντι αυτών που έλαβαν θεραπεία με CRT.**

Η επιβίωση ελεύθερη κολοστομίας για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IMRT ήταν 81.90% κατά το πρώτο έτος, παραμένοντας αμετάβλητη μέχρι τα 5 χρόνια παρακολούθησης. Το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με την τεχνική της σύμμορφης ακτινοθεραπείας (CRT) ήταν στο πρώτο έτος 83.2%. Και σε αυτή την ομάδα το ποσοστό δεν άλλαξε μέχρι τα 5 χρόνια παρακολούθησης (Διάγραμμα 18). Η διαφορά επιβίωσης μεταξύ των 2 ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.89$ ).



**Διάγραμμα 18:** Επιβίωση ελεύθερη κολοστομίας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMRT έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με CRT.

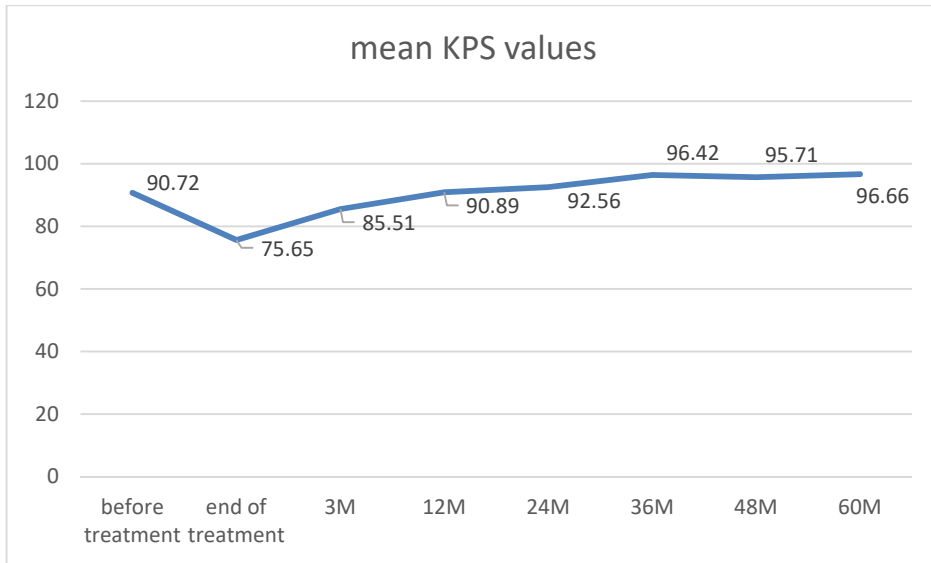


## 7) Φυσική κατάσταση κατά Karnofsky (0-100) (KPS)

Ο μέσος όρος φυσικής κατάστασης κατά την πρώτη αξιολόγηση των ασθενών ήταν 90.7, ενώ κατά την τελευταία εβδομάδα της θεραπείας όπου η οξεία τοξικότητα ήταν στο μέγιστο της βαθμό, ο μέσος όρος KPS μειώθηκε στο 75.7. Η διαφορά μεταξύ των 2 σημείων αξιολόγησης ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$ ). Κατά τους 3 μήνες αξιολόγησης ο μέσος όρος φυσικής κατάστασης ανήλθε στο 85.5, ενώ στους 12 μήνες στο 90.9. Η φυσική κατάσταση των ασθενών συνέχισε να βελτιώνεται κατά τα χρονικά σημεία των 2, 3, 4 και 5 χρόνων όπου ο μέσος όρος ήταν στο 92.6, 96.4, 95.7 και 96.7 αντίστοιχα. Σε σχέση με την αξιολόγηση κατά την τελευταία εβδομάδα της ακτινο-χημειοθεραπείας και των αξιολογήσεων που ακολούθησαν η διαφορά στην βελτιωμένη φυσική κατάσταση ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$ ). Τα αποτελέσματα αξιολόγησης της φυσικής κατάστασης των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και διάγραμμα 19.

**Πίνακας 2:** Φυσική κατάσταση (KPS) ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

KPS	1 <sup>st</sup> evaluation	Last week Tx	3 Mo	12 Mo	24 Mo	36 Mo	48 Mo	60 Mo
Mean	90.72	75.65	85.51	90.89	92.56	96.42	95.71	96.66
Median	90	80.00	90.00	90.00	90.00	95.00	100.00	100.00
Std. Dev.	8.28	6.962	10.079	8.587	7.511	6.341	5.032	4.830
Minimum	70	60	40	70	70	80	90	90
Maximum	100	90	100	100	100	100	100	100



**Διάγραμμα 19:** Μέσος όρος φυσικής κατάστασης ασθενών κατά Karnofsky κατά τη διάρκεια της μελέτης.

### 8) Ανταποκρίσεις νόσου κατά τους 3 μήνες αξιολόγησης

Οι ανταποκρίσεις νόσου (ολική ή μερική ανταπόκριση) στο χρονικό σημείο των 3 μηνών παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Όπως φαίνεται το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης (CR) με κριτήριο την φυσική εξέταση ήταν 87% και αυτό της μερικής ανταπόκρισης (PR) στο 13%. Τα αντίστοιχα ποσοστά με ακτινολογικά κριτήρια (MT πρωκτού-πυέλου) ήταν 85.5% και 14.5%. Σε αντίθεση με την κλινική και ακτινολογική ανταπόκριση όπου υπάρχουν αποτελέσματα από όλους τους ασθενείς, βιοψία από την περιοχή του όγκου διενεργήθηκε σε 57 ασθενείς. Από αυτούς οι 53 (93%) είχαν ολική ανταπόκριση νόσου ενώ οι 4 (7%) μερική ανταπόκριση νόσου (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3:** Ανταποκρίσεις νόσου με βάση κριτήρια φυσικής εξέτασης, μαγνητικής τομογραφίας και βιοψίας.

	3 mo Clinical Examination		3 mo MRI		3 mo Histology	
	n	%	n	%	N	%
CR	60	87.0	59	85.5	53	93
PR	9	13.0	10	14.5	4	7
Total	69	100.0	69	100.0	57	100

## 9) Τοξικότητα

### (Α) Για το σύνολο των ασθενών

#### (α) Κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας

Κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας 24.6%, των ασθενών παρουσίασαν αναιμία βαθμού 1 (grade 1), ενώ 4.3% αναιμία βαθμού 2. Επίσης 42% παρουσίασαν βαθμό 1 και 2 και 13% βαθμού 3 και 4 λευκοπενία. Θρομβοκυτταροπενία βαθμού 1-2 παρουσιάστηκε στο 33.3% των ασθενών, ενώ μόλις 2.9% παρουσίασε βαθμού 3 θρομβοκυτταροπενία. Η σοβαρότερη μορφή αιματολογικής τοξικότητας που είναι ο ουδετεροπενικός πυρετός (βαθμού 3-4 τοξικότητα) σημειώθηκε στο 8.6% των ασθενών. Η συχνότητα και ποσοστό αιματολογικής τοξικότητας που παρουσιάστηκε στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4:** συχνότητα και ποσοστά ανά βαθμό αιματολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας.

