

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

IMRT-a uzki minbizian, toxizitatea murrizteko era bat

Egilea /Autor:

Iñigo Pereiro Lili

Zuzendaria / Director/a:

Maite Ispizua Ojanguren

© 2015, Izen-abizenak jarriz babes dezakezu, edo, bestela, CC
lizentzia batekin. / Se puede proteger poniendo "nombre y
apellidos/o con una Licencia CC:

<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

Leioa, 2017ko Martxoaren 16a / Leioa, 16 de Marzo de 2017

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
1.1 LANAREN ANTOLAKETA.....	1
1.2 UZKIAREN EMBRIOLOGIA.....	1
1.3 UZKIAREN ANATOMIA.....	3
1.4 UZKIAREN ANATOMIA PATOLOGIKOA.....	4
1.4.1 Uzki-kanalaren histologia.....	4
1.4.2 Uzki-marjinaren histologia.....	5
1.5. UZKI MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA.....	7
1.6. ETIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK.....	8
1.7. EGUNGO PROZESU DIAGNOSTIKOA.....	10
1.8 PRONOSTIKOA DETERMINATZEN DUTEN FAKTOREAK.....	12
1.9 TRATAMENDUA.....	13
1.9.1 Kimioerradioterapiari buruzko saio klinikoak.....	13
1.9.2 Egungo eskema terapeutikoa.....	16
1.9.3 Erradioterapia uzki minbizian.....	17
1.9.3.1 3D-CRT eta IMRT-aren deskribapena.....	17
1.9.3.2 IMRT-aren garrantzia uzki minbizian.....	22
1.9.3.3 3D-CRT vs IMRT uzki minbizian.....	31
1.10 TRATAMENDUAREN JARRAIPENA.....	33
2. HIPOTESIAK ETA HELBURUAK.....	35
3. MATERIALAK ETA METODOAK.....	35
4. EMAITZAK ETA AZTERKETA.....	37
5. ONDORIOAK.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	VI

1. SARRERA

1.1 LANAREN ANTOLAKETA

1974. urtean Nigro-k *et al*, 5-Fluorouraziloa (5-FU) + erradioterapia (RT) erabilita uzki minbiziaren behin-betiko desagertzea ematen zela aurkitu zuen, momentura arte erabilitako tratamendua kirurgikoa izanda. Urte horretatik aurrera kimioterapia eta erradioterapia eskema desberdinak frogatu dituzten saio kliniko desberdinak burutu dira. Azkenengo urteotan, erradiologia eta erradioterapiako teknikan buruturiko aurrerapenak direla medio, intentsitate modulagarriko erradioterapia (IMRT) erabiltzen hasi da, toxizitate terapeutikoak murrizteko eta biziraupen tasa zein honen kalitatea areagotzeko helburuekin.

Hain minbizi arraroa denez (neoplasia digestibo guztien %2,6-a) medikuntza graduan honen inguruan gutxi sakontzen dugu. GRAL honen 2. puntuazaldutako helburuak (IMRT-aren toxizitate eta biziraupen tasak aztertzea) jorratu baino lehen, tutoreari eta bioi uzkiaren (eta honen minbiziaren) anatomia, histologia, epidemiologia, etiologia, egungo prozesu diagnostikoa, faktore pronostikoak eta gaur egungo tratamendua aztertzea inportantea iruditzen zitzaigun, aurrerago azalduko diren kontzeptuak ondo ulertzeko eta gaian zentratzeko. GRAL honen lehenengo 17 orrialdeak hori aztertzeko erabili ditut. Behin gaian zentratuta gaudela, IMRT erradioterapia zertan datzan eta teknika honekin eginiko saio kliniko eta ikerketa esanguratsuenak aztertu ditugu.

Behin atal horrekin bukatuta, 2016. urtean zehar Basurtoko ospitalean IMRT-arekin trataturiko uzki minbizien kasuak aztertuko ditugu.

1.2 UZKIAREN ENBRIOLOGIA

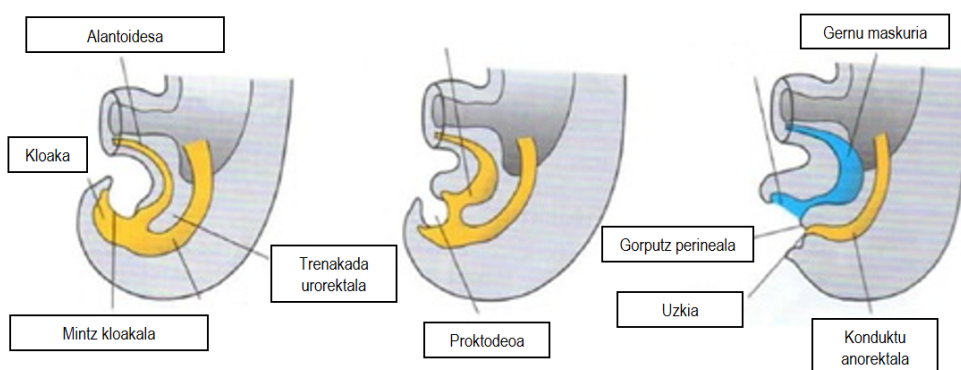
Enbriologiaren aldetik zeharkako kolonaren heren distala, beheazko kolona, sigma, ondestea eta marra-pektineoaren (edo horzdun-marraren) gainetik dagoen uzki kanala atzealdeko hestetik datoz, jatorri endodermikoa duena¹. Atzealdeko heste honen amaiera kloakan dago, alantoidesaren amaiera-puntuarekin batera, garapenaren 3.

astean hau gertatuz¹. Denborarekin batera, trenkada urorektala sortuz doa (jatorri mesodermikoa) alantoidesa atzeko hestetik bananduz joango dena, bi puntu hauen bitartean gorputz perineala eratzen delarik¹.

Uzki-kanalaren azkenengo herena jatorri ektodermikoa dauka, proktodeoko ehunetik garatuz doana¹. Proktodeoan ektodermoa proliferatuz doa eta denborarekin batera inbaginazio bat egiten du, uzki-sakonunea sortuz¹. Egunak pasata, endodermoa eta ektodermoa bat egiten duten puntuan uzki mintz fin bat egongo da, bi zatia bananduz¹. 7. astean mintz hori endekatzen da uzki kanal definitiboa eratuz. Aipatutako bi zonaldeen (endodermikoa eta ektodermikoa) arteko lotura puntua marra pektineoan kokatzen da, uzki zutabeen beheko partean dagoena, alegia¹ (**1. Irudia**).

Uzki kanalaren goiko 2/3 eta beheko 1/3 jatorria desberdina dutenez, irrigazio eta drainadura linfatiko desberdina izango dute¹. Alde batetik, beheko ondeste arteriak (barneko arteria pudendoaren adarrak) eta beheko ondeste zainak marra pektineoaren beheko partean geratzen den zatiaren irrigazioaz arduratuko dira¹. Bestalde, marra pektineoaren gainean geratzen den uzki kanala goiko ondeste arteriek (beheko arteria mesenterikoaren adarrak) eta goiko ondeste zainak odoleztatzen dute¹. Ondeste erdiko arteria (barneko arteria iliakoaren adarra) eta berarekin batera datozen zainak goiko zein beheko arteriek eta benek emandako adarrekin anastomosatzen dira².

Marra pektineotik gorako drainadura linfatikoa gongoil anorektal, gongoil peri-rektal eta barneko gongoil iliakoetara doa³. Marra hortik beherako drainadura, aldiz, kanpoko iztai gongoiletara doa³. Azkenengo honek inplikazio terapeutikoa du planifikazio erradioterapikoa egiteko ulean³.



1. Irudia. Uzki guneko garapen enbriologikoa¹.

1.3 UZKIAREN ANATOMIA

2010. urtetik uzkiaren anatomian aldaketa batzuk burutu ziren American Joint Committee on Cancer-ek (AJCC-ek) bultzatuta, uzkia uzki-kanalean eta uzki-marjinean bananduz⁴.

Uzki-kanala 4 cm inguruko kanala da⁴. Lotura anorektalean hasi (muskulu puborektalak ondestea estutzen duen puntuan, marra pektineotik 1-2cm-ra kranealki) eta esfinter arteko ildoan amaitzen da, puntu hau kanpoko esfinterraren azalazpiko atala eta barneko esfinterraren artean dagoen ildoan izanik, zeinetan mukosa ezkatatsua azal perianalarekin bat egiten duen, uzki-marjinari hasiera emanez^{3,4}. Beraz, ondeste ukipen batean uzki kanala mugatzeko erabilgarriak diren 2 puntuak muskulu puborektalaren goragunea eta esfinter arteko ildoan dira.

Uzki kanala mukosaz, submukosaz eta 2 geruza muskularrez osaturik dago: barneko geruza zirkularra eta kanpoko geruza longitudinala². Barneko geruza zirkularretik barneko uzki esfinterra (borondaterik gabeko esfinterra) garatuko da, kanpoko esfinterra baino kranealago bukatzen dena^{2,4,5}. Azkenengo geruza hau inguratuz kanpoko esfinter anala dugu (borondatezko esfinterra). Esfinter hau muskulu puborrektalearekin fusionatuta dago eta barneko, gainazaleko eta azalazpiko ataletan banatzen da^{4,5}. Kanalaren aurreko muga gorputz perineala (emakumeetan baginarekin eta gizonetan mintzezko uretrarekin muga egiten duena), atzeko muga lotailu anokokzigeoa eta alboko mugak barrunbe iskio-analak dira⁴.

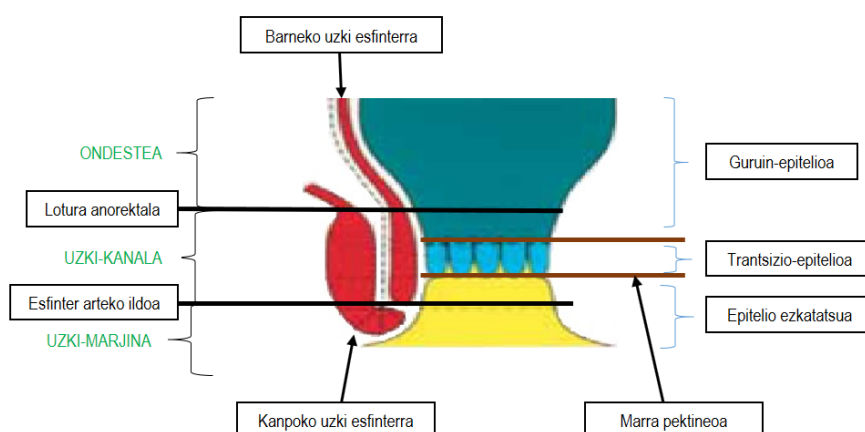
Uzkiaren-marjina edo azal perianala uzki kanalaren beheko mugatik 5cm-ra dagoen azal pigmentatua da⁶.

1.4 UZKIAREN ANATOMIA PATOLOGIKOA

1.4.1 Uzki-kanalaren histologia

Uzki-kanalean 3 epitelio desberdin daude, 3 mukosa desberdinak eratuz (**2. Irudia**): alde batetik guruin epitelioa daukagu (heste lodiko epitelioaren antzekoa), marra pektineoaren goiko mugatik 1cm-ra arte (proximalki) hedatzen dena^{6,7}. Bigarrenez,

epitelio trantsizionala dago, guruin epitelioa amaitzen den puntutik marra pektineoaren beheko mugara arte doana⁶. Epitelio hau urotelioaren antzekoa da, 4-5 zelula kuboideen geruzataz osatuta dagoena, uzki kanaleko minbizien gehiengo hemendik garatzen direlarik⁴. Gune honetan metaplasia ezkatatsua eman daiteke⁴. Fenomeno hau ematerakoan giza papilomavirusak (GPB) gune hau errazago infekta dezake, minbizia garatzeko aukera gehiago egonda⁴. Amaitzeko atal ezkatatsua daukagu, marra pektineotik behera dagoen oro epitelio ezkatatsua izanik, azal eranskin eta keratinarik gabekoa^{3,7}. Alde distalean epitelio ezkatatsua uzki-marjinaren epidermisarekin (keratinizatuta eta eranskin kutaneoekin) fusionatzen da, lotura mukokutanea sortuz (uzki kanalaren beheko muga dena)⁴.



2. Irudia. Uzkiaren anatomia eta histologiaren eskema⁸.

Trantsizio epitelio zein epitelio ezkatatsutik datozen neoplasiak arruntenak dira, zelula ezkatatsuen neoplasia edo kartzinoma epidermoidea bezala izendatuta daudelarik⁷. Gehienetan, uzki-kanaleko zein uzki-minbizia esaterakoan, uzki-kanaleko neoplasia epidermoideari buruz hitz egiten ari gara, histologiarik eta kokagunerik ohikoenak baitira⁷. Giza papiloma birusarekin (GPB) zerikusi handia duen minbizia da, normalean 6-7. hamarkadan ematen da, batez ere emakumeak kaltetuz (2:1 proportzioan gizonekin konparatuta)⁸.

Lehen minbizi epidermoideen barruan azpisailkapenak egiten ziren, adibidez, tumore basaloide, trantsizional edo kloakogenikoetan bananduz^{6,8}. Gaur egun desberdintzapen

hau burutzea oso garrantzitsua ez dela frogatu da, guztien manei u terapeutikoa berdina baita (minbizi epidermoide keratinizatzaileekin eta ez-keratinizatzaileekin gertatzen den bezala)⁶. Bestalde, zelula txikien kartzinoma edo kartzinoma anaplasikoa ere badugu, epidermoidea baino pronostiko txarragokoa dena⁸.

Batzuetan, estuktura honen baitan dauden elementu glandularretatik adenokartzinomak sor daitezke, uzki tumoreen %9-14 izatera ailega daitezkeenak eta ondeste adenokartzinomen antzeko manei u terapeutikoa dutenak^{9,10}.

Aipatutako neoplasia gaiztoak ez ezik, lesio preneoplasikoak ere topa ditzakegu gune honetan, oso inportanteak direnak neoplasia ezkatatsuen genesian eta giza papilomabirusarekin zerikusia handia dituztenak (Kartzinoma ezkatatsuen %93-a GPB-rekin zerikusia izanda)⁷. Aldaketa hauek trantsizio-mukosan batez ere gertatzen dira¹¹. Gaur egun, giza papilomabirusak uzki-kanalean eragiten dituen lesio zitologikoak bi maila desberdinetan sailkatzen dira (Bethesda sistema); alde batetik gradu baxuko lesio intraepitelialak (*LSIL, low-grade intraepithelial lesions*, displasia arina biltzen duena) eta beste aldetik gradu altuko lesio intraepitelialak (*HSIL, high-grade intraepithelial lesions*, displasia ertaina, larria eta kartzinoma in situ biltzen dituena)¹¹.

SIL gradu zitologikoak AIN (*Anus intraepithelial neoplasia*) gradu histologikoekin korrelazionatzen dira: LSIL=AIN 1 (displasia arina) eta HSIL=AIN2 (displasia moderatua)+AIN3 (displasia larria+kartzinoma in situ)¹¹.

LSIL lesioek berez epitelio normala bilaka daitezke edo HSIL lesioetara eboluzionatu¹¹. HSIL lesioek, aldiz, oso kasu arraroetan LSIL bilakatzen dira eta minbizi epidermoidearen aitzindaria dela onartzen da¹¹. Asintomatikoak izaten dira, nahiz eta kasu batzuetan hazkura, odoljarrioak, narritadura zein tenesmoa gara dezaketen¹¹.

1.4.2 Uzki-marjinaren histologia

Kokaleku honetako minbiziak nahiko arraroak dira. Onkologoen gehiengoak uzki kanaleko minbizien antzera tratatzen dituzte, nahiko zaila baita gune perianaleko edo uzki-kanaleko minbizia dela jakitea anatomia dela eta¹⁰. Gehienetan ondo bereiztutako kartzinoma epidermoideak izaten dira (GPB-arekin lotuta), gizonetan batez ere emanez eta uzki-kanaleko minbiziak baino pronostiko hobea goa edukiz^{6,10}.

Uzki-marjinean beste tumore arraroago batzuk egon daitezke, hala nola zelula basalen kartzinoma⁸. Nahiz eta azal minbizirik ohikoena izan, neoplasia honekin topatzea kokaleku honetan arraroa da⁸. Etiologia ezezagunekoa da eta ez dago GPB-rekin erlazionatuta⁸. Tratamendu lokala nahikoa izaten da, metastasiak oso arraroak baitira⁸.

Kondiloma erraldoia edo Buschke-Lowenstein-en gaitza ere badugu gune honetan, kondiloma akuminatua eta kartzinoma epidermoide baten arteko lesioa dena, denborarekin kartzinoma erasokorra bilaka daitekena⁸.

