

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Γ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ν. ΣΥΡΙΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ»

ΓΙΩΡΓΟΣ ΚΟΥΝΑΔΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Γ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ν. ΣΥΡΙΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ»

ΓΙΩΡΓΟΣ ΚΟΥΝΑΔΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2022

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής: τον Καθηγητή κύριο Γεώργιο Μπάμια, τον Καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Ν. Συρίγο και τον Καθηγητή κύριο Γεώργιο Παπαθεοδωρίδη για την εμπιστοσύνη και την βοήθειά τους προκειμένου να ολοκληρωθεί η διδακτορική διατριβή.

Ιδιαιτέρως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντά μου Καθηγητή κύριο Γεώργιο Μπάμια για την αμέριστη συμπαράσταση, την παρότρυνση και την βοήθειά του στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής κύριο Κωνσταντίνο Ν. Συρίγο, διευθυντή της Γ' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών όπου και εκπονήθηκε η διδακτορική διατριβή.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους με τους οποίους συνεργάστηκα στην Γαστρεντερολογική Μονάδα της Γ' Παθολογικής Κλινικής και ιδιαίτερα τον Επ. Καθηγητή κύριο Εμμανουήλ Μερικά και τον Επ. Καθηγητή κύριο Αδάμ Αδαμόπουλο, καθώς και ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ασθενείς που συμμετείχαν στην ερευνητική αυτή μελέτη.

Ὁ Ὀρκος τοῦ Ἱπποκράτη

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, Ἱστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε· ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτήθεις θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳ δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ δόκους ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἠ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὀρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιόρκουσι, τάναντία τουτέων.

Ἱπποκράτης, Ὀρκος

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης: 03/04/2015

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 29/04/2015

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

- 1) Γεώργιος Μπάμιας Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
- 2) Κωνσταντίνος Ν. Συρίγος Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 3) Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 27/07/2022

Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- 1) Κωνσταντίνος Ν. Συρίγος Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 2) Γεώργιος Στεργίου Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 3) Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 4) Ιωάννης Βλαχογιαννάκος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 5) Γεώργιος Μπάμιας Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 6) Γεώργιος Καραμανώλης Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 7) Γαρυφαλλιά Πουλάκου Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ημερομηνία υποστήριξης της Διδακτορικής Διατριβής: 25/01/2023

Βιογραφικό Σημείωμα

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΝΑΔΗΣ

Γαστρεντερολόγος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ / ΣΠΟΥΔΕΣ

- Γυμνάσιο – Λύκειο ΓΛΥΦΑΔΑΣ, Αποφοίτηση 1992
- Πτυχίο Ιατρικής (Doctor of Medicine)
Semmelweis University of Medicine, Faculty of Medicine, Ουγγαρία, Σεπτέμβριος 1999. Πτυχιακή εργασία με τίτλο: “*Chronic Hepatitis B Infection*”, επιβλέπων καθηγητής Dr. Lengyel Gabriela.
- Αναγνώριση Πτυχίου από ΔΙ.Κ.Α.Τ.Σ.Α. (10-543/2000)
- Ξένες Γλώσσες: Αγγλική Γλώσσα: Επίπεδο Proficiency, Γαλλική Γλώσσα: Certificat

ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΟ – ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- *Γ. Ν. Νοσημάτων Θώρακος, «ΣΩΤΗΡΙΑ»*, 01/07/2017 έως Σήμερα
Γαστρεντερολόγος Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής Αθηνών στη Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. Α «ΣΩΤΗΡΙΑ»
- *Γ. Ν. Νοσημάτων Θώρακος, «ΣΩΤΗΡΙΑ»*, 01/07/2014 έως 30/06/2017
Γαστρεντερολόγος Ακαδημαϊκός Υπότροφος Ιατρικής Σχολής Αθηνών στη Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. Α «ΣΩΤΗΡΙΑ»
- *Γ. Ν. Νοσημάτων Θώρακος, «ΣΩΤΗΡΙΑ»*, 01/07/2013 έως 30/06/2014
Γαστρεντερολόγος Συνεργάτης στην Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. Α «ΣΩΤΗΡΙΑ»

- *Γ. Ν. Νοσημάτων Θώρακος, «ΣΩΤΗΡΙΑ», Ιούνιος 2007 – Ιούνιος 2011*
Ειδικευόμενος Ιατρός Γαστρεντερολογίας στην Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. Α. «ΣΩΤΗΡΙΑ».
- *Κέντρο Υγείας Σάμης, Κεφαλληνία, Απρίλιος 2006 – Απρίλιος 2007*
Θητεία ενός (1) χρόνου στο Κ.Υ. Σάμης, Γ.Ν Κεφαλληνίας.
- *Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Ιούλιος 2004 – Σεπτέμβριος 2005*
Ειδικευόμενος Ιατρός στη Παθολογική Κλινική του Γ.Ν Λαμίας.
- *Περιφερειακό Ιατρείο Αγκίστρου, Σέρρες, Φεβρουάριος 2003 – Φεβρουάριος 2004*
Εκπλήρωση της υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου στο άγονο Π.Ι. Αγκίστρου στο Κέντρο Υγείας Σιδηροκάστρου, Γεν. Νομ. Νοσ. Σερρών
- *Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Απρίλιος 2001 – Φεβρουάριος 2002*
Εσωτερικός Βοηθός στη Παθολογική Κλινική του Ν.Ν.Α. κατά τη διάρκεια της στρατιωτικής θητείας.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Συγγραφή σε Επιστημονικά Συνέδρια
Αδαμόπουλος Α. και Κουνάδης Γ. (2008), «Ενδοσκόπηση με Κάψουλα»,
2^ο Συνέδριο Ογκολογίας στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, σελ. 167-176.
- Συγγραφή σε Περιοδικά Υγείας
Κουνάδης Γ. (2014), «Ο ρόλος των προβιοτικών στην καθημερινότητα μας»,
LifePositive της εφημερίδας Ελεύθερος Τύπος, Τεύχος 38, Μάιος 2014, σελ. 57-60.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Acute and Late Rectal Toxicity following Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Prostate Cancer. Results of a Prospective Study.

Kounadis G, Syrigos N.K, Kougioumtzopoulou A, Bamias G, Kotteas I, Papatheodoridis G, Grapsa D. - In Vivo 2022 April.

1. Moderate Hypofractionated Radiotherapy for localized prostate cancer; The Triumph of Radiobiology.
Kougioumtzopoulou A, Platoni K, Zygogianni A, Kounadis G, Syrigos KN, Psyrris A, Bamias A, Kelekis N, Kouloulas V. - Rev Recent Clin Trials 2021.
2. Enteric plexus neuropathy associated with PD-L1 blockade in a patient with small-cell lung cancer.
Trontzas IP, Rapti VE, Syrigos NK, Kounadis G, Perlepe N, Kotteas EA, Bamias G. - Immunotherapy 2021, Sept. 13.
3. The IBD-F Patient Self-Assessment Scale Accurately Depicts the Level of Fatigue and Predicts a Negative Effect on the Quality of life of Patients with IBD in Clinical Remission.
Varbobitis I, Kokkotis G, Gizis M, Perlepe N, Laoudi E, Bletsas M, Bekiari D, Koutsounas I, Kounadis G, Xourafas V, Lagou S, Kolios G, Papakonstantinou I, Bamias G. - Inflamm. Bowel D. 2021, May 17.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ / "POSTERS"

1. "Diverticulosis of Small Bowel", Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. «ΣΩΤΗΡΙΑ», Απρίλιος 2011.
2. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNFα ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ. Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου 30 Μαΐου -2 Ιουνίου 2019.
3. "Hypersecretory Conditions", Α' και Β' Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ «Ευαγγελισμός», Απρίλιος 2008.
4. «Αλκοολισμός», 8^ο Συνέδριο Ογκολογίας, 28-29 Νοεμβρίου 2014.
5. «Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος», Ημέρες Παθολογίας, 3^η Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Απρίλιος 2015.
6. «Προκαρκινικές Καταστάσεις Παχέος Εντέρου», Ημέρες Παθολογίας 2016, Απρίλιος 2016.

7. Πρώιμα αποτελέσματα αξιολόγησης αποτελεσματικότητας και τοξικότητας σε προοπτική μελέτη υποκλασματοποιημένου σχήματος εξωτερικής ακτινοθεραπείας (EBPT) σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα προστάτη, 3^ο βραβείο στο συνέδριο 'Challenges in the application of Guidelines in Genitourinary Cancer', Νοέμβριος 2016.
8. «Σύνδρομο Καρκινοειδούς, Διάγνωση και Θεραπεία», Ημέρες Παθολογίας, Απρίλιος 2017.
9. «Διάρροια στον Νοσηλευόμενο Ασθενή» στο συνέδριο 27^ο έτος Ημέρες Παθολογίας, 2018.
10. «Διάγνωση νευροενδοκρινικών Όγκων» 8^ο συνέδριο «Ογκολογικός ασθενής στην καθ' ημέρα πράξη», 2018.
11. «Νευροενδοκρινείς όγκοι Στομάχου» στο συνέδριο «10ο Πειραιικό Ογκολογικό Συνέδριο», Νοέμβριος 2019.
12. «Η σημασία του Μικροβιώματος» στο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρκίνος Πνεύμονα, Ιανουάριος 2020
13. Ο Ρόλος του Γαστρεντερολόγου στην κλινική διάγνωση και διαχείριση ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους. Συνδυασμένη αντιμετώπιση καρκίνου, 15-16 Οκτωβρίου 2021.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

-
1. "Randomized Trial of Urgent vs. Elective Colonoscopy in Patients Hospitalized With Lower GI Bleeding", Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. «ΣΩΤΗΡΙΑ», Μάιος 2011.
 2. "Diabetic Gastroparesis, Diagnosis & Treatment", Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Δεκέμβριος 2010.
 3. "Proton Pump Inhibitors as a Risk Factor for Recurrence of Clostridium-Difficile-Associated Diarrhea", Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. «ΣΩΤΗΡΙΑ», Οκτώβριος 2010.
 4. "Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis", Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. «ΣΩΤΗΡΙΑ», Απρίλιος 2010.