	Anaemia n(%)	Leukopenia n(%)	Thrombocytopenia n(%)	Neutropenic fever n(%)
Grade 1	17 (24.6)	12(17.4)	15(21.7)	-
Grade 2	3 (4.3)	17 (24.6)	8(11.6)	-
Grade 3	-	7(10.1)	2(2.9)	5 (7.2)
Grade 4	-	2(2.9)	-	1 (1.4)

Όσον αφορά τις μη αιματολογικές τοξικότητες κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας, συνολικά 35 ασθενείς (50.7%) παρουσίασαν βαθμού 1/2 διάρροια, ενώ 7 (10.1%) βαθμό 3 διαρροϊκές κενώσεις. Επίσης 11 ασθενείς (15.9%) είχαν αιμορροϊδοπάθεια βαθμού 1/2 και 3 (4.3%) βαθμού 3 αιμορροϊδοπάθεια. Πρωκτίτιδα βαθμού 1/2 σημειώθηκε σε σχεδόν 60% των ασθενών, ενώ βαθμοί 3 τοξικότητα σημειώθηκε σε 27 ασθενείς (39.1%). Καταβολή / κούραση βαθμού 1/2 παρατηρήθηκε σχεδόν στο 60% των ασθενών ενώ μόλις ένας ασθενής παρουσίασε τοξικότητα βαθμού 3. Συχνουρία βαθμού 1/2 παρατηρήθηκε στο 26.1% των ασθενών (n=18) ενώ μόλις ένας ασθενής είχε βαθμού 3 τοξικότητα. Τάση για εμετό/εμετό είχαν συνολικά 16 ασθενείς (23.2%), με μόνο ένα να παρουσιάζει βαθμό 3 τοξικότητα. Δερματίτιδα βαθμού 1/2 σημειώθηκε στο περίπου 50% των ασθενών, ενώ βαθμού 3 τοξικότητα σημειώθηκε στο 43.5% των ασθενών (n=30). Τα ποσοστά και συχνότητα ανά βαθμό τοξικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

	Diarhea n(%)	Hemorrhoids n(%)	Proctitis n(%)	Fatigue n(%)	Urinary frequency	Nausea-vomiting	Dermatitis
Grade 1	11 (15.9)	2(2.9)	3(4.3)	12(17.4)	2(2.9)	4(5.8)	2(2.9)
Grade 2	24 (34.8)	9 (13)	37(53.6)	29(42)	16(23.2)	11(15.9)	37(53.6)
Grade 3	7 (10.1)	3(4.3)	27(39.1)	1 (1.4)	1(1.4)	1(1.4)	30(43.5)
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-

**Πίνακας 5:** Συχνότητα και ποσοστό ασθενών ανά βαθμό μη αιματολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας.

Λοίμωξη ουροδόχου κύστης βαθμού 1/2 σημειώθηκε στο 17.3% (n=12), με μόλις ένα ασθενή να παρουσιάζει βαθμού 3 λοίμωξη. Λοίμωξη στην πρωκτική χώρα διαγνώστηκε συνολικά σε 25 ασθενείς, από τους οποίους οι 6 (8.6%) είχαν σοβαρού βαθμού τοξικότητα (3 και 4) (Πίνακας 6).

	Bladder infection n(%)	Anal infection n(%)
Grade 1	1 (1.4)	3 (4.3)
Grade 2	11 (15.9)	13 (18.8)
Grade 3	1 (1.4)	5 (7.2)
Grade 4	-	1 (1.4)

**Πίνακας 6:** Συχνότητα και ποσοστά ανά βαθμό τοξικότητας σε σχέση με λοιμώξεις ουροδόχου κύστης και πρωκτικής χώρας κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας.

**(β) Χρονικό σημείο 3 μηνών μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας.**

Σε αυτό το χρονικό σημείο δεν σημειώθηκαν διαρροϊκές κενώσεις βαθμού τοξικότητας 3/4, ενώ 60.8% των ασθενών παρουσίασαν διαρροϊκές κενώσεις βαθμού 1 και 2. Στο ίδιο χρονικό σημείο 75.4% των ασθενών παρουσίασαν βαθμού 1 και 2 πρωκτίτιδα. Επιπλέον σε 11 ασθενείς (15.9%) σημειώθηκε βαθμού 1/2 κυστίτιδα. Δερματίτιδα βαθμού 1 και 2 διαγνώστηκε στο 40.5% των ασθενών (n=28), ενώ σε 18 ασθενείς (26.1%) σημειώθηκε απώλεια βάρους βαθμού 1 και 2. Μόλις ένας ασθενείς είχε απώλεια βάρους βαθμού τοξικότητας 3 (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7:** Συχνότητα και ποσοστά τοξικότητας ασθενών ανά βαθμό, στο χρονικό σημείο των 3 μηνών μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας.

	Diarhea n(%)	Proctitis n(%)	Cystitis n(%)	Dermatitis n(%)	Weight loss n(%)
Grade 1	21(30.4)	26(37.7)	6(8.7)	11(15.9)	2(2.9)
Grade 2	21(30.4)	26(37.7)	5(7.2)	17(24.6)	16(23.2)
Grade 3	-	1(1.4)	-	-	1(1.4)
Grade 4	-	-	-	-	-

**(γ) Τοξικότητα ασθενών 1 χρόνο μετά την ολοκλήρωση της ακτινο-  
χημειοθεραπείας**

Διαρροϊκές κενώσεις βαθμού 1 και 2 σημειώθηκαν στο 49.3% των ασθενών (n=34), ενώ ιδίου βαθμού πρωκτίτιδα παρατηρήθηκε στο περίπου 52% των ασθενών. Κυστίτιδα βαθμού 1 και 2 παρατηρήθηκε σε 16 συνολικά ασθενείς (23.2%), ενώ λεμφοίδημα βαθμού 1 και 2 σημειώθηκε σε μόλις 4 ασθενείς (5.7%). Στένωση πρωκτού παρατηρήθηκε σε 12 συνολικά ασθενείς, από τους οποίους μόλις 3 (4.3%) είχαν σοβαρού βαθμού στένωση (βαθμού 3 και 4). Επίσης 2 ασθενείς παρουσίασαν πρωκτικό συρίγγιο (2.8%) και 22.6% των ασθενών (n=7) παρουσίασε στυτική δυσλειτουργία βαθμού 1 και 2. Στυτική δυσλειτουργία βαθμού 3 παρουσιάστηκε σε δύο ασθενείς (6.5%). Ξηρότητα κόλπου σημειώθηκε συνολικά σε 8 ασθενείς, από τις οποίες 2 είχαν βαθμού 3 τοξικότητα (5.3%).

**Πίνακας 8:** Συχνότητα και ποσοστό ασθενών ανά βαθμό τοξικότητας στο χρονικό σημείο του ενός έτους.

	Diarhea n(%)	Proctitis n(%)	Cystitis n(%)	Lymphedema n(%)	Fistula n(%)	Anal stenosis n(%)	Erectile Dysfunction n(%)	Vaginal dryness n(%)
Grade 1	20(29)	32(46.4)	11(15.9)	3(4.3)	-	6(8.7)	4 (12.9)	3 (7.9)
Grade 2	14(20.3)	4(5.8)	5(7.2)	1(1.4)	-	3(4.3)	3 (9.7)	3 (7.9)
Grade 3	-	-	-	-	1(1.4)	2(2.9)	2 (6.5)	2 (5.3)
Grade 4	-	-	-	-	1(1.4)	1(1.4)	-	-

### (δ) Τοξικότητα ασθενών στα 2 χρόνια παρακολούθησης

Σε αυτό το χρονικό σημείο 61.5% των ασθενών (n=24) παρουσίαζαν διαρροϊκές κενώσεις βαθμού 1 και 2, ενώ το ίδιο ποσοστό παρουσίασε πρωκτίτιδα βαθμού 1 και 2. Βαθμού 1 και 2 απώλεια λίμπιντο παρουσιάστηκε στο 17.9% των ασθενών (n=7). Ξηρότητα κόλπου βαθμού 1 και 2 σημειώθηκε σε 2 ασθενείς (14.4%), ενώ σε άλλες 2 ασθενείς διαγνώστηκε στένωση κόλπου. Στυτική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε σε 4 συνολικά ασθενείς, με ένα εκ των οποίων να έχει βαθμού 3 τοξικότητα (7.7%) (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9:** Συχνότητα και ποσοστό ασθενών ανά βαθμό τοξικότητας για το σύνολο των ασθενών στα 2 χρόνια παρακολούθησης.

	Diarhea n(%)	Proctitis n(%)	Loss of libido n(%)	Erectile dysfunction n(%)	Vaginal dryness n(%)	Vaginal stenosis n(%)
Grade 1	16(41)	19(48.7)	5(12.8)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
Grade 2	8(20.5)	5(12.8)	2(5.1)	1(7.7)	1 (7.7)	-
Grade 3	-	-	-	1(7.7)	-	1 (7.7)
Grade 4	-	-	-		-	-



**(ε) Τοξικότητα ασθενών στο χρονικό σημείο των 3 χρόνων μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας**

Έντεκα ασθενείς (40.7%) παρουσίασαν βαθμού 1 και 2 διαρροϊκές κενώσεις, ενώ 62.9% των ασθενών παρουσίασε τον ίδιο βαθμό πρωκτίτιδας. Κυστίτιδα βαθμού 1 και 2 διαγνώστηκε σε 3 ασθενείς και ξηρότητα κόλπου ίδιου βαθμού τοξικότητας σημειώθηκε σε 3 ασθενείς (17.7%). Απώλεια λίμπιντο βαθμού 1 και 2 παρουσιάστηκε στο 14.8% των ασθενών, ενώ στυτική δυσλειτουργία σε 2 ασθενείς (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10:** Συχνότητα και ποσοστό ασθενών ανά βαθμό τοξικότητας στο χρονικό σημείο των 3 ετών παρακολούθησης.