Bestalde, Bowen-en gaixotasuna (kartzinoma epidermoide in situ) izan dezakegu, GPB eta uzki-kanaleko neoplasia intraepitelialarekin erlazionatuta dagoena⁸. Tratatuak izan ondoren birsortzeko ahalmena dute, baina gutxi batzuk kartzinoma batean bilakatuko dira⁸.

Amaitzeko, Pageten gaixotasuna daukagu (adenokartzinoma intraepiteliala), ekzema bat bezala aurkeztu eta kasuen %50-a neoplasia sinkroniko edo metakroniko batekin erlazionatzen dena (gehienetan kolon-ondesteko adenokartzinomarekin), batzuetan inbaditzailea bilakatuz⁸.

Uzkiaren-marjinaren baitan topa dezakegun beste histologia arraroagoak hidradenomak, keratoakantomak, tumore neuroendokrinoak, melanomak, limfomak, tumore mesenkimalak edota metastasiak izan daitezke, arraroak direnak oro har⁸.

Munduko osasun erakundeak (MOE) planteatzen duen klasifikazio histologikoa **1. Taulan** adierazita dago.

1. Taula. MOE-ak uzki minbiziaren inguruan gomendatutako sailkapen histologikoa⁸.

Uzki-kanaleko neoplasiak	Uzki-marjinaren neoplasiak
Zelula ezkatatsuen kartzinoma edo epidermoidea (kloakogenikoa): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zelula handietako minbizi keratinizatzailea ▪ Zelula handietako minbizi ez keratinizatzailea (trantsizionala) ▪ Basaloidea 	Zelula eskatatsuen kartzinoma edo epidermoidea
Adenokartzinoma <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ondeste erakoa ▪ Uzki guruinetakoa ▪ Fistula anorektalaren barnekoa 	Kondiloma erraldoia
Zelula txikien kartzinoma	Zelula basalen kartzinoma
Desberdindu gabekoa	Bowen-en gaixotasuna
	Paget-en gaixotasuna
	Besteak

1.5 UZKI MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA

Euskal autonomia erkidegoan 2013. urtean uzki-kanaleko 9 kasu eman ziren gizonengan eta 7 kasu emakumeengan, 16 guztira, diagnostikatutako 13714 tumore gaiztoen artean¹². Hau da, uzki-kanaleko minbiziak 2012. urtean diagnostikatutako minbizi guztien %0,12-a eta minbizi digestiboen %0,41-a suposatu zuen¹². Emakumeen artean, gaixo gazteagoak daude emakumeekin konparatuta, lehenengo kasua sexu honetan 45-49 urte bitarteko andrea baitzen, nahiz eta intzidentzia tasarik altuena 80-84 urteetako emakumeetan egon¹². Gizonen kasuan, gazteena 50-54 urte bitarteko gizona zen, intzidentzia tasarik altuena 75-84 urte bitarteko gizonengan emanez¹².

2017. urtean zehar AEB-tan 8.200 uzki minbizi berriak egongo direla aurreikusten da, neoplasia digestibo guztien %2,6 eta minbizi guztien %0,48 izanda, 1100 heriotza eragingo dituztelarik urte honetan¹³. Minbizi honen intzidentzia gero eta handiagoa da, 1992. urtetik 2001. urtera kartzinoma epidermoidearen intzidentzia %2,9 urteko hazi delarik, 1973-1994 urteen bitartean 1,9 aldiz hazi zelarik gizonengan eta 1,5 aldiz emakumeengan¹⁴. Azkenengo hau, urte hauetan zehar emandako praktika sexualen aldaketen ondorioz GPB-ren transmisioa areagotu delako uste da⁹.

Hurrengo paragrafoetan aipatutako datuak SEER 18 (*surveillance, epidemiology and end results program*) ikerketatik aterata daude, Estatu batuetako populazioaren %28-a ikertu zuena 2000 eta 2011 urte bitartean⁹. Minbizi honen intzidentzia tasa milioi pertsonako 16,3-koa izan zen, kasuen %82,2 kartzinoma ezkatatsuak izanda, %12,3-a adenokartzinomak eta %1,6-a melanomak, gainontzekoak beste histologia ezberdinen barruan sartuz⁹. Kartzinoma ezkatatsuak pertsona gazteagoetan gertatu ziren adenokartzinomekin konparatuta⁹. Kartzinoma ezkatatsuen intzidentzia 50-60 urtetara arte nahiko azkar handitzen zen, adin horretatik aurrera areagotzea motelago bilakatu⁹. Adenokartzinometan aldiz intzidentziaren igoera konstantea zen urteeekin batera⁹. Uzki kartzinoma ezkatatsurako intzidentzia tasa handiagoa izan zen emakumeengan gizonengan baino, gizon beltzaranak eta <40 urteetako gizonengan kenduta.

Gizonengan adenokartzinoma eta kartzinoma ezkatatsu *in situ* gehiago eman ziren⁹. Kartzinoma epidermoidea maizagoa izan zen hispanoak ez ziren arraza zurietan, eta adenokartzinoma maizagoa beltzaranengan⁹. Adenokartzinoma guztietako %50-en jatorri primarioa ondestea zela nabarmendu zen, epidermoideen %83-a uzkiaren baitan jatorri primarioa izanda⁹.

1.6 ETIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK

Aurreko orrialdeetan esan bezala, uzkiko kartzinoma ezkatatsua giza papilomavirusaren infekzioarekin zuzenki erlazionaturik dago⁷. Hori dela eta, uzkiaren baitan giza papilomavirusaren infekzioa errazten dituzten faktoreek arriskua nabarmenki areagotzen dute⁷. Alde batetik, zenbat eta aktibitate sexual handiagoa izan, gero eta arrisku gehiago dago uzki minbizia garatzeko⁷. Garatxo genitalak (RR 42,5), herpes simplex 2 (RR 4,1), *Chlamydia trachomatis* (RR 2,3), >10 bikote sexualak (RR 4,5), gonorea (RR 3,3), umetoki lepoko displasia (RR 2,3), umetoki lepoko minbizia jasan izana (RR 4,3) eta sexu analaren obratzea arrisku faktoretzat hartzen dira emakumeen artean⁷. Gizonenganako arrisku faktore nabarmenak ezkondegabea izatea (RR 8,6), homosexuala izatea (RR 50), sexu anala jasotzea (RR 33), garatxo genitalak (RR 27) edo gonorea jasan izana (RR 17), arrisku faktore nabarmenenak izan ziren⁷. Gizon heterosexualen barruan >10 bikote sexualak (RR 2,5), garatxo genitalak (RR 4,9) edo sifilis-hepatitisaren aurrekariak (RR 4,0), arrisku faktore garrantzitsuenak ziren⁷.

Gaur egun, GPB-ren infekzioa Estatu Batuetan sexualki transmititzen den infekziorik sarriena da, uzkiko, genitaleetako eta orofaringeko minbiziekin zerikusi handia duen arrisku faktorea izanik, uzki minbizi epidermoideen %93-a birus honekin kutsatuta egonda⁷. 16. genotipoa arriskurik handiena suposatzen du minbizi honen genesian (umetoki-lepoko minbizian bezala), 18. ere onkogenikoa izanik eta 6. eta 11. garatxoak (kondiloma akuminatuak) eragiten dituztenak izanda⁷. Birus honek eragindako HSIL-ek uzki minbiziaren aurrekaritzat hartzen da, GIB birusaren infekzioa, [CD4] gutxi eta GPB DNA-ren kontzentrazio altuak progesio faktore garrantzitsuenak izanda⁷. Emakumeengan GPB-ren aurkako txerto bibalente (16/18 genotipon aurkakoa) eta

tetrabalentea (6/11/16/18 genotipoen aurkakoa) eraginkorra izan da gradu altuko neoplasia intraepitelialak eta GPB-ren infekzio kronikoak prebenitzeko umetoki lepoan¹⁴. Bestalde, emakumeenganako txerto bivalentearen erabilpena %83,6-ko beharpena eragin zuen GPB 16. eta 18. genotipoek eragindako uzki lesioen prebentzio primarioarako¹⁴. Txerto tetrabalentea gizonengan eraginkorra izan da garatxo genitalak prebenitzeko¹⁴. Gizon homosexualengan, gainera, lesio preneoplasikoak (HSIL) murrizteko txertoaren eraginkortasuna %77,5-koa zela demostratu da (plazeboarekin konparatuta)¹⁴. Gaur egun “*Advisory Committee on Immunization Practices*” GPB-ren aurkako txertoa 11-12 urte bitarteko neska mutiletan, 13-26 urte bitarteko emakumeengan, txertaturik gabeko 13-21 urte bitarteko gizonengan zein <26 urteetako gizon homosexualengan gomendatzen du¹⁴.

Giza immunoeskasiaren birusa (GIB) minbizi honekin zerikusi handia du, azkenengo urteotan gizonengan emandako uzki minbiziaren areagotzean honek zerikusi handia izanda (AEB-tan 100,000 pertsona/urteko intzidentzia tasa 1992-1995 urte bitartean 19-koa izango zela aurreikusi zen eta errealitatean 78,2-koa izan zen)⁷. Estatu batuetan gizonen pairaturiko uzki minbizien %28-a eta emakumeen pairaturiko %1-a HIESA-z gaixotuta daude⁹. Gainera, lesio preneoplasikoen intzidentzia handiagoa da talde honetan, batez ere homosexualen taldearengan. Baliteke GIB-arengatik infekzioak GPB-ren infekzioarekin batera uzki minbizia pairatzeko arriskua areagotzea, seropositibodun pazienteengan GPB-rekiko infekzio tasak handiagoak baitira⁷. Uzki minbiziko intzidentzia tasak areagotu edo berdin mantendu dira aktibitate altuko tratamendu antieretrobirala aplikatu denetik, beste minbiziekin gertatu ez den bezala (Kaposi sarkoma, adibidez)¹⁴. Fenomeno hau gaixo hauen superbibentzia altuagatik azaldu daiteke, zeintzuen GPB-rekiko infekzio kronikoek minbizi bilakatzen dira¹⁴.

Tabakoak uzki minbizia garatzeko arriskua areagotzen du, azkenengo hau murriztuz toxiko hau uzterakoan⁷. Organo transplanteren bat zein edozein motatako immunosupresioaren bat duten gaixoen, kartzinoma ezkatatatsu bat edo lesio preneoplasikoren bat izateko arriskua areagotuta dute, GPB-ren infekzio kroniko bat garatzen delako⁷. Uzki-genitaletako minbizi bat pairatzeko arriskua 100 aldiz handiagoa izan daiteke giltzurrun transplanteren bat jaso duten gaixoen artean⁷. Kortikoideekin kronikoki trataturiko pazienteek arrisku handiagoa dute baita ere⁷.

Dieta-ohiturek, hantura gaixotasun kronikoek zein hemorroideek badirudi zerikusirik ez dutela kartzinoma epidermoidearen genesiarekin⁶.

Gaur egun, minbizi honen diagnostiko azkarra lortzeko screening programak martxan jartzea eztabaidatzen ari dira, batez ere arrisku altuko taldeengan: >25 urteetako GIB positibodun gizon zein emakumeengan, >40 urteetako gizon homosexualengan (GIB negatiboduna), >40 urteetako eta umetoki-lepoko gradu altuko lesio zein minbizidun emakumeengan, >25 urteetako eta garatxo perianal zein HSIL lesiodun gizon-emakumeengan eta >25 urteetako transplantatutako paziente zein immunosuprimituriko pazienteengan¹⁵. Hala ere, oraindik ez da sistematikoki gomendatzen screening-aren erabilera; HSIL-en tratamendua uzki minbiziaren intzidentzia murrizten duela frogatzen duen ikerketarik ez dagoelako (nahiz eta ikerketak martxan jarri diren hau burutzeko, ANCHOR ikerketa, adibidez), eta uzki neoplasia intraepitelialak detektatzeko frogak (kolposkopia, zitologia...) zein hauen tratamenduaren inguruan gutxi ikertu delako¹⁵.

1.7 EGUNGO PROZESU DIAGNOSTIKOA

Uzki minbiziak eragindako klinika tipikoa odoljarioak dira (kasuen %45-ean), hori dela eta, diagnostikoa batzuetan atzera daiteke, hemorroideekin nahasi ahal garelako^{6,14}. Uzki-masa baten presentzia edo min-sentsazioa ere ager daitezke kasuen %30-ean^{6,14}. Azkura, jariapenen presentzia, fistulak edota inkontinentzia fekala minbizi honek eragindako beste sintoma batzuk izan daitezke^{6,14}. Adenopatia patologikoen presentzia diagnostikorako unean ez da batere arrunta^{6,14}.

Gaur egungo gida klinikoek (ESMO eta NCCN) historia kliniko oso bat burutzea gomendatzen dute hasierako azterketa bezala, pazientearen sintomatologia, eguneroko medikazioa zein minbizia garatzeko arrisku faktoreen edo beste gaixotasunen presentzia jakiteko^{6,14}.

Bestalde, esplorazio fisiko oso bat egin behar da ondeste-ukipenarekin batera, uzki tumorearen kokapena, tamaina eta bere morfologia aztertzeko, baita gongoil perirrektal patologikoen presentzia detektatzeko ere^{6,14}. Emakumeen kasuan ukipen

baginala burutzea derrigorrezkoa da, baginaren infiltrazio neoplasikoa antzemateko, besteak beste^{6,14}. Iztai gongoilen palpazioa ere oso inportantea da, adenopatia patologikoen presentzia baztertze^{6,14}.

Minbiziaren konfirmazio histologikoa lortzeko helburuarekin proktoskopia bat anestesiapean burutzea gomendatzen da, biopsia bat eskuratzeko nahiarekin⁶. Bestalde, kolonoskopia bat ez da zertan egin, neoplasia sinkronikoak ez baitira ohikoak neoplasia honetan⁶.

Irudi frogen artean, pelbisaren erresonantzia magnetikoa (EM) zein ordenagailu bidezko tomografia konputerizatua (OTA) egin beharko dira, tumorearen kokapena, tamaina, honen barreiatze lokoerregionala zein alboko organoen inbasioa aztertze⁶. Uzki-barneko ekografia tumore txikientzako (T1) aholkatzen da, honen neurriak edo gongoilen egoera hobeto ikusten baitira teknika honekin⁶. Bestalde, urruneko metastasiak detektatzeko toraxeko eta abdomeneko OTA egin behar dira^{6,14}.

Teknika hauetaz aparte, PET-OTA-ren aplikazioa FDG erabilia gomendatzen da, gongoil metastastikoen detekzioan eta honekin batera estadifikazioan zehaztasun handiagoa eskuratzeko, hau erabilia estadifikazio guztien %20-a aldatu ahal baitira⁶.

Iztaietako adenopatia patologiko ukigai zein OTA edo EM bidez detektaturiko >10mm-tako adenopatiatan biopsia burutu daiteke⁶. Bestalde, odol analisi bat egitea derrigorrezkoa da, GIB-aren serologia eta CD4 mailaren azterketa egitea interesantea izanik⁶.

Amaitzeko, emakumeetan bulbako zein umetoki-lepoko lesio intraepitelialen detekzioa lortzeko teknikak burutzea gomendatzen da¹⁴.

Uzki-kanaleko zein uzki-marjinako tumorea izanda AJCC-k 2010. urtean planteatutako TNM-aren sailkapena erabilia estadifikatuko dira (**2. Taula**)^{3,14}. 5 urteetako biziraupen tasak I. estadioan %69,5, II estadioan %61,8, IIIa estadioan %45,6, IIIb estadioan %39,6 eta IV estadioan %15,3 dira³.

2.Taula AJCC-k planteatutako TNM eta estafifikazioaren sailkapena (2010. Urtea)⁶.

Tumorea (T)	
TX	Tumore primarioa ezin da detektatu
T0	Tumore primarioaren presentziarik ez dago
Tis	Kartzinoma in situ (HSIL, Bowen gaixotasuna...)
T1	Tumorearen dimentsiorik handiena ≤2cm
T2	Tumorearen neurririk handiena >2cm eta ≤5cm bitartean
T3	Tumorearen neurririk handiena >5cm
T4	Edozein neurritako tumorea zeinak inguruko organoak inbaditzen dituen (bagina, uretra, hesteak...)
Gongoil erregionalak (N)	
NX	Gongoil erregionalak ezin dira detektatu
N0	Ez dago metastasirik gongoil erregionaletan
N1	Gongoil perirektaletako metastasiak
N2	Metastasi unilateralak barneko iliako edo/eta iztaiko gongoiletan
N3	Metastasiak gongoil perirektaletan eta iztai gongoiletan edo/eta barneko gongoil iliakoetako metastasiak bilateralak edo/eta iztai gongoiletako metastasiak
Urruneko metastasiak (M)	
M0	Ez dago urrutiko metastasirik
M1	Urrutiko metastasiak badaude
Estafifikazioa	
0	Tis/N0/M0
I	T1/N0/M0
II	T2/N0/M0 edo T3/N0/M0
IIIa	T1-T3/N1/M0 edo T4/N0/M0
IIIb	Edozein T/N2-N3/M0 edo T4/N1/M0
IV	Edozein T/Edozein N/M1

1.8 PRONOSTIKOA DETERMINATZEN DUTEN FAKTOREAK

Azalaren ultzerazioa, gongoil lokoerregional positibo edo ukigarriak palpazioan eta gizona izatea porrot lokoerregionalekin eta biziraupen orokor gutxiagorekin erlazionatuta daude⁶. >5cm-tako tumorea izatea (T3) gaixotasunik gabeko biziraupen eta biziraupen orokor gutxiagoarekin erlazionatuta dago⁶. Hemoglobinarekin kontzentrazioa diagnostikoan ere biziraupenarekin erlazionaturik dago⁶. GPB-ren 16. genotipoarekiko infekzioa edukitzea biziraupen globalaren areagotze esanguratsuekin erlazionatuta dago¹⁴.