5. "Total Enteral Nutrition in Prevention of Pancreatic Necrotic Infection in Severe Acute Pancreatitis", Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. «ΣΩΤΗΡΙΑ», Απρίλιος 2010.
 6. "Short Bowel Syndrome", Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Μάρτιος 2010.
 7. "Capsule Endoscopy's Impact on Clinical Management and Outcomes: A Single-Centre Experience with 145 Patients", Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. «ΣΩΤΗΡΙΑ», Μάιος 2009.
 8. "Lower Gastrointestinal Events in a Double-Blind Trial of the Cyclo-Oxygenase-2 Selective Inhibitor Etoricoxib and the Traditional Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Diclofenac", Φεβρουάριος 2009.
- "High-Dose Pantoprazole Continuous Infusions Is Superior to Somatostatin After Endoscopic Hemostasis in Patients With Peptic Ulcer Bleeding", Ιανουάριος 2008.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

4th International Congress on Gastrointestinal Oncology, European Society for Medical Oncology, Αθήνα, 22-24 Μαΐου 2009.

Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής στο 10^ο Πειραιϊκό Ογκολογικό Συνέδριο.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Απρίλιος 2008: Συμμετοχή ως ομιλητής στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα των Α' και Β' Γαστρεντερολογικών Κλινικών ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» περιόδου 2007-2008 με θέμα «Σύνδρομα Υπερχλωρυδρίας».
- Ακαδημαϊκό Έτος 2014-2015: *Γ. Ν. Νοσημάτων Θώρακος, «ΣΩΤΗΡΙΑ», Διδασκαλία μαθημάτων στους 4ετής και 6ετής φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέματα που αφορούν το Ήπαρ και το Γαστρεντερικό Σύστημα*
- Ακαδημαϊκό Έτος 2014-2015 : *Γ. Ν. Νοσημάτων Θώρακος, «ΣΩΤΗΡΙΑ», Διδασκαλία μαθήματος στους μεταπτυχιακούς φοιτητές (Μεταπτυχιακό με θέμα Ογκολογία Θώρακος) με θέμα: «Διάρροια και Έμετοι μετά από Χημειοθεραπεία».*

- Υποψήφιος Διδάκτωρ ΕΚΠΑ με θέμα διατριβής 'Ενδοσκοπικά ευρήματα από το κατώτερο πεπτικό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο προστάτη. Αξιολόγηση άμεσης και απώτερης τοξικότητας.

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

Πολεμικό Ναυτικό, Σημαιοφόρος Έφεδρος Αξιωματικός,
Σεπτέμβριος 2002 – Αύγουστος 2002.

ΜΕΛΟΣ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών
- Μέλος της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Νευροενδοκρινικών Όγκων

Περιεχόμενα

Ό Όρκος του Ίπποκράτη	4
Βιογραφικό Σημείωμα	6
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	13
1.1 Γενικά.....	13
1.2 Θεραπεία του Καρκίνου του Προστάτη	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	15
2.1 Γενικά.....	15
2.2 Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία	15
2.3 Ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης πεδίου (IMRT)	16
2.4 Υποκλασματοποίηση.....	17
2.5 Βραχυθεραπεία του Καρκίνου του Προστάτη	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	19
3.1 Γενικά.....	19
3.2 Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις	20
3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	21
3.4 Οξεία Συμπτώματα.....	22
3.5 Χρόνια Συμπτωματολογία.....	22
3.6 Λανθάνουσα φάση	23
3.7 Πρόληψη	23
3.7.1 Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή.....	24
3.7.2 Παράγοντες σχετιζόμενοι με την ακτινοβολία.....	24
3.8 Θεραπεία.....	25
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	30
1. Σκοπός	30
2. Μέθοδος	30
3. Αποτελέσματα.....	31
4. Συζήτηση.....	34
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	36
ABSTRACT	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	38

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1.1 Γενικά

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί το 60-70% των νεοπλασιών του ουροποιητικού συστήματος. Είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως. Είναι η πέμπτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες. Είναι ο πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες σε 84 χώρες. Το 2018 διαγνώστηκαν 1,2 εκατομμύρια περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη και καταγράφηκαν 359.000 θάνατοι.¹

Η αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη είναι άγνωστη. Φαίνεται πως σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού των ανδρογόνων.

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, η φυλή. Η πιθανότητα προσβολής αυξάνεται με την ηλικία. Κάτω από τα 55 έτη διαγιγνώσκεται το 1-2% των ασθενών ενώ πάνω από τα 65 έτη συναντάται το 85% των πασχόντων. Οι πρώτου-βαθμού συγγενείς έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.²

Ο κίνδυνος ανάπτυξης είναι μεγαλύτερος στη Σουηδία και τις Η.Π.Α., μικρότερος στην Ευρώπη και ακόμη μικρότερος στην Ιαπωνία. Οι άνδρες της μαύρης φυλής προσβάλλονται επίσης συχνότερα και φαίνεται πως έχουν χειρότερη πρόγνωση ανά στάδιο σε σχέση με τους λευκούς. Μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται επίσης σε εργάτες που εκτίθενται σε κάδμιο, χημικούς, ζωγράφους και εργάτες ελαστικών.³

Η ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη αυξήθηκε σημαντικά τις δεκαετίες 1980 και 1990 λόγω του προσυμπτωματικού ελέγχου και της μέτρησης του ειδικού προστατικού αντιγόνου (ProstaticSpecificAntigen, PSA).

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) συστήνεται σε ετήσια βάση με τη δακτυλική εξέταση και την μέτρηση του PSA μετά τα 50 έτη ή τα 45 όταν υπάρχει ισχυρή κληρονομική επιβάρυνση.

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο είναι μία γλυκοπρωτεΐνη – πρωτεολυτικό ένζυμο που εκκρίνεται μόνο από τον προστάτη και μάλιστα, από το εκκριτικό επιθήλιο. Οι λόγοι

που το PSA περνάει στην κυκλοφορία είναι τρεις: α) νεόπλασμα, β) λοίμωξη και γ) διόγκωση ή μηχανική καταπόνηση. Φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται στο διάστημα 0-4ng/ml με τη μονοκλωνική μέθοδο (monoclonalassay).

Μέτρηση αυξημένης τιμής > 4ng/ml θέτει τον άνδρα στην ομάδα των ασθενών που χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

1.2 Θεραπεία του Καρκίνου του Προστάτη

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης στον καρκίνο του προστάτη είναι από τα δυσκολότερα προβλήματα στην ογκολογία. Οι επιλογές είναι οι εξής: παρακολούθηση, προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία, ορμονικός χειρισμός αμιγώς ή σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία χειρουργική ή ακτινοθεραπεία.⁴ Ποια επιλογή είναι η καλύτερη εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, το GleasonScore, την τιμή του PSA πριν από τη θεραπεία (Πίνακας 1).

Grade 1	Πολύ καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα με ομοιογενή εμφάνιση των αδενίων.
Grade 2	Καλά διαφοροποιημένο αλλά με κάποια ποικιλία στο μέγεθος και στο σχήμα των αδενίων
Grade 3	Μετρίως διαφοροποιημένο με ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων ασαφώς καθοριζόμενες που διαχωρίζονται από άφθονο στρώμα. Εμφάνιση σαφώς καθοριζόμενων σωληνωδών – θηλωδών σχηματισμών.
Grade 4	Πτωχή διαφοροποίηση. Αδένια με ασαφή δομή που διηθούν το προστατικό στρώμα.
Grade 5	Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Πίνακας 1: Βαθμολόγηση κατά Gleason

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες είναι η ηλικία, η γενική κατάσταση του ασθενούς καθώς και η προσωπική επιθυμία. Οι ασθενείς που χειρουργούνται είναι συνήθως νεότεροι, χωρίς άλλα προβλήματα υγείας με εντοπισμένη νόσο καλής διαφοροποίησης και χαμηλό PSA⁵

Σε ακτινοθεραπεία υποβάλλονται ασθενείς με παρόμοιο προφίλ με αυτό της χειρουργικής αντιμετώπισης που αρνούνται ή δεν είναι δυνατόν να χειρουργηθούν αλλά και ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο εξωπροστατική επέκταση ή λεμφαδενικές διογκώσεις.⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

2.1 Γενικά

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών η ακτινοθεραπεία παρουσίασε ραγδαία ανάπτυξη. Η αξονική τομογραφία στη δεκαετία του '70 και η μαγνητική τομογραφία στη δεκαετία του '80 επέφεραν μεγάλη βελτίωση στο διαγνωστικό κομμάτι της ακτινοθεραπείας, παρέχοντας πλήρη τρισδιάστατη απεικόνιση και υψηλή διακριτική ικανότητα. Το διαγνωστικό αυτό κομμάτι αναπτύχθηκε περισσότερο τη δεκαετία του '90 και συνεχίζει να αναπτύσσεται. Παράλληλα τη δεκαετία αυτή εμφανίστηκαν νέες τεχνολογίες γνωστές ως τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης πεδίου (IMRT) και τομοθεραπεία οι οποίες επιτυγχάνουν να «σμιλεύουν» τη δέσμη της ακτινοβολίας και να την κατευθύνουν με ακρίβεια στον όγκο – στόχο. Με αυτές τις πρωτοποριακές τεχνολογίες κατέστη για πρώτη φορά δυνατόν να χορηγηθούν με ασφάλεια μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας.