	Diarhea n(%)	Proctitis n(%)	Cystitis n(%)	Loss of libido n(%)	Erectile dysfunction n(%)	Vaginal dryness n(%)
Grade 1	8(29.6)	12(44.4)	2 (7.4)	3(11.1)	1 (10%)	2 (11.8)
Grade 2	3(11.1)	5(18.5)	1 (3.7)	1(3.7)	-	1 (5.9)
Grade 3	-	-	-	-	1 (10%)	-
Grade 4	-	-	-	-	-	-

**(ζ) Τοξικότητα ασθενών (συχνότητα και ποσοστιαία) ανά βαθμό στα 4 χρόνια παρακολούθησης**

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 11, 8 ασθενείς (33.5%) διαγνώστηκαν με διάρροια βαθμού 1 και 2, ενώ πρωκτίτιδα ίδιου βαθμού παρατηρήθηκε στο 48.3% των ασθενών (n=14). Η απώλεια λίμπιντο (βαθμού 1 και 2) κυμάνθηκε στα ίδια ποσοστιαία επίπεδα με το χρονικό σημείο των 3 χρόνων. Στα 4 έτη παρακολούθησης ένας ασθενής παρουσίασε δευτερογενή κακοήθεια στην πύελο, περιοχή η οποία είχε ακτινοβοληθεί στα πλαίσια της ριζικής ακτινο-

χημειοθεραπείας (secondary malignancy). Ένας ασθενής παρουσίασε στυτική δυσλειτουργία βαθμού 2.

**Πίνακας 11:** Τοξικότητα που καταγράφηκε στο χρονικό σημείο των τεσσάρων ετών παρακολούθησης.

	Diarhea n(%)	Proctitis n(%)	Loss of libido n(%)	Secondary malignancy n(%)	Erectile dysfunction n(%)
Grade 1	5(20.8)	11(45.8)	4 (16.6)	-	-
Grade 2	3(12.5)	3(12.5)	1 (4.2)	-	1 (14.3)
Grade 3	-	-	-	-	
Grade 4	-	-	-	1(4.2)	

#### (η) Καταγραφείσα τοξικότητα στα πέντε χρόνια παρακολούθησης

Κατά το χρονικό σημείο των 60 μηνών παρακολούθησης 4 ασθενείς (19.1%) παρουσίασαν ήπιου βαθμού διαρροϊκές κενώσεις (Grade 1, 2), ενώ έντεκα (52.4%) είχαν βαθμού 1 ή 2 πρωκτίτιδα. Μειωμένη λίμπιντο βαθμό 1 και 2, σημειώθηκε σε 5 ασθενείς (23.8%) (Πίνακας 12).

**Πίνακας 12:** Τοξικότητα που σημειώθηκε στο σύνολο των ασθενών στα 5 χρόνια παρακολούθησης.

	Diarhea n(%)	Proctitis n(%)	Loss of libido n(%)
Grade 1	3(14.3)	7(33.3)	3(14.3)
Grade 2	1(4.8)	4(19.1)	2(9.5)
Grade 3	-	-	-
Grade 4	-	-	-

**(B) Τοξικότητα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με την τεχνική της συμμορφής ακτινοθεραπείας (CRT) έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT)**

**(α) Αιματολογική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας**

Τα ποσοστά και συχνότητα αναιμίας, λευκοπενίας, θρομβοκυτταροπενίας και ουδετεροπενικού πυρετού, καθώς και ο σχετικός βαθμός τοξικότητας ανά ομάδα θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 13. Σε όλες τις αιματολογικές παραμέτρους τα ποσοστά τοξικότητας είναι μεγαλύτερα για την ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σύμμορφη ακτινο-χημειοθεραπεία. Παρόλα αυτά δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων για την οποιαδήποτε παράμετρο που διερευνήθηκε ( $p>0.05$ ) (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13:** Συχνότητα και ποσοστά αιματολογικής τοξικότητας ανά βαθμό και ομάδα θεραπείας (CRT έναντι IMRT) κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας.

	Anaemia n(%)		Leukopenia n(%)		Low platelets n(%)		Neutropenic fever n(%)	
	CRT	IMRT	CRT	IMRT	CRT	IMRT	CRT	IMRT
Grade 1	10(33.3)	7(17.9)	6(20)	6(15.4)	5(16.7)	10(25.6)	-	-
Grade 2	2 (6.7)	1(2.6)	8(26.7)	9(23.1)	6(20)	2(5.1)	-	-
Grade 3	-		4(13.3)	3(7.7)	1(3.3)	1(2.6)	2(6.6)	3(7.7)
Grade 4	-		1(3.3)	1(2.6)	-	-	1(3.3)	

**(β) Μη αιματολογική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας.**

Η τοξικότητα που καταγράφηκε κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας ανά βαθμό και ομάδα θεραπείας παρουσιάζεται στον πίνακα 14. Τα ποσοστά τοξικότητας είναι ελαφρώς αυξημένα για την ομάδα σύμμορφης ακτινοθεραπείας έναντι της ομάδας που αντιμετωπίστηκε με διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT). Επιπλέον αυτό ισχύει τόσο για ήπιους βαθμούς τοξικότητας (I και II), όπως και για σοβαρή τοξικότητα (βαθμού III και IV). Ενδεικτικά αναφέρεται πως 40% των ασθενών της ομάδας CRT παρουσίασε διαρροϊκές κενώσεις βαθμού II, έναντι 30.8% της ομάδας IMRT. Επίσης 53.3% των ασθενών της ομάδας CRT παρουσίασε βαθμοί 3 δερματίτιδα σε σχέση με 35.9% της ομάδας IMRT (Πίνακας 14). Και σε αυτή την περίπτωση δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ( $p>0.05$ ).

**Πίνακας 14:** Συχνότητα και ποσοστά μη αιματολογικής τοξικότητας ανά βαθμό βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας (CRT έναντι IMRT) κατά τη διάρκεια της ακτινο-χημειοθεραπείας.

	Diarhea n(%)		Proctitis n(%)		Fatigue n(%)		Nausea/vomiting n(%)		Dermatitis n(%)	
	CRT	IMRT	CRT	IMRT	CRT	IMRT	CRT	IMRT	CRT	IMRT
Grade 1	5(16.7)	6(15.4)	2(6.7)	1(2.6)	3(10)	9(23.1)	2(6.7)	2(5.1)	-	2(5.1)
Grade 2	12(40)	12(30.8)	16(53.3)	21(53.8)	16(53.3)	13(33.3)	7(23.3)	4(10.3)	14(46.7)	23(59)
Grade 3	3 (10)	4(10.3)	12(40)	15(38.5)	1(3.3)	-	1(3.3)	-	16(53.3)	14(35.9)
Grade 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**(γ) Τοξικότητα ανά ομάδα ασθενών (CRT έναντι IMRT) στο χρονικό σημείο των 3 μηνών**

Τα αποτελέσματα καταγραφής τοξικότητας ανά ομάδα ασθενών στους 3 μήνες παρακολούθησης παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 15. Τα ποσοστά πρωκτίτιδας βαθμού 1 και 2 ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετα, σημειώθηκαν αυξημένα ποσοστά διαρροϊκών κενώσεων βαθμού I και II για την ομάδα του CRT. Πιο συγκεκριμένα το ποσοστό της ομάδας του CRT ήταν 73.3% έναντι 52.9% για την ομάδα του IMRT. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$ ).

**Πίνακας 15:** Συχνότητα και ποσοστό τοξικότητας ανά βαθμό και ομάδα θεραπειάς (IMRT και CRT) στο χρονικό σημείο των 3 μηνών.