GIB-arekiko infekzioa izatea ez da pronostiko txarreko faktorea, populazio normalaren antzeko biziraupen tasak dituzte eta⁶.

1.9 TRATAMENDUA

1.9.1 Kimioerradioterapiari buruzko saio klinikoak

Sarreran esan bezala, neoplasia epidermoideen (kartzinoma ezkatatsuen) tratamenduan zentratuko gara, hauek gehien ematen diren minbiziak baitira gune honetan, gainontzeko histologiaren presentzia nahiko arraroa izanik. Gaur egungo tratamenduen helburu printzipala neoplasiaren sendaketa lortzea da, kontrol lokoerregional egoki bat burututa eta ahal bada uzkiaren funtzioa mantenduz, bizi kalitaterik handiena eskuratzeko nahian⁶. Eskema terapeutikorik erabiliena kimioerradioterapia da, uzki-kanaleko zein uzki-marjinako neoplasiaren gehiengoan, tumorearen desagerpena %80-90-ko kasuetan lortzen delarik, porrot lokoerregionalak %15-ean emanez⁶. 1980. hamarkadara arte erabilitako tratamendua anputazio abdominoperineala zen, hala ere, tratamendu honen porrot lokoerregionalak altuak ziren (5 urteetara emandako biziraupen tasak %40-70), behin-betiko kolostomiak eragindako morbiditatea esangura handikoa izanda^{6,14}. 1974. Urtean Nigro-k *et al*, 5-Fluorouraziloa (5-FU)+erradioterapia (RT) erabilia (kimioerradioterapia) tumorearen behin betiko desagerpena ematen zela aurkitu zuen¹⁴. Urte horretatik aurrera saio kliniko desberdinak burutu izan dira kimioerradioterapiaren eskemarik eraginkorrena aurkitzeko¹⁴.

Minbizi honen inguruan buruturiko saio kliniko desberdinek kimioerradioterapia tratamendurik eraginkorrena dela frogatu dute, kirurgia erreskate tratamendua izanik. UKCCCR-k 1987-1994 bitartean 585 pertsonekin buruturiko saio kliniko batean (ACT I) c-mitomizina(MMC)+5-FU+RT jaso zuten pazienteen porrot loko-erregionalen probabilitatea (RR 0,54; %95CI 0,42-0,69; p<0,00001) eta uzki minbiziagatik hiltzeko probabilitatea txikiagoak (RR 0,71; %95 CI 0,67-1,11; p=0,02) zirela RT bakarrik jaso zuten pazienteekin konparatuta demostratu zuten¹⁶. Biziraupen totalaren inguruan ez ziren aldaketa esanguratsurik aurkitu¹⁶. Ikerketa honi esker kimioerradioterapiaren abantailak demostratu ziren minbizi honen maneian¹⁶.

RTOG 87-04/ECOG 1289 ikerketan 1988-1991 bitartean 310 pertsonekin buruturiko saio kliniko batean MMC+5-FU+RT jaso zuen taldeak kolostomia gutxiago (%9 vs %22 p=0,002), kolostomiarik gabeko biziraupenaren (%71 vs %59 p=0,014) eta gaixotasunik gabeko biziraupen handiagoa (% 73 vs %51 p=0,0003) zutela demostratu

zuten 5-FU+RT soilik jaso zituzten pazienteekin konparatuta, biziraupen totalean aldaketa esanguratsurik ez topatuz¹⁶. Ikerketa honi esker 5-FU-ko kimioterapiari MMC gehitzearen abantailak argi geratu ziren¹⁶. Bestalde, 4-5. Graduko toxizitateak areagotuta egon ziren MMC-rekin tratatutako pazienteengan (%23 vs %7 $p \leq 0,001$)¹⁶. Beste alde batetik, RTOG 98-11 ikerketa burutu zen 1998-2005 urte bitartean 682 pertsonekin, indukzio kimioterapiaren inguruko saioa izanda¹⁶. Saio kliniko garrantzitsua da honako hau, IMRT-aren inguruan egindako saio klinikorik inportanteena (RTOG 0529) azkenengo saio honen talde batekin egiten duelako konparaketa, 3 dimentsioetako erradioterapia konformazionala erabili baitzen honakoan (erradioterapia estandarra)^{14,16}. Bi talde ikertu ziren, alde batetik 5-FU+MMC+RT jaso zuten pazienteek (mitomizinan oinarritutako taldea) eta beste aldetik indukziozko kimioterapia 5-FU+zisplatinoarekin eta behin indukzioa amaituta kimioerradioterapia klasikoa (gaur egun erabiltzen dena, aurrerago azalduta) jaso zutenek (zisplatinoan oinarritutako taldea)¹⁷. Saioaren helburu printzipala bigarren talde horren 5 urteko gaixotasunik gabeko biziraupen tasa %63tik %73-ra behintzat pasatzea zen¹⁷. Bigarren mailako helburuen artean, zisplatinoan oinarritutako taldean kolostomiarik gabeko denbora handiagoa zela (>%5) frogatzea eta >%12-ko diferentzia lortzea 3. eta 4. graduko toxizitate ez-hematologikoaren agerpenean izan ziren (toxizitate graduak zer diren aurrerago azalduta dago)¹⁷. Emaitei begira, mitomizinan oinarritutako taldean buruturiko kolostomien tasa txikiagoa izan zen (%10 vs %19; $p=0,002$)¹⁷. Bestalde, epe luzeko datuei begira, gaixotasunik gabeko biziraupen handiagoa (%67,8 vs %57,8; $p=0,006$) zein biziraupen orokor handiagoa (%78,3 vs %70,7; $p=0,026$) izan zuten mitomizinan oinarritutako taldeak, ikerketaren helburuak bertan behera geldituz¹⁶. Tratamenduaren toxizitate akutua antzekoa izan zen bi taldeetan, 3. eta 4. Graduko toxizitate hematologikoak salbuespena izanik: %61-koak mitomizinan oinarritutako taldean eta %42-koak zisplatinoan oinarritutako taldean izan zirelako ($p < 0,001$)¹⁷. Hala ere, mitomizinan oinarritutako taldean emandako toxizitate akutua aurrerago aztertuko ditugu, RTOG-ren 0529 saio klinikoa aztertzerakoan. Toxizitate kronikoaren aldetik, antzekoak izan ziren toxizitateak bi taldeetan: %11 mitomizina taldean eta %10 zisplatinoko taldean¹⁷. Honen porrota mitomizina radiosentikortasun handiagoko kimioterapia delako izan daiteke. Zisplatinoan oinarritutako taldearen tratamendu denbora luzeagoa izatea

indukzioa dela eta (101 egun vs 49 egun) porrotaren beste erantzule izan daiteke, luzapen horrek efektu negatiboa baitu beste motatako minbiziengan (buru-lepoko minbiziengan, besteak beste)¹⁶.

Egungo amerikako gidetan mitomizina zisplatinoarekin alda daitekeela adierazten dute; Europako gidek, aldiz, ez dira aldaketa horren aldekoak^{10,14}. Beraz, baliteke RTOG 9811 ikerketan emandako porrota tratamenduaren indukzioarengatik gertatu izana (tratamenduaren luzapena dela eta), eta ez zisplatinoak erradiosentikortasun gutxiagoko kimioterapikoa delako¹⁴.

ACCORD 03 ikerketak RTOG 98-11 antzekoa da, 4 talde ikertu zirelarik (2x2 ikerketa faktoriala) 1999-2005 bitartean 307 pertsona aztertuz; A taldeak 5-FU+zisplatinoko indukzioa jaso zuen eta behin hori bukatuta 5-FU+Zisplatinoko kimioerradioterapia+RT boost-a¹⁶. B taldeak A taldearen tratamendu berdina baina dosi handiago baten boost-arekin¹⁶. C taldeak 5-FU+Zisplatinoko kimioerradioterapia+RT boosta indukziorik gabe eta amaitzeko D taldeak C taldearen tratamendu berdina baina dosi handiago baten boost-a jaso zuten¹⁶. 5 urteetan emandako kolostomiarik gabeko denboraren inguruan ez zen aldaketa esanguratsurik nabaritu indukziozko kimioterapia (A+B %76,5 vs C+D %75; p=0,37) zein dosi altuko boost-a (A+B %73,7 vs C+D %77,8; p=0,067) jaso zuten pazienteengan¹⁶.

ACT II ikerketan 4 besoko ikerketa bat burutu zuten (2x2 ikerketa faktoriala), A besoan MMC+5-FU+RT, B besoan zisplatinoa+5-FU+RT, C besoan MMC+5-FU+RT+mantenuzko kimioterapia zisplatino+5-FU-rekin eta D besoan Zisplatinoa+5-FU+RT+mantenuzko kimioterapia zisplatino+5-FU-rekin jaso zuten 2001-2008 urteren artean 940 paziente ikertu zirelarik¹⁶. A eta B taldearen artean tratamenduarekiko erantzunak ez zuen diferentzia esanguratsurik adierazi (p=0,64). Bestalde, mantenuzko kimioterapiaren papera 3 ureetako progresiorik gabeko biziraupenean ez zen esanguratsua izan (p=0,70)¹⁶.

Amaitzeko, kapezitabinak 5-FU ordezkari dezakeela MMC+RT ematen jarraituz gero aipatu beharra dago, biziraupenaren eta kontrol lokoerregionalaren aldetik antzekoak baitira bi farmakoak. Badirudi 3-4. graduko toxizitate hematologikoak esanguratsuki txikiagoak direla kapezitabina erabilia¹⁶. Hala ere, kimioterapiko honen erabilera minbizi honetan ez dagoenez hain frogatuta, 5-FU-ren alternatibatzat har dezakegu¹⁶.

1.9.2 Egungo eskema terapeutikoa

Orain arte aipatutako ikerketak gaur egungo tratamendu-eskemen oinarri dira, aldi bereko kimioerradioterapia uzki minbiziko tratamendu estandarra izanda, kasu zehatz bat kenduta (uzki marjinako T1N0M0 minbizia), orain ikusiko dugun bezala.

Uzki kanaleko neoplasiekin hasiko gara oraingoan: Gaixotasun lokoerregionala bada (M1 ez bada) MMC+5-FU+RT (tratamendu estandarra) edo alternatiba bezala (NCCN-ko gidetan) MMC+kapezitabina+RT erabiliko dira^{6,14}. Hasierako estadia IV. bada (M1, oso arraroa hau hasierako estadia izatea), ESMO-k 5-FU+zisplatinoko kimioterapia zein karboplatino, doxorribizina, taxanoak edo irinotekan±cetuximab erabiltzea gomendatzen du⁶. NCCN-k 5-Fluorouraziloa+zisplatinoa gomendatzen du, erradioterapiarekin edo hau gabe¹⁴.

Uzki-marjinaren lesioa izanda, T1-N0 eta diferentzia zelular egokiko tumorea bada, eszisio kirurgiko lokala egingo zaio eta erauzketaren ertzak egokiak badira (>5mm) ez dago zertan tratamendu post-kirurjikorik eman behar¹⁴. Ertzak ezegokiak badira, lehenengo posibilitate terapeutikoa re-eszisio kirurgikoa da, erradioterapia lokala±5-FU edo kapezitinarekin oinarritutako tratamendua ere aplikatu daitezkelarik¹⁴. Uzki kanaleko minbizietan ikusitako eskema berdina erabiliko dugu gaixotasuna lokoerregionala edo metastasikoa balitz^{6,14}.

Kimioterapiari dagokionez (tratamendu klasikoa) 5-FU-ren infusio jarraia jarriko zaio pazienteari 1000mg/m²/egun IV 1-4 eta 29-32 egunetan^{6,14}. Bestalde mitomizinen 10mg/m² IV bolan jarriko zaio 1. eta 29. egunetan. Erradioterapia 1. egunetik hasiko da^{6,14}. Metastasikoa izanda 5-FU-ren infusio jarraia jarriko zaio pazienteari 1000mg/m²/egun IV 1-5 egunetan eta zisplatinoa 100mg/m² IV 2. egunean 4 astero¹⁴.

Hurrengo paragrafo hauetan, gaur egun minbizi honen tratamenduan ikertzen ari diren estrategia desberdinak aztertuko ditugu. Alde batetik, epidermiseko hazkunde faktorearen hartzaileen (EGFR) gain-espresioa minbizi honen %90-an ematen dela demostratu da, K-RAS mutazioek, aldiz arraroak izanik^{14,16}. Cetuximabarekin egindako ikerketak (Anti-EGFR) zisplatin+5-FU+RT-rekin elkartuta toxizitate jasagarria eta 2 urteko progresiorik gabeko biziraupena %92 eta %80-ak direla gaixo immunokonpetente eta GIB-az gaixotatutako pazienteetan adierazi da, hurrenez hurren¹⁴. Hala ere ACCORD 16 ikerketa (aurreko esaldian aipatutako farmako

berdinak erabilia) bertan behera gelditu zen tratamenduak eragindako bigarren mailako efektuak direla eta, 4 urteetara gaixotasunik gabeko biziraupen txar (%53-koa) eta porrot lokoerregional esanguratsuekin batera¹⁴. ECOG 3205 eta AMC045 ikerketetan cetuximab gehitzerakoan, toxizitate jasangarria eta erantzun ona demostratu dute, 2 urteetako biziraupen tasa %89-93 bitartean egonda¹⁶. Cetuximab uzki minbiziaren aurkako paper inportantea joka dezake, batez ere uzki minbizi metastasikoa edota uzki minbiziaren tratamendu estandarrarekiko erresistentzia duten pazienteengan erabilgarria izan daitekelerik¹⁶. Farmako honen papera minbizi honen inguruan hurrengo urteotan burutuko diren ikerketek argituko dute¹⁶.

Bestalde, panitumumab-aren (Anti-EGFR) papera aztertu duen ikerketa bat ere plazaratu da, toxizitate handia eraginez pazienteei eta emaitza orokor txarrekin¹⁶. Gaur egun panitumumab-aren papera minbizi honetan (VITAL ikerketa), IV. estadioetan aplikatu daitekeen kimioterapiarik eraginkorrena zein den (InterAACT ikerketa) edo CTLA-4, PD-1 eta PD-L1 hartzaileen aurkako farmakoetan oinarritutako azterketak martxan daude¹⁶.

1.9.3 Erradioterapia uzki minbizian

Hasiera batean gaur egun erabiltzen diren bi teknika erradioterapikoei buruz arituko gara, 3D-tako erradioterapia konformazionala (3D-CRT) eta intentsitate modulagarria duen erradioterapia (IMRT), haien funtzionamendua eta desberdintasunak bereiztuz. Gero, teknika hauen aplikazioa uzki minbizian ikusiko dugu.

1.9.3.1 3D-CRT eta IMRT-aren deskribapena

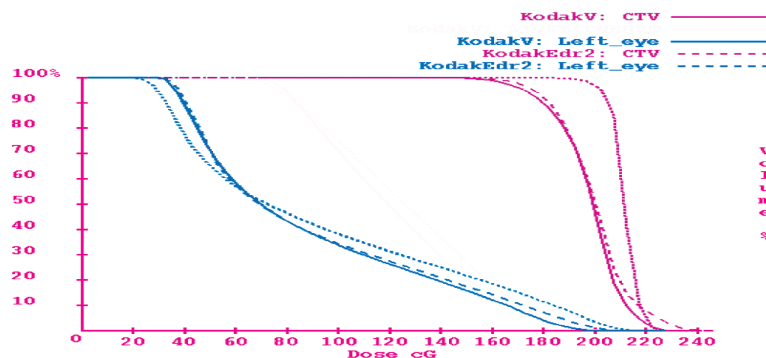
Azken hamarkadetan irudi erradiologikoak lortzeko eta prozesatzeko zein erradioterapiako tekniketan emandako aurrerapenek 3D-CRT-aren garapena baimendu dute, eta aurrerago, baita IMRT-aren garapena ere¹⁸. Erradioterapia erabiltzen hasi zenetik hona, irradiatutako bolumenen murrizketan eman diren aurrerapenak nabarrienak izan dira, tratamenduaren morbiditateak jaitsiz joan delarik¹⁸. Gaur egungo irudi teknikei esker (OTA, EM zein PET) tumorearen lokalizazio zehatza eta honen neurriak, honen barreiadurarekin kalteturik egon daitezkeen estrukturen ebaluapena zein erradioterapiarekin kalte daitezkeen arrisku

organoen egoera jakin dezakegu¹⁸. Hori dela eta, 3D-tako planifikazio bat egin ahal dugu, irradiazio sorta zehatzagoak eskuratuz eta erradioterapia konformazionala lortuz. Erradioterapia konformazionala 3 hipotesietan oinarritzen da:

1. Teknika honen bidez, tumoreari eman ahal diogun dosiaren areagotzea esanguratsua da, kontrol lokoerregionala handitzen delarik¹⁸. Tumore gehienei emandako irradiazio dosia zenbat eta handiagoa izan, gero eta kontrol hobetagoa lortuko dugu, adibidez prostatako, buru-lepoko edo birikako minbizietan¹⁸.
2. Dosia mailaz-maila areagotuz joatea, tumorearen kontrola eta biziraupen tasak handituz horrela eginda¹⁸.
3. Ehun osasuntsuen irradiazioaren murrizketa, toxizitate akutu zein kronikoa murriztuz¹⁸.

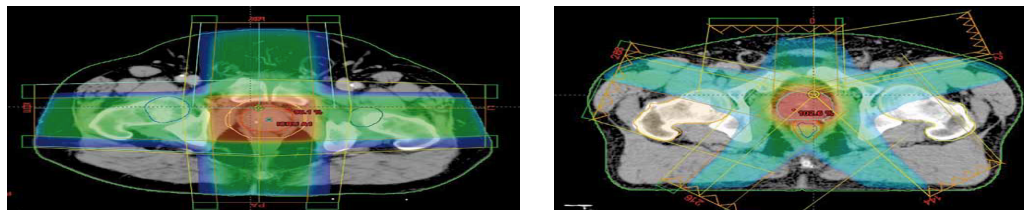
OTA-ren mozketak erabilia interesatzen zaizkigun bolumenak mugatuz joan beharko gara (bai tumoralak zein arrisku organoetakoak) erradioterapia konformazionalan (3D-CRT) oinarritutako tratamendu bat martxan jartzeko¹⁸. Hori burutu ostean, irradiazio zelai bakoitzaren angeluak, tamaina, formak... arbitrarioki moldatzen dira dosiaren distribuzio egokia lortzen den arte (*“forward planing”*) 3D-CRT erradioterapian^{18,19}. Batzuetan, irradiazio sortaren intentsitatearen aldaketa txikiak egin daitezke filtro batzuekin, tumorearen itu bolumenari hobeto moldatzeko¹⁸.

Hala ere, 3D-CRTekin trataturiko pazienteen %30-a berrerortzeren bat jasango du, tumorearen baitan dauden subpoblazio zelular batzuek hauei eman ahal diegun dosi maximoarekiko (65-70Gy bitartean) erresistenteak direlako¹⁸. Bestalde, tumorearekiko zein ehun osasuntsuekiko efektuak irradiazio dosi menpekoak direla esan dezakegu¹⁸. Dosia eta bolumena erlazionatzen dituzten kurbak sigmoideoak dira, tumoreak eta arrisku organo bakoitzak kurba ezberdinak dituztelarik¹⁸. Teorikoki tumorearen kurba eta arrisku organoen kurbak paraleloak dira, banaketa tarte esanguratsua egonda kurba hauen artean, sendaketa eta toxizitate jasangarri bat lortu ahal dugularik (**3. Irudia**)¹⁸.



3. Irudia. Histograma baten adibidea¹⁸. Gorriz CTV (aurrerago azalduta) eta urdinez arrisku organoak errepresentatuta daude. Ikus dezakegunez, teorikoki banaketa tarte esanguratsua dago irradiatutako bolumen (CTV) eta arrisku organoen artean.

Nahiz eta teoria horrela izan, errealitatean tumorearen kurba ez da aurreko irudiarena bezala, kurba horren malda txikiagoa izanik, arrisku organoen kurbara hurbilduz (forma sinpleak edo tumore txikiak kasuak kenduta), irradiazio dosi totalarekin kontuz ibili behar garelarik¹⁸. Hau batez ere 3D-CRT-arekin ematen da, tumorearen bolumenarekiko konformazio gradua eta arrisku organoak baztertzeko ahalmena eraginkorra ez baita (tumore txikiak edo forma sinplea dituztenak kenduta)¹⁸. Hori dela eta, azkenengo urteotan IMRT-a garatu da. Honi esker, dosiaren distribuzio “konformazionalagoa” lor daiteke, bolumen konplexuetara hobeto egokituz, tumoreari ailegatzeko irradiazioa optimizatuz eta ehun osasuntsuei ailegatzeko zaiena txikituz¹⁸. Teknika honi esker gradiente altuko dosiak lortzen dira, hau da, ehun patologikoetan 3D-CRT teknikan baino dosi altuagoak eman ditzakegu (kontrol tumoral hobetuz) ehun osasuntsuei kalte handirik eragin gabe, tratamenduaren toxizitatea txikituz (**4. Irudia**)¹⁹. Uzki minbiziaren tratamenduaren kasuan genitalak, perinea, gernu-maskuria, aldaka eta heste meheak jasandako dosiak txikiagoak dira teknika hau erabilita²⁰. IMRT-az baliatuta, irradiazio zelai bakoitzetik igorritako irradiazio sorta segmentu anitzetan zatitzen dira, hauetako segmentu bakoitzak intentsitate jakin bat eskuratuz, dosiaren banaketa optimizatu bat lortzen delarik irradiaturiko bolumenengan¹⁹. Honetarako ezinbestekoa da azeleradore lineal bat (estatikoa edo dinamikoa) xafla-anitzeko kolimadore batekin batera, azkenengo honek irradiazio sortari forma desberdina emateko uneoro¹⁸.



4. Irudia. 3D-CRT (ezkerrean) eta IMRT-aren (eskuman) arteko desberdintasunen adibidea¹⁹. IMRT-a erabilia irradiazio dosi handiagoak (gorriz markatuta) bolumen zehatzagoetan eman ditzakegu.

Bestalde, teknika honi esker, gaixotasun makroskopikoaren bolumenari (tumorea eta >1cm-tako adenopatiak) eta gaixotasun mikroskopikoaren bolumenari (<1cm-tako adenopatia erregionalak) dosi desberdina eman ahal diegu sesio bakoitzaren barruan (“*simultaneous integrated boost*” edo SIB)¹⁹. Honi esker, 3D-CRT teknikarekin tratamenduaren fase desberdinetan burutu behar zen boost-a aldi berean egiten da, tratamenduaren iraupen totala murriztuz¹⁹.

IMRT-a planifikatzeko onkologoak aplikazio informatiko baten bidez tumorearen forma, tamaina eta lokalizazioa, gaixotasun mikroskopikoetako zonaldeak, arrisku organoak, tratamenduaren dosi totala, sesio bakoitzeko dosia, bolumen tumoralaren barruan gerta daitezkeen dosiaren homogeneitatearen aldakuntzaren onarpena, dosiaren murrizketa puntuak (“*constrain*”s), arrisku organo bakoitzaren dosi maximorik jasagarriena eta PTV bakoitzean eman ahal den dosi minimo-maximoa sartu behar ditu¹⁸. Datu guzti hauekin, plataforma informatikoak intentsitate eta forma desberdineko tratamendu zelaiak sortuko ditu, aipatutako dosiak lortzeko itu organoan eta arrisku organoei definitutako dositik ez pasatzeko¹⁸. Hain zehatza denez teknika hau, sesioz sesio edo sesio bakoitzaren baitan eman daitezkeen aldakuntzak oso esanguratsuak izan daitezke, tumoreari edo ehun osasuntsuei ailegaten zaien dosia ezegokia izan daitekelarik¹⁹. Hori dela eta, teknika hau aplikatzeko kalitatezko kontrolak oso garrantzitsuak dira¹⁹. Guzti hau kontutan hartuta, teknika hau ez da kasu guztietan erabili behar, forma konplexuak konformatu behar direnean (inguruan dauden ehun osasuntsuak ez kaltetzeko, prostatan adibidez), dosiaren distribuzio heterogeneoa lortu nahi denean, SIB egin nahi denean edo bolumen baten dosiaren homogenizazioa lortu nahi denean erabiliko dugularik, besteak beste²¹. Teknika honen desabantailarik nabarmenena denborarekin erlazionatuta dago, tratamenduaren planifikaziorako, kalitatezko kontrolak burutzeko zein sesio bakoitzeko tratamendu denbora nabarmenki altuagoak baitira^{19,21}.

Mota ezberdinetako minbizietan erabilgarria da gaur egun, adibidez prostatako, buru-
lepoko, tiroide, bular, sistema nerbioso zentraletako... minbizietan¹⁸. Teknika honi
esker prostatan 90Gy lortu ahal dira inguruko ehunetako toxizitate handirik gabe,
IMRT-aren garapenera arte ezinezkoa zena¹⁸.

IMRT-a aplikatzeko teknikarik esanguratsuenak aipatuko ditugu:

1. Segmentu anitzeko IMRT (“Step and shoot”): Teknika honekin azeleradore lineala irradiazio zelai baten posiziora mugitzen da eta honekin batera dagoen kolimadorea forma zehatz bat hartzen du, denbora batez estatikoki mantentzen dena irradiazioa eman arte¹⁹. Hori egin ostean beste forma jakin bat hartzen du eta berriz irradiazioa ematen du irradiazio zelai horretan amaitu arte¹⁹. Hori eginda, azeleradorea beste irradiazio zelai batera mugitzen da sesioa bukatu arte. Gehienetan erabiltzen da¹⁸.
2. IMRT dinamikoa (“sliding windows edo leaf sweep”): Aurrekoaren antzekoa da baina kasu honetan irradiazio zelai bakoitzean kolimadorea etengabe mugituz dabil irradiazioa ematen den bitartean¹⁹.
3. Tomoterapia bidezko IMRT: Teknika honetan pazientearen inguruan biraka dabilen azeleradore lineala dago, irradiazio sorta fin bat sortzen duena. Hain fina denez irradiazio sorta, pazientearen etzanda dagoen mahaia longitudinalki mugitu behar da bolumen osoa irradiatzeko (OTA batean gertatzen den antzera)¹⁹.
4. Arkoterapia bidezko IMRT (VMAT): Azeleradorearen linealaren eta kolimadorearen xaflen mugimendu jarraiaz baliatzen da sorta desberdinak sortzeko¹⁹.

Amaitzeko, erradioterapiak eragindako toxizitateak neurtzeko eskala desberdinak daudela aipatu beharra dago, inportanteenak RTOG eta CTCAE-ren eskalak izanda. Ikerketa gehienak CTCAE-ren eskaletan oinarritzen dira, toxizitate sintoma bakoitza (mukositis adibidez) 5 gradutan bananduz, 1. gradua albo ondorio arina eta 5. gradua heriotza izanda. Gure ikerketan erabilitako eskalak 3. puntuan deskribatuta daude. Bestalde, toxizitatea 2 multzo desberdinetan banatzen dela esan beharra dago. Alde batetik toxizitate akutua daukagu, tratamenduan zehar, edo behin hau amaituta lehenengo 90 egunetan agerturiko toxizitatea da. Toxizitate hau garrantzitsuena dela esan dezakegu, honek tratamenduaren etenaldiak eta honekin batera tratamenduaren

eraginkortasuna mugatuko baitu, gure ikerketan honetan zentratu garelarik. Toxizitate kronikoa aldiz, tratamendua amaitu eta >90 egun pasata agertzen den toxizitatea da.

1.9.3.2 IMRT-aren garrantzia uzki minbizian

Aurreko puntuetan aztertu dugun bezala, erradioterapia, kimioterapiarekin batera, funtsezkoa da uzki kartzinomaren maneian. Gaur egun, dosirik eta planifikaziorik egokiena aztertzeke daude, hala ere, orain arte egindako saio kliniko eta ikerketa analitiko desberdinak aztertuko ditugu hurrengo paragrafoetan.

Historikoki saio kliniko desberdinak burutu dira dosi eskema desberdinekin: Nigro-k *et al.* 1974. Urtean 30 Gy-ko irradiazio dosiak erabiltzen hasi ziren minbizi honetan²⁰. RTOG 8314 ikerketan 40.08 Gy-ko irradiazioa ematen hasi ziren pelbisari eta perineari²⁰. 1986. Urtean publikaturiko 2 ikerketatan 40-45Gy dosia ematen hasi ziren²⁰. Geroago RTOG 9811 burutu zen, behintzat 45 Gy-ko dosia irradiatuz tumore eta gongoil perirektalei, eta gaixotasuna lokalki aurreratuta izanda 10-14 Gy-ko boost-a ematen hasi ziren²⁰. RTOG 9208 ikerketan 59,6 Gy erabili ziren, 2 asteetako atsedinarekin²⁰. RTOG 8704 ikerketan pazienteek 45-50.4 Gy bitarteko irradiazioa jaso zuten²⁰. ACCORD-03-n boost-aren papera aztertu zen²⁰. ACT-II saioan 50,4 Gy administratu zieten, atsedetik gabe²⁰. Ikusten denez, erradioterapia dosi eta eskema desberdinak frogatu dira saio kliniko desberdinetan zehar, dosirik eraginkorra zehazki zein den ez dakigularik, hala ere, ACCORD-03 eta RTOG 9208 ikerketek >59Gy-ko dosiek hobekuntzarik ez zutela sortzen adierazi zuten¹⁴.

NCCN-k egindako gidetan hurrengo gomendioak adierazten dira 3D-CRT erradioterapiaren inguruan: Zelai anitzeko teknika erabili behar da >6mV-ko fotoiak erabilita, tumoreari eman beharreko gutxieneko dosia 45Gy 1,8Gy/eguneko frakzioetan izan behar delarik¹⁴. Iztai gongoilak, pelbisa, uzkia eta perinea hasierako terapiaren barne egon behar dira¹⁴. Tratamendu zelaiaren goiko ertza L5-S1, beheko ertza uzkia+2,5cm-tako zabalkuntzarekin uzkitik+tumoretik eta muga lateralek iztai gongoilak barneratu behar ditu¹⁴. Behin bolumen horiek 30,6Gy jaso duten, goiko muga artikulazio sakroiliakoan goiko puntura mugatu behar da, beste 14,4Gy irradiatzeko¹⁴. Bestalde, 36Gy-etara ailegatuta, klinikoki negatiboak diren iztai adenopatiak zelaitik kanpo gelditu behar dira¹⁴. T2/T3/T4 edo >N1 izanda, 9-14Gy-ko

boost-a 1,8-2Gy eguneko tumore primario zein adenopatia patologikoei 2-2,5 cm-tako hedapenarekin eman behar zaie¹⁴.

Saio desberdinetan tratamenduaren atsedenaldi sistematikoak egitea aztertu da, hala ere, kimioerradioterapiaren barruan atsedenaldi bat pairatzea (sistematikoa edo toxizitateagatik) tratamenduaren eraginkortasunaren beherakada batekin erlazionatu da¹⁴. Adibidez, RTOG 92-08 ikerketan, 2 asteetako tratamenduaren etenaldia sistematikoki jasan zuten gaixoek berrerortze lokoerregional gehiago izan zituzten azal toxizitatearekin erlazionaturiko etenaldiak jasan zituzten gaixoekin konparatuta¹⁴.

Historikoki toxizitate altuko tratamendua izan ohi da, kasuen %80-an atsedenaldiak beharrezkoak direlarik hau dela eta¹⁴, akutuki anoproktitisak (mukositisak) eta perineko dermatitisak maizenak izanda; kronikoki inkontinentzia fekala, dermatitis kronikoa, dispareunia eta inpotentzia garatuz¹⁴. Gaur egun, IMRT-a erabilia toxizitate hauen murrizpenaren atzetik dabilta ikerlari ezberdinak.