2.2 Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία

Αρχικά η ακτινοθεραπεία βασιζόταν μόνο στη συμβατική τεχνική, η οποία κάνει χρήση ανοικτών ορθογώνιων πεδίων (ένα έως τέσσερα) για να παράγει κατανομές δόσεις που καλύπτουν τον ακτινοβολούμενο όγκο με την καθορισμένη δόση αναφοράς (prescribed dose). Παράλληλα όμως, οι φυσιολογικοί ιστοί (όργανα σε κίνδυνο) λαμβάνουν υψηλές δόσεις, οι οποίες είναι δυνατό να οδηγήσουν στην εκδήλωση σοβαρών μετακτινικών βλαβών. Με την συμβατική τεχνική με την οποία υπάρχει δυνατότητα μόνο αλλαγής των διαστάσεων των πεδίων, η θεραπεία του όγκου – στόχου περιορίζεται από τις δόσεις ανοχής των υγιών παρακείμενων ιστών.

Αργότερα εμφανίστηκε η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal) με την οποία επιτυγχάνει υψηλή απορροφούμενη δόση στον καθορισμένο όγκο – στόχο και ταυτόχρονα περιορίζεται η δόση στους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς. Με την τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας ομοιόμορφης έντασης από γραφικό επιταχυντή, το σχήμα των οποίων είναι τέτοιο που προσαρμόζεται στον όγκο. Για τη διαμόρφωση του σχήματος χρησιμοποιούνται

blocksπροστασίας ή πολύφυλλοκατευθυντήρες (Multileaf Collimators (MLC)). Οι πολύφυλλοι κατευθυντήρες είναι ένα σημαντικό εργαλείο που διαθέτουν οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές, επειδή επιτρέπουν τη διαμόρφωση του σχήματος των πεδίων χωρίς την κατασκευή βαριών μολύβδινων blocks προστασίας και απαλλάσσουν τον χειριστή από την είσοδο στο δωμάτιο θεραπείας πριν από κάθε πεδίο, για να αλλάξει τα blocks προστασίας που χρησιμοποιούνται για κάθε πεδίο.

Τα στάδια μιας τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπευτικής εφαρμογής μετά την κλινική εκτίμηση (προς θεραπεία ριζική ή παρηγορική σταδιοποίηση κ.λπ.) είναι:

- α) Ακινητοποίηση ασθενούς
- β) Απεικονιστική μέθοδος (π.χ. CT, MRI PET)
- γ) Καθορισμός όγκων και κρίσιμων οργάνων
- δ) Σχεδιασμός θεραπείας
- ε) Υπολογισμός δόσης σε 3 διαστάσεις
- στ) Εκτίμηση πλάνου θεραπείας
- ζ) Επαλήθευση πλάνου με συμβατικό εξομοιωτή (προαιρετικά)
- η) Χορήγηση θεραπείας
- θ) Επαλήθευση θεραπείας

2.3 Ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης πεδίου (IMRT)

Η τεχνική ακτινοβολήσης με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT) αποτελεί μία εξελιγμένη μορφή της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3DConformalRadiotherapy).

Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας όχι μόνο ως προς το σχήμα τους αλλά και ως προς την έντασή τους. Τα βασικά στάδια αυτής της τεχνικής είναι παρόμοια με αυτά της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας.

Για την εφαρμογή της όμως απαιτούνται:

- 1) Στον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας εξελιγμένοι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας, όπου χρησιμοποιούνται προκαθορισμένα κλινικά κριτήρια. Τα κριτήρια αυτά μπορεί να είναι δόσεις ανοχής

για τους υγιείς ιστούς, καθορισμένες δόσεις για τους νεοπλασματικούς όγκους ή καθορισμένη πιθανότητα για τους όγκους και υγιείς ιστούς.⁸

- 2) Γραμμικοί επιταχυντές οι οποίοι διαθέτουν πολύφυλλους κατευθυντήρες (MLC) με προγραμματισμό αυτόματης ρύθμισης του σχήματος και της θέσης των φύλλων MLC εξασφαλίζοντας έτσι ακτινοβολήση με δέσμες διαμορφούμενης έντασης.
- 3) Σε σχέση με τις τεχνικές σύμμορφης ακτινοθεραπείας η IMRT τεχνική μπορεί να:
 - α) αποφύγει την ανάγκη ενισχυτικής θεραπείας,
 - β) μειώνει τον αριθμό των διαφορετικών εισόδων ακτινοβολήσης (beamportals) που απαιτούνται για πλάνα θεραπείας υψηλής συμμόρφωσης,
 - γ) βελτιώνει την ομοιογένεια της δόσης,
 - δ) η κατανομή δόσης καλύπτει καλά το σύνολο του όγκου – στόχου και συγχρόνως όλα τα όργανα προστατεύονται σε ικανοποιητικό βαθμό.⁹

2.4 Υποκλασματοποίηση

Τα κλασικά σχήματα ακτινοθεραπείας διαρκούν συνήθως 7-8 εβδομάδες. Στις Η.Π.Α. εφαρμόζεται γενικά το συμβατικό σχήμα των 1,8-2Gy ημερησίως με συνολική δόση 70-72Gy με αυστηρά σύμμορφη ή IMRT ακτινοθεραπεία. Παρόλα αυτά είναι πολύ μακροχρόνια (ίσως η μακρύτερη χρονικά) ακτινοθεραπευτική αγωγή στην ογκολογία με επακόλουθα αποτελέσματα την επιβάρυνση των ασθενών με σχεδόν 40 επισκέψεις που συνιστούν κοινωνικό πρόβλημα όταν διαμένουν μακριά από το ακτινοθεραπευτικό κέντρο, αλλά και την μεγαλύτερη επιβάρυνση των υπηρεσιών υγείας.

Η υποκλασματοποίηση προσφέρει προτερήματα όπως ο μειωμένος συνολικός χρόνος θεραπείας, άρα και ευκολία στην ολοκλήρωσή της και το μειωμένο κόστος.^{10,11}

Τα παραπάνω έχουν ιδιαίτερη σημασία σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως είναι οι ασθενείς με μεγάλη ηλικία, με συνοδά νοσήματα και οι ασθενείς που μένουν στην επαρχία.

Στην παρούσα φάση υπάρχουν αποτελέσματα από τέσσερις (4) τυχαιοποιημένες μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάστηκαν σε μεγάλα συνέδρια του εξωτερικού (ESMO 2015, ASCO 2016). Με μέση παρακολούθηση τα περίπου πέντε (5) έτη οι ερευνητές και στις τέσσερις (4) μελέτες καταλήγουν ότι υπάρχουν ισοδύναμα

σχήματα υποκλασματοποίησης (π.χ. 60 Gyσε 20 συνεδρίες, 64 Gyσε 13 συνεδρίες) με την κλασική κλασματοποίηση.^{12,13}

Συγκεκριμένα φαίνεται ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο στα νούμερα της τοπικής υποτροπής όσο και στην όψιμη ή απώτερη τοξικότητα.¹⁴

2.5 Βραχυθεραπεία του Καρκίνου του Προστάτη

Αποτελεί μία από τις επιλογές ακόμα και ως μονοθεραπεία στα αρχικά στάδια του καρκίνου του προστάτη. Συχνά συνδυάζεται με την εξωτερική ακτινοθεραπεία με σκοπό να αυξηθεί η δόση στην περιοχή του προστάτη.

Χρησιμοποιούνται δύο (2) είδη βραχυθεραπείας: α) οι μόνιμες εμφυτεύσεις με κόκκους ιωδίου -125 ή παλλαδίου -103 και β) η ενδοϊστική βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης, HDR.¹⁵

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της ενδοϊστικής βραχυθεραπείας σε σχέση με τους κόκκους εμφύτευσης, είναι ότι η κατανομή της δόσης μπορεί να τροποποιηθεί κατά την κρίση του γιατρού μετά την εμφύτευση μεταβάλλοντας τις θέσεις και τον χρόνο παραμονής της πηγής του ιριδίου -192.

Επίσης εξασφαλίζει καλύτερη και ασφαλέστερη ακτινοπροστασία για τον ασθενή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

3.1 Γενικά

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών από τις αρχές του 20ου αιώνα. Ποσοστό 15% του συνολικού αριθμού των ασθενών με συμπαγή νεοπλάσματα αντιμετωπίζονται με αμιγή ακτινοθεραπεία. Ταυτόχρονα, η ακτινοθεραπεία είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για ανακούφιση από τα συμπτώματα. Ποσοστό 35% των ασθενών που προσέρχονται σε ένα ακτινοθεραπευτικό τμήμα ακτινοβολούνται με παρηγορικό στόχο.

Η επιβίωση των ασθενών με κακοήθη νεοπλασία έχει αυξηθεί τρεις φορές σε σχέση με την επιβίωση πριν 30 χρόνια λόγω των πολλών θεραπευτικών σχημάτων, παρόλο ότι, το 20-25% των ασθενών που επιβιώνουν αναφέρει πτώση της ποιότητας ζωής τους λόγω των παρενεργειών της θεραπείας.¹⁶ Η τοξικότητα, οι άμεσες και απώτερες παρενέργειες είναι αναπόφευκτα επιπλοκές των ακτινοθεραπευτικών σχημάτων.

Η ακτινοθεραπεία είναι η βάση της θεραπείας για κακοήθη νεοπλάσματα της μήτρας, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης και του ορθού.¹⁷ Η τοξική επίδραση της ακτινοβολίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: α) την ποσότητα της ακτινοβολίας και τον τρόπο χορήγησής της και β) τη γενική κατάσταση του ασθενούς, ηλικία, επίπεδο θρέψεως κ.λπ.