	Diarhea		Proctitis	
	CRT (%)	IMRT/VMAT (%)	CRT (%)	IMRT/VMAT (%)
Grade 1	14 (46.6)	7 (17)	8(26.7)	18(46.2)
Grade 2	8 (26.7)	14 (35.9)	13(43.3)	12(30.8)
Grade 3	-	-	1(3.3)	-
Grade 4	-	-	-	-

**(δ) Τοξικότητα ανά ομάδα ασθενών (IMRT έναντι CRT) στο χρονικό σημείο του ενός έτους μετά την ακτινο-χημειοθεραπεία.**

Στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης πρωκτίτιδα βαθμού 1 και 2 παρουσιάστηκε στο 74.1% των ασθενών της ομάδας της CRT και στο 70.8% της ομάδας της IMRT. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0.05$ ) παρατηρήθηκε στα ποσοστά διαρροϊκών κενώσεων βαθμού I και II, που ανήλθαν στο 77.7% για την ομάδα του CRT και στο 46.4% για την ομάδα του IMRT (Πίνακας 16).

**Πίνακας 16:** Συχνότητα και ποσοστά τοξικότητας ανά βαθμό και ομάδα ασθενών (IMRT και CRT) στο χρονικό σημείο του ενός έτους.

	Diarhea		Proctitis	
	CRT (%)	IMRT/VMAT (%)	CRT (%)	IMRT/VMAT (%)
Grade 1	10 (37)	10 (35.7)	17(63)	14(66)
Grade 2	11 (40.7)	3 (10.7)	3(11.1)	1(4.8)
Grade 3	-	-	-	-
Grade 4	-	-	-	-

## **Θ) Συζήτηση**

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών, της νόσου και της θεραπείας που χορηγήθηκε. Η μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών είχαν κακοήθεια εκ πλακώδους επιθηλίου, ενώ το 55% ήταν γυναίκες. Τα ποσοστά αυτά είναι παρόμοια με αυτά άλλων δημοσιεύσεων, επιβεβαιώνοντας την συχνότερη διάγνωση του καρκίνου του πρωκτού εκ πλακώδους επιθηλίου και την μεγαλύτερη επίπτωση σε γυναίκες (19,21,26, 29,28,32,33). Επιπλέον στη δική μας σειρά περίπου 65% των ασθενών είχαν τοπο-περιοχικά εκτεταμένο καρκίνο σταδίου IIIA και IIIB, ενώ μόλις 39% των ασθενών είχαν αρνητικούς λεμφαδένες. Συγκρίνοντας με τη σχετική βιβλιογραφία, το ποσοστό των ασθενών στο δείγμα μας με προχωρημένη νόσο ήταν υψηλότερο σε σχέση με αυτό άλλων παρόμοιων μελετών (19,21,26,28,29,32). Χαρακτηριστικά αναφέρουμε πως στην μελέτη του Perrek JM και συν. το ποσοστό ασθενών με στάδιο III νόσου έφθανε μόλις το 31%, ενώ στην μελέτη του Chakravarthy BA στο 18.8% (28,32). Σε σχέση με το ποσοστό ασθενών με θετικούς τοπο-περιοχικούς λεμφαδένες αυτό ανέρχεται στο 18,8% στην μελέτη του Chakravarthy BA και συν. (32), ενώ στην μελέτη του Salama JK στο 32.1%. (26). Τέλος το αντίστοιχο ποσοστό στην μελέτη της RTOG-11, το ποσοστό ασθενών με θετικούς λεμφαδένες ανερχόταν μόλις στο 30% (19). Οι δόσεις ακτινοθεραπείας που χορηγήθηκαν στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, όπως και τα σχήματα/δόσεις χημειοθεραπείας είναι μέσα στα ενδεικνυόμενα πλαίσια/όρια των διεθνών κατευθυντήριων γραμμών (1,4).

Η συνολική επιβίωση των ασθενών του δείγματος μας στο πρώτο έτος ήταν 97.1, 95% στα 2 έτη και 85% από τα τρία μέχρι και τα πέντε έτη (Διάγραμμα 1). Τα ποσοστά αυτά είναι τουλάχιστον αντάξια αυτών της διεθνούς βιβλιογραφίας. Πιο συγκεκριμένα στην μελέτη του Perrek JM και συν. το αντίστοιχο ποσοστό στην διετία ήταν 85.1% (28), ενώ στην μελέτη του Chakravarthy και συν η συνολική επιβίωση, την πενταετία ήταν 69% (32). Σε μελέτη του Salama KJ και συνεργάτες η συνολική επιβίωση στους 18 μήνες ήταν 93.4%. Το ποσοστό επιβίωσης που επιτεύχθηκε με τον συνδυασμό ακτινο-χμθ (MMC/5FU) στη μελέτη RTOG 98-11 ήταν 84% στα 3 έτη και 75% στην πενταετία

(19). Στη μελέτη του Tomaszewsky JM με συνολικό αριθμό ασθενών τους 284, η πενταετής συνολική επιβίωση ήταν 82% (33). Αν και τα ποσοστά επιβίωσης στο δείγμα μας είναι τουλάχιστον αντάξια αυτών της διεθνούς βιβλιογραφίας, θα πρέπει να σημειώσουμε το μεγάλο ποσοστό ασθενών με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο που σίγουρα προδιαθέτει σε χειρότερη πρόγνωση/επιβίωση σε σχέση με δείγματα ασθενών άλλων μελετών όπου το αντίστοιχο ποσοστό είναι περιορισμένο (19,21,26,28,29,32,33).

Τα ποσοστά επιβίωσης ανά συνολικό στάδιο νόσου παρουσιάζονται στο διάγραμμα 2. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα και όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς σταδίου I είχαν τις μεγαλύτερες ποσοστιαίες επιβιώσεις σε όλα τα χρονικά σημεία. Το στάδιο νόσου είναι γνωστός προγνωστικός παράγοντας (1, 10). Η πενταετής επιβίωση ανά στάδιο με ασθενείς με καρκίνο πλακώδους επιθηλίου σε παρόμοια δημοσίευση ήταν 77% για το στάδιο I, 67% για το στάδιο II, 58% για το στάδιο III και 51% για το στάδιο IIIB. Τα αντίστοιχα ποσοστά για ασθενείς με άλλο ιστολογικό τύπο είναι 71%, 59%, 50% και 35% αντίστοιχα (34).

Ακόμα ένας κακός προγνωστικός παράγοντας για την συνολική επιβίωση είναι οι θετικοί τόπο-περιοχικοί λεμφαδένες (1,8,10). Έτσι, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με θετικούς (N+) λεμφαδένες είχαν χειρότερες επιβιώσεις σε σχέση με αυτούς που είχαν αρνητικούς λεμφαδένες (No) (Διάγραμμα 3). Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς με θετικούς τόπο-περιοχικούς λεμφαδένες έχουν υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο, υψηλότερο κίνδυνο για τοπική υποτροπή και μειωμένη συνολική επιβίωση (8).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας έφερε αλλαγές και στον τρόπο θεραπείας με ακτίνες και στους ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού. Πιο συγκεκριμένα τα τελευταία χρόνια η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία έχει αντικατασταθεί από τη διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία, η οποία συμμορφώνεται καλύτερα γύρω από τους όγκους στόχους, μειώνοντας τα ποσοστά τοξικότητας (29,35). Αν και οι νέες τεχνικές μειώνουν τα ποσοστά τοξικότητας, η μείωση των περιοχών ακτινοβόλησης έφεραν ανησυχία ως προς πιθανά αυξημένα ποσοστά τοπικών υποτροπών, όπως έγινε σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου κατά την περίοδο μετάβασης από τις παλαιότερες στις νέες τεχνικές (36,37). Στο δείγμα



μας οι ασθενείς που έλαβαν ακτινο-χημειοθεραπεία με την τεχνική του IMRT είχαν στατιστικά αυξημένη επιβίωση  $p=0.024$  (διάγραμμα 4). Όπως θα δούμε και πιο μετά η διαφορά αυτή δεν υπάρχει στις επιβιώσεις ελεύθερης νόσου ή επιβιώσεις ελεύθερης τοπικής υποτροπής (Διαγράμματα 11 και 13). Έτσι η διαφορά επιβίωσης θα μπορούσε να εξηγηθεί από το σχετικά μικρό δείγμα και από το μειωμένο χρόνο παρακολούθησης της ομάδας που έλαβε θεραπεία με IMRT σε σχέση με την ομάδα του CRT.