Ikerketa erretrospektibo nahiko egin dira IMRT eta 3D-CRT-aren arteko desberdintasunak aztertzeke uzki minbizian, toxizitatea, biziraupena... aztertuz. Hala ere, oso saio kliniko gutxi egin dira neoplasia honetan IMRT-aren papera ikertzeke, inportanteena RTOG-ak egindako II. faseko saio kliniko bat delarik, RTOG 0529, alegia, IMRT-aren papera azpimarratu duena minbizi honen tratamenduan, orain ikusiko dugun bezala. Honen helburu printzipala, behintzat %15-ko ≥ 2 . graduko toxizitate akutu gastrointestinal+genitourinarioaren (konbinazioaren) murrizketa lortzea zen RTOG-ren 9811 ikerketako mitomizinan oinarritutako taldearekin (3D-CRT) konparatuta uzki-kanaleko minbizian IMRT-a (SIB teknikarekin batera) erabilia²². IMRT-a aplikatzeko medikuen trebetasuna ebaluatzea, beste guneetako toxizitateen murrizketa aztertzea (behintzat %15-20 bitartean lehen aipatutako taldearekin konparatuta), erantzun klinikoa ebaluatzea tratamendua amaitu eta 8 asteetara, erradioterapia osoa emateko beharrezko denbora eta akats lokoerregional, gaixotasunik gabeko biziraupena, kolostomiarik gabeko denbora eta biziraupen globala ebaluatzea ziren ikerketa honen bigarren mailako helburuak²².

Kasu honetan, tratamendua 5-FU+MMC+RT izan zen, 1.9.2 puntuan azaldutako kimioterapia eskema berdinarekin. Erradioterapiaren aldetik, IMRT-a erabili behar zen derrigorrez²². Orain, RTOG-k proposaturiko erradioterapiaren simulazioa,

planifikazioa, bolumenak eta dosiak, besteak beste, aztertuko ditugu, prozedura hauek Basurtoko ospitalean erabiltzen diren antzekoak baitira.

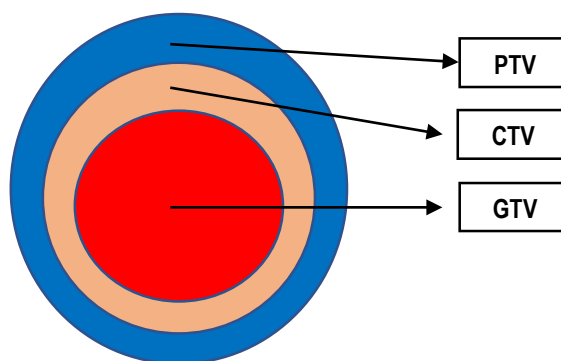
Simulazio erradioterapikoa egiteko unean pazienteak *decubito supino* edo *decubito prono*-n jarri behar zen, immobilizazioa derrigorrezkoa izanik (alpha cradle antzeko tresnak erabilia adibidez)²². OTA erabilia burutu zen simulazioa ≤ 5 mm-tako mozketak burutuz (L1-etik femurraren erdialdera arte), ahal bazen zain-barneko kontrastea jarritz²². Airean ondestean egotea eta uzki-marjinaren hasieran zein tumorearen beheko mugan markadore radiopako bat jartzea gomendagarria zen²². IGRT-aren erabilera gomendagarria eta PET-aren erabilera derrigorrezkoak ziren²². Astero 5 egunetan jaso zuten erradioterapia, ahal ziren tratamenduen etenaldi gutxienekin, hematologikoa ez zen 3-4. graduko toxizitateetan eta 3. Graduko toxizitate hematologikoan tratamendua geldituz pazientearen egoera hobetu arte²². Toxizitate akutua neurtzeko (NCI-CTCAE v3.0) eskala erabili zen²².

Irradiatzeko bolumenak aztertzen hasiko gara. **GTV** (*Gross tumor volume*, **5. Irudia**) OTA (edo PET/OTA-EM fusioa), azterketa fisikoa, ondeste ukipena, endoskopia zein biopsia erabilia muga daitekeen gaixotasun bolumen osoari deritzo (tumorea > 1 cm-tako adenopatiak), horrela, GTV_A uzki tumoreari, $GTVN_{50} \leq 3$ cm-tako adenopatia patologikoei eta $GTVN_{54} > 3$ cm-tako adenopatia patologikoei erreferentzia egiten die²².

Bestalde, **CTV** (*Clinical target volume*, **5. Irudia**) era potentzial batean gaixotasun mikroskopikoa izan dezaketen areak definitzen ditu; $CTV_A = GTV_A +$ uzki kanala $+ 2,5$ cm-ko zabalkuntza biltzen du. Bestalde, nahiz eta gongoil erregionalek < 1 cm-tako neurria eduki, mikrometastasiak izan dezakete, hori dela eta irradiazio profilaktikoa ematen zaie gune horiei (“*elective clinical nodes*” edo hautazko gongoilak): gune mesorektala (gongoil perirektalak eta presakroak biltzen dituen), barne+kanpoko gongoil iliako bilateralak eta iztai gongoil bilateralak²². Hau da, adenopatia patologikoak gaixotasun makroskopikoaren barnean sartuta daude eta < 1 cm-takoak talde honen baitan. T2N0 kasuan bolumen horri CTV_{42} eta T3/T4N0 kasuetan CTV_{45} deritze, azkenengo honi 1 cm-ko zabalkuntza bat egiten zaiolarik²². Bestalde, CTV_{50} eta CTV_{54} dugu, $GTVN_{50}$ eta $GTVN_{54}$ bolumenei 1 cm-ko zabalkuntza egiten zaielarik, hurrenez hurren²². Ez dago zertan 1cm-ko zabalkuntza

egin behar bolumenak kalte gabeko hezurretara, muskuluetara, hesteetara edo estruktura genitourinarioetara ailegutzen badira²².

Amaitzeko **PTV** (*Planing target volume*, **5. Irudia**) daukagu, CTV-aren inguruko segurtasun tarte bat mugatzen duena barne organoen mugimendua zein eguneko aldaketak konpentsatzeko asmoarekin²². CTV bakoitzari 1cm-ko diametroa gehitzea gomendatzen dute²². Gongoiletako PTV-a ezin da PTV_A-arekin gainjarri, bakoitzak irradiazio dosi desberdinak jasotzen dituztelako²².



5. Irudia. GTV/CTV/PTV irradiazio bolumenen eskema. GTV gaixotasun makroskopikoari, CTV era potentzialean gaixotasun mikroskopikoa izan dezaketen zonaldeei, eta PTV, CTV-ren inguruko segurtasun tarte mugatzen duen bolumenari deritze.

Dosien aldetik, T2N0 kasuetan, PTV_A 50,4Gy-ko irradiazioa jasotzen du 28 sesioetan 180cGy/eguneko frakzionamenduan²². PTV₄₂ 42Gy 28 sesioetan 150cGy/eguneko frakzionamendua jasotzen du²².

T3N0 eta T4N0 tumoreetan, PTV_A 54Gy-ko irradiazioa jasotzen du 30 sesioetan 180cGy/eguneko frakzionamenduan²². PTV₄₅ 45 Gy 30 sesioetan 150cGy/eguneko frakzionamenduan jasotzen du²².

N+ diren kasuetan PTV_A 54Gy-ko irradiazioa jasotzen du 30 sesioetan 180cGy/eguneko frakzionamenduarekin²². PTV₅₄ 54Gy-ko irradiazioa 30 sesioetan 180cGy/eguneko eta PTV₅₀ 50,4Gy-ko irradiazioa 30 sesioetan 168cGy-eguneko frakzionamenduan²². Amaitzeko, geratzen diren adenopatia ez patologikoak PTV₄₅-ren plan berdina jasoko dute.

Arrisku organoen bolumenta ere markatu behar da mozketak bakoitzean, hurrengo taulan daudelarik hauek jasan ahal duten gehienezko dosiak (**3. Taula**):

3. Taula. Arrisku organo bakoitzaren gehienezko irradiazio dosiak jasagarriak (“costrains”) RTOG 0529²².

Arrisku organoa	Dosia (Gy) <%5-ko bolumenean	Dosia (Gy) <%35-ko bolumenean	Dosia (Gy) <%50-ko bolumenean
Heste mehea	45 (<20cc)	35 (<150cc)	30 (<200cc)
Femur buruak	44	40	30
Gandor iliakoak	50	40	30
Kanpoko genitalak	40	30	20
Gernu maskuria	50	40	35
Heste lodia	45 (<20cc)	35 (<150cc)	30 (<200cc)

Saio klinikoa hasi eta denbora gutxira RTOG-k hautazko gongoil linfatikoak mugatzeko atlas bat kaleratu zuen, gongoil horiek mugatzerako orduan, batez ere mesorektoa mugatzerakoan, akats nabariak egiten ari zirela konturatu zirelako²².

Behin hau definitu dugula, ikerketa honen lehenengo emaitzak aztertzen hasiko gara, toxizitate akutuari buruzkoak (tratamenduaren baitan edo hau bukatu eta <90 egunetan agertzen direnak), alegia²². Erradioterapia jasotzeko denboraren batez-bestekoa 43 egunetakoa izan zen, kontrolarena 49 egun izanik ($p < 0,0001$)²². Tratamenduaren etenaldiak kasuen %49-an eman ziren toxizitatea dela eta, kontrolean %62-koa izan zelarik ($p = 0,09$). Tratamenduaren etenaldiaren batez-bestekoa 0 egun izan ziren, kontrol taldean 3 egun izanda ($p = 0,0047$)²². Etenaldiarekin erlazionaturiko datuak oso interesgarriak dira, hauek tratamenduaren porrotarekin erlazionaturik baitaude, lehen esan bezala.

Ikerketaren helburu printzipalari dagokionez, ≥ 2 . Graduko toxizitate gastrointestinal (GI)+genitourinarioaren (GU) murrizketarik ez zen somatu, ehuneko berdina atera zelarik bi ikerketetan²². Hala ere, nahiz eta helburu printzipalean aldaketa esanguratsurik ez somatu, hurrengo toxizitateetan estatistikoki esanguratsuak diren aldaketak nabarmendu ziren: ≥ 2 . graduko toxizitate hematologikoa, ≥ 3 . graduko toxizitate GI+GU, (hala ere, azkenengo bi hauek independienteki aztertu zirenean, toxizitate gastrointestinalak soilik jasan zuen murrizketa esanguratsu bat) eta ≥ 3 . Graduko toxizitate dermatologikoa (**4. Taula**)²².

Nahiz eta helburu printzipala ez zen frogatu, ikerketa honekin toxizitate ezberdinen murrizketa ematen dela teknika hau erabilita ikusten da, aurreko paragrafoan ikusi dugun bezala²². Azal toxizitatearen aldetik, ≥ 2 . graduko toxizitateak nahitaez mantenduko dira denboran zehar, tumorea oso gertu dagoelako azal perianaletik; hala ere kanpo genitalek jasoko duten irradiazioa txikiagoa izango da IMRT-arekin²².

Toxizitate gastrointestinalari dagokionez, “constrains”-etarik ez pasatzea oso garrantzitsua da, esanguratsuki ≥ 2 . Graduko toxizitatearen agerpena murrizten baita hauek betez gero²². Amaitzeko, toxizitate hematologikoaren beherakada bat nabarmendu da gandar iliakoak jasandako irradiazioa txikiagoa izan delako²².

4. Taula. Toxizitate akutuaren konparaketa (RTOG 0529 vs RTOG 98-11)²². Diferentzia esanguratsuak ($p < 0,05$) lortu ziren ≥ 2 . Graduko toxizitate hematologiko, ≥ 3 . Graduko toxizitate GI+GU, dermatologiko eta GI-ean²².

	RTOG 0529 (n=52)	RTOG 9811 (Mitomizina besoa) (n=325)	p balioa
≥ 2. Graduko toxizitateak			
GI+GU	40 (%77)	249 (%77)	0,50
Dermatologikoa	39 (%75)	271 (%83)	0,10
GI	38 (%73)	237 (%73)	0,50
GU	8 (%15)	66 (%20)	0,18
Hematologikoa	38 (%73)	275 (%85)	0,032
Guztira	49 (%94)	318 (%98)	0,12
≥ 3. Graduko toxizitateak			
GI+GU	11 (%21)	120 (%37)	0,0052
Dermatologikoa	12 (%23)	159 (%49)	<0,0001
GI	11 (%21)	117 (%36)	0,0082
GU	1 (%2)	11 (%3)	0,32
Hematologikoa	30 (%58)	201 (%62)	0,29
Guztira	43 (%83)	283 (%87)	0,23

Biziraupen inguruko emaitzak ASTRO-ko 52. urteroko elkarketan azaldu ziren (**5. Taula**)²³. Ikerketaren baitan sarturiko 63 pazienteetatik 52 aztergai izan ziren²³. Tratamendua amaitu eta 8 astera 33 paziente (%64) erantzun kliniko totala, 8 paziente (%15) gaixotasun iraunkorra eta paziente bakarra (%2) gaixotasun progresiboa jasan zuten, 10 paziente (%19) aztertu gabe gelditu zirelarik²³. Gaixotasun iraunkor + aztertu gabeko pazienteek (18 paziente), tratamendua bukatu eta 12 astera berraztertu ziren²³. Hauetatik, 9 paziente (%50) erantzun kliniko totala, 1 paziente gaixotasun progresiboa eta 4 paziente (%22) gaixotasun iraunkorra jasan zuten, 4 aztertu gabe mantendu zirelarik²³. Tratamendua bukatu eta 24 hilabete pasata, akats loko-erregionalaren intzidentzia %20-koa, biziraupen totala %88-koa, gaixotasunik gabeko biziraupena %77-koa eta kolostomiarik gabeko biziraupena %86-koa izan ziren²³. Hildako 7 pazienteetatik, 5 minbiziagatik izan ziren, morbiditateagatik bakarra eta beste minbizi primarioen konplikazioengatik beste bat²³.

5. Taula. Biziraupen inguruko parametroen konparaketa (RTOG 0529 vs RTOG 98-11)²³. Biziraupenaren aldetik, parametro oso antzekoak dituztela bi teknikek adierazi zuten ikerlariek²³.

	RTOG 0529	RTOG 98-11 (Mitomizinan oinarritutako taldea)
Akats lokoerregionalen intzidentzia	%20 (%95 CI: [%9, %31])	%23 (%95 CI: [%19, %28])
Biziraupen totala	%88 (%95 CI: [%75, %94])	%91 (%95 CI: [%87, %94])
Gaixotasunik gabeko biziraupena	%77 (%95 CI: [%62, %86])	%71 (%95 CI: [%66, %76])
Kolostomiarik gabeko biziraupena	%86 (%95 CI: [%73, %93])	%84 (%95 CI: [%79, %88])

Konklusio bezala, RTOG-k IMRT-aren erabilpena uzki minbizian aholkatzen du, 2 urte pasata ikusitako biziraupen tasen inguruan ez direlako diferentzia esanguratsurik ikusi 3D-CRT-arekin trataturiko pazienteekin RTOG 98-11 ikerketan. Gainera, toxizitateari buruzko parametro desberdinak esanguratsuki murrizten ziren teknika erradioterapiko berri hau erabilita, ikusi dugun bezala.

Orain, IMRT-arekin buruturiko beste 2 saio kliniko ikusiko ditugu, lehenengoa tomoterapia eta bigarrena teknika anitz desberdinak erabilita.

2015. urtean publikaturiko II. faseko saio kliniko batean (Joseph K, *et al*²⁴) tomoterapian oinarritutako IMRT-a erabiliz, uzki kanaleko neoplasia epidermoideaz jota zeuden 45 pazienteek jasandako toxizitate akutu+kronikoa eta biziraupen tasak aztertu ziren, RTOG 0529 ikerketaren barneratze eta kanporatze baldintzak antzekoak izanda²⁴. Kasu honetan GTV-a tumore primarioa eta >1cm-tako gongoilak biltzen zituen. CTV-ri dagokionez, CTV₅₄=GTV+uzki kanala+1-1,5cm-tako zabalkuntzako bolumena eta CTV₄₅ zegoen, hautazko gongoilei erreferentzia egiten ziena. PTV₅₄ eta PTV₄₅, GTV₅₄ eta GTV₄₅ bolumenei 1cm-ko zabalkuntza emanda lortu zuten, SIB erabiltzen zelarik²⁴. PTV₅₄-k 54Gy (1,8Gy/egun) eta PTV₄₅-k 45Gy (1,5Gy/egun) jaso zuten 30 sesioetan. Toxizitateak neurtzeko NCI-CTCAE v3 eskala erabili zen.

RTOG 0529 ikerketarekin konparatuta, toxizitate akutu gutxiago (**6. Taula**) eman ziren kasu honetan, IMRT-aren gaitasuna toxizitatearen murrizketan azpimarratuz²⁴. Salbuespena (oso diferentzia handia ez egonda) toxizitate urologikoaren baitan aurki dezakegu, zeinetan ikerketa honetan zeozer altuagoa da.

6. Taula. Toxizitate akuatuaren ikerketa. Joseph K. et al²⁴. Toxizitate GU kenduta, RTOG 0529 baino toxizitate profil hobea goga lortu zen saio kliniko honetan²⁴.

	RTOG 0529 (n=52)	Oraingo ikerketa
≥2. Graduko toxizitateak		
Dermatologikoa	%75	%70,1
GI	%73	%70,2
GU	%15	%17,5
Hematologikoa	%73	%72
≥3. Graduko toxizitateak		
Dermatologikoa	%23	%10,5
GI	%21	%17,6
GU	%2	%3,5
Hematologikoa	%58	%45,7

7. Taula. Toxizitate kronikoaren ikerketa. Joseph K. et al²⁴. Ikerketa honen bidez IMRT-ak eragindako toxizitate kronikoa jasagarria dela frogatu zuten ikerlariek²⁴.

	Toxizitaterik ez	1.Gradua	2.Gradua	3.Gradua	4.Gradua
Gastrointestinala	%40	%38	%22	%0	%0
Hematologikoa	%22	%48	%26	%4	%2
Genitourinarioa	%60	%36	%2	%2	%0
Dermatologikoa	%30,3	%36,4	%24,2	%9,1	%0

Emakumeenganako toxizitate ginekologikoari dagokionez, %30-ak toxizitate kronikorik ez zuen jasan, %36-ak 1. Gradukoa, %24-ak 2. Gradukoa eta %9-ak 3. Gradukoa jasan zuten²⁴. Ikerketa honi esker IMRT-ak eragindako toxizitate kronikoa (7. Taula) jasagarria dela baieztatu zen ikerlarien esanetan²⁴.

3 urteetako kolostomiarik gabeko biziraupena %77-koa (%95 CI %61-78), 3 urteetako gaixotasunik gabeko biziraupena %80-koa (%95 CI %66-89) eta 3 urteetako biziraupen orokorra %91 (%95 CI %77-96) izan zen²⁴. Datu hauek RTOG 0529-rekin antzekotasun handiak dituzte. Beraz orokorrean saio honek IMRT-ak toxizitate gutxiagoko eta biziraupen egokiko tratamendua dela adierazi zuen²⁴.

Amaitzeko, 2015. urtean publikaturiko beste II. faseko saio bat ikusiko dugu (Franco P. et al²⁵). Honetan uzki minbizitaz jota zeuden pazienteetan IMRT+SIB-aren papera aztertu zen, RTOG 0529 saioaren barneratze eta kanporatze baldintzak antzekoak izanda²⁵. RT-ko tratamenduari dagokionez, GTV gaixotasun makroskopikoari zegokion (tumorea+>1cm-tako adenopatiak), CTV GTV-ari 1-2cm-tako tartea eta gaixotasun mikroskopikoa izan dezaketen gongoilak (lehen aipaturikoak) biltzen zituen eta PTV-a, CTV-ari 1cm-tako tartea gehituta lortzen zen²⁵. Dosien aldetik,

T2N0 kasuetan 50,4Gy-ko dosia (1,8Gy/eguneko) eta 42Gy hautazko gongoilei (1,5Gy/eguneko) 28 sesioetan ematen zieten²⁵. T3-T4/N0-N3 kasuetan tumorearen PTV-ak 54Gy (T3) edo 60Gy (T4) jasotzen zuten 1,8 edo 2 Gy eguneko frakzionamenduan, hurrenez hurren²⁵. ≤3cm-tako gongoilek 50,4Gy (1,68Gy eguneko) eta >3cm-tako gongoilek 54Gy (1,8 Gy eguneko) jasotzen zuten, hautazkoek 45Gy (1,5 Gy eguneko) jasotzen zutelarik 30 sesioetan²⁵. *Step and shoot* IMRT (pazienteen %74), VMAT (%13) edo tomoterapia (%13) irradiazio teknika bezala erabili ziren²⁵. Bestalde, kimioterapia estandarra jaso zuten²⁵.

Toxizitate akutuaren esparruan ≥G3-ko toxizitateak inporta zaizkigu, hauek tratamenduaren jarraipena mugatzen dituztelako, gradu horietatik beherako toxizitateak nahiz eta pazientearentzako desatseginak izan jasangarriak baitira oro har. Serie honetan, ≥G3-ko toxizitateak hurrengoak izan ziren (**8. Taula**): Dermatologikoa %13, gastrointestinala %8, genitourinarioa %2 eta hematologikoa %15²⁵. RTOG 9811 saioaren barruko MMC-n oinarritutako taldearen ≥G3-ko toxizitateak, lehen ikusi bezala: Dermatologikoa %49, gastrointestinala %36, genitourinarioa %3 eta hematologikoa %62-koa izan zen. Gainera, RTOG 0529 saioan lorturiko datuak baino hobetoak izan dira. Beraz, saio kliniko honetan berriz ere IMRT-ak toxizitate onkologikoaren murrizketa esanguratsuak eragiten dituela 3D-CRT-arekin konparatuta berretsi dugu.

8. Taula. Toxizitate akutuaren ikerketa. Franco P. et al²⁵. RTOG 98-11 eta RTOG 0529 baino toxizitate parametro hobetoak lortu ziren saio kliniko honetan²⁵.

	Toxizitaterik ez	1.Gradua	2.Gradua	3.Gradua	4.Gradua
Dermatologikoa	%2	%16	%69	%13	%0
Gastrointestinala	%18	%24	%50	%8	%0
Genitourinarioa	%44	%22	%32	%2	%0
Anemia	%93	%6	%2	%2	%0
Neutropenia	%67	%4	%16	%11	%2
Tronbozopenia	%88	%2	%8	%2	%0

Toxizitate kronikoaren aldetik, esangura handiena dituzten datuek, 2. Graduko toxizitate kronikoa 4 urte pasata hurrengoak izan ziren: %2,5 GU, %14,4 GI, %3,9 azalerako eta %4,2 genitaleentzat, egokiak direnak ikerlarien esanetan²⁵.

Bestalde, jarraipenaren batez-bestekoa 32,6 hilabetekoa izan zen. 4 urteko biziraupen totala %77,7 (%95 CI: 60,7-88,1), gaixotasunik gabeko biziraupena %65,5 (%95 CI: 47,7-78,5) eta kolostomiarik gabeko biziraupena %68,9 (%95 CI: 71,6-92). Parametro hauek epe luzeko RTOG 98-11 saio klinikoaren (mitomizinan oinarritutako taldea) emaitzekin konparatuta (3D-CRT), oso antzekoak dira, biziraupen totala %78,3, gaixotasunik gabeko biziraupena %67,8 eta kolostomiarik gabeko biziraupena %68,9-koa izanik. Tratamenduaren etenaldiak pazienten %17-an eman zen, batez-beste 3.9 egunetakoak izanda (RTOG 0529 %49, baina 0 egunetako etenaldiarekin batez-beste)²⁵. Tratamenduaren iraupenaren batez-bestekoa 44 egunetakoak izan zen (43 egun RTOG 0529)²⁵. Saio kliniko honek, berriz ere, IMRT-a toxizitate gutxiagoko eta biziraupen antzeko teknika dela konfirmatzen du.

1.9.3.3 3D-CRT vs IMRT uzki minbizian

Orain 3D-CRT eta IMRT-aren eraginkortasuna eta toxizitatea minbizi honetan konparatzen dituzten 3 ikerketa erretrospektibo desberdinak aztertuko ditugu.

2011. urtean publikatutako ikerketa batean (Bazan JG, *et al*²⁶) 3D-CRT vs IMRT konparatu ziren, bi taldeei kimioterapia estandarra emanaz²⁶. Toxizitatearen aldetik >2. Graduko toxizitate ez hematologiko gutxiago eman ziren IMRT taldean 3D-CRT taldean baino (%65 vs %21; p=0,003)²⁶. 3D-CRT taldean %29-ak 3.-4. Graduko toxizitate gastrointestinala jasan zuten²⁶. IMRT taldean, aldiz, %7-ak bakarrik hori izatera ailegatu ziren²⁶. 3D-CRT jaso zutenen %41-ak 3. Graduko azal toxizitatea jaso zuten, IMRT-an aldiz %21-a bakarrik²⁶. >2. Graduko toxizitate hematologikoaren proportzioak antzekoak izan ziren bi taldeetan²⁶. Tratamenduaren iraupenari begira, IMRT taldean esanguratsuki txikiagoa zen (57 egun vs 40 egun; p<0,0001)²⁶. Pazienteen %88-a 3D-CRT tratamenduaren etenaldia behar izan zuten, %34,5-a bakarrik IMRT tratamenduan izan zelarik (p=0,001)²⁶. Etenaldiaren batezbestekoa 3D-CRT-ren baitan 12 egunetakoak zen, eta 1,5 egunetakoak IMRT taldean (p=0,0001)²⁶. Biziraupen totala (%88 vs %52; p<0,01), kontrol lokoerregionala (%92 vs %57; p<0,01) eta gaixotasunik gabeko biziraupena (%84 vs %57; p<0,01) IMRT taldean esanguratsuki hobeagoak ziren²⁶. Gainera, tratamenduaren baitan atsedetik jaso ez zituzten pertsonen 3 urteetako biziraupen totala (%90 vs %45; p=0,03), kontrol lokoerregionala (%95 vs %67; p=0,02) eta gaixotasunik gabeko biziraupen (%89 vs

%63; $p=0,04$) hobegoa izan zuten, erabilitako erradioterapia teknika kontutan hartu gabe²⁶. Ikerketa honetan beraz, aurretik aipatutako IMRT-ak dituen abantail guztiak berriz ere argi geratu ziren.

2013. urtean publikaturiko ikerketa erretrospektibo batean (Chuong MD, *et al*²⁷) IMRT VS 3D-CRT konparatu zen 89 pertsonetan²⁷. IMRT-a jaso zuten pazienteek tratamendua hobeto jasan zuten, hau azkarrago bukatu baitzuten (38,5 egun vs 49 egun; $p<0,0001$)²⁷. IMRT-arekin egindako atsedanak motzagoak izan ziren (8 egun vs 12.2 egun), hala ere diferentzia ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0,583$)²⁷. 3 urteetako biziraupena, gaixotasunik gabeko biziraupena, kontrol lokoerregionala eta kolostomiarik gabeko biziraupena %91.1, %82.3, %90,8 eta %91.3-koa izan ziren 3D-CRT jaso zutenengan eta %86.1, %72.5, %91.9 eta %93.7 IMRT jaso zuten pertsonengan (guztien p balioa $>0,10$ izanda)²⁷. ≥ 3 . Graduko toxizitate ez-hematologiko akutuaren presentzia esanguratsuki altuagoa zen 3D-CRT taldean (%59.5 vs %21.1; $p<0,0001$), batez ere azal toxizitatearen murrizpenean oso diferentzia handia egon zelako IMRT taldean (%64.9 vs %11.5; $p<0,0001$)²⁷. ≥ 3 . Graduko toxizitate genitourinarioan eta gastrointestinalean (akutueta) bi taldeetan diferentzia nabariak ikusi ziren (IMRT-aren aldekoak), nahiz eta estatistikoki esanguratsuak ez izan ($p=0,09$ eta $p=0,06$, hurrenez urren)²⁷. ≥ 3 . Graduko toxizitate genitourinario kronikoaren inguruan diferentzia nabaria ikusi zen, IMRT-aren alde ($p=0,01$)²⁷. Ikerketa honek IMRT-an oinarritutako erradioterapiak gaixotasunaren kontrol onak lortzea baimentzen duela adierazten du (nahiz eta parametro batzuk 3D-CRT erradioterapian hobegoak izan, diferentzia ez da estatistikoki esanguratsua izan) toxizitatearen murrizketa nabari batekin batera²⁷.

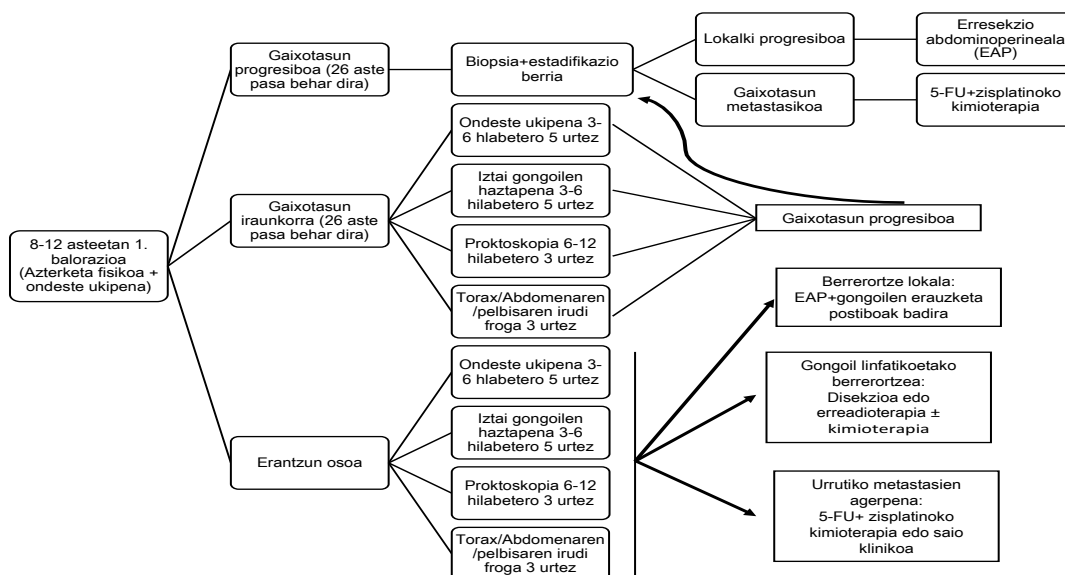
2016. urtean plazaratutako ikerketa prospektibo batean (De Francesco I, *et al*²⁸) toxizitate kronikoa tratamendua amaitu eta 3 urtez aztertu da IMRT-a jaso zuten pazienteen baitan, toxizitate genitourinarioa eta gastrointestinala aztergai izanda, horretarako galdetegi ezberdinak erabili zirelarik²⁸. Ikerketa honek, lehen aipaturiko 2 saio klinikoak bezala (Joseph K, *et al*²⁴ eta Franco P. *et al*²⁵) toxizitate kroniko jasagarriak eragiten dituela adierazi du, pazienteen gehiengoak bizi kalitate egokia aitortuz²⁸. Gainera, urteak pasata, teknika honek eragindako sintomak arinagoak

bilakatzen ziren²⁸. Funtzio sexuala eta kontinentzia errespetatzen dituen erradioterapia dela esan dezakegu²⁸.

1.10 TRATAMENDUAREN JARRAIPENA

Behin tratamendu kimioerradioterapikoa bukatuta minbiziaren berrerortzeak motelak izaten dira, hau da, epe luzera gertatzen dira¹⁴. Ondeste ukipena frogarik hobereena izango da tratamenduarekiko erantzuna baloratzeko, hau eginda tumorarik edo ultzeraziorik ez badugu nabaritzen erantzun lokal osoa egon dela esan ahal dugulako¹⁴. Bestalde, iztai gunearen ukipena eta pelbisaren balorazio erradiografikoa egitea ere beharrezkoa da, OTA, EM edo PET/OTA (azken honen erabilpena ez dago estandarizatuta) erabilia¹⁴. Batzuetan, tumorea egon den lekuan edema, fibrosia edo orbainen bat egon daiteke, zeintzuek minbiziaren berrerortze batekin nahasi ahal gaituzten⁵. Kasu horietan biopsia bat egitea ezinbestekoa izango da, hala ere, ez da biopsiarik gomendatzen tratamendua amaitu eta 8-12 aste pasa bitartean¹⁴. Hori dela eta, lehenengo balorazioa aste horien artean egitea gomendagarria da.

Gida klinikoek 26 aste pasa behar direla gaixotasun progresiboa edo iraunkorra dela ondorioztatzeko adierazten dute, lehenengo 26 aste horietan ez delako inoiz erregistratu gaixotasun honen progresio bat, kasu batzuetan hasiera batean progresio bat zirudiena desagertu ahal delako^{6,14}. Jarraipena **6. Irudiko** eskemarekin burutuko dugu.



6. Irudia. NCCN-k planteatutako uzki minbiziaren jarraipena¹⁴.

2. HIPOTESIAK ETA HELBURUAK

Sarrera atalean aztertutako saio klinikoetan ikusi bezala, IMRT-ak toxizitate onkologikoa esanguratsuki murrizten du 3D-tako erradioterapia konformazionalarekin konparatuta, tratamenduaren etenaldiak murriztuz eta honekin batera honen eraginkortasuna areagotuz. Gainera, toxizitatearen murrizketa hau ez da biziraupenaren murrizketa batekin erlazionatzen, gaixotasunaren kontrola 3D-CRT eta IMRT taldean antzekoak edo hobetoak (ikerketaren arabera) izanda IMRT taldean.

Hau jakinda, Basurtoko Unibertsitate Ospitalean 2016. urtean zehar IMRT teknikarekin trataturiko uzki minbizi kasu guztiak (6 paziente) aztertu ditugu, azterketa honen helburuak hurrengoak izanda:

1. Basurtoko Unibertsitate Ospitalean IMRT bidez trataturiko uzki minbizietako toxizitate profilak aztertzea. Gure helburua, IMRT edo 3D-CRT teknikarekin oinarritutako saio klinikoen toxizitate datuekin konparatzea izango da. Printzipioz, IMRT-arekin egindako saio klinikoen antzeko toxizitate profila aurkitzea espero dugu. Baita 3D-CRT teknikan lorturiko toxizitate tasak hobetuko direla ere aurreikusten dugu.
2. Pazienteen jarraipen denbora eskasa izango denez (<24 hilabetekoa), ezin izango dugu aurretik aipatutako saio kliniko zein ikerketa analitikoekin konparatu, haien jarraipen denbora minimoa 2 urteetako baita. Beraz, GRAL honetan zehar pazienteen jarraipen bat egingo dugu, porrot (errejidiba) lokoerregional edo sistemikoak detektatzeko nahiarekin. Honekin, IMRT-aren eraginkortasuna gaixotasunaren maneian aztertu nahi dugu.

3. MATERIALAK ETA METODOAK

2016. urtean zehar Basurtoko ospitalean uzki minbizitaz IMRT-arekin trataturiko paziente guztien kasuak aztertuko ditugu behaketa ikerketa baten bidez (kasuen seriea). Paziente hauen datuak Osabide global, Clinic programatik, paperezko historia klinikotik zein Oncentra programatik lortu ditugu. Datu base horietatik pazienteen adina, sexua, errektorragiaren presentzia diagnostiko unean (sintomarik ohikonea),

TNM eta estadiajea, PET-aren erabilera estadifikazio unean, histologia, tumorearen kokalekua (kanala edo marjina), GIB birusaren presentzia, erretzailea izatea eta kimioterapiaren erabilera aztertu ditugu (10. Taula). Horretaz aparte, tratamenduaren iraupena, honen etenaldiak (eta hauen iraupena egunetan), jarraipenaren denbora, porrot lokoerregional eta sistemikoak, erradioterapiaren planifikazioa eta toxizitate akutuaren parametrorik esanguratsuenak (erradiodermatitis, mukositis, proktalgia eta morfinaren erabilera) erregistratu ditugu.

Estadifikazioa burutzeko, AJCC-k 2010. urtean publikaturiko gida erabili dugu³.

Hain paziente eskas izanda, ikerketa honetan sartzeko inklusio kriteriorik ez ditugu jarri, pazienteen n kopurua oso eskasa izango baitzen.

Toxizitate akutua aztertzeko “National cancer institute’s common toxicity criteria version 3.0” (CTCAE v3.0)²⁹ erabili dugu, saio kliniko gehienetan hau erabiltzen baita²⁹. Basurtoko ospitalean RTOG-aren toxizitate akutuaren eskala erabiltzen dute, hori dela eta, historia klinikoak erabilia CTCAE-ren baliokidea lortu behar izan dugu. Toxizitate gastrointestinala uzkiaren mukositis graduan oinarrituta neurtu dugu, hau baita historia klinikoetan agertzen den toxizitate parametro bakarra. Bestalde, toxizitate dermatologikoa (erradiodermatitis) eta toxizitate genitourinarioa (zistitis ez infekziosoa) aztertu ditugu (9. Taula).

9. Taula. Erabilitako CTCAE eskalak²⁹.

	1. gradua	2. gradua	3. gradua	4. gradua
Gastrointestinala (mukositis)	Deserosotasun minimoa. Tratamenduaren beharrik ez	Sintomatikoa. Tratamendu medikoaren beharra. Bizitzarako aktibitate basikoak ez ditu mugatzen.	Inkontinentzia fekala edo bizitzarako aktibitate basikoak mugatzen dituzten beste sintomen presentzia.	Bizitzarako ondorio arriskutsuak.
Dermatologikoa	Eritema arina edo deskamazioa lehorra.	Eritema moderatu-larria. Deskamazio heze irregularra, honen gehiena azal tolesturei eraginez. Edema moderatua.	Azal tolesturetatik kanpoko deskamazio hezea. Kolpe txiki edo urraduren osteko odoljarioak.	Azal nekrosi eta ultzerazioak. Kalteturiko gunearen odoljario espontaneoak
Genitourinarioa (zistitis ez infekziosoa)	Asintomatikoa	Gernu egitearen areagotzea disuriarekin batera. Hematuria makroskopikoa.	Odol transfusio edo analgesiko parenteralen beharra. Zundaketaren beharra.	Odoljario katastrofikoak. Kirurgia urgentearen beharra.

Hurrengo ikerketak erabiliko ditugu toxizitate parametroak konparatzeko helburuarekin:

- 3D-CRT teknikaren erreferente gisa: RTOG 98-11 saio klinikoa¹⁷.
- IMRT teknikaren erreferente gisa: RTOG 0529 saio klinikoa^{22,23}.
- Beste IMRT teknikekin buruturiko saio kliniko 2: Joseph K. *et al*²⁴ tomoterapian oinarritutako teknikarekin konparatzeko (Grafikoetan “tomoterapia”) eta Franco P. *et al*²⁵ tomoterapia, *step and shoot* IMRT eta VMAT (Grafikoetan “IMRT+SIB teknika desberdinak”) teknikekin alderatzeko.

Bestalde, martxoaren 16-an paziente guztien azkenengo kontrol onkologikoa aztertu zen, porrot lokoerregional edo sistemikoen presentzia zein izan zen jakiteko helburuarekin.

4. EMAITZAK ETA AZTERKETA

2016. urtean zehar uzki minbizitaz jota zeuden 6 paziente tratatuak izan dira, 3 gizon eta 3 emakume izanda, adinaren batez-bestekoa 57 urte zelarik. Lan honen 1.7 puntuan ikusi dugun bezala, errektorragia neoplasia honen sintomarik ohikoena da, gidek kasu guztien %45-ean ematen dela esaten dutelarik. Gure seriean, pazienteen %66,6-ak errektorragia zuten diagnostiko unean. Paziente guztien minbiziaren kokalekua eta honen histologia, uzki kanala eta kartzinoma epidermoidea izan ziren, hurrenez hurren.

Arrisku faktoreen aldetik, Basurtoko ospitalean ez da giza papilomavirusaren detekzio frogarik eskatzen mota honetako neoplasietan, hori dela eta parametro hau ezin izan dugu aztertu. Paziente bakarra GIB+ zen diagnostiko unean (%16,6-a), gainontzekoetan GIB birusaren presentziaren ebidentziarik ez dagoela. Pazienteen %33,3-a erretzailea zen diagnostikorako unean. Aktibitate sexualarekin erlazonaturiko beste arrisku faktoreak ez zeuden historia klinikoetan dokumentatuta.

Estadiajeari dagokionez, paziente 1 T1N0M0 (I. estadioa), 3 paziente T2N0M0 (II. Estadioa), paziente 1 T2N2M0 (IIIb. estadioa) eta beste paziente bat T3N2M0 (IIIb. estadioa) zuten. Hau da, pazienteen %66,6-ak diagnostikorako unean gaixotasun

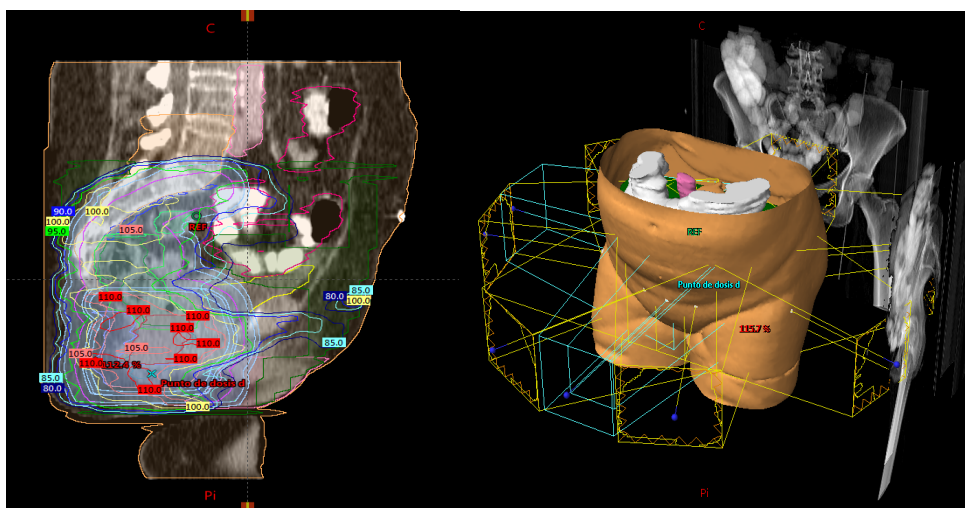
lokala eta %33,3-ak gaixotasun lokalki aurreratua zeukaten, beraz, guztien helburu terapeutikoa neoplasiaren sendaketa lortzea izango da. Datu guztien laburpena **10. Taulan** aurki dezakegu.

10.Taula. Ikerketaren barneko pazienteen ezaugarri orokorrak

Ezaugarria	IMRT-arekin tratatutako pazienteak
Pazientea kopurua, <i>n</i>	6
Adinaren batezbestekoa urteetan, (tartea)	57 (52-68)
<u>Sexua</u>	
Gizonak	3 (%50)
Emakumeak	3 (%50)
<u>Errektorragiaren presentzia diagnostikoan</u>	
Bai	4 (%66,6)
Ez	2 (%33,3)
<u>Tumorearen kokalekua</u>	
Uzki-kanala	6 (%100)
Uzki-marjina	0
<u>Histologia</u>	
Kartzinoma epidermoidea	6 (%100)
<u>GIB birusaren presentzia</u>	
Bai	1 (%16,6)
Ez	5 (%83,3)
<u>Erretzailea diagnostikoaren uean</u>	
Bai	2 (%33,3)
Ez	4 (%66,6)
<u>Organo transplanteren aurrekariak</u>	
Bai	0
Ez	6 (%100)
<u>PET-aren erabilera estadifikazio uean</u>	
Bai	5 (%100)
Ez	1 (%83,3)
<u>T parametroa</u>	
T1	1 (%16,6)
T2	4 (%66,6)
T3	1 (%16,6)
T4	0
<u>N parametroa</u>	
N0	4 (%66,6)
N1	0
N2	2 (%33,3)
N3	0
<u>M parametroa</u>	
M0	6 (%100)
M1	0
<u>Estadioa</u>	
I	1 (%16,6)
II	3 (%50)
III	2 (%33,3)
IV	0

Tratamenduaren aldetik, guztiek kimioterapiaren tratamendu estandarra (1.9.2 puntuan azaldutakoa) jaso zuten. Guztiek IMRT-an oinarritutako tratamendu erradioterapikoa jaso zuten, planifikaziorako pazienteen %83,3-an PET erabiliz. *Simultaneous integrated boost* eta *Step and shoot* teknikak erabili ziren irradiazio teknika bezala.

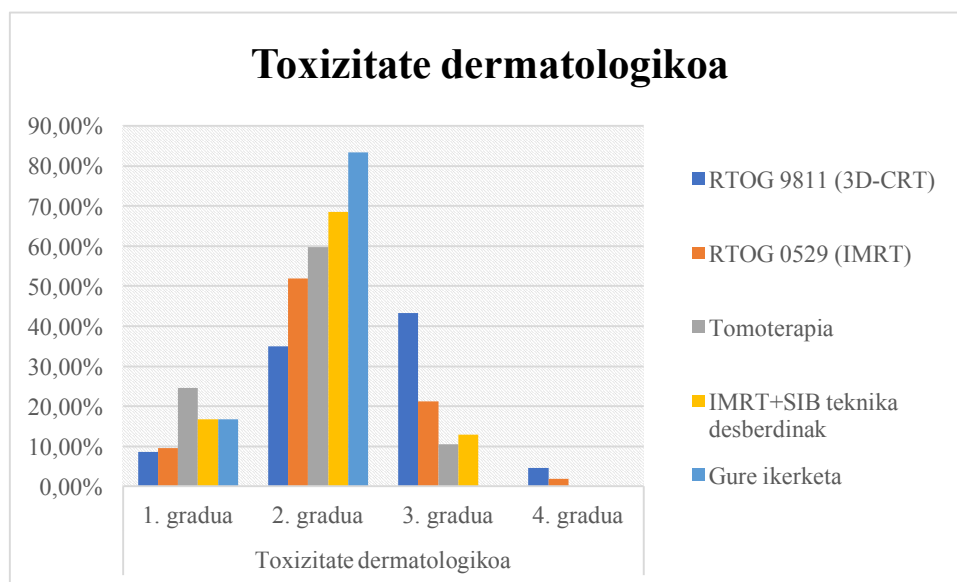
Irradiazio bolumenak RTOG 0529 saio klinikoak proposatutakoak ziren, hautazko gongoilak gune mesorektala (gongoil perirektalak eta presakroak biltzen dituen), barne+kanpoko gongoil iliako bilateralak eta iztai gongoil bilateralak izanda. T1N0M0 kasuan, tumorearen PTV-ak 50,4Gy (1,8Gy/egun) eta hautazko gongoilen PTV-ak 42Gy (1,5Gy/egun) jaso zuten 28 sesioetan. T2N0M0 pazienteetatik, bik 54Gy jaso zuten tumorearen PTV-an (1,8Gy/egun)+45Gy (1,5Gy/egun) hautazko gongoilen PTV-an 30 sesioetan, eta paziente bakarra (GIB positiboduna) 50,4Gy (1,8Gy/egun) tumorearen PTV-an+42Gy (1,5Gy/egun) hautazko gongoileen PTV-an jaso zuen 28 sesioetan, toxizitate gutxiago eragiteko asmoarekin. T3N2M0 kasuetako batean, 54Gy (1,8Gy/egun) jaso zuen gaixotasun makroskopikoaren PTV-an eta 50,4Gy hautazko gongoiletan (1,68Gy/egun) 30 sesioetan. Beste pazienteak 54Gy (1,8Gy/egun) tumorearen PTV-an, beste 54Gy (1,8Gy/egun) iztai adenopatia batean (tamaina aldetik handiegia zelako 50,4Gy-rekin bakarrik tratatzeko), eta 50,4Gy (1,68Gy/egun) hautazko gongoileetan jaso zuen, 30 sesioetan zehar. **7. Irudian** RT-ko tratamenduaren planifikazioari buruzko adibide bat daukagu.



7. Irudia. Erradioterapiatzko tratamenduaren inguruko plangintza irudiak

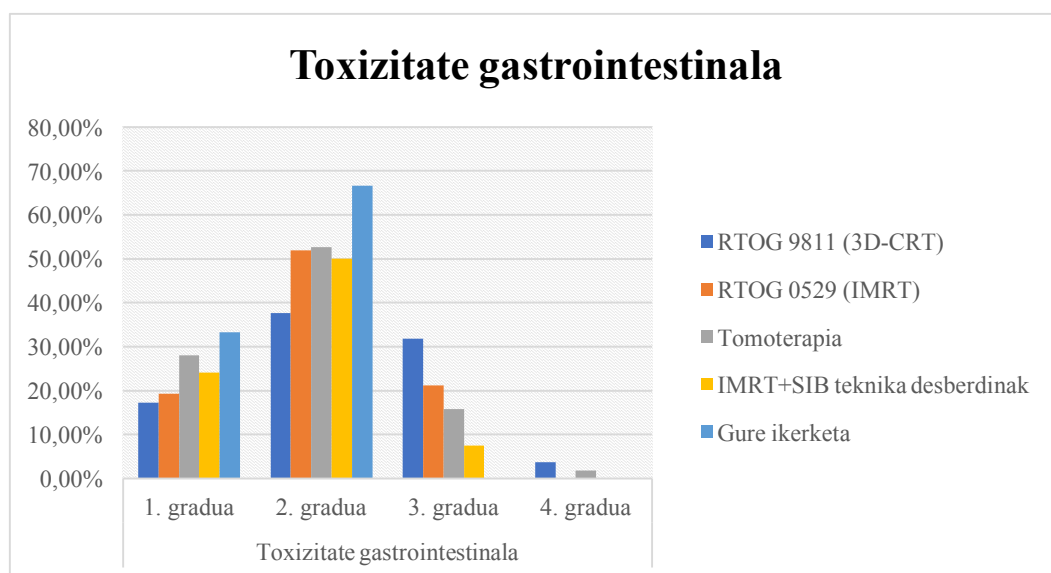
Toxizitateak aztertzen hasiko gara oraingoan: Toxizitate dermatologikoaren aldetik (**8. Irudia**), paziente guztiek toxizitate graduren bat jasan zuten, %16,67-ak 1. graduko toxizitate dermatologikoa eta %83,33-ak 2. graduko toxizitatea pairatuz. Hau da, nahiz eta paziente guztiek toxizitate hau pairatu, ≥ 3 . graduko toxizitaterik ez dira detektatu. Azkenengo hori oso garrantzitsua da, gradu horretatik aurrera gerta daitezkeen ondorioak oso esanguratsuak baitira; adibidez, RTOG 0529 saio klinikoan, 3. gradutik aurrera tratamenduaren etenaldia derrigorrezkoa zen. Beraz, nahiz eta paziente guztiek toxizitate graduren bat jasan izan, ≤ 2 . graduko toxizitateak izan ziren. Toxizitate gradu hauek eragindako sintomak, nahiz eta deserosoak izan, ez dute gehienetan tratamenduaren etenaldirik mugatzen, ondo jasandako toxizitateak izanda.

Beste saio klinikoetan aldiz, batez ere 3D-CRT-an oinarritutako saioan zeinetan ≥ 3 . graduko toxizitate dermatologikoaren taldeek %47,84 suposatu zuen, baina baita IMRT-an oinarritutako tratamendua jasan zutenen artean (nahiz eta portzentaje txikiago batean izan) tratamenduaren etenaldiak askoz maizagoak izanda, pazienteen pronostikoa murrizten delarik (**11. Taula**). Beraz, gure pazienteen artean toxizitate dermatologiko egokiko tratamendua dela esan dezakegu.



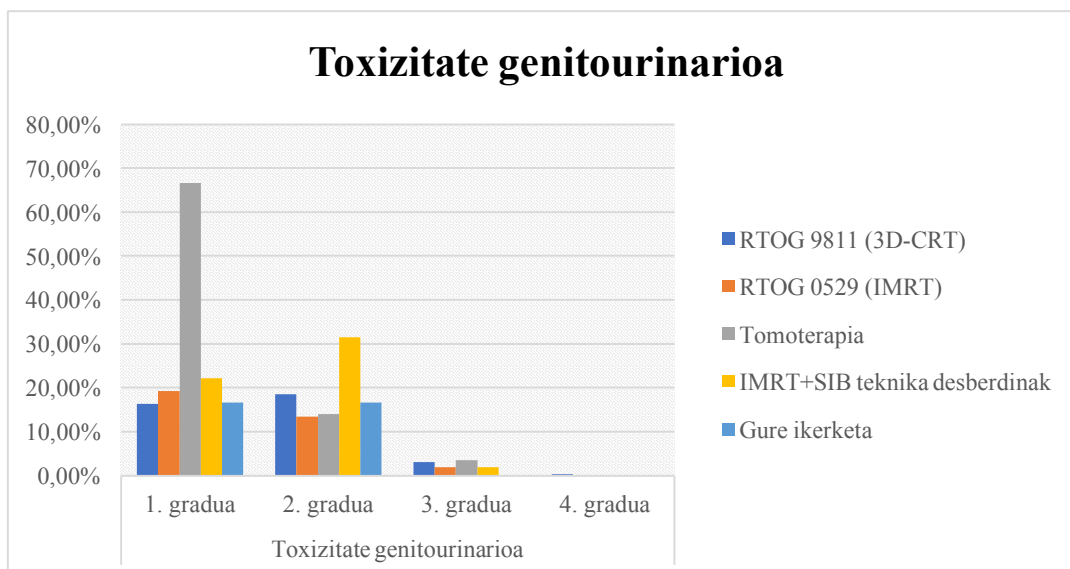
8. Irudia. Toxizitate dermatologikoari buruzko grafikoa. ≥ 3 . graduko toxizitate dermatologiko akutuak ez dira detektatu gure seriean, toxizitate profil egokiko teknika dela baieztatuz.

Toxizitate gastrointestinalari dagokionez (**9. Irudia**), toxizitate dermatologikoarekin gertatzen zen bezala, paziente guztiek toxizitate graduren bat izan dute: pazienteen %33,33-ak 1. Graduko toxizitatea eta %66,67-ak 2. Graduko toxizitatea pairatuz. Toxizitate dermatologikoarekin gertatu zen bezala, paziente guztiek toxizitate graduren bat jasan dute, hala ere ≥ 3 . graduko toxizitaterik ez dute jasan. Gainontzeko saio klinikoetan ≥ 3 . graduko toxizitateak detektatu ziren, batez ere 3D-CRT-an oinarritutako taldearen barnean (%35,49) (**11. Taula**).



9. Irudia. Toxizitate gastrointestinalari buruzko grafikoa. Toxizitate dermatologikoarekin gertatu den bezala, ≥ 3 . graduko toxizitate gastrointestinal akutua ez dira detektatu gure seriean.

Toxizitate genitourinarioan aldetik (**10. Irudia**), pazienteen %33,33-ak toxizitate genitourinario graduren bat jasan zuten, erdiak 1. graduko toxizitatea eta beste erdiak 2. graduko toxizitatea jasan zutelarik. Gainontzeko saio klinikoetan toxizitate honen proportzioak altuagoak izan ziren, gainera ≥ 3 . graduko toxizitateak detektatu ziren hauengan, batez ere 3D-CRT taldean eta nahiz eta espero ez izan, tomoterapian oinarritutako saio klinikoan ere (**11. Taula**).



10. Irdia. Toxizitate genitourinarioari buruzko irudia. Aurreko bi toxizitateekin gertatu den bezala, ≥ 3 . graduko toxizitate genitourinario akutuak ez dira detektatu gure seriean.

11. Taula. Toxizitateen konparaketa

		RTOG 9811 (3D-CRT) ¹⁷	RTOG 0529 (IMRT) ²²	Tomoterapia ²⁴	IMRT+SIB teknika desberdinak ²⁵	Gure ikerketa
Toxizitate dermatologikoa	1. gradua	%8,64	%9,62	%24,56	%16,67	%16,67
	2. gradua	%34,88	%51,92	%59,65	%68,52	%83,33
	3. gradua	%43,21	%21,15	%10,53	%12,96	%0
	4. gradua	%4,63	%1,92	%0	%0	%0
	<i>Totala</i>	<i>%91,36</i>	<i>%84,61</i>	<i>%94,74</i>	<i>%98,15</i>	<i>%100</i>
Toxizitate gastrointestinala	1. gradua	%17,28	%19,23	%28,07	%24,07	%33,33
	2. gradua	%37,65	%51,92	%52,63	%50	%66,67
	3. gradua	%31,79	%21,15	%15,79	%7,41	%0
	4. gradua	%3,70	%0	%1,75	%0	%0
	<i>Totala</i>	<i>%90,42</i>	<i>%92,3</i>	<i>%98,24</i>	<i>%81,48</i>	<i>%100</i>
Toxizitate genitourinarioa	1. gradua	%16,36	%19,23	%66,67	%22,22	%16,67
	2. gradua	%18,52	%13,46	%14,03	%31,48	%16,66
	3. gradua	%3,09	%1,92	%3,51	%1,85	%0
	4. gradua	%0,31	%0	%0	%0	%0
	<i>Totala</i>	<i>%38,28</i>	<i>%34,61</i>	<i>%84,21</i>	<i>%55,55</i>	<i>%33,33</i>

Beraz, 2016. urtean zehar Basurtoko ospitalean IMRT-arekin baliatuta toxizitate egokiko profila lortu dela esan dezakegu, ≥ 3 . graduko toxizitaterik ez direlarik detektatu, nahiz eta paziente guztiek toxizitate dermatologikoren eta gastrointestinalen graduren bat jasan eta hauen herena toxizitate genitourinarioren graduren bat. Datu

hauek 3D-CRT eta IMRT-an oinarritutako saio klinikoen datuak baino hobetoagoak dira, gure ospitalean gauzak ondo egiten ari diren seinalea izanda.

Tratamenduaren iraupenaren aldetik, batezbestekoa 43,67 egunetakoa izan zen (tartea=41-45 egun), IMRT-arekin egindako beste saioen antzera. 3D-CRT-an oinarritutako tratamenduetan 49 egunetako iraupena izan zuten (etenaldien tasa dela eta) (**12.Taula**).

Tratamenduaren etenaldien aldetik, gure ikerketan paziente bakarra (%16,67-a) etenaldiren bat jasan zuen toxizitate erradioterapikoa dela eta. Gainontzeko saio klinikoetan, aldiz, etenaldiak maizagoak izan ziren, hauetako gehienetan pazienteen erdiak behintzat etenaldiren bat pairatuz. 3D-CRT-a etenaldi gehien eragin zituen teknika izan zen (%62-a). IMRT-arekin trataturiko pazienteek etenaldi gutxiago izan zuten; azkenengo hau oso garrantzitsua da, etenaldi hauek jasan izana pronostiko txarreko faktorea baita, lehen aipatu bezala (**12. Taula**).

12. Taula. Etenaldien eta tratamenduaren iraupenaren batezbestekoa. Paziente bakar batek (%16,67) tratamenduaren etenaldia jasan du. 3D-CRT-an oinarritutako saio klinikoan (RTOG 98-11) pazienteen %62-a etenaldiren bat jasan zuten. Tratamenduaren iraupenaren aldetik, IMRT-arekin eginiko beste saio klinikoen antzeko emaitzak lortu dira.

	RTOG 9811 (3D-CRT) ¹⁷	RTOG 0529 (IMRT) ²²	Tomoterapia ²⁴	IMRT+SIB teknika desberdinak ²⁵	Gure ikerketa
Etenaldien %	%62	%49	%8,77	%49	%16,67
Etenaldien iraupena (x)	3 egun	0 egun		3,9 egun	Egun 1
Tratamenduaren iraupena (x)	49 egun [4-11 egun]	43 egun [32-59 egun]		44 egun [37-55 egun]	43 egun [41-45 egun]

Amaitzeko, jarraipen denboraren batez-bestekoa 11,55 hilabetekoa izan zela (tartea 3,81-16,89 hilabete) esan beharra dago. Jarraipen denbora honetan zehar porrot lokoerregional edo sistemikoak ez ziren nabarmendu. Beraz, Basurtoko ospitaleko IMRT-an oinarritutako tratamendua toxizitate eta eraginkortasun terapeutiko egokiko tratamendua dela esan dezakegu.

5. ONDORIOAK

IMRT-an oinarritutako saio kliniko, ikerketa erretrospektibo eta Basurton egindako ikerketa txiki honi esker IMRT-a uzki minbizia tratatzeko hautazko teknika erradioterapikoa izan behar dela ondorioztatu dugu, 3D-CRT-a baino toxizitate tasa txikiagoak eta biziraupen parametro antzeko edo eraginkorragoak baititu.

Basurto ospitaleko pazienteetan toxizitate egokiko teknika dela berretsi dugu. Hau da, nahiz eta paziente gehienek erradioterapia dela eta toxizitate graduren bat jasan duten, ≥ 3 . graduko toxizitaterik esanguratsurik ez dira detektatu. Teknika honi esker, beraz, tratamenduen etenaldiak minimoak izatea lor dezakegu eta honekin batera, tratamenduaren eraginkortasuna areagotzea eta honen hutsegiteak murriztea, sarrera atalean azaldu dugun bezala.

Basurton egindako ikerketa nahiko mugatua da, onkologia erradioterapiko zerbitzuan uzki minbiziarekin urteko dauden paziente kopurua nahiko txikia baita. Saio kliniko gehienak ospitale desberdin askotan egindako kasuekin burutu dira, paziente bolumen gehiago izateko. Hala ere, nahiz eta paziente gutxirekin egindako ikerketa bat izan, IMRT-arekin egindako saio klinikoen antzeko emaitzak lortu dira, teknika honen aplikazioa gure inguruan egokia dela baieztatuz.

Zorionez gure inguruneko ospitaleen gehiengoan, IMRT-an oinarritutako tratamendua jaso dezakegu honako hau beharrezkoa izatekotan. Hala ere, oraindik ere Osakidetzako sarean IMRT-aren presentzia ez duten ospitaleak badaude. Aspektu honek bioetikako justiziako balioarekin batera ez dator, zure erreferentziako ospitalea zein den kontutan hartuta teknika honekin tratatuta egotea edo ez mugatzen duelako, sendatzeko probabilitateak desberdinak izanda.

Uzki minbizien zein beste neoplasia arraroen maneia erreferentzia ospitale batean zentralizatzea interesgarria izan daiteke, gure autonomi erkidegoan urtero emandako kasuak ospitale horretan tratatuak izateko helburuarekin. Era honetan, minbizi honen maneian onkologiako zerbitzu batek lortuko duen esperientzia oso handia izango da, tratamenduaren eraginkortasuna handituko delarik.

BIBLIOGRAFIA

1. Sadlew TW. Langman embriología médica. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, and Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Schäfer AO. Anorectal anatomy, clinical implications for the MR radiologist. In: Schäfer AO, Langer M, editors. MRI of rectal cancer. Germany: Springer; 2009. p. 5-13.
3. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, editors. AJCC cancer staging atlas. 2nd ed. New York: Springer; 2012.
4. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. Sex Health. 2012 Dec;9(6):513-516.
5. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston tratado de cirugía. 19th ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
6. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, *et al.* Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25(3):iii10-iii20.
7. Goldberg RM, editor. Classification and epidemiology of anal cancer [Internet]. Waltham: UpToDate; 2016 [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-epidemiology-of-anal-cancer>.
8. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc C. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000. p145-155.
9. Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE, Darragh TM, Devesa SS. Anal cancer incidence in the united states 1977-2011: Distinct Patterns by Histology and Behavior. Cancer epidemiol biomarkers prev. 2015 Oct;24(10):1548-1556.
10. Goldberg RM, editor. Clinical features, staging, and treatment of anal cancer [Internet]. Waltham: UpToDate; 2016 [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-staging-and-treatment-of-anal-cancer>.
11. Dezube Bj, editor. Anal squamous intraepithelial lesions: Diagnosis, screening, prevention and treatment [Internet]. Waltham: UpToDate; 2016 [cited 2016 Oct 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/anal-squamous-intraepithelial-lesions-diagnosis-screening-prevention-and-treatment>
12. Lopez de Munain A, Audicana C, Errezola M, Tobalina MC, De castro V, Bidaurrazaga J, *et al.* Minbiziaren intzidentzia euskal autonomia erkidegoan. Euskadi. 2013.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. Ca Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology Anal Carcinoma 2016 Version 2.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accesed on October 23, 2016).
15. Palefsky JM. Screening to prevent anal cancer: current thinking and future directions. Cancer cytopathol. 2015 Sep; 123(9):509-510.
16. Houlihan OA, O'Neill BDP. Chemoradiotherapy for anal squamous cell carcinoma. Surgeon. 2016 Aug;14(4):202-216.

17. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LI, Pedersen J, Benson Al B, Thomas Cr, *et al.* Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1914-1921.
18. Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez-Iglesias A, Galnares-Cordero L, Shenguelia, Shapiro L, Boveda Carro E, *et al.* Evaluación de radioterapia conformada con haces de intensidad modulada. IMRT. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
19. Manterola A, Romero P, Asin G, Rico M, Sola A, Vila MT. Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32 Suppl 2:21-31.
20. Vinayan A, Glynne-Jones. Anal cancer – What is the optimum chemoradiotherapy?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Aug;30(4):641-653.
21. Cantero D, Gutiérrez-Ibarluzea I, Arcelay A, Boveda E, Celeiro J, García MA, *et al.* Control de calidad en radioterapia de intensidad modulada. Proyecto FIS. VitoriaGasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2008. Informe nº Osteba D-08-04.
22. Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, *et al.* RTOG 0529: A phase II evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J radiat oncol biol phys*. 2013 May 1;86(1):27-33.
23. Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, *et al.* Early efficacy results of RTOG 0529: A phase II evaluation of Dose-painted IMRT in combination with 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. Proceedings of the 52nd Annual ASTRO Meeting; 2010 Oct 31-Nov 04; San Diego, California. pS55.
24. Joseph K, Nijjar Y, Warkentin H, Schiller D, Tankel K, Usmani N, *et al.* Prospective phase II study of tomotherapy based chemoradiation treatment for locally advanced anal cancer. *Radiother Oncol*. 2015 Nov;117(2):234-239.
25. Franco P, Mistrangelo M, Arcadipane F, Munoz F, Sciacero P, Spadi R. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous boost combined with concurrent chemotherapy for the treatment of anal cancer patients: 4-Year results of a consecutive case series. *Cancer Invest*. 2015 Jul;33(6):259-266.
26. Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3342-3351.
27. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, Fulp W, Weber JM, Almhanna K, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy vs 3D conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res*. 2013 Mar;6(2): 39-45.
28. De Francesco I, Thomas K, Wedlake L, Tait D. Intensitymodulated radiotherapy and anal cancer: Clinical outcome and late toxicity assessment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Sep;28(9):604-610.
29. U.S. Department of health and human services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 3.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (Accesed on February 2, 2017).