Έχει υπολογισθεί ότι περίπου το 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοβολία πυέλου θα παρουσιάσουν στα 10 έτη σοβαρές επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα όπως, συρίγγια, στενώσεις, νεοπλάσματα και σοβαρή αιμορραγία από το ορθό. Πολύ συχνότερες φαίνεται να είναι οι ηπιότερες επιπλοκές όπως, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, τεινεσμός, ακράτεια κοπράνων και κοιλιακό άλγος που όμως επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ήδη επιβαρημένων ασθενών, ενώ άλλες φορές μπορεί να οδηγήσει και σε διακοπή της ακτινοθεραπείας.¹⁸

Στην πραγματικότητα η ετήσια συχνότητα των ασθενών με παρενέργεια από ακτινοβολία ξεπερνά τις κλινικές και ερευνητικές προβλέψεις και αυτό γιατί είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία που περιλαμβάνει τον ίδιο τον ασθενή αλλά την ακτινοθεραπεία.¹⁹

Στόχος κατά τη θεραπεία είναι να περιορίζεται όσο το δυνατό περισσότερο η βλάβη στους υγιείς ιστούς της περιοχής χωρίς όμως να μειώνεται η αποτελεσματικότητά της, παρόλα αυτά, το όργανο που προσβάλλεται συχνότερα είναι ο πεπτικός σωλήνας και ιδίως το ορθό.

3.2 Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις

Οι ακτινικές αλλοιώσεις του εντέρου οφείλονται εν μέρει σε άμεση βλάβη του βλεννογόνου αλλά και στις έμμεσες επιπτώσεις της ενδαρτηρίτιδος που οδηγεί σε βαθμιαία απόφραξη του αγγειακού αυλού και ισχαιμία του εντέρου.

Οι αλλοιώσεις διανύουν τρία στάδια:

- 1) Πρώιμες βλάβες που αφορούν τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα των κρυπτών του εντερικού βλεννογόνου.
- 2) Αλλοιώσεις του συνδετικού ιστού με βλάβη του επιθηλίου και φλεγμονώδη αντίδραση του χορίου του εντερικού βλεννογόνου και
- 3) Υποενδοθηλιακές κενοδοπιώδεις εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αιμοφόρων αγγείων που οδηγούν σε αγγειίτιδα των μικρών αγγείων του εντερικού τοιχώματος, σε ισχαιμική νέκρωση περιοχών του βλεννογόνου και τέλος στα χρόνια συμπτώματα που παρατηρούνται μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας.^{20, 21, 22}

Το λεπτό έντερο λόγω της συνεχούς ανανέωσης των κυττάρων των κρυπτών των αδένων είναι ιδιαίτερος ευαίσθητο στην ακτινοβολία, Αμέσως μετά τη χορήγηση μιας μόνο δόσης ακτινοβολίας παρατηρείται αναστολή της παραγωγής νέων κυττάρων. Εντός 24 ωρών οι λάχνες παρουσιάζουν ελάττωση του μεγέθους και διαταραχές της λειτουργίας των. Η απορροφητική ικανότητα του εντέρου εκμηδενίζεται και η αποκατάσταση της λειτουργίας επανέρχεται μόνο ύστερα από 7-10 ημέρες. Συστηματική χορήγηση ακτινοβολίας της τάξεως 2000-3000 rads εντός ενός μηνός οδηγεί σε ατροφία του βλεννογόνου των εντερικών ελίκων που βρίσκονται στο ακτινοβλούμενο πεδίο.

Ο βλεννογόνος του ορθού παρουσιάζει μετά την ακτινοβολήση διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, και ιδιαίτερος από ηωσινόφιλα.

Στις περιπτώσεις ακτινικής εντερίτιδος φαίνεται ότι συμβάντα πριν από την ακτινοθεραπεία καθορίζουν όχι μόνο την συχνότητα εμφάνισής της αλλά και τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων. Οι μηχανισμοί αυτών των πρώιμων βλαβών σχετίζονται με τις ανοσιακές αποκρίσεις του Ξενιστή σε αντιγόνα του αυλού του εντέρου ή σε εντερικά παθογόνα. Φαίνεται ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν οξεία μορφή της νόσου, όπως επίσης και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, υπέρταση ή περιφερική αγγειοπάθεια. Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση χρόνιας μορφής είναι το στάδιο του νεοπλάσματος και η συνολική δόση ακτινοβολίας που έλαβε ο ασθενής.^{23, 24}

3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων της «νόσου εξ ακτινοβολίας» που οφείλονται σε πολλούς παράγοντες όπως, το χρονικό διάστημα από την ακτινοβολία, τη βαρύτητα της βλάβης, τον ιστό που δέχεται την ακτινοβολία, συνυπάρχοντα νοσήματα και ψυχολογικοί παράγοντες. Οι κλινικές εκδηλώσεις ταξινομούνται σε οξείες, χρόνιες και λανθάνουσες.²⁵ (Πίνακας 2)

Complication	Primary tissue type damage	Timing
Acute proctitis	Epithelial	0-4 wk
Acute enteritis	Epithelial	0-4 wk
Rectal bleeding	Vascular	4-12 mo
Anal/perianal pain	Stromal	6-9 mo
Chronic abscess	Stromal	9-15 mo
Fistula	Stromal	18-24 mo
Stricture/malabsorption	Stromal	2-20 yr
Rectal malignancy	Epithelial	5-30 yr

Πίνακας 2:

The timing of gastrointestinal complications of pelvicradiation disease in relation to tissue type damage

3.4 Οξεία Συμπτώματα

Η οξεία φάση ορίζεται ως την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση στην ακτινοβολία και λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια, αμέσως μετά ή μέσα στους επόμενους τρεις μήνες από το πέρας της ακτινοβολίας. Συμβαίνει στο 60-80% των ασθενών που λαμβάνουν ακτινοβολία στην πύελο και είναι ο βασικός παράγοντας τροποποίησης του θεραπευτικού πλάνου.²⁶ Τα κύρια συμπτώματα είναι ναυτία, διάρροια, τεινεσμός, κοιλιακές κράμπες, αποβολή βλέννης και αίματος από το ορθό, απώλεια όρεξης. Πολλές φορές μη ειδικά συμπτώματα αλληλοκαλύπτονται με διάφορες διαγνώσεις όπως, λοιμώξεις που πρέπει να αποκλείονται.

Η αιμορραγία εμφανίζεται στο 50% των ασθενών που δέχονται ακτινοβολία ως συνέπεια αγγειοδυσπλασιών στο πρόσθιο τοίχωμα του ορθού.²⁷ Αιμορραγία από το ορθό και τεινεσμός είναι ενδείξεις άμεσης βλάβης, ορθίτιδος εξ ακτινοβολίας. Λίγες μέρες μετά την έναρξη ακτινοβολίας της πυέλου παρατηρείται διάρροια που διαρκεί όσο και η ακτινοθεραπεία.²⁸ Μαζί με τα εμφανή αυτά συμπτώματα μπορεί να συνυπάρχουν κλινικές ενδείξεις συνδρόμου δυσσαπορρόφησης λόγω ακτινικής νόσου του λεπτού εντέρου. Σπάνια συμπτώματα βαριάς ακτινικής βλάβης είναι η μεγάλη αιμορραγία από εξέλκωση του εντέρου ή εντερική διάτρηση με πρόκληση περιτονίτιδος. Τα οξεία συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται την 2^η εβδομάδα μετά την ακτινοβολία, κορυφώνονται την 4^η ή 5^η εβδομάδα και υποχωρούν σε 2-6 μήνες.

3.5 Χρόνια Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της χρόνιας φάσης αρχίζουν να εκδηλώνονται περίπου 6 μήνες έως τρία χρόνια μετά την ακτινοβολία αλλά μπορούν να εμφανιστούν ακόμα και μετά από τρεις δεκαετίες της θεραπείας. Παράταση της διάρροιας μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας σημαίνει ότι έχουν γίνει μόνιμες ακτινικές αλλοιώσεις στο εντερικό τοίχωμα που τελικώς θα καταλήξουν σε ίνωση και ενδεχομένως στένωση του αυλού.

Μεγάλο ποσοστό ασθενών με χρόνια διάρροια ακτινικής αιτιολογίας παρουσιάζει στεατόρροια και δυσανεξία στην λακτόζη. Οι βλάβες του βλεννογόνου οφείλονται εν μέρει στην καταστροφή του ιστού από την ακτινοβολία και εν μέρει στην υπερανάπτυξη του μικροβιακού πληθυσμού του αυλού του εντέρου.

Αγγειοδυσπλασίες συχνά οδηγούν σε αιμορραγία στη χρονία φάση.

Η στένωση του αυλού του εντέρου μπορεί να παρατηρηθεί λίγους μήνες μετά την ακτινοβόληση της πυέλου αλλά κατά κανόνα παρουσιάζεται πολύ αργότερα, δύο ή περισσότερα χρόνια μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Η ακτινοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο στενώσεων, συμφύσεων, σοβαρής αιμορραγίας και εντερικής διάτρησης.²⁹

3.6 Λανθάνουσα φάση

Λανθάνουσα κλινικά συμπτώματα εκδηλώνονται χρόνια ή και δεκαετίες μετά την αρχική ακτινοθεραπεία. Στην πραγματικότητα οι εκδηλώσεις της λανθάνουσας φάσης είναι δευτεροπαθείς κακοήθειες που εμφανίζονται εκτός του πεδίου της ακτινοβολίας. Η ακτινοθεραπεία που θεραπεύει την αρχική κακοήθεια είναι δυνατόν να επιφέρει μεταλλάξεις στο κυτταρικό DNA και να οδηγήσει στην καρκινογένεση.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία για καρκίνο μήτρας ή ωοθηκών ανέπτυξαν καρκίνο ενδομητρίου 15 χρόνια μετά (26, 27). Επίσης άλλες μελέτες έχουν δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης δευτεροπαθών κακοηθειών μετά από ακτινοβολία για καρκίνο προστάτη. Φαίνεται ότι υπάρχει μία προτίμηση εμφάνισης καρκίνου ορθού ή ουροδόχου κύστεως.^{30, 31}

Επομένως όλοι θα πρέπει να είμαστε καχύποπτοι όταν ένας ασθενής που έχει λάβει ακτινοβολία στην περιοχή της πυέλου προσέρχεται με αιμορραγία από το ορθό καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης δευτεροπαθούς κακοήθειας είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και ο ασθενής οφείλει να είναι ενήμερος για τους κινδύνους αυτούς.³²

3.7 Πρόληψη

Στην πρόληψη των παρενεργειών της ακτινοθεραπείας και της εμφάνισης της «νόσου εξ ακτινοβολίας» εμπλέκονται πολλές ειδικότητες. Οι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο είναι αυτοί που σχετίζονται με τον ασθενή και εκείνοι που έχουν σχέση με το είδος της ακτινοθεραπείας.

3.7.1 Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή

Αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, εντεροπάθειες είναι συνοσηρότητες που προδιαθέτουν έναν ασθενή σε «νόσο εξ ακτινοβολίας». Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καθώς η ύπαρξη συμφύσεων μειώνει την κινητικότητα του εντέρου έξω από το πεδίο της ακτινοβολίας. Το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που προδιαθέτει σε επιπλοκές από την ακτινοθεραπεία.

Δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος του 30 παίζει προστατευτικό ρόλο ενώ δείκτης μικρότερος αυξάνει τον κίνδυνο.

Γενετική προδιάθεση φαίνεται να εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο που μπορεί να έχουν άτομα της ίδιας οικογένειας που έχουν δεχθεί την ίδια μορφή ακτινοθεραπείας.

3.7.2 Παράγοντες σχετιζόμενοι με την ακτινοβολία

Υψηλές δόσεις καθώς και μεγάλο πεδίο σχετίζονται με αυξημένη τοξικότητα. Η ακτινοβολία μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή με δύο τρόπους: εξωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία. Το μέγεθος του πεδίου που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο όπου αφορά την έκθεση των γειτονικών υγιών ιστών. Μεγάλα πεδία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οξέων συμβαμάτων και πιο συγκεκριμένα τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας.

Η ανάπτυξη της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3D Conformal Radiotherapy) και η ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων ακτινοβολίας διαμορφούμενης έντασης (IMRT) μειώνουν το μέγεθος του πεδίου προστατεύοντας τους υγιείς ιστούς. Ακτινοθεραπεία μετά από χειρουργείο είναι περισσότερο τοξική σε σχέση με την προεγχειρητική. Η χρήση μη-απορροφήσιμου πλέγματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου προστατεύει το λεπτό έντερο από την ακτινοβολία και μειώνει τον κίνδυνο για χρόνια βλάβη από 90% σε 3%.³³ Προφυλακτικές χειρουργικές τεχνικές όπως ανακατασκευή της πυέλου μειώνει τον όγκο του εντέρου που εκτίθεται σε ακτινοβολία έως και 60%.³⁴

Τα τελευταία χρόνια η χρήση της τρισδιάστατης απεικόνισης στην καθοδήγηση της ακτινοβολίας (IGRT-image guided radiation therapy) έχει αυξήσει την ακρίβεια στον

σχεδιασμό του όγκου από τον ακτινοθεραπευτή, την ακρίβεια στην τοποθέτηση του ασθενούς στο μηχάνημα αλλά και την ακρίβεια στην χορήγηση της ημερήσιας ακτινοθεραπευτικής δόσης. Με αυτόν τον τρόπο έχει αποδειχθεί η δραστική μείωση της τοξικότητας. Επίσης η τοποθέτηση του ασθενούς σε ύπτια θέση κατά την ακτινοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο τοξικότητας σε όσους λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο προστάτη, ορθού, λεπτού εντέρου και ουροδόχου κύστεως.³⁵

3.8 Θεραπεία

Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο της πυέλου εξ ακτινοβολίας είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Αρχικά επικρατούσε η εντύπωση ότι ήταν μία αθεράπευτη νόσος μέχρι που η καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας και παθογένεσής της άνοιξε τον δρόμο για τη θεραπεία της. Φάρμακα, διατροφικές ρυθμίσεις και υποστηρικτικά μέτρα αποτελούν τη βάση των σύγχρονων θεραπευτικών μέτρων.³⁶ Στις περισσότερες περιπτώσεις σημαντικό ρόλο μετά την πρόληψη παίζει ο έλεγχος των συμπτωμάτων των ασθενών.

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε το μεγάλο εύρος των συμπτωμάτων των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία στην πύελο καθώς διαφορετικά οργανικά συστήματα (πεπτικό, ουρογεννητικό) επηρεάζονται. Γι' αυτό το λόγο διάφορα συστήματα βαθμολόγησης έχουν υιοθετηθεί για να κατηγοριοποιήσουν τα συμπτώματα των ασθενών και την ποιότητα της ζωής τους (Πίνακας 3), (Πίνακας 4).^{37, 38}

Score	Mucosal Congestion	Telangiectasia	Ulceration	Stricture	Necrosis
0	Grade 1	None	None	None	None
1	Grade 2	Grade 1	None	None	None
2	Grade 3	Grade 2	None	None	None
3	Any	Grade 3	Grade 1	None	None
4	Any	Any	Grade 2	Grade 1	None
5	Any	Any	Grade \geq 3	Grade \geq 2	Yes

Πίνακας 3: Vienna Rectoscopy Score [15]

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
WHO Toxicity Grade	None	Increase of 2-3 stools per d over pretreatment	Increase of 4-6 stools per d, or nocturnal stools, or moderate cramping	Increase of 7-9 stools per d, or incontinence, or severe cramping	Increase of > 10 stools per d or grossly bloody diarrhea, or need for parenteral support
EORTC-RTOG scale for lower gastrointestinal toxicity	None	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication, rectal discomfort not requiring analgesics	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs, mucous discharge not necessitating sanitary pads, rectal or abdominal pain requiring analgesics	Diarrhea requiring parenteral support, severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/abdominal distension (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation; gastrointestinal bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion

Πίνακας 4:

EORTC-RTOG= European Organization for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group; WHO=World Health Organization

Επιπροσθέτως, η ψυχολογική επίδραση της νόσου δεν θα πρέπει να υποβαθμιστεί. Η βαρύτητα των βλαβών και η διάκριση αν ο ασθενής είναι σε οξεία ή χρόνια φάση είναι επιπλέον παράγοντες, που κάνουν κάθε ασθενή μοναδικό.^{39, 40}

Στην οξεία φάση, τα υποστηρικτικά μέτρα και οι διατροφικές τροποποιήσεις έχουν τον κυρίαρχο ρόλο.⁴¹ Το πρόβλημα της διάρροιας αντιμετωπίζεται με δίαιτα φτωχή σε άπεπτο υπόλειμμα και φάρμακα τα οποία αυξάνουν την απορρόφηση των υγρών στο έντερο και μειώνουν την περισταλτική του ικανότητα όπως λοπεραμίδη και κωδεϊνούχα σκευάσματα. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στα παραπάνω μέτρα. Παρόλα αυτά, ασθενείς με βαριάς μορφής διάρροια (grade IV) και αφυδάτωση απαιτούνται εντατικά υποστηρικτικά μέτρα με παρεντερική χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών.

Στη φάση της χρονιότητας ενώ η διάγνωση δεν είναι δύσκολη λόγω του ιστορικού και της συμπτωματολογίας η θεραπευτική αντιμετώπιση παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Μεγάλο ποσοστό ασθενών με χρόνια διάρροια ακτινικής αιτιολογίας

παρουσιάζει στεατόρροια και δυσανεξία στην λακτόζη. Δίαιτα χαμηλή σε λίπος, φτωχή σε φυτικές ίνες και υπόλειμμα προτείνεται ενώ είναι απαραίτητη η λήψη υγρών και κατανάλωση τροφών πλούσιων σε θερμίδες.⁴²

Δυσυπορρόφηση χολικών οξέων πιστεύεται ότι είναι η αιτία διάρροιας στο 35/72% των ασθενών στη φάση της χρονιότητας. Το 95% των χολικών αλάτων απορροφάται στον τελικό ειλεό, ο οποίος είναι το τμήμα του λεπτού εντέρου που επηρεάζεται από την ακτινοβολία. Για το λόγο αυτό χορηγούνται φάρμακα που δεσμεύουν τα χολικά άλατα, π.χ. χολεστυραμίνη).^{43, 44}

Επιπροσθέτως των υποστηρικτικών μέτρων έχουν δοκιμασθεί διάφορες φαρμακευτικές ουσίες όπως, η σουλφασαλαζίνη υπό μορφής υποθέτων ή υποκλυσμών σε περιπτώσεις μετακτινικής ορθίτιδος ή ορθοσιγμοειδίτιδος και ανακουφίζει τους ασθενείς από συμπτώματα, όπως αιμορραγία από το ορθό και τεινεσμό. Τα αποτελέσματα είναι γενικώς μέτρια. Ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) φαίνεται να έχουν λιγότερες επιπλοκές από το πεπτικό μετά από ακτινοβολία της πυέλου. Μελέτες *in vitro* το υποστηρίζουν λόγω των αντιφλεγμονωδών, αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων των στατινών όταν χορηγούνται σε ανθρώπινα κύτταρα που έχουν υποβληθεί σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Παρόλ' αυτά απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες για να υποστηρίξουν τη χρησιμότητα των φαρμάκων αυτών στη θεραπεία των παρενεργειών της ακτινοβολίας στην πύελο.

Η ιονίζουσα ακτινοβολία διαταράσσει την ομοιότητα της εντερικής μικροχλωρίδας και επηρεάζει άμεσα τις κυτταρικές λειτουργίες. Ευρέως φάσματος αντιβιοτικά έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί αλλά οι ασθενείς χρειάζονται επαναλαμβανόμενες δόσεις. Επίσης η γνώση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού δράσης της ακτινοβολίας οδήγησε σε χρήση προβιοτικών με σκοπό την αποκατάσταση της εντερικής χλωρίδας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση τους στην πρόληψη των συμπτωμάτων.^{45, 46}

Τα τελευταία χρόνια η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου έχει φέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και σημαντική βελτίωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών.

Το υπερβαρικό οξυγόνο έχει αγγειογενετική δράση και φαίνεται ότι αυξάνει 8 με 9 φορές την πυκνότητα των αγγείων στους μαλακούς ιστούς, Ενεργοποιεί τον

σχηματισμό κολλαγόνου στα χείλη των βλαβών, αυξάνοντας την τάση του οξυγόνου τοπικά στους ιστούς.^{47, 48} Έτσι, αυξάνεται η μικροαγγείωση του βλεννογόνου στην περιοχή που πάσχει. Οι επιπλοκές είναι λίγες.

Στις περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται με συντηρητικές μεθόδους εφαρμόζεται με μεγάλη επιτυχία η καταστροφή των αγγειακών βλαβών του βλεννογόνου (αγγειοδυσπλασίες) με ArgonPlasmaCoagulation (APC). Η θεραπεία με (APC) είναι μία τεχνική θερμοπηξίας που εφαρμόζεται με κολονοσκόπηση. Φαίνεται ότι μειώνει την αιμορραγία από το ορθό στο 80-90% των ασθενών.^{49, 50}

Το APC αποτελείται από μία υψηλής συχνότητας μονοπολική ηλεκτροχειρουργική γεννήτρια, μία πηγή αερίου αργού, μιας χρήσης εύκαμπτους καθετήρες, έναν μετρητή ροής αερίου και μία γείωση.

Το APC είναι μία μέθοδος ηλεκτροκαυτηρίασης που δεν προϋποθέτει επαφή του καθετήρα διάθεσης του αερίου με τον βλεννογόνο. Το μονοπολικό ρεύμα ταξιδεύει από το ηλεκτρόδιο στην άκρη του καθετήρα και μέσω του αερίου στο βλεννογόνο σε βάθος περίπου 0,5 έως 3 mm. Θεωρητικά ο ιστός που έχει ήδη καυτηριαστεί διακόπτει το κύκλωμα του ρεύματος και έτσι αποφεύγεται η βαθύτερη βλάβη στους ιστούς.⁵¹ Στην πράξη όμως η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης σε βαθύτερα στρώματα αυξάνεται όταν γίνεται επαναλαμβανόμενη ή παρατεταμένη εφαρμογή σε μία ήδη καυτηριασμένη περιοχή. Η πιο συχνή επιπλοκή της μεθόδου είναι το άλγος πρωκτού που συμβαίνει συχνότερα όταν η περιοχή που καυτηριάζεται είναι κοντά στην οδοντωτή γραμμή. Η διάταση του αυλού από αέριο αργό και ο τεινεσμός είναι από τις γνωστές επιπλοκές του APC.⁵² Έχουν επίσης αναφερθεί και εκρήξεις ειδικότερα όταν δεν έχει προηγηθεί καλή προετοιμασία του εντέρου. Η συχνότητα διάτρησης είναι πολύ μικρή 0,3%. Δεν υπάρχουν αντενδείξεις στη χρήση του APC.

Το APC είναι μία αποτελεσματική μέθοδος για ασθενείς με αιμορραγία από το ορθό που οφείλεται σε ήπια ή μέτρια ορθίτιδα (αγγειοδυσπλασίες) που δεν έχει υφεθεί αυτόματα. Συνήθως απαιτούνται 1-2 συνεδρίες. Είναι αποτελεσματική και σε σοβαρότερες μορφές νόσου, σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρειασθούν περισσότερες συνεδρίες.

Όταν είναι προσβεβλημένο περισσότερο από το μισό της επιφάνειας του ορθού ή όταν υπάρχει ενεργός αιμορραγία κατά την ώρα της ενδοσκόπησης τα αποτελέσματα του APC είναι φτωχά.

Εκτός από την αιμορραγία το APC φαίνεται να είναι χρήσιμο και για τα άλλα συμπτώματα των ασθενών, με λιγότερη όμως επιτυχία, βελτιώνεται ο τεινεσμός και η διάρροια σε 60-75% των ασθενών που υποβάλλονται σε APC.⁵³

Η χειρουργική εκτομή φυλάσσεται για περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες στην συντηρητική αγωγή και στις οποίες υπάρχει σοβαρού βαθμού διάρροια, δυσαπορρόφηση ή σημαντικού βαθμού απώλεια αίματος από το ορθό.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της άμεσης και απώτερης τοξικότητας της υποκλασματοποιημένης ακτινοβολίας στον βλεννογόνο του ορθού και σιγμοειδούς κόλου σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

2. Μέθοδος

Η διδακτορική μελέτη έλαβε χώρα στη Γαστρεντερολογική Μονάδα της Γ Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών από Σεπτέμβριο του 2015 έως Σεπτέμβριο του 2020. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» και του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ». Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η γραπτή συγκατάθεση όλων των συμμετεχόντων στην μελέτη. Όλοι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένο και κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη (T2b-T2c N0 ή Gleason score 7 ή PSA 10-20 ng/ml). Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη είναι ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στην πύελο, προστατεκτομή ή ΙΦΝΕ ή χρόνος παρακολούθησης μικρότερος των 12 μηνών. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά ορμονοθεραπεία πριν την έναρξη της ακτινοβολίας. Κάθε ασθενής έλαβε συνολική δόση ακτινοβολίας 60,5 Gy σε 22 κλάσματα (2,75 Gy/ημέρα).

Η τοξικότητα της ακτινοβολίας στο πεπτικό σύστημα βαθμολογείται με βάση τα κριτήρια (Toxicity Criteria of Radiation Therapy Oncology Group) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολonosκόπηση πριν τη χορήγηση της ακτινοβολίας για αξιολόγηση προϋπαρχουσών βλαβών και στη συνέχεια υποβάλλονται σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση αμέσως μετά την ακτινοβολία, στη συνέχεια κάθε (3) μήνες για (1) χρόνο και κάθε (6) μήνες για τον 2ο χρόνο. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα αξιολογούνται με βάση το Vienna rectoscopy Score (Πίνακας 1).

Score	MucosalCongestion	Telangiectasia	Ulceration	Stricture	Necrosis
0	Grade 1	None	None	None	None
1	Grade 2	Grade 1	None	None	None
2	Grade 3	Grade 2	None	None	None
3	Any	Grade 3	Grade 1	None	None
4	Any	Any	Grade 2	Grade 1	None
5	Any	Any	Grade ≥ 3	Grade ≥ 2	Yes

Πίνακας 1: Vienna Rectoscopy Score [15]

Οι βλάβες στον βλεννογόνο του ορθού τους πρώτους (3) μήνες ταξινομούνται ως οξεία συμβάματα, ενώ οι βλάβες που εμφανίζονται μετά, ως χρόνιες βλάβες.

3. Αποτελέσματα

Είκοσι (20) ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια πήραν μέρος στην μελέτη . Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν 69 έτη. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον (Πίνακας 2).

	Number	Percentage
Total	20/20	100%
Ορμονοθεραπεία	20/20	100%
Ηλικία	69	
PSA (ng/ml)	8,55	
T stage		
T1a	0/20	0%
T1b	5/20	25%
T1c	0/20	0%
T2a	3/20	15%
T2b	4/20	20%
T2c	8/20	40%
Gleason score		
≤ 6	5/20	25%
7	15/20	75%
≥ 8	0/20	0%

Πίνακας 2:Χαρακτηριστικάτωνασθενών

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 22,5 μήνες. Το 85% των ασθενών (17/20) επιτηρήθηκε για όλη την περίοδο της μελέτης (24 μήνες), ενώ τρεις (3) ασθενείς χάθηκαν 12 μήνες μετά την ακτινοβολία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση πριν τη χορήγηση της ακτινοβολίας. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον (Πίνακα 3).

No patients (20)	Results
10	Φυσιολογική Κολονοσκόπηση
5	Εκκολπώματα Σιγμοειδούς
1	Αγγειοδυσπλασίες Σιγμοειδούς
1	Πολύποδες Ορθού
3	Πολύποδες Σιγμοειδούς και Ανιόντος

Πίνακας 3: Αποτελέσματα Κολονοσκόπησης προ Ακτινοβολίας

Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε τοξικότητα από το πεπτικό σε οξεία φάση (κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας και τρεις μήνες μετά την ολοκλήρωσή της). Όσον αφορά τη χρόνια τοξικότητα ένας (1) ασθενής εμφάνισε αιμορραγία από το ορθό τον 6ο και 12ο μήνα μετά την ακτινοβολία που αντιμετωπίστηκε με Argon Plasma Coagulation (APC). Οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί όλη την περίοδο (Πίνακας 4).

	Αριθμών Ασθενών	Τοξικότητα (RTOG/EORTC)
Κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ	20/20 (100%)	Χωρίς Συμπτώματα (Grade 0)
Μετά τη διάρκεια της ΑΚΘ	20/20 (100%)	Χωρίς Συμπτώματα (Grade 0)
3 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Χωρίς Συμπτώματα (Grade 0)
6 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Χωρίς Συμπτώματα (19/20) (Grade 0)
		Αιμορραγία από το Ορθό (1/20) (Grade 3)
9 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Χωρίς Συμπτώματα (20/20) (Grade 0)
12 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Χωρίς Συμπτώματα (19/20) (Grade 0)
		Αιμορραγία από το Ορθό (1/20) (Grade 3)
18 Μήνες μετά την ΑΚΘ	17/20 (85%)	Χωρίς Συμπτώματα (17/20) (Grade 0)
24 Μήνες μετά την ΑΚΘ	17/20 (85%)	Χωρίς Συμπτώματα (17/20) (Grade 0)

Πίνακας 4: Σταδιοποίηση της Τοξικότητας (RTOG/EORTC)

Με βάση τα αποτελέσματα των ενδοσκοπήσεων δεν υπήρχαν βλάβες στον βλεννογόνο του ορθού σε κανέναν ασθενή σε οξεία φάση (VRS:0). Η ορθοσιγμοειδοσκόπηση στον μοναδικό συμπτωματικό ασθενή ανέδειξε αγγειοδυσπλασίες τους 6,9,12, 18,24 μήνες μετά την ακτινοβολία. Ο ασθενής εμφάνισε αιμορραγία από το ορθό τον 6ο και 12ο μήνα και υποβλήθηκε σε APC με επιτυχή αποτελέσματα.

Τέσσερις επιπλέον ασθενείς εμφάνισαν αγγειοδυσπλασίες (VRS:1) τον 12ο μήνα που παρέμειναν έως τον 24ο μήνα. Οι υπόλοιποι ασθενείς (15/20) δεν εμφάνισαν βλάβες στον βλεννογόνο του ορθού σε όλη την διάρκεια της μελέτης (Πίνακας 5).

	Αριθμός Ασθενών	Ενδοσκοπικά Ευρήματα (Vienna Retroscopy Score)
Μετά τη διάρκεια της ΑΚΘ	20/20 (100%)	Φυσιολογικά (20/20) VRS: 0
3 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Φυσιολογικά (20/20) VRS: 0
6 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Φυσιολογικά (19/20) VRS: 0
		Αγγειοδυσπλασίες Ορθού (1/20) VRS: 2
9 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Φυσιολογικά (19/20) VRS: 0
		Αγγειοδυσπλασίες Ορθού (1/20) VRS: 1
12 Μήνες μετά την ΑΚΘ	20/20 (100%)	Φυσιολογικά (15/20) VRS: 0
		Αγγειοδυσπλασίες Ορθού (5/20) VRS: 1 (4/5) VRS: 2 (1/5)
18 Μήνες μετά την ΑΚΘ	17/20 (85%)	Φυσιολογικά (12/17) VRS: 0
		Αγγειοδυσπλασίες Ορθού (5/17) VRS: 1 (5/5)
24 Μήνες μετά την ΑΚΘ	17/20 (85%)	Φυσιολογικά (12/17) VRS: 0
		Αγγειοδυσπλασίες Ορθού (5/17) VRS: 1 (5/5)

Πίνακας 5: Παρακολούθηση

4. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, ο σκοπός μας είναι να τεκμηριώσουμε την οξεία και απώτερη τοξικότητα της υποκλασματοποιημένης ακτινοβολίας στο πεπτικό σύστημα σε ασθενείς με εντοπισμένο μετρίου κινδύνου καρκίνο του προστάτη. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήσαμε διαδοχικές ενδοσκοπήσεις σε προκαθορισμένες συναντήσεις καθώς και καταγραφή και ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών την ίδια περίοδο. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν καμία παρενέργεια της ακτινοβολίας στην οξεία φάση, πολύ καλό προφίλ όσον αφορά τις απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς μόνο ένας ασθενής ήταν συμπτωματικός με εκδήλωση αιμορραγίας από το κατώτερο πεπτικό. Πιο συγκεκριμένα, η ορθοσιγμοειδοσκόπηση ανέδειξε αγγειοδυσπλασίες στον βλεννογόνο του ορθού σε ένα μικρό αριθμό ασθενών και μετά τον πρώτο χρόνο από το πέρας της ακτινοβολίας.

Ο χαμηλός άλφα/βήτα λόγος για καρκίνο προστάτη (1.5 Gy) σε σχέση με τον αντίστοιχο λόγο για το ορθό (3.5 Gy για απώτερη και 10 Gy για οξεία τοξικότητα) επιτρέπει θεωρητικά ένα «ασφαλές παράθυρο» για κλιμάκωση της δόσης με υποκλασματοποίηση. Έτσι χορηγώντας υποκλασματοποιημένη ακτινοβολία πετυχαίνουμε αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της ακτινοβολίας με ταυτόχρονη μείωση όχι μόνο της διάρκειας της θεραπείας αλλά και του κόστους. Παρόλα αυτά, σκέψεις όσον αφορά την βελτιστοποίηση των μακροπρόθεσμων παρενεργειών, παραμένουν.

Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση οι περισσότερες, όχι όλες, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υποκλασματοποιημένη ακτινοβολία είναι ίσως ισοδύναμη με την συμβατική κλασματοποίηση όσον αφορά την τοξικότητα, η ανάλυση των δεδομένων έδειξε αυξανόμενη τοξικότητα σχετιζόμενη με την υποκλασματοποίηση. Τα ευρήματα αυτά μάλλον οφείλονται στην κλιμακωτή αύξηση της δόσης παρά στην ίδια την υποκλασματοποίηση. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι κλιμακωτή αύξηση της δόσης σχετίζεται με αύξηση της τοξικότητας, ενώ η μη κλιμακωτή αύξηση της με μείωση της τοξικότητας σε σύγκριση με την συμβατική κλασματοποίηση.

Η αιμορραγία από το ορθό είναι μια σημαντική παρενέργεια με σημαντικό αντίκτυπο στην θνησιμότητα αλλά και στην ποιότητα, και χρησιμοποιείται σαν το τελικό σημείο σε όλες τις μελέτες. Το ποσοστό της αιμορραγίας (GRADE 2 ή και μεγαλύτερο)

ανάμεσα σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ακτινοβολία είναι χαμηλό και σπανίως απαιτούνται παρεμβάσεις για έλεγχο της. Στις περιπτώσεις που η μη επεμβατική θεραπεία αποτυγχάνει, η ενδοσκοπική θεραπεία με (APC) εφαρμόζεται με πολύ καλά αποτελέσματα, ενώ η χειρουργική πρακτική έχει θέση σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες αιμορραγίες ή σε σημαντικές επιπλοκές που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή τους όπως απόφραξη ή σήψη.

Αν και η πυελική νόσος λόγω ακτινοβολίας δεν είναι σπάνια, δεν επηρεάζει όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοβολία για κακοήθεια στη πύελο. Παράγοντες που φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό προδιαθεσικό ρόλο είναι ο σαχαρώδης διαβήτης, προηγηθείσα χειρουργεία, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, ενώ παράμετροι που σχετίζονται με την θεραπεία καθορίζουν την βαρύτητα της βλάβης στα όργανα που προσβάλλονται από την ακτινοβολία.

Περιορισμοί της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν, καθώς και η έλλειψη στοιχείων για εμφάνιση επιπλοκών για περισσότερο από δύο χρόνια μετά το πέρας της θεραπείας. Από την άλλη όμως σημαντικά πλεονεκτήματα στον σχεδιασμό της μελέτης είναι η ομοιογένεια των χαρακτηριστικών των ασθενών, και η συμπερίληψη των ενδοσκοπικών στοιχείων σε τακτική κλινική σύνθεση.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα μας πιστοποιούν την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της υποκλασματοποιημένης ακτινοβολίας σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Προσβολή του βλεννογόνου του ορθού είχαμε σε ένα μικρό αριθμό των ασθενών, και με εξαίρεση ενός συμπτωματικού ασθενούς, οι υπόλοιπες περιπτώσεις ήταν ασυμπτωματικές αγγειεκτασίες. Επιπροσθέτως μεγαλύτερες σειρές στοιχείων χρειάζονται αναμφίβολα για να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Προηγούμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ότι η υποκλασματοποιημένη ακτινοβολία υπερτερεί ή μειονεκτεί της συμβατικής ακτινοβολίας σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Ο σκοπός της δικής μας μελέτης είναι να αξιολογήσουμε την οξεία και απώτερη τοξικότητα της υποκλασματοποιημένης ακτινοβολίας σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

Μέθοδος: Ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη πήραν μέρος στην μελέτη μας. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση μετά την ολοκλήρωση της ακτινοβολίας, στη συνέχεια, κάθε τρεις μήνες για τον πρώτο χρόνο και μετά κάθε έξι μήνες για τον δεύτερο. Τοξικότητα ορίζεται ως οξεία, όταν τα συμβάματα εμφανίζονται κατά την διάρκεια της ακτινοβολίας ή τους πρώτους τρεις μήνες μετά το πέρας της και απώτερη όταν εμφανίζονται μετά τους τρεις μήνες από την ολοκλήρωσή της.

Αποτελέσματα: Είκοσι ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη συμμετείχαν στην μελέτη και έλαβαν (22) κύκλους ακτινοβολίας (5 κύκλους την εβδομάδα, 2,75 Gy ανά κύκλο) και συνολική δόση 60,5 Gy. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε οξεία συμβάματα. Απώτερη τοξικότητα από το κατώτερο πεπτικό (RTOG/EORTC grade 3 αιμορραγία από το πεπτικό) παρατηρήθηκε σε ένα (1) μόνο ασθενή (1/20, 5%) στους 6 και 12 μήνες μετά την ακτινοβολία. Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε βλάβη του ορθού στην οξεία φάση. Πέντε ασθενείς (5/20, 25%) εμφάνισαν αγγειοδυσπλασίες μετά τους τρεις μήνες. Το Vienna Rectoscopy Score (VRS) ήταν 1 σε 4/5 ασθενείς (80 %) και VRS 2 σε ένα ασθενή.

Συμπεράσματα: Ήπιας μορφής βλεννογονικές βλάβες στο ορθό παρατηρήθηκαν στην πληθυσμιακή μας ομάδα μόνο ως απώτερη τοξικότητα πιστοποιώντας την ασφάλεια της υποκλασματοποιημένης ακτινοβολίας.

Λέξεις κλειδιά: Υποκλασματοποιημένη ακτινοβολία, καρκίνος προστάτη, τοξικότητα, αγγειοδυσπλασίες

ABSTRACT

Purpose: Previous randomized clinical trials have shown that moderate hypofractionation has a non-inferior or even superior efficacy to conventionally fractionated external beam radiation therapy (EBRT) in low and intermediate-risk prostate cancer. We herein aimed to evaluate the acute and late gastrointestinal (GI) toxicity profile of hypofractionated radiotherapy (HRT) in a real-world setting.

Methods: Patients with intermediate-risk prostate adenocarcinoma eligible to receive HRT were prospectively enrolled. All patients were submitted to rectoscopy after completion of HRT, every three months after radiotherapy for the first year and every six months for the second year. Toxicity events were classified as acute, when presenting during radiotherapy or within the first three months following its completion, and as late when appearing three months to three years post-HRT.

Results: Twenty prostate cancer patients participated in this study and received 22 sessions of HRT (5 sessions a week; 2.75Gy per session) and an overall dose of 60,5 Gy. None of our patients developed acute GI toxicity; late GI toxicity (RTOG/EORTC grade 3 rectal bleeding) was observed in 1 patient only (1/20, 5%), at 6 and 12 months post-HRT. No rectal mucosa damage was observed on follow-up rectoscopy in the acute phase in any of our patients; five patients (5/20, 25%) developed late telangiectasias. Vienna retroscopy score (VRS) was 1 in 4/5 patients (80%) and 2 in 1/5 (20%).

Conclusion: Minimal radiation-induced rectal mucosal damage was observed in our patient population, and only as a late event, thus further attesting to the safety of HRT in this setting.

Keywords: hypofractionated radiotherapy, prostate cancer, rectal toxicity

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: IARC; 2010.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69–90.
4. Taguchi S, Fukuhara H, Shiraishi K, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y. Radical Prostatectomy versus External Beam Radiotherapy for cT1-4N0M0 Prostate Cancer: Comparison of Patient Outcomes Including Mortality. *PLoS One.* 2015 Oct 27;10(10):e0141123].
5. Chen L, Li Q, Wang Y, Zhang Y, Ma X. Comparison on efficacy of radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Oncotarget.* 2017 Aug 9;8(45):79854–79863].
6. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer.* 2005;104:1129–1137.
7. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nature.* 2004;4:737–747.
8. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared to with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Phys.* 2006;66:654–662.
9. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature.* 2009;461:1071–1078.

10. Kougioumtzopoulou A, Platoni K, Zygoianni A, Kounadis G, Syrigos KN, Psyrri A, Bamias A, Kelekis N, Kouloulis V. Moderate Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: The Triumph of Radiobiology. *Rev Recent Clin Trials*. 2021 May 8.
11. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3860-8.
12. Jorgo K, Polgar C, Major T, Stelczer G, Herein A, Pocza T, Gesztes L, Agoston P. Acute and Late Toxicity after Moderate Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost (SIB) Radiation Therapy for Prostate Cancer. A Single Institution, Prospective Study. *Pathol Oncol Res*. 2020 Apr;26(2):905-912.
13. Yin Z, You J, Wang Y, Zhao J, Jiang S, Zhang X, Wang P, Tao Z, Wang X, Yuan Z. Moderate hypofractionated radiotherapy vs conventional fractionated radiotherapy in localized prostate cancer: a systemic review and meta-analysis from Phase III randomized trials. *Onco Targets Ther*. 2019 Feb 15;12:1259-1268.
14. Francolini G, Detti B, Becherini C, Caini S, Ingrosso G, Di Cataldo V, Stocchi G, Salvestrini V, Lancia A, Scartoni D, Giacomelli I, Sardaro A, Carbonara R, Borghesi S, Aristei C, Livi L. Toxicity after moderately hypofractionated versus conventionally fractionated prostate radiotherapy: A systematic review and meta-analysis of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Sep;165:103432.
15. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:789-799.
16. Olopade FA, Norman A, Blake P, Dearnaley DP, Harrington KJ, Khoo V, Tait D, Hackett C, Andreyev HJ. A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Br J Cancer* 2005; 92: 1663-1670 [PMID: 15856043 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602552].

17. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Phys*. 2002;52:1330–1337.
18. Haboubi NY, El-Zammar O, O'Dwyer ST, James RJ. Radiation bowel disease: pathogenesis and management. *Colorectal Dis*. 2000 Nov 17; 2(6):322–9].
19. Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Nov 27;7(11):279–88.
20. Yarnold J. Molecular aspects of cellular responses to radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 44: 1–7 [PMID: 9288850 DOI: 10.1016/S0167-8140(97)00049-2].
21. Metheetrairut C, Slack FJ. MicroRNAs in the ionizing radiation response and in radiotherapy. *Curr Opin Genet Dev* 2013; 23:12–19 [PMID: 23453900 DOI: 10.1016/j.gde.2013.01.002].
22. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:928–942 [PMID: 15234026 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005].
23. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 917941 [PMID: 22144997 DOI: 10.1155/2011/917941].
24. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 470–479 [PMID: 24686268 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.46].
25. Haboubi NY, El-Zammar O, O'Dwyer ST, James RJ. Radiation bowel disease: pathogenesis and management. *Colorectal Dis* 2000; 2: 322–329 [PMID: 23578149 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2000.00184.x].
26. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 15–29 [PMID: 24381725 DOI: 10.1177/2040622313510730].

27. Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. "Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Apr; 46(4):389-97].
28. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1007-1017 [PMID: 17976611 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70341-8].
29. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012 ;61:179-192.
30. Rodriguez J, Hart WR. Endometrial cancers occurring 10 or more years after pelvic irradiation for carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 135-144 [PMID: 7184892 DOI: 10.1097/00004347-198202000-00002].
31. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, Alektiar K, Eifel PJ, Deavers MT, Venkatraman E, Soslow RA, Barakat RR. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 941-945 [PMID: 12738155 DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00234-5].
32. Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):973-82.
33. Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE, Kavanagh B, Ota DM, Romsdahl MM. Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28: 597-603 [PMID: 8113102 DOI: 10.1016/0360-3016(94)90184-8].
34. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195 [PMID: 2405793 DOI: 10.1097/00000658-199002000-00011].
35. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 199-208 [PMID: 23345942 DOI: 10.3748/wjg.v19.i2.199].

36. Matta R, Chappie CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT, Koontz BF, Murphy DG, Nguyen PL, Nam RK. Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review. *Eur Urol.* 2019 Mar;75(3):464-476.
37. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
38. Goldner G, Tomicek B, Becker G, et al. Proctitis after external beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for later rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;67:78-83.
39. Klee M, Thranov I, Machin D. Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 5-13 [PMID: 10620434 DOI: 10.1006/gyno.1999.5644].
40. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW, Stiggelbout AM. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23: 1847-1858 [PMID: 15774778 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.256].
41. Haboubi NY, El-Zammar O, O'Dwyer ST, James RJ. Radiation bowel disease: pathogenesis and management. *Colorectal Dis* 2000; 2: 322-329 [PMID: 23578149 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2000.00184.x].
42. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 15-29 [PMID: 24381725 DOI: 10.1177/2040622313510730].

43. Andersson H, Bosaeus I, Nyström C. Bile salt malabsorption in the radiation syndrome. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17: 312-318 [PMID: 717044 DOI: 10.3109/02841867809127934].
44. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol* 2007; 99: 530-534 [PMID: 17293198 DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.063].
45. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2010; 5: 31 [PMID: 20444243 DOI: 10.1186/1748-717X-5-31].
46. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006;130: S78-S90 [PMID: 16473077 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.046].
47. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *CochraneDatabase Syst Rev* 2012; 5: CD005005 [PMID: 22592699 DOI:10.1002/14651858.CD005005.pub3].
48. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, Desai SP, Dominguez Parra L, Rodrigues SD, Long RJ, Walker MB. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 134-143 [PMID: 18342453 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.048].
49. Postgate A, Saunders B, Tjandra J, Vargo J. Argon plasma coagulation in chronic radiation proctitis. *Endoscopy* 2007; 39: 361-365 [PMID: 17427074 DOI: 10.1055/s-2007-966284].
50. Kaassis M, Oberti E, Burtin P, Boyer J. Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Endoscopy* 2000; 32: 673-676 [PMID: 10989989 DOI: 10.1055/s-2000-9023].

51. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2012 Oct;55(10):1081-95.
52. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:91794.
53. Andreyev HJ. Argon plasma coagulation in chronic radiation proctitis: Postgate et al. *Endoscopy* 2007; 39: 751-752; author reply 752 [PMID: 17661253 DOI: 10.1055/s-2007-966772].