Η επιβίωση των ασθενών με T1/T2 νόσο έναντι αυτών με T3/T4 ήταν μεγαλύτερη αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Να σημειωθεί πως η τοπική έκταση της νόσου (στάδιο T) είναι προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση ελεύθερης νόσου, κίνδυνο τόποπεριοχικής υποτροπής και απομακρυσμένες μεταστάσεις (10,35). Επίσης, στη μελέτη μας φάνηκε πως οι ασθενείς με καρκίνο εκ πλακώδες επιθήλιο είχαν αυξημένη επιβίωση (όχι στατιστικά σημαντική). Αυτό το γεγονός είναι σύμφωνο με τα διεθνή βιβλιογραφία (28,34). Η συνολική επιβίωση ανά ιστολογικό τύπο παρουσιάζεται στο διάγραμμα 6.

Η επιβίωση ελεύθερης νόσου στη σειρά μας ήταν 83.9% κατά το πρώτο έτος και 82.2% στο δεύτερο, παραμένοντας σταθερό μέχρι την πενταετία (Διάγραμμα 7). Στη μελέτη του Ajani JA και συνεργάτες η επιβίωση ελεύθερης νόσου για ασθενείς που έλαβαν ακτινο-χημειοθεραπεία με MMC/5FU ήταν 67% στην τριετία και 60% στα πέντε έτη (19). Σε άλλη δημοσίευση, αυτή του Tomastewski JM και συνεργάτες, η επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν 78% στα 3 έτη και 72% στα πέντε έτη (33). Στη μελέτη RTOG 0529 το αντίστοιχο ποσοστό στην τετραετία ήταν 75.5% (35). Και για αυτή την παράμετρο επιβίωσης τα αποτελέσματα μας είναι τουλάχιστον ισάξια με αυτά της βιβλιογραφίας.

Το συνολικό στάδιο της νόσου που αντανακλά το στάδιο 'T' και 'N' είναι προγνωστικός παράγοντας τόσο για την επιβίωση ελεύθερης νόσου όσο και για το συνολική και τόπο-περιοχική επιβίωση ελεύθερη νόσου, με την χείριστη πρόγνωση να ανήκει στους ασθενείς με T3-4, N+ νόσο (10). Στο δείγμα μας η ανάλυση επιβίωσης ελεύθερης νόσου έδειξε πως οι ασθενείς σταδίου I είχαν την καλύτερη και οι ασθενείς σταδίου IIIβ την χείριστη επιβίωση ελεύθερης νόσου

(Διάγραμμα 8). Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως για τους ασθενείς σταδίου I το ποσοστό ήταν στο 100% σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ για την ομάδα IIIβ στη διετία ήταν 79.6%. Οι ασθενείς σταδίου IIIA είχαν μεγαλύτερα ποσοστά σε σχέση με αυτούς που ήταν σταδίου II, αλλά αυτό πιθανότατα να οφείλεται τόσο στον σχετικά μικρό αριθμό του δείγματος, αλλά και στον μικρό αριθμό ασθενών με στάδιο IIIA (συνολικά 9 ασθενείς).

Όπως αναφέρεται πιο πάνω, τόσο το τοπικό στάδιο κατά 'T' όσο και πιθανή διήθηση τόπο-περιοχικών λεμφαδένων (N status) επηρεάζουν σημαντικά τις σχετικές επιβιώσεις. Έτσι στο δείγμα μας οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (N+) είχαν μικρότερο ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε όλα τα χρονικά σημεία (Διάγραμμα 9). Σχολιάζοντας την επιβίωση ελεύθερης νόσου ανά τοπικό στάδιο T (T1-2 έναντι T3-4), η ποσοστιαία επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς με πιο αρχικού σταδίου όγκους σε όλα τα χρονικά σημεία. Σε σχετική δημοσίευση από τον James RD και συνεργάτες, η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου στα 3 χρόνια ήταν 80% για ασθενείς σταδίου T1/T2 και 67% για ασθενείς σταδίου T3/T4 (21). Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με αυτά της δικής μας σειράς. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σύμμορφη έναντι διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία ήταν παρόμοια και η μικρή διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (διάγραμμα 11).

Η επιβίωση ελεύθερης τόποπεριοχικής νόσου ήταν 86.5% κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης, παραμένοντας αμετάβλητη μέχρι τα πέντε χρόνια παρακολούθησης (Διάγραμμα 12). Στη μελέτη του Perpek JM και συνεργάτες η σχετική επιβίωση ήταν 90% (28), ενώ στη μελέτη του Salama JK και συνεργάτες ήταν 83.9% στους 18 μήνες (26). Σε άλλη δημοσιευμένη μελέτη, αυτή του Ajani JA και συνεργάτες, η επιβίωση ελεύθερη τόπο-περιοχικής νόσου ήταν 75% στην πενταετία, ενώ κατά το ίδιο χρονικό σημείο, στη μελέτη από τον Tomaszefsky και συνεργάτες, το ποσοστό ανερχόταν 83% (33). Και σε αυτή την παράμετρο επιβίωσης τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης είναι συγκριτικά με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η επιβίωση ελεύθερης τόπο-περιοχικής νόσου ήταν

παρόμοια μεταξύ της ομάδας ασθενών που έλαβαν CRT έναντι IMRT (Διάγραμμα 13).

Η επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για το σύνολο των ασθενών έφθανε το 94% κατά το πρώτο έτος και το 88.6% στο δεύτερο έτος. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε αναλλοίωτο μέχρι τα πέντε έτη (Διάγραμμα 14). Στην μελέτη του Perek και συνεργάτες η επιβίωση ελεύθερης μεταστάσεων ήταν 78% στα 2 χρόνια (28), ενώ στην μελέτη από τον Salama JR και συνεργάτες στους 18 μήνες το αντίστοιχο ποσοστό έφθανε το 83.7% (26). Σε μια άλλη μελέτη, την RTO6 98-11, η πενταετής επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων ήταν 85% (19), ενώ σε άλλη μελέτη, στο ίδιο χρονικό σημείο η πενταετής επιβίωση ελεύθερης νόσου έφθανε το 92% (33). Όπως φαίνεται και πιο πάνω τα αποτελέσματα μας είναι και σε αυτή την περίπτωση συγκρίσιμα με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Η επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων ανά συνολικό στάδιο παρουσιάζεται στο διάγραμμα 14. Για την ομάδα ασθενών σταδίου I και IIIA δεν διαγνώστηκε μετάσταση σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, ενώ στους ασθενείς σταδίου II το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης μεταστάσεων κατά το πρώτο έτος έφθανε το 90.2%, παραμένοντας αναλλοίωτο μετέπειτα. Για τους ασθενείς σταδίου IIIB το αντίστοιχο ποσοστό έφθανε το 87.4% στο πρώτο έτος και το 83.6% στο δεύτερο. Επιπλέον οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (N+) είχαν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε σχέση με αυτούς με αρνητικούς λεμφαδένες, με τη διαφορά να μην είναι στατιστικά σημαντική (Διάγραμμα 15). Όπως έχουμε ήδη αναφέρει τόσο το στάδιο «T» και «N» που καθορίζουν και το συνολικό στάδιο κατά TNM, είναι προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη συνολική επιβίωση, αλλά και την επιβίωση ελεύθερης νόσου (1,10). Η μεγαλύτερη επιβίωση ελεύθερης νόσου για το στάδιο IIIA έναντι του σταδίου II πιθανότατα να ωφελείται στο μικρό αριθμό των ασθενών με στάδιο IIIA νόσου (n=9). Η επιβίωση ελεύθερη μεταστάσεων για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την τεχνική του IMRT ήταν ελαφρώς αυξημένη, χωρίς αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (Διάγραμμα 16).

Η τοποθέτηση κολοστομίας σίγουρα μειώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και η διατήρηση του σφικτήρα είναι πάντα ένας από τους στόχους της θεραπείας. Στο δείγμα μας το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης στομίας ήταν 82.5% κατά το πρώτο έτος, παραμένοντας σταθερό μέχρι τα πέντε χρόνια παρακολούθησης (Διάγραμμα 17). Επιπλέον δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της επιβίωσης ελεύθερης κολοστομίας, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRT, έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με IMRT (Διάγραμμα 18). Σε μελέτη του Perrek JM και συν η επιβίωση ελεύθερης κολοστομίας ήταν 82% στο χρονικό σημείο των 2 χρονών (28), ενώ στη μελέτη του Salama JK και συν, στους 18 μήνες το ποσοστό έφθανε το 83.7% (26). Στην μελέτη της RT06 98-11, το ποσοστό ελεύθερης κολοστομίας στα 5 έτη ήταν 90% (19), ενώ στο ίδιο χρονικό σημείο στη μελέτη του Tomaszewski JM και συνεργάτες το ποσοστό έφθανε το 73% (33). Τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης κολοστομίας της διεθνούς βιβλιογραφίας του παραθέτουμε πιο πάνω είναι ισάξιες με αυτή της του δικού μας δείγματος.

Στον πίνακα 2 και διάγραμμα 19 παρουσιάζεται η διακύμανση του μέσου όρου φυσικής κατάστασης κατά Karnofsky (0-100) προ της θεραπείας, στο πέρας της θεραπείας και τα μετέπειτα στα χρονικά σημεία αξιολόγησης. Η σημαντική μείωση της φυσικής κατάστασης των ασθενών που παρατηρείται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας αντανάκλα την τοξικότητα και επιδείνωση της φυσικής κατάστασης των ασθενών που αντιμετωπίζουν προβλήματα όπως πόνος, επιθηλιόλυση δέρματος, διάρροιας και δυσουρικών συμπτωμάτων. Η μείωση φυσικής κατάστασης στο χρονικό σημείο αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό ( $p < 0.05$ ). Στα χρονικά σημεία αξιολόγησης φυσικής κατάστασης που ακολούθησαν σημειώνεται προοδευτική αύξησης της φυσικής κατάστασης, φθάνοντας σε ένα σταθερό επίπεδο στο χρονικό σημείο των 36 μηνών. Σε σχέση με την αξιολόγηση κατά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας η διαφορά (αύξηση) φυσικής κατάστασης στα επόμενα χρονικά σημεία ήταν στατικά σημαντική ( $p < 0.05$ ).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογούταν μέσα από κλινική εξέταση, ακτινολογική απεικόνιση με MT και βιοψία (όπου κρινόταν αναγκαίο). Το

ποσοστό ολικής κλινικής ανταπόκρισης στο δείγμα μας ήταν στο 87%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ολικής ακτινολογικής ανταπόκρισης ήταν στο 85.5%. Το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης μετά από λήψη βιοψίας από την περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου ήταν 93% (πίνακας 3). Στη μελέτη από τους Chakravarthy AB και συνεργάτες το ποσοστό έφθανε το 92.5% (26). Τέλος στη μελέτη της RT0G 0529, το ποσοστό κλινικής ολικής ανταπόκρισης ήταν στο 92% (35). Τα ποσοστά αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτό της δικής μας σειράς.

Σχολιάζοντας τα ποσοστά τοξικότητας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ακτινοχημειοθεραπείας και στους 3 μήνες παρακολούθησης (οξείες παρενέργειες) για το σύνολο των ασθενών, μπορεί να λεχθεί πως τόσο η αιματολογική τοξικότητα, όσο και η μη αιματολογική (πίνακες 4-7) είναι συγκρίσιμη με αυτά της σχετικής βιβλιογραφίας (19,21,26,28,29,32,33,35). Το ίδιο ισχύει και για τις απώτερες παρενέργειες οι οποίες παρουσιάζονται μήνες μέχρι και χρόνια μετά το πέρας της ακτινο-χημειοθεραπείας (πίνακας 8-12) (9,33,35). Όπως έχει ήδη παρουσιαστεί και σε άλλες δημοσιεύσεις-μελέτες η εφαρμογή της διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT), φαίνεται να σχετίζεται η μειωμένη τοξικότητα σε σχέση με την τεχνική της σύμμορφης ακτινοθεραπείας (1,3,29). Στη δική μας σειρά και όσον αφορά την αιματολογική τοξικότητα (πίνακας 13), σε όλες τις αιματολογικές παραμέτρους τα ποσοστά τοξικότητας ήταν αυξημένα για την ομάδα ασθενών που έλαβε ακτινοθεραπεία με την τεχνική CRT. Το ίδιο ίσχυε και για τις μη αιματολογικές τοξικότητες οι οποίες η οποία παρουσιάζεται στον πίνακα 14. Παρόλα αυτά η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στο χρονικό σημείο των 3 μηνών τα ποσοστά τοξικότητας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων, εκτός από το ποσοστό διαρροϊκών κενώσεων βαθμού I και II. Για το ποσοστό αυτό η ομάδα CRT είχε στατικά σημαντικά αυξημένα ποσοστά έναντι της ομάδας IMRT (Πίνακας 15) ( $p < 0.05$ ).



## **(I) Συμπεράσματα**

Η μελέτη αυτή παρουσιάζει τα αποτελέσματα ασθενών μη μεταστατικού καρκίνου του πρωκτού που αντιμετωπίστηκαν με ριζική ακτινο-χημειοθεραπεία κατά τα τελευταία δεκαπενταετία στο Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου. Μέχρι το 2017 το κέντρο αυτό ήταν το μόνο που πρόσφερε υπηρεσίες ακτινοθεραπείας στο νησί. Οι χρόνοι επιβίωσης εκτιμήθηκαν τόσο για το σύνολο των ασθενών, όσο και για υποομάδες του συνόλου που περιλάμβαναν το συνολικό στάδιο, ιστολογικό τύπο, ασθενείς με αρνητικούς και διηθημένους λεμφαδένες και τεχνική ακτινοθεραπείας (CRT έναντι IMRT). Επίσης μελετήθηκαν τα ποσοστά κλινικής, ακτινολογικής και ιστολογικής ανταπόκρισης στο χρονικό σημείο των 3 μηνών, αλλά και οι αλλαγές στη φυσική κατάσταση των ασθενών κατά τη διάρκεια της ριζικής ακτινο-χημειοθεραπείας και κατά την περίοδο παρακολούθησης. Επιπλέον παρουσιάζεται αναλυτικά η τοξικότητα που βίωσαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και μέχρι το χρονικό σημείο των πέντε ετών.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο καρκίνος του πρωκτού είναι σπάνιος καρκίνος και η σχετική διεθνής βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Έτσι τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής κρίνονται χρήσιμα γιατί έρχονται να προσθέσουν γνώση. Επιπλέον μέσα από την καταγραφή και ανάλυση των αποτελεσμάτων φαίνεται πως η αποτελεσματικότητα των θεραπειών που προσφέρονται στο ΟΚΤΚ σε σχέση με τον καρκίνο του πρωκτού είναι τουλάχιστον ισάξια με αυτή της διεθνούς βιβλιογραφίας, κάτι πολύ σημαντικό για μια μικρή χώρα όπως η Κύπρος. Σημαντικό να λεχθεί πως τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα παρά το γεγονός πως στο δείγμα μας το ποσοστό των ασθενών με τοπικό εκτεταμένη καρκίνο (στάδια IIIA και IIIB) είναι αυξημένη σε σχέση με άλλες μελέτες (19, 21, 26, 28, 29, 32, 33). Η αυξημένη επιβίωση στην ομάδα του IMRT θα πρέπει να αποδοθεί στον μειωμένο χρόνο παρακολούθησης της ομάδας αυτής. Επιπλέον τα ποσοστά τοξικότητας που σημειώθηκαν είναι σε αποδεκτά επίπεδα, με την τεχνική του IMRT να επιφέρει μείωση στις σχετικές τοξικότητες κατά τη θεραπεία αλλά και την παρακολούθηση.

### **Κ) Μειονεκτήματα της μελέτης**

Τα μειονεκτήματα της μελέτης είναι ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών που οφείλετε στη σπανιότητα του καρκίνου του πρωκτού. Επιπλέον ο αριθμός των ασθενών σταδίου I και IIIA ήταν μικρότερος σε σχέση με τα υπόλοιπα στάδια νόσου. Τέλος σαν αναδρομική μελέτη (και συγκριτικά με προδρομικές μελέτες) έχει ως μειονέκτημα ελλιπή στοιχεία κατά τις αξιολογήσεις των ασθενών, τα οποία όμως ήταν περιορισμένα.

### **Λ) Ευχαριστίες στην ομάδα που βοήθησε στην διενέργεια της μελέτης αυτής:**

- (1) Δρ Πίττακα Μαρία και Ιφιγένεια Κωνσταντίνου: Καταγραφή δεδομένων.
- (2) Δρ Άλωνα Κουκουμά και Κυριακή Μιχαηλίδου: στατιστική ανάλυση.
- (3) Μαριάννα Χαραλάμπους, επιβλέπουσα, για την στήριξη και καθοδήγηση και συντονισμό της μελέτης.



## **Λ) Βιβλιογραφία:**

- 1) Robert Glynne-Jones, Per J. Nilsson, Carlo Aschele et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 2014;111:330-339
- 2) Jemalo A. Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 175-201.
- 3) Aggarwa AI, Duke S et al. Anal Cancer: Are We Making Progress? Article in *Curent Oncology Reports*: January 2013.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal carcinoma: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)
- 5) Goh V, Gollub FK, Liaw J. et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:715-21.
- 6) Edge ASB, Byrd DR, Compton CC, editors. *AJCC cancer staging handbook*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer: 2010. Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for the material is the AJCC cancer staging handbook. Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, [www.springer.com](http://www.springer.com).
- 7) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Progrostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer*. 2010;116 (17):4007-13.
- 8) Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, Jitlal M; for the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trialo (ACT 1). *Cancer* 2012, Sep. 25. Doi: 10.1002/cncr.27825.

- 9) H. Bartelink, F. Roelofsen, F. Eschwege et al. Concomitant Radiotherapy and Chemotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in the Treatment of Locally Advanced Anal Cancer: Results of a Phase III Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 15, No5 (May), 1997: pp 2040-2049.
- 10) Leonard L. Gunderson MD, Jennifer Moughan, Jaffer A. Ajani et al. Anal Carcinoma: Impact of TN Category of Disease on Survival, Disease Relapse, and Colostomy Failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 November 15: 87 (4): 638-645. Doi: 10.1016/j.ijrobp. 2013/07.035.
- 11) Frost DB, Richards PC, Montague ED, et al: Epidermoid cancer of anorectum. *Cancer* 53: 1285-1293, 1984.
- 12) Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, et al: Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 161: 509-517, 1985.
- 13) Papillon J. Montbarbon JF: Epidermoid carcinoma of the anal canal: A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 30:324-333, 1987.
- 14) Salmon RJ, Fenton J. Asselain B, et al: Treatment of epidermoid anal canal cancer. *Am J Surg* 147:43-48, 1984.
- 15) Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr: Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17:354-356, 1974.
- 16) Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al: Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 51: 1826-1829, 1983.
- 17) UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *The Lancet* 1996;348:1049-1054.
- 18) Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2527-2539.

- 19) Ajani J, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, Mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, Cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. *JAMA* 2008;299(16):1914-1921.
- 20) Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1941-1948
- 21) James R, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14:516-524.
- 22) Long-Term Update of the US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving Fluorouracil/Mitomycin versus Fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30:4344-4351.
- 23) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy: International commission on radiation units and measurements, ICRU report 50: Sept 1993.
- 24) Ng M, Leong T, Chandler S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1455-1462.
- 25) Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824-830.
- 26) Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: A multicentre experience. *J Clin Oncol* 2007;24:4581-4586.
- 27) Oblackl, Petric P, Anderluch F, et al. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol* 2012;46(2):145-52

- 28) Pepek JM, Willett CG, Wu JQ, et al. Intensity modulated radiation therapy for anal Malignancies: A preliminary toxicity and disease outcomes analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;78:1413-1419.
- 29) Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: A phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-Fluorouracil and mytomyacin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2013;86:27-33
- 30) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0, June 2010.
- 31) Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948 1(4): 634-656.
- 32) Chakravarthy B, Catalano PJ, Martenson J, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of high-dose radiation with concurrent 5-fluorouracil and cisplatin in patients with anal cancer (ECOG E4292). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 81:e607-e613.
- 33) Tomaszewski JM, Link E, Leong T, et al. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012;83:552-558.
- 34) American Joint Committee on Cancer. Anus. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 275.
- 35) Mitra D, Hong T, Horick N, et al. Long term outcomes and toxicities os a large cohort of anal cancer patients treated with dose-painted IMRT per RTOG 0529. *Advances in Radiation Oncology* 2017;2:110-117.
- 36) Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrence near base of skull after IMRT for head and neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;59:28-42
- 37) Cannon DM, Lee NY. Recurrence in region of spared parotid gland after definitive intensity modulated therapy for head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008;70:660-665.

**M) Παραρτήματα:**

**Παράρτημα 1:** Έντυπο καταγραφής δεδομένων

***Καρκίνος Πρωκτού – Καταγραφή δεδομένων***

**Δημογραφικά στοιχεία**

Αριθμός ασθενούς:

Ηλικία:

BOC:

Φύλο: Άντρας

Γυναίκα

Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμος  άγαμος

Μόρφωση: Δημοτικό  Γυμνάσιο  λύκειο  Πανεπιστήμιο

Ιστορικό καπνίσματος: Ναι  Όχι

Γνωστό ιστορικό HIV: Ναι  Όχι

-Ημερομηνία διάγνωσης:

Γνωστό ιστορικό HPV: Ναι  Όχι

-Ημερομηνία διάγνωσης:

Ιστορικό ανοσοκαταστολής: Ναι  Όχι  Διάγνωση:

-Ημερομηνία διάγνωσης:

## Χαρακτηριστικά νόσου κατά την πρώτη αξιολόγηση

Χρόνος έναρξης συμπτωμάτων από διάγνωση (βιοψία):

Ημερομηνία Διάγνωσης (βιοψία):

Ιστολογικός τύπος:

Βαθμός κακοήθειας:

Στάδιο νόσου (cTNM):            T:                    N:                    M:

Ημερ. διάγνωσης καρκίνου:

Απώλεια βάρους κατά τη διάγνωση: (kg):

Φυσική κατάσταση κατά τη διάγνωση: KPS-**Παράρτημα 1**:(0-100):

Συμπτώματα κατά τη διάγνωση:

Προφυλακτική στομία: Ναι        Όχι   

-Ημερομηνία τοποθέτησης στομίας:

## Άκτινο-Χήμειοθεραπεία:

				Ημερομηνία Έναρξης	Ημερομηνία Ολοκλήρωσης
<b>Χήμειοθεραπεία</b>				/ /	/ /
Σχήμα και κύκλοι				/ /	/ /
Μείωση δόσης (%)					
<b>Ακτινοθεραπεία</b>		<b>IMRT / VMAT</b>	<input type="checkbox"/>	/ /	/ /
		<b>CRT</b>	<input type="checkbox"/>		
<b>Ακτινοθεραπεία</b> Δόση, αριθμός συνεδριών	<b>Φάση 1:</b> Πρωκτός και παθολογικοί λεμφαδένες  <b>Φάση 2:</b> (Boost)  <b>Φάση 3:</b> (υπολειπόμενη νόσος κατά το πέρας της ΑΚΘ)	<b>Δόση</b>	<b>Αριθμός συνεδριών</b>	/ /	/ /
				/ /	/ /
				/ /	/ /

**Τοξικότητα: Οξεία και Απώτερη :** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0: *Καταγραφή στο Παράρτημα 2*

*Οξεία Τοξικότητα:* (Grade 2 and higher):      Ναι        Όχι   

- Μέχρι 3 μήνες από έναρξη Άκτινο-χμθ

*Απώτερες παρενέργειες:* (Grade 2 and higher): Ναι        Όχι   

- Εκτίμηση στους 3, 6, 12 μήνες και 3, 5 χρόνια μετά την Άκτινο-χμθ

Θάνατος λόγω τοξικότητας /επιπλοκών:

Ημερομηνία:

Επιπλοκή:



**Ανταπόκριση μετά από Ακτινο-χμθ (3 μήνες):**

Ημερομηνία εκτίμησης:

Μήνες από ολοκλήρωση θεραπείας:

Ολική κλινική ανταπόκριση

Μερική κλινική ανταπόκριση

Κλινική Εξέταση:

Μαγνητική Τομογραφία:

Βιοψία: Ναι  Όχι

-Ολική ανταπόκριση  Υπολειπόμενη νόσος

Επανάσυνδεση εντέρου/στομίας: Ναι  Όχι

Ημερομηνία επανάσυνδεσης:

## **Τοπο-περιοχική υποτροπή νόσου**

Ημερομηνία Διάγνωσης Υποτροπής:

Εντόπιση υποτροπής:

Ημερομηνία Χειρουργείου:

Τύπος Χειρουργείου:

Τοποθέτηση στομίας: Ημερομηνία:

Ιστοπαθολογική έκθεση:

- πλήρης εκτομή νόσου
- μερική εκτομή νόσου

## **Επανακτινοβόληση ± χημειοθεραπεία**

Ημερομηνία επανακτινοβόλησης:

Δόση ακτινοθεραπείας και συνεδρίες:

Χημειοθεραπεία: Ναι  Όχι

-Σχήμα και ημερομηνίες:

## **Απομακρισμένη υποτροπή (μεταστατική νόσος)**

Ημερομηνία Διάγνωσης Υποτροπής:

Εντόπιση υποτροπής:

Χημειοθεραπεία:

-Σχήμα, κύκλοι:

-Ημερομηνίες:

Άλλες συστηματικές θεραπείες:

-Σχήμα, κύκλοι

-Ημερομηνίες

Τοπικές θεραπείες:

- Τύπος Θεραπείας και ημερομηνία

## **Επιβίωση/Χρόνοι αξιολόγησης**

Ημερομηνία Θανάτου:

Αίτιο θανάτου:

Χρόνος ελεύθερος νόσου:

Χρόνος ελεύθερος στομίας:

Ολική Επιβίωση (μήνες-εβδομάδες):

## Αξιολόγηση ασθενών ανά χρονικό σημείο/διάστημα

### Κατά την άκτινο-χημειοθεραπεία – τελευταία εβδομάδα θεραπείας

1. Φυσική κατάσταση: KPS-Παράρτημα 2:(0-100):

2. Οξεία Τοξικότητα: Παράρτημα 1

<b>ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ</b>	<b>GRADE 1</b>	<b>GRADE 2</b>	<b>GRADE 3</b>	<b>GRADE 4</b>	<b>GRADE 5</b>
ΑΝΑΙΜΙΑ					
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΕΜΠΥΡΕΤΟ					
ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ					
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ					
ΚΟΛΠΙΚΗ ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑ					
ΠΡΩΚΤΙΚΗ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ					
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ					
ΔΙΑΡΡΟΙΑ					
ΑΙΜΟΡΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ					
ΕΙΛΕΟΣ					
ΝΑΥΤΙΑ					
ΠΡΩΚΤΙΤΙΔΑ					
ΕΜΕΤΟΙ					
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ					

ΚΟΠΩΣΗ					
ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ					
ΕΠΕΙΞΗ ΓΙΑ ΟΥΡΗΣΗ					
ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΗ					
ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ					
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ					
ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ					
ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΟΥΡΩΝ					
ΣΥΧΝΟΟΥΡΙΑ					
ΟΝΑ					
ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ					
ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ					

**1. Οξεία Τοξικότητα: Μέχρι 3 μήνες από έναρξη ΆΚΘ-ΧΜΘ**

KPS-Παράρτημα 2:(0-100):

<b>ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ</b>	<b>GRADE 1</b>	<b>GRADE 2</b>	<b>GRADE 3</b>	<b>GRADE 4</b>	<b>GRADE 5</b>
ΑΝΑΙΜΙΑ					
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΕΜΠΥΡΕΤΟ					
ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ					
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ					
ΚΟΛΠΙΚΗ ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑ					
ΠΡΩΚΤΙΚΗ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ					
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ					
ΔΙΑΡΡΟΙΑ					
ΑΙΜΟΡΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ					
ΕΙΛΕΟΣ					
ΝΑΥΤΙΑ					
ΠΡΩΚΤΙΤΙΔΑ					
ΕΜΕΤΟΙ					
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ					
ΚΟΠΩΣΗ					
ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ					
ΕΠΕΙΞΗ ΓΙΑ ΟΥΡΗΣΗ					
ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΗ					
ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ					
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ					
ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ					

ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ					
ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΟΥΡΩΝ					
ΣΥΧΝΟΟΥΡΙΑ					
ΟΝΑ					
ΑΦΥΔΑΤΩΣΗ					
ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ					

## 12 μήνες παρακολούθησης

1. Φυσική κατάσταση: KPS (0-100):

### 2. Απώτερες παρενέργειες: Παράρτημα 1

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΕΛΚΟΣ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ					
ΔΙΑΡΡΟΙΑ					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΟΠΡΑΝΩΝ					
ΟΡΘΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΟΡΘΟΥ					

ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ					
ΜΕΙΩΜΕΝΗ LIBIDO					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ					
ΣΥΧΝΟΟΥΡΙΑ					
ΕΠΕΙΞΗ ΓΙΑ ΟΥΡΗΣΗ					
ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ					
ΚΟΛΠΙΚΗ ΞΗΡΟΤΗΤΑ					
ΚΟΛΠΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ					

## **2 χρόνια παρακολούθησης**

**1.** Φυσική κατάσταση: KPS (0-100):

**2. Απώτερες παρενέργειες: Παράρτημα 1**



<b>ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ</b>	<b>GRADE 1</b>	<b>GRADE 2</b>	<b>GRADE 3</b>	<b>GRADE 4</b>	<b>GRADE 5</b>
ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΕΛΚΟΣ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ					
ΔΙΑΡΡΟΙΑ					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΟΠΡΑΝΩΝ					
ΟΡΘΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ					
ΜΕΙΩΜΕΝΗ LIBIDO					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ					
ΣΥΧΝΟΟΥΡΙΑ					
ΕΠΕΙΞΗ ΓΙΑ ΟΥΡΗΣΗ					
ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ					
ΚΟΛΠΙΚΗ ΞΗΡΟΤΗΤΑ					
ΚΟΛΠΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ					

### 3 χρόνια παρακολούθησης

1. Φυσική κατάσταση: KPS (0-100):

2. Απώτερες παρενέργειες: Παράρτημα 1

<b>ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ</b>	<b>GRADE 1</b>	<b>GRADE 2</b>	<b>GRADE 3</b>	<b>GRADE 4</b>	<b>GRADE 5</b>
ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΕΛΚΟΣ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ					
ΔΙΑΡΡΟΙΑ					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΟΠΡΑΝΩΝ					
ΟΡΘΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ					
ΜΕΙΩΜΕΝΗ LIBIDO					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ					
ΣΥΧΝΟΟΥΡΙΑ					
ΕΠΕΙΞΗ ΓΙΑ ΟΥΡΗΣΗ					
ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ					
ΚΟΛΠΙΚΗ ΞΗΡΟΤΗΤΑ					
ΚΟΛΠΙΚΟ					

ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ					

## 5 χρόνια παρακολούθησης

1. Φυσική κατάσταση: KPS (0-100):

### 2. Απώτερες παρενέργειες: Παράρτημα 1

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΕΛΚΟΣ ΠΡΩΚΤΟΥ					
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ					
ΔΙΑΡΡΟΙΑ					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΟΠΡΑΝΩΝ					
ΟΡΘΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΣΤΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΟΡΘΟΥ					
ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ					
ΜΕΙΩΜΕΝΗ LIBIDO					
ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΟΥΡΩΝ					
ΣΥΧΝΟΟΥΡΙΑ					
ΕΠΕΙΞΗ ΓΙΑ ΟΥΡΗΣΗ					

ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ					
ΚΟΛΠΙΚΗ ΞΗΡΟΤΗΤΑ					
ΚΟΛΠΙΚΟ ΣΥΡΙΓΓΙΟ					
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ					

**Παράρτημα 2: Κλίμακα Karnofsky**

Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	100	Normal no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead