

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
Wydział Lekarski**

**ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH  
W ZAKRESIE MEDYCYNY**

**lek. Katarzyna Gabalewicz**

**„Czynniki wpływające na wyniki leczenia raka płaskonabłonkowego odbytu”**

**Promotor Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek**

**Wrocław, czerwiec 2021**

**Serdeczne podziękowania za wsparcie, cenne uwagi i pomocną dłoń składam mojemu Promotorowi, Kierownikowi oddziału i Kolegom z pracy, a także Recenzentom.**

**Pracę dedykuję mojej Rodzinie: Babci, Rodzicom, Mężowi i Synowi -  
bez Was by nie powstała.**

## WYKAZ UŻYTYCH SKRÓTÓW

**AIC** Akaike Information Criterion, kryterium dopasowania modelu

**AIDS** acquired immunodeficiency syndrome, zespół nabytego upośledzenia odporności

**AJCC** American Joint Committee on Cancer, Amerykański Połączony Komitet ds. Raka

**APR** abdominoperineal resection resekcji brzuszno- kroczonej

**ASCC** anal squamous cell carcinoma, rak płaskonabłonkowy odbytu

**AIN** anal intraepithelial neoplasia, śródnabłonkowa neoplazja

**AIN-II i AIN-III** high grade anal intraepithelial neoplazja, neoplazja śródnabłonkowa o wysokiej złośliwości

**BIC** Bayesian Information Criterion, kryterium wyboru modelu

**BMI** Body Mass Index, Wskaźnik masy ciała

**BRAF** type B rapid accelerated fibrosarcoma, kinaza protoonkogenna

**BCC** basal cell carcinoma, rak podstawnokomórkowy

**CEA** carcinoembryonic antygen, Antygen rakowo- płodowy

**CD** cluster of differentiation, antygen różnicowania komórkowego na limfocytach

**CDKN2A** cyclin-dependent kinase inhibitor 2, cyklinozależny inhibitor kinazy A2

**CFS** colostomy free survival, czas do konieczności wyłonienia stomii

**CIN** cervical intraepithelial neoplasia , śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy

**CK** cytokeratin, cytokeratyna

**CPS** Combined Positive Score, wskaźnik definiowany jako liczba komórek PDL-1 dodatnich (komórek guza, limfocytów, makrofagów) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych pomnożonych przez 100

**CR** complete tumour response, całkowita odpowiedź na leczenie

**CRT** concomitant chemoradiotherapy, chemioterapia skojarzona z radioterapią

**CRT1** schemat zawierający 2 podania 5Fu i 2 podania mitomycyny

**CRT2** schemat zawierający 2 podania 5Fu i 1 podanie mitomycyny

**CRT3** schemat zawierający 1 podanie 5Fu i 1 podanie mitomycyny

**CSS** cancer specific survival, przeżycie wolne od nowotworu

**CTCAE** Common Terminology Criteria for Adverse Events, skala oceny toksyczności leczenia

**CYFRA 21-1** rozpuszczalny fragment 21-1 cytokeratyny 19

**C21** rak odbytu i kanału odbytu

**DCO** Dolnośląskie Centrum Onkologii

**DDP** cisplatyna

**DFS** disease free survival, czas wolny od choroby  
**DILO** karta diagnostyki i leczenia onkologicznego

**DNA** deoxyribonucleic acid, kwas deoksyrybonukleinowy

**dNLR** derived neutrophil -lymphocyte ratio, pochodny wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy definiowany jako stosunek liczby neutrofilów do różnicy liczby leukocytów i neutrofilów

**DRE** digital rectal examination, badanie palcem przez odbytnicę

**EGFR** epithelial growth factor, naskórkowy czynnik wzrostu

**ECOG** Eastern Cooperative Oncology Group,

**EMA** European Medical Agency Europejska Agencja Leków

**ESMO** European Society for Medical Oncology

**FDA** Food And Drug Administration, Amerykańska Agencja Żywności i Leków

**FN** febrile neutropenia, gorączka neutropeniczna

**G** grade, stopień zróżnicowania nowotworu

**GACVS** Global Advisory Committee on Vaccine Safety Światowy Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień

**GCSF** granulocyte colony stimulating factors, czynnik wzrostu granulocytów

**GIST** gastrointestinal stromal tumor, nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego

**GRAN** granulocyte, granulocyty, neutrofile

**Gy** grey, jednostka dawki pochłoniętej energii promieniowania przez kilogram materii.

**HAART** highly active antiretroviral therapy wysokoaktywna terapia przeciwwirusowa

**HGB** hemoglobin, hemoglobina

**HIV** human immunodeficiency virus, ludzki wirus niedoboru odporności

**HNSCC** head and neck squamous cell carcinoma, nowotwór regionu głowy i szyi

**HSIL** high-grade squamous intraepithelial lesion, , śródnabłonkowa neoplazja wysokiego stopnia

**HPV** human papilloma virus, wirus brodawczaka ludzkiego

**HFS** hand-foot syndrome, zespół dłoniowo-podeszwowy (ręka- stopa),

**HSV** herpes simplex virus, wirus opryszczki

**ICD-10** international statistical classification of diseases and related health problems, dziesiąta rewizja międzynarodowej statystycznej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych

**IMDC** International Metastatic RCC Database Consortium, skala rokownicza w rozsiałym raku nerki

**IMRT** intensity-modulated radiation therapy, radioterapia techniką intensywnej modulacji dawki

**IL** interleukin, interleukina

**IHC** badanie immunohistochemiczne

**KKCZ** koncentrat krwinek czerwonych

**KKP** koncentrat płytek krwi

**KRAS** Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog, gen kinazy RAS

**KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów

**LIMF** limfocyty

**LSIL** low-grade squamous intraepithelial lesion, śródnabłonkowa neoplazja niskiego stopnia

**LMR** lymphocyte- monocyte ratio, wskaźnik limfocytowo- monocytowy

**L1** białko kapsydu wirusa brodawczaka

**Me** mediana

**Mit** mitomycyna

**MMR** mismatch repair mechanism, białka mechanizmu naprawy DNA

**MSI** microsatellite instability, niestabilność mikrosatelitarna

**MSI-H** high- microsatellite instability, wysoka niestabilność mikrosatelitarna

**MR** magnetyczny rezonans

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network

**NEC** neuroendocrine carcinoma, rak neuroendokryny

**NET** neuroendocrine tumor, guz neuroendokryny

**NEUTR** neutrophil, neutrofil, granulocyt

**NLR**, neutrofil/lymphocyte ratio, stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do bezwzględnej liczby limfocytów

**NK/NKT** (natural killer/natural killer T lymphocytes) komórki układu odpornościowego

**OS** overall survival, całkowity czas przeżycia

**PD-L1** Programmed Cell Death Protein 1 Ligand, ligand programowanej śmierci komórki

**PET** pozytonowa tomografia emisyjna

**PFS** progression free survival, czas wolny od progresji

**PIK3CA** Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, kinaza fosfatydyloinozytolowa podjednostki katalitycznej alfa

**PLR** platelet/lymphocyte ratio, stosunek liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów

**PLT** platelets, płytki krwi, trombocyty

**PR** partial remission, częściowa odpowiedź na leczenie

**pRB** phospho-retinoblastoma protein, białko fosforetinoblastomy

**PUO** Polska Unia Onkologii

**p16** protein 16, marker infekcji HPV

**p53** protein 53, czynnik transkrypcyjny o właściwościach supresyjnych

**QOL** quality of life, jakość życia

**RPO** rak płaskonabłonkowy odbytu

**RT** radiotherapy, radioterapia

**SCCA** squamous cell carcinoma antygen, antygen raka płaskonabłonkowego

**SEER** Surveillance, Epidemiology and End Results, bazy danych epidemiologicznych w USA

**SD** stable disease, choroba stabilna

**SD** standard deviation, odchylenie standardowe

**SISCCA** superficial invasive squamous cell carcinoma, powierzchowny inwazyjny rak płaskonabłonkowy

**TGF** tumor growth factor, czynnik wzrostu guza

**TILs** tumor-infiltrating lymphocyte score, współczynnik naciekania guza przez limfocyty,

**TNF** tumor necrosis factor, czynnik martwicy guza

**TK** tomografia komputerowa

**TNM** tumor- zasięg guza, nodes- zajęcie węzłów chłonnych, metastases- obecność przerzutów odległych, klasyfikacja nowotworów

**TML** tumor mutation load , Ładunek mutacji w guzie nowotworowym

**TP53** gen kodujący białko p53

**UICC** Union for International Cancer Control, Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem

**V-MAT** volumetric modulated arc therapy, wariant techniki radioterapii

**WBC** white blood cells , białe krwinki, leukocyty

**WHO** the World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

**3D-RT** napromienianie wielopolewą techniką planowaną w 3 wymiarach

**5-Fu** 5 fluorouracyl

## SPIS TREŚCI

<b>1.</b>	<b>WPROWADZENIE .....</b>	<b>10</b>
<b>2.</b>	<b>WSTĘP .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>ANATOMIA .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>PATOMORFOLOGIA I PROFIL MOLEKULARNY .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4</b>	<b>ETIOPATOGENEZA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5</b>	<b>PROFILAKTYKA .....</b>	<b>19</b>
<b>2.6</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE I KWALIFIKUJĄCE DO LECZENIA .....</b>	<b>20</b>
<b>2.6.1</b>	<b>Badanie podmiotowe .....</b>	<b>20</b>
<b>2.6.2</b>	<b>Badanie fizykalne .....</b>	<b>21</b>
<b>2.6.3</b>	<b>Ocena wydolności narządowej .....</b>	<b>22</b>
<b>2.6.4</b>	<b>Badania endoskopowe .....</b>	<b>23</b>
<b>2.6.5</b>	<b>Badania obrazowe .....</b>	<b>23</b>
<b>2.7</b>	<b>OKREŚLENIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA .....</b>	<b>24</b>
<b>2.8</b>	<b>CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I PREDYKCYJNE .....</b>	<b>27</b>
<b>2.8.1</b>	<b>Zaawansowanie .....</b>	<b>27</b>
<b>2.8.2</b>	<b>Lokalizacja .....</b>	<b>28</b>
<b>2.8.3</b>	<b>Typ histologiczny i zróżnicowanie .....</b>	<b>28</b>
<b>2.8.4</b>	<b>Czynniki demograficzne, stany współistniejące.....</b>	<b>28</b>
<b>2.8.5</b>	<b>Parametry laboratoryjne .....</b>	<b>30</b>
<b>2.8.6</b>	<b>Czynniki genetyczne, molekularne i związane ze środowiskiem guza .....</b>	<b>32</b>
<b>2.9</b>	<b>LECZENIE .....</b>	<b>33</b>
<b>2.9.1</b>	<b>Leczenie chirurgiczne .....</b>	<b>33</b>
<b>2.9.2</b>	<b>Podstawy leczenia skojarzonego .....</b>	<b>36</b>
<b>2.9.3</b>	<b>Radykalne leczenie systemowe .....</b>	<b>37</b>
<b>2.9.3.1</b>	<b>Leki .....</b>	<b>37</b>
<b>2.9.3.2</b>	<b>Schematy chemioterapii .....</b>	<b>39</b>
<b>2.9.4</b>	<b>Radioterapia .....</b>	<b>42</b>
<b>2.9.5</b>	<b>Leczenie pacjentów z infekcją HIV .....</b>	<b>43</b>
<b>2.9.6</b>	<b>Wczesne działania niepożądane .....</b>	<b>44</b>

2.9.7	Późne powikłania po leczeniu .....	44
2.10	ROKOWANIE, OBSERWACJA PO LECZENIU .....	45
3.	CELE PRACY .....	47
4.	MATERIAŁ I METODY .....	49
4.1	MATERIAŁ .....	49
4.2	METODY STATYSTYCZNE .....	52
5.	CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA PACJENTÓW .....	54
5.1	Charakterystyka grupy w zakresie parametrów socjodemograficznych i zależnych od pacjenta.....	54
5.2	Charakterystyka grupy w zakresie zmiany nowotworowej .....	56
5.3	Charakterystyka grupy w zakresie zastosowanego leczenia (CRT) .....	58
5.4	Charakterystyka kliniczna - porównanie międzygrupowe w zależności od okresu leczenia (bez DILO i z DILO) .....	58
5.5	Charakterystyka kliniczna - porównanie międzygrupowe w zależności od schematu leczenia CRT .....	62
6.	WYNIKI .....	64
6.1	CHARAKTERYSTYKA CZASOWA PROCESU DIAGNOSTYCZNO - DECYZYJNEGO.....	64
6.1.1	Charakterystyka czasowa etapu prowadzącego do rozpoznania histopatologicznego .....	64
6.1.2	Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno - decyzyjnego.....	65
6.2	ODPOWIEDŹ NA LECZENIE .....	67
6.2.1	Odpowiedź na leczenie w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy obserwacji .....	67
6.2.1.1	Odpowiedź na leczenie w całej grupie w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy .....	67
6.2.1.2	Odpowiedź na leczenie w zależności od DILO w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy .....	67
6.2.1.3	Odpowiedź na leczenie w zależności od schematu CRT z wyłączeniem CRT3 (CRT1 vs 2) w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy.....	68
6.2.2	Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji.....	69
6.2.2.1	Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji w całej grupie.....	69



6.2.2.2	Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji w zależności od DILO.....	69
6.2.2.3	Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji w zależności od schematu CRT z wyłączeniem CRT3 (CRT1 vs 2) .....	70
6.2.3	Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia .....	70
6.2.3.1	Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w całej grupie pacjentów .....	71
6.2.3.2	Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w zależności od DILO.....	76
6.2.3.3	Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w zależności od schematu CRT .....	81
6.2.3.4	Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w zależności od schematu CRT z wyłączeniem CRT3 (CRT1 vs 2) .....	83
6.2.4	Wpływ poszczególnych parametrów na wystąpienie zdarzenia (PFS) i przeżycie (OS) w grupie badanej - analiza Coxa jedno i wieloczynnikowa ...	88
6.2.4.1	Wpływ poszczególnych parametrów na wystąpienie zdarzenia (PFS) w grupie badanej .....	88
6.2.4.2	Wpływ poszczególnych parametrów na przeżycie (OS) w grupie badanej.....	91
6.3	TOKSYCZNOŚĆ LECZENIA .....	97
7.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA .....	100
8.	OGRANICZENIA ANALIZY .....	109
9.	WNIOSKI .....	111
10.	PIŚMIENNICTWO .....	113
11.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM .....	136
12.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....	138
13.	SPIS RYCIN .....	140
14.	SPIS TABEL .....	141
15.	ZAŁĄCZNIK (tabele 70-73)	

## 1. WPROWADZENIE

Rak odbytu występuje rzadko i stanowi około 2-2,5% nowotworów jelita grubego [183, 190].

W około 75% przypadków wykrywany jest rak płaskonabłonkowy (rak płaskonabłonkowy odbytu, RPO; anal squamous cell carcinoma, ASCC, carcinoma planoepitheliale) [38], w którego etiologii rolę odgrywa zakażenie onkogennymi podtypami wirusa brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus, HPV), a także immunosupresja, w tym spowodowana ludzkim wirusem niedoboru odporności (human immunodeficiency virus, HIV) [161, 230].

W związku ze zmieniającym się stylem życia i rosnącym narażeniem na czynniki ryzyka rośnie liczba zachorowań na ten nowotwór, co potwierdzają statystyki i dane epidemiologiczne.

RPO jest nowotworem chemo- i promienioczułym. Standardowym sposobem leczenia raka płaskonabłonkowego odbytu jest radioterapia w skojarzeniu z chemioterapią (CRT) opartą o mitomycynę i 5-fluorouracyl (5-Fu) lub jego prekursor, kapecytabinę [80, 147]. Istnieją 2 główne schematy leczenia różniące się dawkowaniem mitomycyny, których skuteczność została potwierdzona w randomizowanych badaniach [217].

Małe guzy nienaciekające zwieracza pod pewnymi warunkami mogą być leczone chirurgicznie poprzez miejscowe wycięcie. Poza tą sytuacją leczenie chirurgiczne jest metodą zarezerwowaną do leczenia nawrotu choroby [60, 78].

Niekiedy w guzach T1, szczególnie u starszych lub obciążonych pacjentów można rozważać radioterapię jako samodzielną metodę leczenia [21].

CRT pozwoliła zmniejszyć ryzyko lokalnych niepowodzeń i wydłużyć czas do progresji w porównaniu z samodzielną radioterapią [61, 66, 10], a zastosowanie mitomycyny z 5-Fu okazało się być nieco bardziej skuteczne w porównaniu z takim samym leczeniem opartym o cisplatynę [103, 88]. Po radykalnej CRT wyleczenie uzyskuje się nawet w 80% przypadków. Przetrwala chorobę lub nawrót może mieć około 20-30% pacjentów [178], przy czym większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji [151, 59].

Do częstych następstw niepożądanych CRT należą popromienny odczyn skórny, biegunka, leukopenia, małopłytkowość, anemia. Poważniejsze, ale rzadsze powikłania to niedrożność przewodu pokarmowego mechaniczna lub porażenna w następstwie zapalenia jelit czy hipokaliemii, trwała przetoka, ostry incydent wieńcowy w trakcie podawania leków potencjalnie mogących powodować skurcz naczyń wieńcowych [169]. Do późnych skutków ubocznych leczenia należą przewlekły ból, dyskomfort, zwężenia utrudniające wypróżnienia,

przewlekły stan zapalny jelita, przetoki, złamania przeciążeniowe kości w obszarze napromienianym [200, 112].

Niekiedy działania niepożądane uniemożliwiają ukończenie zaplanowanego leczenia, wymagają redukcji dawek leków lub wymuszają przerwy w terapii. W celu zmniejszenia częstości powikłań coraz częściej stosowana jest radioterapia wykorzystująca technologię modulacji intensywności dawki (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) [45]. Ponadto w praktyce klinicznej zastosowanie mają modyfikacje podstawowych schematów chemioterapii [217].

Z doświadczeń płynących z leczenia raka płaskonabłonkowego tzw. regionu głowy szyi wynika, że nowotwory związane z infekcją HPV mogą mieć lepsze rokowanie i lepiej odpowiadać na leczenie [8, 133, 159]. Przypuszcza się, że nie każdy pacjent wymaga tak samo agresywnego postępowania. Poczynione obserwacje w przyszłości mogą doprowadzić do deeskalacji dawek napromieniania, czy cytostatyków, jednak na chwilę obecną dane kliniczne są niejednoznaczne i niezbędne są dalsze badania w tym kierunku. [226, 188].

Analizy i badania dotyczące sposobów i wyników leczenia RPO są zwykle trudne do przeprowadzenia i odbywają się na stosunkowo nielicznych grupach pacjentów z powodu małej częstości występowania tego nowotworu. W piśmiennictwie znaleziono pojedyncze porównania dwóch podstawowych schematów chemioterapii stosowanych w skojarzeniu z radioterapią, różniących się dawką mitomycyny [219, 225]. Jak dotąd nie wykazano przewagi żadnego z nich i oba uważa się za równorzędne. Ocena skuteczności tych dwóch schematów była jednym z celów niniejszej pracy.

Leczenie RPO zwykle prowadzone jest w zespołach interdyscyplinarnych w oddziałach chemioterapii i radioterapii w ramach jednego lub kilku ośrodków onkologicznych. W Dolnośląskim Centrum Onkologii (DCO) od 2015 r. istnieje jeden oddział, w którym prowadzi się leczenie skojarzone m.in. RPO. Ponadto w 2015 r. zniesiono limity świadczeń w onkologii i wprowadzono dodatkowe narzędzie w postaci karty diagnostyki i leczenia onkologicznego (DILO), która ma na celu przyspieszenie procedur diagnostyki oraz terapii chorób nowotworowych. Jak dotąd nie oceniono, czy przeprowadzenie leczenia skojarzonego w jednym oddziale, wpłynęło na poprawę wyników i czy wprowadzenie tak zwanej szybkiej ścieżki onkologicznej skróciło czas do rozpoczęcia leczenia i korzystnie wpłynęło na efekty terapii. Praca miała udzielić odpowiedzi na to pytanie.

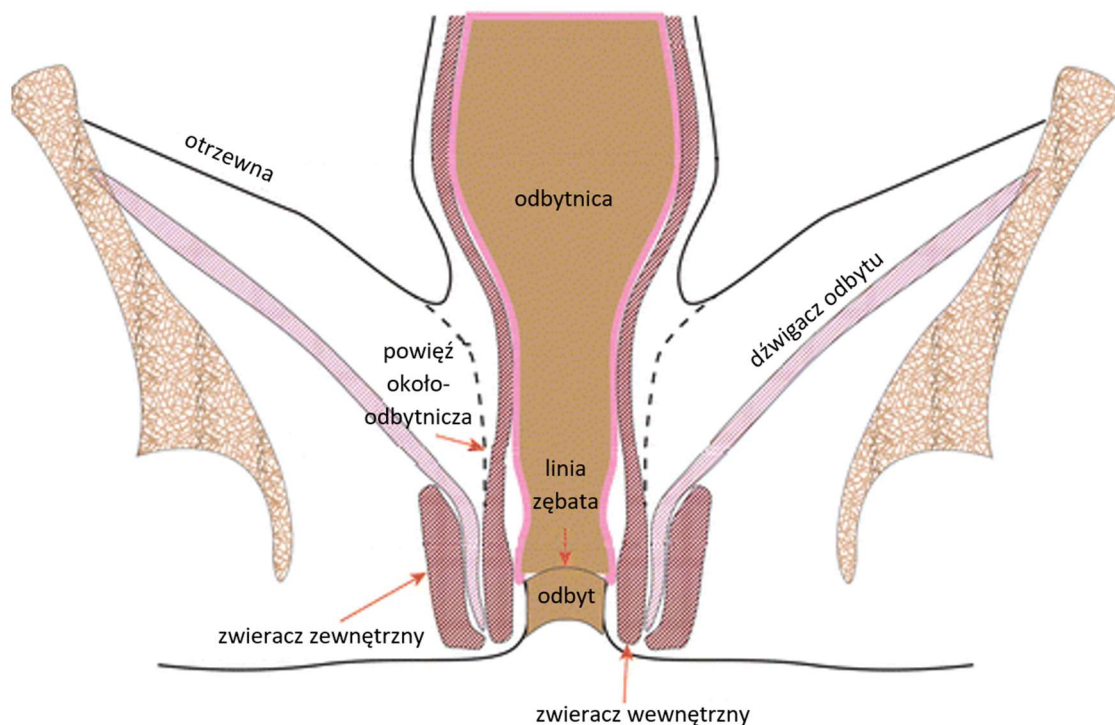
## 2. WSTĘP

### 2.1 ANATOMIA

Rak odbytu jest pojęciem obejmującym raka kanału odbytu oraz raka brzegu odbytu, przy czym rak brzegu odbytu jest nowotworem skóry zlokalizowanym do 5 cm od odbytu. Często nowotwór zajmuje skórę brzegu odbytu oraz kanał odbytu i wtedy o nazewnictwie decyduje położenie większej części nacieku. Przy naciekaniu brzegu kanału odbytu właściwszym dla wyboru metody postępowania jest rozpoznanie raka kanału odbytu.

Kanał odbytu rozpoczyna się od ujścia odbytu (czyli miejsca połączenia anodermę i skóry otaczającej odbyt) i kończy na górnej granicy zwieracza zewnętrznego odbytu i mięśnia dźwigacza odbytu [14].

**Rycina 1. Budowa anatomiczna kanału odbytu.**



Źródło: Matalon SA, Mamon HJ, Fuchs CS, et al. Anorectal Cancer: Critical Anatomic and Staging Distinctions That Affect Use of Radiation Therapy. *Radiographics*. 2015;35(7):2090-2107. doi:10.1148/rg.2015150037-modyfikacja własna.

Skóra otaczająca odbyt, pokryta jest rogowaciejącym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, zawierającym nie tylko mieszki włosowe, ale także gruczoły potowe i łojowe. Kanał odbytu ma długość około 3-5 cm i wyścielony jest w początkowym odcinku do linii zębatej

nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, który powyżej tej linii przechodzi w nabłonek przejściowy, a następnie jelitowy nabłonek jednowarstwowo walcowaty. Błona śluzowa kanału odbytu tworzy pionowe fałdy, tzw. kolumny Morganiego zakończone brodawkami odbytu, które połączone są drobnymi pasmami błony śluzowej. W zagłębieniach błony śluzowej, tzw. krypt, znajdują się ujścia gruczołów odbytniczych. Nabłonek je wyścielający (przejściowy, lub wielowarstwowo walcowaty) może stanowić punkt wyjścia gruczolakoraka kanału odbytu [194].

Z nabłonka kanału odbytu najczęściej powstaje RPO. Znacznie rzadziej jest to rak gruczolowy, a sporadycznie spotyka się raka z małych komórek, chłoniaka, czerniaka lub inne nowotwory z tkanki mezenchymalnej [94].

Rak kanału odbytu może naciekać w kierunku dystalnie zlokalizowanej odbytnicy, w której czasem wyczuwalna jest główna zmiana nowotworowa. W wyniku tego, niekiedy rak płaskonabłonkowy jest rozpoznawany w wycinkach pobranych z guza odbytnicy, co nie zwalnia z poszukiwania pierwotnego ogniska w kanale odbytu. Pierwotny płaskonabłonkowy rak odbytnicy występuje rzadko i można go rozpoznać tylko po klinicznym wykluczeniu raka kanału odbytu i braku połączenia guza zajmującego odbytnicę z górnym brzegiem kanału odbytu. Właściwe rozpoznanie jest kluczowe dla dalszego postępowania terapeutycznego [22].

RPO głównie szerzy się miejscowo, naciekając narządy miednicy i okolicę okołoodbytniczą, a w drugiej kolejności drogą bogato rozwiniętych w tej okolicy naczyń chłonnych. Pomędzy poszczególnymi drogami chłonnymi istnieją liczne połączenia, więc istnieje możliwość powstawania przerzutów w różnych grupach węzłów chłonnych. Typowo z kanału odbytu chłonka odprowadzana jest naczyniami limfatycznymi do węzłów chłonnych pachwinowych, mezorektalnych (okołoodbytniczych), biodrowych wewnętrznych i zewnętrznych, natomiast z brzegu odbytu spływ następuje głównie do węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych zewnętrznych [163].

W momencie rozpoznania ok. 29% pacjentów ma zajęte regionalne węzły chłonne [5]. Przerzuty odległe drogą naczyń krwionośnych przy rozpoznaniu stwierdza się u ok. 10% chorych i najczęściej lokalizują się one w wątrobie, płucach i pozaregionalnych węzłach chłonnych. Rzadziej zajęte mogą być kości lub otrzewna [39].

## 2.2 PATOMORFOLOGIA I PROFIL MOLEKULARNY

Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworu kanału odbytu jest rak płaskonabłonkowy (RPO, ASCC). Podział na jego wcześniej rozpoznawaną postać rogowaczącą (keratodes) i formy nierogowaczące (akeratodes) takie jak: carcinoma basaloides, transitionale, cloacogenes, został usunięty z ostatnich klasyfikacji WHO (the World Health Organization, Światowej Organizacji Zdrowia) z powodu braku różnic w rokowaniu i postępowaniu dla jednakowych stopni zaawansowania [215, 216, 64].

W ok. 10% przypadków w tej lokalizacji występuje gruczolakorak (adenocarcinoma), a inne sporadycznie wykrywane nowotwory to: czerniak (melanoma), nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumor, GIST), guz lub rak neuroendokryny (neuroendocrine tumor, NET, neuroendocrine carcinoma, NEC), rak z małych komórek (small cell carcinoma), rak brodawkowy (verucous carcinoma), rak podstawnkomórkowy (basal cell carcinoma, BCC), mięsak Kaposiego, chłoniak. Inne niż RPO podtypy histopatologiczne mogą stanowić łącznie do około 20% nowotworów kanału odbytu [143].

Od rozpoznania histopatologicznego zależy dalsze postępowanie: w raku gruczolowym jest takie jak w raku odbytnicy, a w czerniaku takie jak w innych lokalizacjach tego nowotworu.

Nowotwory brzegu odbytu to najczęściej rak płaskonabłonkowy skóry, czyli rak kolczystokomórkowy (carcinoma planoepitheliale, squamous cell carcinoma, carcinoma spinocellulare). Rzadziej w okolicy perianalnej rozpoznawany jest BCC i stany przednowotworowe, takie jak choroba Bowena (przedinwazyjna forma in situ raka kolczystokomórkowego) lub Pageta czyli rak śródskórkowy wywodzący się z gruczołów apokrynowych skóry [22, 79].

Obecnie określenia takie jak choroba Bowena oraz carcinoma in situ są wypierane przez terminologię śródskórkowej neoplazji wysokiego stopnia (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL oraz anal intraepithelial neoplasia, AIN II i III) [94].

W praktyce klinicznej często w wyniku histopatologicznym spotyka się sformułowanie niskozróżnicowany rak lub "komórki atypowe, prawdopodobnie rak". W obu przypadkach konieczna jest konsultacja preparatów, a czasem ponowne pobranie materiału do badań w celu ustalenia właściwego rozpoznania i zaplanowania leczenia, które ostatecznie zależy od typu histopatologicznego nowotworu. Niekiedy wynik jest zmieniany po dodatkowych badaniach i zamiast raka rozpoznawany bywa czerniak, chłoniak lub inny typ nowotworu, co definitywnie zmienia postępowanie.

Do różnicowania raka płaskonabłonkowego wykorzystuje się badania immunohistochemiczne (IHC) wykrywające cytokeratyny (cytokeratin, CK) 5 i 6 oraz białko p63, które jest wyznacznikiem pochodzenia płaskonabłonkowego nowotworów. Dodatkowo może być także barwienie na CK7. W raku gruczołowym obecna jest CK7 i może być obecna CK20 [180, 94].

Po rozpoznaniu RPO w każdym raporcie patomorfologicznym powinna znaleźć się informacja o zróżnicowaniu nowotworu (G1-G3), szczególnie klinicznie przydatna w niskozaawansowanych zmianach (T1N0). Guzy niezróżnicowane (undifferentiated carcinoma), czyli bez różnicowania płaskonabłonkowego gruczołowego lub neuroendokrynnego powinny być kategoryzowane jako G4 [108].

W RPO częsta jest nadekspresja EGFR [119, 6] oraz mutacje kinazy fosfotydyloinozytolowej PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) [141], a mutacje KRAS (genu kinazy RAS) i BRAF (kinazy protoonkogennej, type B rapid accelerated fibrosarcoma) wydają się być rzadkie [187, 77]. Dotychczas nie udało się tej obserwacji z powodzeniem wykorzystać w terapii RPO, tak jak miało to miejsce w rakach pozostałych odcinków jelita grubego.

Białko p16 wrywane drogą IHC jest uważane za marker wirusa HPV i guza HPV pozytywnego (surogat infekcji HPV) i ma znaczenie diagnostyczne oraz prawdopodobnie rokownicze w RPO, szczególnie przy obecności DNA HPV [113]. Jest to cyklinozależny inhibitor kinazy A2 (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A-CDKN2A), będący czynnikiem regulatorowym cyklu komórkowego, którego nadekspresja spowodowana przez wirusową onkoproteinę E7 w komórkach nowotworowych pozwala na zidentyfikowanie transformacji zależnej od HPV [114, 174]. W prawidłowych komórkach nabłonkowych nie stwierdza się ekspresji p16 lub wykrywa się jej niską wartość, gdyż podlega ono supresji przez kompleks czynnika transkrypcyjnego E2F i białka pRB (phospho-retinoblastoma protein). W komórkach nabłonka, w których genotypy wirusa HPV o wysokim potencjale onkogennym rozpoczęły transformację nowotworową i doprowadziły do ich przemiany w zmiany przedrakowe lub raka szyjki macicy, ekspresja p16 jest znacznie podwyższona [146].

Mutacja w genie supresorowym p53 kodującym białko TP53 występuje w około 80% guzów HPV negatywnych [139].

## 2.3 EPIDEMIOLOGIA

Rak odbytu jest rzadkim nowotworem, a najczęściej rozpoznawany jest RPO. Stanowi on ok. 0,43 % wszystkich nowotworów i ok 2-2,5% nowotworów jelita grubego [190,191]. Częstość jego występowania wg wcześniejszych danych szacowana była na 1,08/100 tys. osób [104]. Późniejsze dane bazy Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) podają częstość wynoszącą nawet do 1,9/100 tys. osób.

Pomimo tendencji wzrostowej ta jednostka chorobowa nadal spełnia kryteria choroby rzadkiej (sierocej), a nawet ultraradkiej (dotykającej mniej niż 2/100 tys. osób) [172, 204].

Częstość występowania jest zdecydowanie większa w populacji mężczyzn zakażonych HIV i wynosi nawet do 131/100 tys., co oznacza ryzyko ok. 30-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [191].

W perspektywie czasu zachorowalność na to schorzenie wzrosła na całym świecie [71].

W USA w latach 2001 do 2015 współczynnik zachorowań rósł ok. 2,7% rocznie [25], a w ostatnim dziesięcioleciu wg SEER ok. 2,2% rocznie, podczas gdy w tym samym czasie zachorowalność na raka szyjki macicy spadała ok. 2% na rok [183].

W Polsce do 2015 r. wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) istniała tendencja wzrostowa zachorowań. W 2015 r. odnotowano łącznie 330 zachorowań na raka odbytu, w tym 102 zachorowania u mężczyzn i 228 zachorowań u kobiet, przy czym najwięcej zachorowań wystąpiło u mężczyzn w wieku 50-69 lat, natomiast wśród kobiet zachorowania utrzymywały się na jednakowo wysokim poziomie od 45 r.ż. do późnej starości. W 2017 r. zarejestrowano nieco mniej, bo łącznie 286 zachorowań na raka odbytu, w tym 100 zachorowań u mężczyzn i 186 zachorowań u kobiet. Najczęściej chorowały osoby w przedziale wiekowym 55-79 lat niezależnie od płci, przy szczytzie zachorowań przypadającym u mężczyzn na 65-69 r.ż., a u kobiet na 60-69 r.ż.. W 2018 r. zanotowano 294 zachorowania, w tym 107 u mężczyzn z największą liczbą przypadków w wieku 60-74 lat oraz 187 u kobiet ze szczytem zachorowań w wieku 60-79 lat. Według ostatnich danych rak kanału odbytu stanowił ok. 1,5% raków lokalizacji kolorektoanalnej. Spośród zachorowań na wszystkie nowotwory wystąpił w 0,2% przypadków u kobiet i 0,1% przypadków u mężczyzn, przy utrzymującym się wskaźniku zgonów 0,7 dla obu płci [221, 222].

Podane liczby jedynie szacunkowo przedstawiają rzeczywistą sytuację epidemiologiczną. W praktyce klinicznej warunki anatomiczne i zaawansowanie miejscowe utrudniają ustalenie punktu wyjścia nowotworu. Informacje dotyczące podtypu histopatologicznego podawane w kartach nowotworowych są często niekompletne, co



dodatkowo negatywnie wpływa na publikowane dane. W raportach epidemiologicznych często raki kanału i brzegu odbytu przedstawiane są w jednej grupie nowotworów kolorektalnych z nowotworami innych odcinków jelita grubego czyli okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, a szczególnie odbytnicy (rozpoznanie ICD-10 od C18 do C21), co praktycznie uniemożliwia oszacowanie rzeczywistej częstości występowania poszczególnych jednostek chorobowych. W piśmiennictwie podaje się, że liczba zachorowań i zgonów może być wyższa o nawet 10-20% niż wykazana w populacyjnych rejestrach nowotworowych [207, 49].

Wśród przyczyn zwiększonej zapadalności na RPO należy wymienić starzenie się społeczeństw oraz zwiększoną ekspozycję na czynniki kancerogenne. Wraz z długością życia rośnie ryzyko infekcji HPV, immunosupresji z różnych przyczyn oraz narażenie na inne czynniki rakotwórcze. Wraz z wiekiem wzrasta też częstość zachorowań na RPO i jest ona większa po 50 r.ż. [46].

W badanych populacjach pacjenci z miejscowo zaawansowaną chorobą bez zajęcia węzłów chłonnych stanowili ok. 50%, 1/3 miała przerzuty do węzłów chłonnych, a 10-15% przerzuty odległe [1]. Przy pierwszej diagnozie przerzuty odległe były wykrywane u ok. 5% pacjentów [88, 182, 48].

## 2.4 ETIOPATOGENEZA

Głównym czynnikiem etiologicznym RPO jest HPV [134], którego transmisja w populacji ogólnej jest znaczna. Wzrost zapadalności na infekcje HPV wynika ze zwiększonej częstości ryzykownych i niestandardowych zachowań seksualnych oraz rosnącej liczby osób z nabytym upośledzeniem odporności [87]. Na świecie częstość zachorowań na nowotwory związane z infekcją HPV szacuje się na 4,8%, a w krajach słabo rozwiniętych takich jak Indie i kraje Afryki nawet na 15% [68].

RPO jest jedną z kilku jednostek chorobowych silnie związanych z infekcją serotypem 16 i 18 HPV [70, 96], które są podtypami wirusa odpowiadającymi za transformację nowotworową. Wirusowe białka E6 i E7 odgrywają rolę w kancerogenezie, a przetrwała infekcja onkogennym podtypem wirusa jest jednym z najsilniejszych czynników warunkujących zachorowanie na nowotwór złośliwy [92].

Poza RPO zakażenie HPV jest wiodącą przyczyną raka szyjki macicy [17], sromu, prącia [71] oraz nowotworów tzw. regionu głowy i szyi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) czyli jamy ustnej, gardła [91] i krtani [101].

Podaje się, że 70-90% pacjentów z RPO jest HPV pozytywnych, a raki wywodzące się z nabłonka kanału odbytu są około 7,5 raza częściej HPV dodatnie niż wychodzące ze skóry okolicy okołoodbytniczej [71]. Wykrywany jest głównie materiał genetyczny (DNA) HPV 16, przy czym próbki tkanki nowotworowej RPO częściej bywają HPV dodatnie u kobiet niż u mężczyzn [70].

Do HPV wysokiego ryzyka oprócz typu 16 i 18 aktualnie zaliczamy genotypy: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 [101]. Wśród HPV niskiego ryzyka najważniejszą rolę odgrywają genotypy 6 i 11, które są odpowiedzialne za rozwój brodawczaków krtani, kłykcin płaskich i kończystych okolicy anogenitalnej [186].

W patogenezie nowotworu główną rolę odgrywa przewlekły stan zapalny wywołany przez onkogenne typy wirusa, które wbudowują swój materiał genetyczny (głównie geny kodujące onkoproteiny E6 i E7) w DNA komórki nabłonka, najczęściej w okolicę genu kodującego onkogen komórkowy c-myc i powodują jej nieprawidłowe namnażanie [229].

Pierwszym etapem nieprawidłowych przemian jest dysplazja, z której następnie może rozwinąć się nowotwór. Do zmian przedrakowych zalicza się neoplazję śród nabłonkową o wysokiej złośliwości (high grade anal intraepithelial neoplazja, HG AIN: AIN-II i AIN-III) [12]. Częstość progresji AIN w raka inwazyjnego jest opisywana na poziomie 10-11 %. Trudności w oszacowaniu wynikają z braku możliwości oceny naturalnego przebiegu AIN, gdyż niewielkie zmiany są często radykalnie usuwane w trakcie biopsji [214].

Proces kancerogenezy jest bardzo powolny i wymaga czynników dodatkowych tzw. kokancerogenów. Uważa się, że rolę jednego z nich może pełnić palenie tytoniu, które jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na RPO [40, 41].

Niezależnie czynnikiem zwiększonego ryzyka zachorowania jest wiek i płeć. Częściej chorują osoby starsze i płci żeńskiej [169, 44].

Do czynników sprzyjających zachorowaniu na RPO należy immunosupresja w przebiegu zakażenia wirusem HIV, w przebiegu niektórych nowotworów i ich leczenia, a także po transplantacji narządów [42, 23 164].

Wśród chorych z infekcją HIV konwersja AIN w raka jest częstsza i niezależna od złej kontroli wirusa, czy rozwinięcia się zespołu nabytego upośledzenia odporności (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS). Pacjenci HIV-pozytywni są uważani za grupę podwyższonego ryzyka zachorowania na raka kanału odbytu i niektórzy autorzy sugerują, że powinni być objęci ścisłym nadzorem, z okresowo wykonywaną anoskopią [37].

Nie wykazano, aby zmiany łagodne zlokalizowane w kanale odbytu lub okolicy okołodbytniczej takie jak przetoki, szczeliny odbytu oraz hemoroidy zwiększały ryzyko zachorowania na RPO [72].

Choroba Crohna jest związana ze zwiększonym ryzykiem infekcji onkogennymi typami HPV oraz niezależnie ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RPO [212, 13].

## 2.5 PROFILAKTYKA

Niepalenie lub zaprzestanie palenia tytoniu zmniejsza ryzyko zachorowania na wiele nowotworów, w tym raka odbytu.

Unikanie ryzykownych zachowań seksualnych związanych z transmisją wirusa HPV czy HIV odgrywa główną rolę w profilaktyce pierwotnej raka kanału i brzegu odbytu.

Stosowanie prezerwatyw częściowo może zmniejszyć narażenie, ale nie zabezpiecza w 100% przed infekcją HPV i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym HIV.

Wykonywanie skringowego badania cytologicznego odbytu u osób obciążonych wysokim ryzykiem AIN jest zalecane przez niektórych ekspertów w celu wczesnego wykrycia i leczenia zmian przedrakowych. Ze względu na brak przeprowadzonych badań dokumentujących skuteczność i tzw. efektywność kosztową takiego skringu, jego stosowanie jest kontrowersyjne [120, 152]. Natomiast istotny jest fakt, że nowotwory wykrywane w trakcie badań przesiewowych są zwykle we wczesnym stadium rozwoju, co ma wpływ ich wyleczalność.

Szczepienia zaczynają odgrywać coraz większą rolę w profilaktyce łagodnych i potencjalnie złośliwych zmian wywołanych przez genitalne typy HPV i są obecnie najbardziej obiecującym czynnikiem stwarzającym możliwość zmniejszenia liczby zachorowań na raka HPV-zależnego, w tym RPO. Szczepionki przeciwko HPV zostały zarejestrowane w 2006 r. i są stopniowo wdrażane do programów powszechnych szczepień w wielu krajach. Obecnie są umieszczone w ok. 80 kalendarzach szczepień, a od 2020 r. także w polskim kalendarzu, jako zalecane dzieciom w wieku 12-13 lat. Dostępne szczepionki przeciw HPV (2-, 4- i 9-walentna) chronią przed najbardziej onkogennymi typami wirusa 16 i 18, szczepionki 4 i 9 walentna także przed typami 6 i 11, a 9 walentna dodatkowo przed typami 31, 33, 45, 52 i 58. Są oparte na technologii tzw. cząsteczek wirusopodobnych (virus-like particles), zbudowanych z białka L1 kapsydu wirusa brodawczaka i wszystkie, z powodu podobieństw w budowie poszczególnych serotypów wirusa, na zasadzie odporności krzyżowej mogą też chronić przed innymi

podtypami HPV [54]. Szczepienia przeciwko HPV rekomenduje się u obu płci, optymalnie przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, przy czym pierwszą dawkę można podać już po ukończeniu 9 r.ż.. Pomimo wykazania, że szczepionki są bardziej immunogenne u osób w wieku 9-15 lat [56], szczepienie zaleca się również nieszczepionym wcześniej osobom płci żeńskiej w wieku 13-26 lat oraz płci męskiej w wieku 13-21 lat. Można również szczepić mężczyzn w wieku 22-26 lat utrzymujących kontakty homoseksualne oraz osoby z niedoborem odporności (w tym zakażone HIV) [138]. Pierwsze efekty populacyjne programów szczepień w postaci zmniejszenia częstości zakażeń HPV i zachorowalności na stany przedrakowe zostały już potwierdzone w kilkunastu krajach na świecie. W badaniach klinicznych z randomizacją i placebo w grupie kontrolnej potwierdzono dużą skuteczność (najczęściej w zakresie 90-100%) w zapobieganiu przetrwałym zakażeniom HPV, stanom przedrakowym szyjki macicy, pochwy i sromu oraz kłykcinom u kobiet oraz stanom przedrakowym prącia, odbytu i kłykcinom u mężczyzn. Udowodniono także efektywność w zapobieganiu zakażeniom HPV w obrębie jamy ustnej, sromu i odbytu [20]. Wyniki jednego z badań nie tylko wskazują, że program powszechnych szczepień przeciwko HPV jest związany ze zmniejszeniem rozpowszechnienia (chorobowości) zakażeń typem 16 HPV w obrębie jamy ustnej i gardła, ale i pokazują, że jego efekt populacyjny widoczny jest także u nieszczepionych chłopców i młodych mężczyzn na skutek przerwanie łańcucha transmisji onkogenego wirusa [136].

## **2.6 BADANIA DIAGNOSTYCZNE I KWALIFIKUJĄCE DO LECZENIA**

### **2.6.1 Badanie podmiotowe**

Do niepokojących objawów, które mogą sugerować raka kanału odbytu zalicza się obecność guzków, nierówności, zgrubień, niegojących się zmian, krwawień, śluzowej lub innej nieprawidłowej wydzieliny, uporczywego świądu, pieczenia, podrażnienia, bólu o nieznaną przyczynę, bolesnego parcia, uczucia ciała obcego, nietrzymania gazów, stolca i innych niespecyficznych doznań [197]. Bez żadnych objawów rak może się rozwijać u ok. 20% chorych [175].

Pacjenci często unikają kontaktu z lekarzem, a dolegliwości bywają lekceważone i przypisywane innym łagodnym schorzeniom, takim jak choroba hemoroidalna czy szczelina odbytu. Uśpienie czujności onkologicznej często opóźnia postawienie właściwej diagnozy i prowadzi do rozpoznania nowotworu w zaawansowanym stadium [193].

Po postawieniu rozpoznania wywiad dotyczący dolegliwości pozwala na pomoc w ich złagodzeniu i funkcjonowaniu z chorobą. Istotne elementy to kontrola bólu, regulacja snu, apetytu, czynności fizjologicznych, takich jak przyjmowanie posiłków, oddawanie moczu i stolca, a także wsparcie psychologiczne dla chorych i ich rodzin.

Zebranie informacji odnośnie chorób towarzyszących i ich kontroli konieczne jest w celu wykluczenia potencjalnych przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia onkologicznego np. niestabilnej choroby układu krążenia (nieunormowane ciśnienie, nieleczone istotna arytmia, objawowa choroba niedokrwienna serca, niewyrównana niewydolność serca) czy niekontrolowanej cukrzycy. Pozwala też na wcześniejsze zaplanowanie niezbędnych konsultacji specjalistycznych, aby odpowiednio wyrównać i zmodyfikować leczenie chorób współistniejących, co pozwoli na bezpieczne rozpoczęcie i przeprowadzenie terapii.

Często pomijanym elementem, który odgrywa coraz większą rolę w onkologii, jest kwestia zachowania płodności i seksualności. Agresywna CRT na obszar miednicy i narządów płciowych, prowadzona z intencją wyleczenia, uniemożliwia prokreację. Pacjent powinien być o tym poinformowany z odpowiednim wyprzedzeniem, aby móc skorzystać z metod zabezpieczenia płodności takich jak krioprezervacja nasienia czy komórek jajowych.

Kobietom należy przekazać informację o możliwości stosowania w trakcie leczenia dilatatorów ograniczających zwężenie pochwy, które może prowadzić do poważnych dysfunkcji seksualnych.

### **2.6.2 Badanie fizykalne**

Obraz kliniczny RPO jest zróżnicowany: od małych zmian przypominających nadżerki i owrzodzenia, poprzez szczeliny, przetoki, zmiany brodawkowate, twory hemoroidopodobne do dużych egzofitycznych guzów naciekających krocze.

Koniecznym badaniem jest ocena okolicy odbytu i badanie palcem przez odbytnicę (digital rectal examination, DRE), które pozwala określić zasięg zmiany nowotworowej i jej położenie w stosunku do brzegu odbytu i odbytnicy oraz ocena węzłów chłonnych mezorektalnych i pachwinowych [193].

U kobiet obligatoryjne jest badanie ginekologiczne, w celu wykluczenia nacieku pochwy i przetoki pochwowo-odbytniczej, a także skrining raka szyjki macicy i pobranie materiału do badania cytologicznego. U mężczyzn istotnym elementem badania jest ocena obecności zmian nowotworowych lub przednowotworowych w obrębie prącia.

Rozpoznanie zostaje postawione na podstawie wyniku badania histopatologicznego tkanki pobranej drogą biopsji. Jeśli wyczuwalne są powiększone węzły chłonne regionalne lub odległe, w razie wątpliwości należy rozważyć ich biopsję, gdyż ma to znaczenie w planowaniu leczenia.

Całościowe badanie fizykalne pozwala określić stan sprawności pacjenta i wykluczyć podstawowe patologie wpływające na ocenę zaawansowania i kwalifikację do dalszego leczenia. Ocenę stanu sprawności przeprowadza się według skali WHO (World Health Organisation) lub ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (tabela 1).

**Tabela 1. Ocena stanu sprawności ECOG/WHO.**

<b>0</b>	sprawność prawidłowa, brak objawów, bez ograniczeń w samodzielnym wykonywaniu zwykłych czynności
<b>1</b>	obecność objawów choroby, zdolność wykonywania lekkiej pracy
<b>2</b>	zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
<b>3</b>	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
<b>4</b>	konieczność spędzania w łóżku całego dnia i stałej opieki osoby drugiej

Źródło: M. Krzakowski, P. Potemski, K. Warzocha, P. Wysocki: Onkologia kliniczna. T. I. Via medica, 2015, s. 450. ISBN 978-83-7599-796-5.

Istotne dla prewencji uogólnionej infekcji w trakcie leczenia cytostatycznego jest wykluczenie ognisk zakaźnych i sanacja jamy ustnej.

### **2.6.3 Ocena wydolności narządowej**

Niezbędne jest przeprowadzenie badań dodatkowych czyli elektrokardiografii (ekg), testów laboratoryjnych oceniających poziom elektrolitów, stan gospodarki żelazowej, funkcję szpiku, wątroby i nerek. Ma to na celu wyrównanie metaboliczne i uzupełnienie istniejących niedoborów. Bardzo istotne jest oznaczenie przeciwciał anty HIV, gdyż terapia przeciwwirusowa niezależnie poprawia wyniki leczenia raka odbytu [30].

#### **2.6.4 Badania endoskopowe**

Anoskopia i kolonoskopia pokazują zasięg nacieku nowotworowego i pozwalają na pobranie materiału do badania histopatologicznego. Kolonoskopia nie jest obligatoryjna, ale rewiduje całe jelito grube i jest kluczowa w rozpoznaniu synchronicznych zmian nowotworowych.

#### **2.6.5 Badania obrazowe**

Tomografia komputerowa (TK, computed tomography) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej oceniają obecność przerzutów odległych i stan miejscowy, przy czym małe zmiany w kanale odbytu nie są widoczne w TK miednicy i nie jest to badanie wystarczające jakościowo do oceny tego obszaru.

Rezonans magnetyczny (MR, magnetic resonance) miednicy pozwala na dokładną ocenę struktur miednicy i jest niezbędny do zaplanowania leczenia [55]. Istotne w opisie elementy to: wielkość guza w cm, zajęcie węzłów chłonnych z określeniem ich wielkości i lokalizacji, ocena naciekania mięśnia dźwigacza odbytu, zwieracza wewnętrznego i zewnętrznego odbytu, skóry i odbytnicy, a także narządów takich jak pochwa, prostata, pęcherz moczowy. Często RPO nacieka odbytnicę przez ciągłość, ale czasem szerzy się naciekiem podśluzówkowym niewidocznym makroskopowo. Zobrazowanie go w MR może być pomocne w określeniu punktu wyjścia nowotworu, a zatem kwalifikacji do właściwej metody leczenia.

Badanie pozytronową tomografią emisyjną (PET, positron emission tomography) jest coraz powszechniej wykorzystywane do rozstrzygnięcia wątpliwości oraz zaplanowania leczenia. Szacuje się, że PET pokazuje zmiany przerzutowe niewidoczne w standardowych badaniach obrazowych u dodatkowo 17-25% pacjentów, wpływając na zmianę planu leczenia (głównie w zakresie obszarów poddanych RT) w około 20% przypadków. Wpływ na zmianę charakteru leczenia (z paliatywnego na radykalne lub odwrotnie) szacuje się na ok. 3% [106, 4]. PET pomaga dokładniej określić objętość guza i zajęte węzły chłonne miedniczne i pachwinowe, co w fuzji z obrazem MR precyzyjniej wskazuje docelowo napromieniane miejsce. W niektórych pracach wykazano, że objętość aktywności metabolicznej w zmianie pierwotnej i węzłach pachwinowych może korelować z całkowitym czasem przeżycia (overall survival, OS) pacjentów poddawanych leczeniu, choć praktyczne wykorzystanie tej obserwacji wymaga dalszych badań [131].

Postęp w rozwoju metod diagnostycznych pozwala na zwiększanie czułości badań obrazowych, szczególnie w wykrywaniu węzłów chłonnych [185] oraz odległych zmian o

niepewnym charakterze, podejrzanych o przerzuty. Niezbędne jest ich rozważne wykorzystywanie, łączenie kilku metod diagnostycznych z kliniką, a w wątpliwych sytuacjach wspomaganie się biopsjami podejrzanych miejsc, co powinno zmniejszyć ryzyko kwalifikowania pacjentów do wyższych stopni zaawansowania i ich przeleczenia lub dyskwalifikowania od radykalnego leczenia.

## 2.7 OKREŚLENIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Zaawansowanie choroby (ang. staging) jest określane po wykonaniu niezbędnych badań wg klasyfikacji TNM dla nowotworów złośliwych wg kryteriów Amerykańskiego Połączonego Komitetu ds. Raka (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [7] lub Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem (Union for International Cancer Control, UICC) [19].

Skrót TNM oznacza zasięg guza (tumor, T), zajęcie węzłów chłonnych (nodes, N) i obecność przerzutów odległych (metastases, M).

Obecnie obowiązującą jest 8 wersja klasyfikacji, w której usunięto podział na N2 i N3, natomiast zdefiniowano kategorię N1a, N1b i N1c (tabela 2).

**Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna TNM raka odbytu wg 8. edycji UICC ( modyfikacja).**

<b>T (tumor) - guz pierwotny</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T<sub>0</sub></b>	nie stwierdza się guza pierwotnego
<b>T<sub>is</sub></b>	HSIL - high grade squamous intraepithelial lesion (wcześniej carcinoma in situ, choroba Bowena, HG AIN-II, III stopień)
<b>T<sub>1</sub></b>	guz o średnicy 2 cm lub mniejszy ( $\leq 2$ cm)
<b>T<sub>2</sub></b>	guz większy niż 2 i nie większy niż 5 cm ( $>2$ cm i $\leq 5$ cm)
<b>T<sub>3</sub></b>	guz większy niż 5 cm ( $>5$ cm)
<b>T<sub>4</sub></b>	guz dowolnego rozmiaru naciekający okoliczne narządy (takie jak pochwa, cewka moczowa, pęcherz moczowy); bezpośrednie naciekanie ściany odbytnicy, skóry okolicy okołodobytniczej, tkanki podskórnej lub mięśni zwieraczy nie jest klasyfikowane jako T <sub>4</sub>



<b>N (lymph nodes) - stan regionalnych węzłów chłonnych</b>	
<b>Nx</b>	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1a</b>	przerzuty do węzłów pachwinowych, krezki odbytnicy i/lub węzłów biodrowych wewnętrznych
<b>N1b</b>	przerzuty do węzłów biodrowych zewnętrznych
<b>N1c</b>	N1a + N1b

<b>M (metastases) - przerzuty odległe</b>	
<b>M0</b>	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
<b>M1</b>	stwierdza się przerzuty odległe

**Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka odbytu wg 8. edycji UICC.**

<b>Stopień zaawansowania raka odbytu na podstawie klasyfikacji TNM</b>	
<b>Stopień 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stopień I</b>	T1 N0 M0
<b>Stopień IIA</b>	T2 N0 M0
<b>Stopień IIB</b>	T3 N0 M0
<b>Stopień IIIA</b>	T1,T2 N1 M0
<b>Stopień IIIB</b>	T4 N0 M0
<b>Stopień IIIC</b>	T3,T4 N1 M0
<b>Stopień IV</b>	każdy T M1, każdy N M1

Źródło tabel 2-3: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *The TNM classification of malignant tumours*. 8. Oxford: Wiley Blackwell; 2016. ISBN: 978-1-119-26356-2

Określenie rzeczywistego zaawansowania i poszczególnych cech w RPO jest trudne. Standardowym postępowaniem jest CRT, a nie zabieg operacyjny prowadzący do usunięcia tkanki nowotworowej z okolicznymi węzłami, wobec tego jest to zaawansowanie kliniczne bazujące na badaniu fizykalnym oraz badaniach obrazowych. Przy powiększeniu węzłów chłonnych pachwinowych można rozważyć ich biopsję, natomiast węzły chłonne biodrowe powinny być brane pod uwagę jako patologiczne przy obecności charakterystycznych cech radiologicznych, pomimo wielkości poniżej 0,5 cm [213].

Różnice w nowej klasyfikacji w porównaniu z siódmą edycją wg AJCC/UICC dotyczą oceny węzłów chłonnych i kwalifikacji do III stopnia zaawansowania (tabela 4).

**Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna N raka odbytu wg 7. edycji UICC.**

<b>N (lymph nodes) - stan regionalnych węzłów chłonnych</b>	
<b>Nx</b>	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1,2,3</b>	obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	przerzut w węźle (węzłach) chłonnym okołoodbytniczym
<b>N2</b>	przerzut jednostronnie w węźle (węzłach) chłonnym biodrowym wewnętrznym i/lub jednostronnie w węźle (węzłach) chłonnym pachwinowym
<b>N3</b>	przerzuty w węzłach chłonnych okołoodbytniczych i pachwinowych i/lub obustronnie w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub obustronnie w węzłach chłonnych pachwinowych

**Tabela 5. Stopień zaawansowania raka odbytu wg 7. edycji UICC.**

<b>Stopień zaawansowania raka odbytu na podstawie klasyfikacji TNM</b>	
<b>Stopień 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stopień I</b>	T1 N0 M0
<b>Stopień II</b>	T2, T3 N0 M0
<b>Stopień IIIA</b>	T1,T2,T3 N1 M0 T4 N0 M0
<b>Stopień IIIB</b>	T4 N1 M0 każdy T, N2, N3 M0
<b>Stopień IV</b>	każde T, każde N, każde M1

Raki okolicy okołoodbytniczej/brzegu odbytu, czyli zlokalizowane do 5 cm od odbytu, do niedawna były klasyfikowane jak raki skóry odbytu. Obecne klasyfikacje traktują raki okolicy perianalnej jak raki kanału odbytu. Ma to szczególne znaczenie przy wyborze terapii i pozwala uniknąć nieadekwatnego i niewystarczającego w pewnych sytuacjach leczenia chirurgicznego.

Często zmianom, które wydają się być ograniczone do skóry okolicy odbytu, towarzyszyć mogą zmiany w kanale odbytu inwazyjne lub przedinwazyjne o wysokim stopniu złośliwości, przy których proste wycięcie może nie być wystarczające, a z drugiej strony może być zbyt okaleczającą procedurą.

**Tabela 6. Stopień zaawansowania raka brzegu odbytu wg 7. edycji UICC.**

<b>Stopień zaawansowania raka odbytu na podstawie klasyfikacji TNM</b>	
<b>Stopień 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stopień I</b>	T1 N0 M0
<b>Stopień II</b>	T2 N0 M0 T1 N0 M0 z więcej niż 1 czynnikiem ryzyka*
<b>Stopień III</b>	T3 N0 M0 T1,T2,T3 N1 M0
<b>Stopień IV</b>	każde T4, każde N2, każde N3, każde M1
T3-naciekanie struktur głębokich, np. mięśni, kości; T4-bezpośrednie lub okołonerwowe naciekanie szkieletu osiowego; N- regionalne węzły chłonne (pachwinowe po stronie guza); N1-przerzut w pojedynczym węźle chłonnym, do 3 cm; N2- przerzut w pojedynczym węźle chłonnym, >3 cm, ale ≤6 cm, lub przerzuty w wielu węzłach chłonnych ≤ 6 cm; N3- przerzut w węźle chłonnym > 6 cm; *Czynniki ryzyka: naciekanie powyżej 4 mm grubości, Clark IV, naciekanie okołonerwowe lub naczyń limfatycznych, niskie zróżnicowanie	

Źródło tabel 4-6: Sobin HL, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *The TNM classification of malignant tumours*. 7. Oxford: Wiley Blackwell; 2011 ISBN: 978-1-444-35896-4

## **2.8 CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I PREDYKCYJNE**

### **2.8.1 Zaawansowanie**

Obecność przerzutów odległych (cecha M1) i IV stopień zaawansowania jest najważniejszym czynnikiem złego rokowania. U pacjentów z potwierdzonym rozsiewem choroby nowotworowej prognozy są złe, a 5-letni czas przeżycia całkowitego (overall survival, OS) wynosi ok. 10-30% [97].

W zlokalizowanym nowotworze notowano ok. 80% 5-letnich OS, a przy zajętych węzłach chłonnych odsetek ten spadał do 60% [98].

Najgorsze rokowanie mają pacjenci z nowotworami T4N0, T3N+ i T4N+ [89]. Najbardziej niekorzystne czynniki rokownicze wpływające na czas wolny od choroby (disease free survival, DFS) i OS u pacjentów leczonych radykalnie z powodu RPO w zaawansowaniu I-III to wielkość guza > 5 cm i zajęcie węzłów chłonnych [2, 3]. Cechy  $\geq T3$  lub  $\geq N1$  są związane ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia leczenia, skróceniem DFS i ryzykiem wznowy [66, 130], nawet do 50% w ciągu 2 lat [111]. W badaniu EORTC pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych (N+) mieli statystycznie niższy odsetek kontroli miejscowej i krótsze

przeżycie całkowite, niż chorzy z cechą N0, przy czym zakres zajęcia węzłów chłonnych nie miał wpływu na wyniki. Dodatkowo niekorzystnym parametrem było owrzodzenie skóry [10].

Jako zły rokowniczo czynnik podawana jest też słaba ruchomość guza, będąca surogatem głębokości miejscowej inwazji i naciekania struktur sąsiednich [144].

W jednym z badań na małej grupie pacjentów wykazano większą zależność przeżyć całkowitych od wielkości guza niż zajęcia węzłów chłonnych [74].

### **2.8.2 Lokalizacja**

Lokalizacja nowotworu w obrębie obszaru perianalnego (tzw. rak brzegu odbytu) zwykle związana jest z korzystniejszym przebiegiem choroby niż umiejscowienie w obrębie kanału odbytu, ale rokowanie jest silnie zależne od zaawansowania miejscowego [86].

### **2.8.3. Typ histologiczny i zróżnicowanie**

Obecne rekomendacje WHO zalecają określenie “squamous cell carcinoma” dla wszystkich płaskonabłonkowych podtypów raka kanału odbytu.

Nie udowodniono związku pomiędzy podtypem histologicznym oraz stopniem zróżnicowania nowotworu i nie są one wymieniane jako czynniki prognostyczne [64, 43], choć wariant RPO z różnicowaniem śluzowym oraz raki niskozróżnicowane lub niezróżnicowane (G3-4) mogą mieć gorsze rokowanie [145].

### **2.8.4. Czynniki demograficzne, stany współistniejące**

Wśród czynników gorszego rokowania wymienia się płeć męską [10, 2, 81] i palenie tytoniu [41].

Niezależnym czynnikiem jest niski status społeczny i niskie dochody związane z zaniedbaniami higienicznymi, większym narażeniem na czynniki infekcyjne oraz utrudnionym dostępem do opieki medycznej [126, 15].

Wiek, zły stan sprawności oraz choroby współistniejące w tym immunosupresja (stan po transplantacji narządów, choroby nowotworowe i ich leczenie, infekcja HIV z liczbą limfocytów  $CD4 < 200$  komórek/mm<sup>3</sup>, AIDS) mogą uniemożliwić zaplanowanie i przeprowadzenie radykalnego leczenia skojarzonego oraz niezależnie wpływają na długość życia, co skutkuje gorszymi wynikami odległymi [197].

Wskaźnik masy ciała (Body Mass Index, BMI) jako marker stanu odżywienia potencjalnie może mieć wpływ na przebieg choroby nowotworowej. Obserwuje się, że osoby z niewielką nadwagą lub nawet niewielką otyłością mają lepsze wyniki leczenia

przeciwnowotworowego, zarówno chemio- jak i immunoterapii, a osoby z niedowagą i niskim prawidłowym BMI mają zwykle krótsze czasy przeżycia. Zjawisko to jest sprzeczne z obserwacjami przeprowadzanymi w populacji ogólnej, w których osoby otyłe (tabela 7) mają zwiększone ryzyko zgonu i nazwane zostało w literaturze paradoksem otyłości (paradox obesity) [53, 198].

**Tabela 7. Kategorie BMI wg kryteriów WHO.**

	<b>Niedowaga</b>	<b>Prawidłowa masa ciała</b>	<b>Otyłość I stopnia</b>	<b>Otyłość II stopnia</b>	<b>Otyłość III stopnia</b>
<b>BMI</b> kg/m <sup>2</sup>	<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-39,9	≥40

Źródło: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

Infekcja HPV ma znaczącą rolę. W kilku badaniach u pacjentów HPV pozytywnych i / lub z nadekspresją p16 wykazano dłuższe DFS i OS [177, 113, 188]. Obserwacja ta została już wcześniej potwierdzona w badaniach dotyczących raka płaskonabłonkowego szyjki macicy i HNSCC i zapoczątkował próby deeskalacji dawek chth lub RT w guzach HPV dodatnich [199, 201, 132]. Z drugiej strony guzy HPV ujemne, częściej nie odpowiadają na leczenie, co sugeruje, że mogą wymagać zastosowania alternatywnych lub dodatkowych metod terapeutycznych [139]. Prawdopodobnie jest to uwarunkowane częstą w tych guzach (80 - 100% przypadków) mutacją w genie kodującym białko TP53, związaną z gorszymi wynikami leczenia w zakresie DFS i OS oraz opornością na radioterapię [192].

Czynniki rokownicze raka odbytu wg 8 ed. UICC [158] przedstawia tabela 8.

**Tabela 8. Czynniki rokownicze raka odbytu.**

<b>Czynniki rokownicze</b>	<b>Zależne od nowotworu</b>	<b>Zależne od gospodarza</b>	<b>Zależne od leczenia</b>
<b>Podstawowe</b>	kategorie T,N,M	wiek, płeć męska	palenie tytoniu, deprywacja społeczna

<b>Dodatkowe</b>	owrzodzenie skóry naciek zwieracza, wielkość guza pierwotnego >5 cm	immunosupresja długotrwałe leczenie kortykosterydami, HIV	
<b>Nowe i obiecujące</b>	antygen raka płaskonabłonkowego (SCCAg)	współistniejące zakażenie wirusem opryszczki (HSV), stężenie hemoglobiny (HGB)	

Źródło: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. The TNM classification of malignant tumours. 8. Oxford: Wiley Blackwell; 2016. ISBN: 978-1-119-26356-2

### 2.8.5. Parametry laboratoryjne

Anemia i poziom hemoglobiny (hemoglobin, HGB) poniżej 12 g/dl w kilku badaniach był niezależnym czynnikiem gorszych wyników leczenia u pacjentów poddanych CRT [153]. Może to wynikać z hipoksji i słabszego działania RT oraz chemioterapeutyków w niedotlenionym obszarze.

Płytki krwi (platelets, PLT) oraz granulocyty/neutrofile (granulocytes, GRAN; neutrophile, NEUTR) ze względu na ich zdolność do szybkiego uwalniania czynników wzrostu i mediatorów o właściwościach immunomodulujących, m.in. interleukiny 2 i 6 (IL-2, IL-6), czynnika wzrostu i martwicy guza (tumor growth factor, TGF i tumor necrosis factor, TNF), mają istotny udział w hamowaniu układu odpornościowego, pobudzaniu proliferacji komórek nowotworowych, angiogenezie i powstawaniu przerzutów. Wzrost ich liczby ponad normę sprzyja tym zjawiskom i jest związany z gorszym rokowaniem [228, 224] i słabszą odpowiedzią przeciwnowotworową szczególnie w nowotworach potencjalnie immunogennych, do których należą rak płuca, nerki, czerniak, HNSCC oraz prawdopodobnie RPO [210]. Bezwzględna liczba PLT oraz GRAN została już umieszczona w skali rokowniczej IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium), będącej narzędziem w kwalifikacji do mniej lub bardziej intensywnego leczenia w rozsiały raku nerki [93].

Z kolei obniżona liczba krążących limfocytów obwodowych (lymfocytes, LYM) w niektórych badaniach związana była z gorszym rokowaniem, co prawdopodobnie wynikało z roli jaką odgrywały te komórki w cytotoksycznej odpowiedzi immunologicznej wywołanej antygenami nowotworowymi [32, 124].

**Tabela 9. Wartości referencyjne parametrów hematologicznych.**

Parametry hematologiczne	
WBC	4,0-10,0 g/l
GRAN	1,8-7 g/l
LYM	0,8-4,4 g/l
HGB	14-18 g/dl
PLT	130-400 g/l

Źródło: Wartości referencyjne laboratorium DCO.

Proporcje wymienionych komórek, tzw. biomarkerów uwalnianych do krwi obwodowej w wyniku stanu zapalnego wywoływanego w organizmie w odpowiedzi na rozwój raka mogą być skorelowane z przebiegiem nowotworu, podatnością na leczenie i jego wynikami [227, 203]. Wskaźniki te nie są wystandaryzowane i mogą inaczej zachowywać się w poszczególnych nowotworach. Nadal poszukuje się dla nich miejsca w skalach prognostycznych oraz praktycznego zastosowania w określeniu rokowania w danym schorzeniu, w celu lepszego wyodrębnienia grupy pacjentów kwalifikowanych do mniej lub bardziej agresywnego leczenia, czy też innego rodzaju terapii systemowej (np. immunoterapii zamiast chemioterapii). Próby oceny ich wartości przeprowadzono już kilku nowotworach litych, m. in. w czerniaku, ale i w rakach kolorektalnych [90, 223, 62].

Do najczęściej badanych wskaźników opartych o bezwzględne liczby krążących komórek biorących udział w odpowiedzi układu odpornościowego należą:

- wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)
- pochodny wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy (derived neutrophil-lymphocyte ratio, dNLR) definiowany jako stosunek liczby neutrofilów do różnicy liczby leukocytów i neutrofilów
- wskaźnik płytkowo-limfocytowy (platelet-lymphocyte ratio, PLR)
- wskaźnik limfocytowo-monocytowy (lymphocyte-monocyte ratio, LMR)

Wydaje się, że największy potencjał ma NLR, dNLR oraz PLR. Ich wartość powyżej pewnego punktu odcięcia (cut-off) może być związana z gorszym rokowaniem w guzach litych [117, 28]. Wartość punktu odcięcia dla poszczególnych wskaźników nie została jeszcze dobrze określona i bywa różna w analizach. W rakach kolorektalnych w piśmiennictwie wymieniany jest cut off 3 lub 5 dla NLR, 2,2 dla dNLR oraz 150 dla PLR [227].

Antygen raka płaskonabłonkowego (squamous cell carcinoma antigen, SCCAg) należy do rodziny inhibitorów proteinaz serynowych i jest nieswoistym markerem raka płaskonabłonkowego różnych lokalizacji narządowych, podobnie jak marker znany jako CYFRA 21-1 będący rozpuszczalnym fragmentem 21-1 cytokeratyny 19. Ich podwyższone poziomy mogą korelować z większym stopniem zaawansowania nowotworu, wykazywać pewną wartość jako czynnik prognostyczny, użyteczność w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie i przewidywaniu ryzyka wznowy po leczeniu, jednak ich praktyczne wykorzystanie powinno być poddane dalszym badaniom [220, 102, 73].

Antygen rakowo-płodowy (carcinoembryonic antygen, CEA) jest glikoproteiną, której duże stężenie w okresie pozapłodowym może być związane z rozrostem nowotworowym szczególnie w lokalizacji kolorektalnej. Nie znaleziono korelacji pomiędzy poziomem tego markera a RPO, wobec tego nie zaleca się jego rutynowego badania w tym rozpoznaniu [202, 170].

#### **2.8.6 Czynniki genetyczne, molekularne i związane ze środowiskiem guza**

Ekspresja EGFR w analizie długoterminowej pacjentów włączonych do badania RTOG 98-11, była związana z gorszymi wynikami w zakresie wszystkich punktów końcowych [51].

Współczynnik naciekania guza przez limfocyty (Tumor-infiltrating lymphocyte score, TILs) określa stopień naciekania guza przez komórki immunokompetentne, takie jak cytotoksyczne limfocyty T CD8+, pomocnicze limfocyty T CD4+, limfocyty regulatorowe Tregs, oraz komórki NK/NKT (natural killer/natural killer T lymphocytes). Ma znaczenie rokownicze w wielu nowotworach, między innymi u pacjentów z RPO p16 dodatnich. W badaniach retrospektywnych wykazano, że wysoki TILs koreluje z niższym odsetkiem nawrotów po leczeniu skojarzonym [137, 76].

Wysoki odsetek ekspresji liganda receptora programowanej śmierci komórki (programmed cell death protein-1 ligand, PD-L1) może być dodatnio skorelowany z częstością odpowiedzi na przeciwciała anty-PD1, szczególnie pembrolizumab [100].

CPS (Combined Positive Score), wskaźnik definiowany jako liczba komórek PDL-1 dodatnich (komórek guza, limfocytów, makrofagów) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych pomnożonych przez 100, jest obiecującym markerem odpowiedzi na immunoterapię [116].



Niestabilność mikrosatelitarna (microsatellite instability, MSI) powstaje w wyniku utraty białek mechanizmu naprawy DNA (mismatch repair mechanism, MMR), a wysoka niestabilność (MSI-H) może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na immunoterapię [118].

Ładunek mutacji w guzie nowotworowym (tumor mutation load, TML lub tumor mutational burden, TMB), czyli liczba mutacji somatycznych w obszarze kodującym genomu guza, generujących antygeny dostępne dla układu odpornościowego, może być skorelowany z wrażliwością na immunoterapię, jednak potwierdzenie tego wymaga dalszych badań [135]

Wartość rokownicza tych czynników nie została do końca zbadana w RPO. Na chwilę obecną przyjęto, że testowanie pod kątem obecności MSI w RPO nie jest wymagane, gdyż zdarza się ona rzadko w tym nowotworze. Stosunkowo częsta jest natomiast ekspresja PD-L1 i/lub wysoki ładunek mutacji, pomimo stabilności mikrosatelitarnej. Prawdopodobnie ma to korzystny wpływ na wyniki terapii lekami anty PD-1 (nivolumabem i pembrolizumabem), które już zostały zarejestrowane w przerzutowym RPO przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food And Drug Administration, FDA). W badaniach II fazy, które stały się podstawą do rejestracji tych leków, odsetek odpowiedzi (response rate, RR) wynosił do 25% z czego część była głęboka i trwała [179, 160, 142].

## **2.9 LECZENIE**

### **2.9.1 Leczenie chirurgiczne**

Leczenie chirurgiczne było stosowane przed erą CRT [16] i obecnie nie jest standardem postępowania w RPO, poza wyjątkami małych, zlokalizowanych i dobrze zróżnicowanych guzów T1, nienaciekających zwieraczy, które są możliwe do wycięcia z bezpiecznym marginesem [197].

Zabieg polegający na resekcji brzuszno- kroczonej (APR) z szerokim wycięciem odbytu i mięśni kanału odbytu niemal zawsze wiązał się z koniecznością wyprowadzenia końcowej pętli jelita i wyłonienia sztucznego odbytu w powłokach brzucha, czyli stomii. Od lat 70 XX wieku zamiast okaleczającego zabiegu zaczęto stosować metodę wykorzystującą promieniowanie jonizujące i leki cytostatyczne (CRT), pozwalającą zachować zwieracze i ich funkcję w co najmniej częściowym stopniu. Udowodniono, że leczenie takie nie jest gorsze niż zabieg chirurgiczny i RPO został jednym z pierwszych nowotworów, w których leczenie skojarzone wyparło ze standardów leczenie chirurgiczne. Jest to postępowanie z wyboru, jako

metoda, która daje lepszy efekt czynnościowy i przynosi więcej korzyści niż leczenie operacyjne [150, 80].

W niektórych przypadkach przed planowanym leczeniem skojarzonym w pierwszym etapie konieczne może być wyłonienie stomii odbarczającej. CRT pozwala na szybkie zmniejszenie dolegliwości związanych z nowotworem, wobec tego powinno to być postępowanie zarezerwowane dla nielicznych sytuacji, np. związanych z zaburzeniami oddawania stolca i cechami niedrożności przewodu pokarmowego [193].

W powierzchniowym inwazyjnym raku płaskonabłonkowym (Superficial Invasive Squamous Cell Carcinoma SISCCA) całkowite usunięcie zmiany w trakcie biopsji może być postępowaniem wystarczającym, jeśli naciek błony śluzowej jest  $\leq 3$  mm, średnica nacieku jest  $\leq 7$  mm, a marginesy są ujemne [147].

Wycięcie miejscowe z odpowiednim marginesem można ostrożnie rozważyć u pacjentów z małym (optymalnie do 1-2 cm), powierzchniowym, ruchomym, dobrze zróżnicowanym i niezajmującym zwieraczy RPO, po odpowiednio przeprowadzonej ocenie zaawansowania. Do takiego zabiegu zakwalifikowane mogą być więc zmiany cT1, bez zajęcia węzłów chłonnych (cN0), G1, pod warunkiem zachowania marginesu minimum 1 cm, przy czym dążenie do uzyskania odpowiedniego marginesu nie powinno wpłynąć negatywnie na funkcję zwieraczy [27, 147].

W przypadku zabiegów z powodu zmian łagodnych tj. kłykciny, przetoki, szczeliny, hemoroidy, jeśli w materiale pooperacyjnym rozpoznany jest rak obecny w linii cięcia (zabieg R1 z dodatnimi marginesami) należy rozważyć odstąpienie od poszerzania marginesów (co mogłoby prowadzić do zbędnego okaleczenia) i kwalifikację do CRT. Nawet przy małych zmianach istnieje ryzyko wznowy miejscowej oraz przerzutów do lokoregionalnych węzłów chłonnych dlatego opcjonalnie dopuszczalne jest leczenie skojarzone [22] lub samodzielna radioterapia [157].

Rak brzegu odbytu może być leczony za pomocą prostego wycięcia, tak jak nowotwór skóry w innej lokalizacji. Warunkiem jest jego wczesne stadium i niezajęcie węzłów chłonnych, brak naciekania zwieracza i kanału odbytu oraz możliwość zachowania bezpiecznych marginesów (min. 1 cm). Raki miejscowo zaawansowane należy kwalifikować do leczenia skojarzonego jak RPO [147, 197].

Standardem postępowania w raku gruczołowym kanału odbytu jest leczenie chirurgiczne, takie jak w raku gruczołowym odbytnicy. W miejscowo zaawansowanych nowotworach polega on na brzuszno-kroczo-owym odjęciu odbytnicy z guzem. Leczenie uzupełniające zależy wtedy od wyniku histopatologicznego i pTNM. W małych, dobrze

zróznicowanych zmianach, u osób chcących uniknąć stomii i nie wyrażających zgody na zabieg lub obciążonych, czy nie kwalifikujących się do zabiegu, coraz większe uznanie zyskuje postępowanie zachowawcze, czyli radykalna CRT lub RT i zabieg ratujący w razie progresji [193].

W przypadku wznowy RPO po CRT zabieg jest leczeniem ratującym, pozwalającym na uzyskanie kilkuletnich przeżyć bez nawrotu [198]. Bywa konieczny nawet u 30% pacjentów [75]. Przy stwierdzeniu klinicznej progresji nowotworu po skojarzonym radykalnym leczeniu istnieje wskazanie do wykonania biopsji potwierdzającej i zabiegu w trybie przyspieszonym ze względu na możliwość szybkiej progresji [22]. Częstość powikłań takiego zabiegu, przeprowadzanego w obrębie tkanek poddanych wcześniej radioterapii, w postaci opóźnionego gojenia się rany krocza jest duża i wynosi do 80% [181]. Metodą pozwalającą na poprawę wyników jest rekonstrukcja krocza płatem skórno-mięśniowym z mięśnia prostego brzucha [29, 121].

W przypadku nawrotu w regionalnym układzie limfatycznym, szczególnie w łatwo dostępnych węzłach chłonnych pachwinowych, można rozważyć selektywną lymfadenektomię. Powikłaniem może być upośledzenie gojenia się rany, utrudniony spływ chłonki i obrzęk limfatyczny kończyny dolnej, niekiedy znacznego stopnia. W piśmiennictwie podaje się różną częstość występowania obrzęku limfatycznego kończyny po usunięciu pachwinowych węzłów chłonnych, przy czym dane te mogą być niekompletne, gdyż brak jest dokładnego raportowania tego powikłania [85]. Skuteczność takiego postępowania nie do końca jest pewna. W jednej z ostatnich analiz u pacjentów ze wznową i z przerzutami do węzłów chłonnych nie udało się wykazać poprawy OS, jeśli APR poszerzono o zabieg lymfadenektomii [127], co mogłoby sugerować konieczność leczenia uzupełniającego po zabiegu, np. leczenia systemowego [147].

Nie udowodniono korzyści z usuwania przerzutów odległych [165], natomiast w praktyce klinicznej, w tym ośrodka wrocławskiego, przy pojawieniu się pojedynczej zmiany podejrzanej o przerzut lub wznowę po dłuższym czasie od radykalnego leczenia, przez analogię do innych podtypów nowotworów, rozważana jest weryfikacja histopatologiczna zmiany poprzez biopsję lub zabieg diagnostyczno-leczniczy [140, 35, 57]. Pozwala to na uniknięcie przeoczenia drugiego, niezależnego nowotworu lub włączenia agresywnego leczenia na podstawie fałszywie dodatnich wyników badań obrazowych lub badania przedmiotowego.

## 2.9.2 Podstawy leczenia skojarzonego

Leczenie niektórymi chemioterapeutykami, takimi jak mitomycyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna, taksany, zastosowane równocześnie z radioterapią, oprócz działania systemowego, niszczącego komórki nowotworowe ma działanie radioczułujące, czyli uwrażliwia tkanki na działanie promieniowania jonizującego [173, 176, 52, 82]. Cytostatyki mają za zadanie zwiększyć odpowiedź na RT i poprawić kontrolę miejscową, ale także zmniejszyć ryzyko przerzutów odległych i wydłużyć przeżycie [184]. Współdziałanie z radioterapią może być addytywne albo supraaddytywne, jeśli efekt jest większy niż dla sumy pojedynczo zastosowanych metod [195].

U podstaw radioczułujących właściwości chemioterapeutyków leży wiele mechanizmów tj. zwiększanie ilości uszkodzeń po RT, hamowanie naprawy DNA, synchronizacja cyklu w komórkach nowotworowych, zwiększenie cytotoksyczności w warunkach niedotlenienia komórek, hamowanie alternatywnych szlaków komórkowych pozwalających na przeżycie komórki oraz zmniejszanie repopulacji komórek nowotworowych [129].

Leczenie skojarzone radiochemioterapią (CRT), jest metodą z wyboru w RPO, gdyż jest to nowotwór promienio i chemiowrażliwy. Od odkrycia tego faktu w latach 70-tych XX wieku wykonanie amputacji brzuszno-kroczonej stało się błędem w sztuce, gdyż nie wykazuje przewagi nad leczeniem skojarzonym oraz pogarsza jakość życia chorych skazując ich na trwałą stomię. W wyniku leczenia całkowitą odpowiedź (complete tumour response, CR) uzyskuje 70–90% pacjentów, a 5 letnie przeżycia osiąga 60-90% chorych [154, 169].

Po raz pierwszy przypadki skutecznego leczenia za pomocą radiochemioterapii były opublikowane w 1974 r. Protokół leczenia tzw. „Nigro Protocol” składał się z pięciodniowego wlewu 5 fluorouracylu i pojedynczej infuzji dożylniej (intravenous, iv) mitomycyny-C oraz napromieniania z pól zewnętrznych dawką 3000 radów [150]. Od tego czasu randomizowane badania potwierdziły skuteczność tej metody i pozwoliły na wprowadzenie nowego standardu postępowania w RPO [196].

W każdym stopniu zaawansowania, poza wybranymi przypadkami w stopniu I, podstawowym leczeniem jest zatem radioterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą o mitomycynę i 5-fluorouracyl lub jego prekursor, kapecytabinę. Leczenie to pozwoliło zmniejszyć ryzyko lokalnych niepowodzeń, wydłużyć czas do wznowy miejscowej, zredukować ryzyko kolostomii i poprawić czas wolny od stomii (colostomy free survival, CFS) w porównaniu z samodzielną radioterapią [209, 10]. W długotrwałej 12-letniej obserwacji po

leczeniu utrzymywał się zysk z leczenia skojarzonego w postaci zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej o 25% i zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu raka o ok. 12% w porównaniu do samodzielnej RT [151].

W porównaniach CRT opartej o 5-Fu ze schematem z mitomycyną i 5-Fu zanotowano poprawę w zakresie CFS, DFS i zmniejszenie odsetka stomii w ramieniu z mitomycyną, kosztem nieco większej toksyczności takiego leczenia [66].

W schematach zastępujących mitomycynę cisplatyną początkowo nie wykazano różnic w zakresie 5-letniego DFS, OS, odsetka wznów i przerzutów odległych. Większy był odsetek stomii w ramieniu z platyną, przy większej toksyczności w ramieniu z mitomycyną [2]. W długotrwałej obserwacji leczenie z mitomycyną okazało się być bardziej skuteczne w porównaniu z takim samym leczeniem opartym o cisplatynę w zakresie OS i DFS oraz wykazało trend do poprawy CSF [88].

Nie udowodniono zysku z terapii podtrzymującej chemioterapią po zakończonej CRT [103], ani z leczenia indukcyjnego chemioterapią, poprzedzającego leczenie skojarzone [2, 167].

## **2.9.3 RADYKALNE LECZENIE SYSTEMOWE**

### **2.9.3.1 Leki**

Dane dotyczące poszczególnych leków zostały zebrane na podstawie wieloletnich doświadczeń wspomaganych informacjami zawartymi w charakterystykach poszczególnych terapeutyków [115, 31].

1. 5-Fluorouracyl (5-Fu) - antymetabolit, pochodna fluoropirymidyny, której działanie występuje po przekształceniu leku do jego czynnego metabolitu. Ma działanie fotouczulające. Do powikłań leczenia należy supresja szpiku, nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego, obrzęk i dyskomfort oraz stan zapalny skóry dłoni i stóp, tzw. zespół dłoniowo-podeszwy (ręka-stopa, hand-foot syndrome, HFS). Specyficzne dla leku jest potencjalne działanie kardi toksyczne poprzez powodowanie skurczu naczyń wieńcowych i nasilanie lub ujawnianie objawów niedokrwienia mięśnia sercowego.

W RPO udowodniono, że RT zastosowana w skojarzeniu z chemioterapią opartą o 5-fluorouracyl jest korzystniejsza pod względem DFS i OS niż samodzielna RT [66].

2. Mitomycyna (mit) - lek pochodzenia naturalnego, należący do antybiotyków przeciwnowotworowych, ma działanie cytotoksyczne i fotouczulające. Poprzez działanie

alkilujące uszkadza DNA komórki nowotworowej i hamuje jego syntezę, przy czym jest najbardziej aktywna w fazie G1 i S cyklu komórkowego. Wywołuje kumulacyjne działanie supresyjne na szpik, które niekiedy występuje z opóźnieniem po ok. 4-6 tyg od podania leku i może wymagać nawet 10 tygodniowego okresu rekonwalescencji. Głównie powoduje trombocytopenię, rzadziej leuko- i neutropenię. Dodatkowo może powodować uszkodzenie błon śluzowych, zmiany skórne, nudności, wymioty, anoreksję, gorączkę i łysienie. Po podaniu dawki kumulacyjnej powyżej 60 mg, opisywano toksyczne zapalenie i zwłóknienie płuc. Rola i mechanizm działania mitomycyny jako leku podawanego w skojarzeniu z radioterapią początkowo była niejasna [36, 130], a jej zastosowanie kwestionowane [24]. W badaniach III fazy UKCCR i EORTC potwierdzono większą skuteczność schematu w którym mitomycyna została dołączona do skojarzenia RT z 5-Fluorouracylem [10, 209]. Kolejne badania III fazy pokazały, że schemat z mitomycyną poprawia wyniki w zakresie DFS i pozwala większości pacjentów zachować funkcję zwieraczy oraz zmniejsza ryzyko śmierci z powodu raka [66]. W długoletnich obserwacjach wykazano korzystny wpływ na DFS i OS ugruntowując rolę schematów z mitomycyną w standardzie leczenia radykalnego RPO [88].

3. Kapecytabina - prolek 5-fluorouracylu stosowany w formie doustnej, który jest wchłaniany i aktywowany do czynnej substancji po absorpcji jelitowej. Ma taką samą skuteczność jak forma dożylna, natomiast jest wygodniejsza w stosowaniu. Do jej charakterystycznych działań niepożądanych należy biegunka, która niekiedy limituje jej zastosowanie i HFS, którego częstość rośnie z zastosowaną liczbą podań leku. Nie wykazano pogorszenia skuteczności w przypadku zastosowania kapecytabiny zamiast wlewu 5-fluorouracylu w leczeniu radykalnym RPO [168].

4. Cisplatyna (DDP) - lek alkilujący, kompleks platyny na stopniu utlenienia II, w którym ligandami są 2 atomy chloru i 2 cząsteczki amoniaku. Działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Hamuje syntezę DNA, tworząc wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia w DNA. Wykazuje także działanie uwrażliwiające na napromienianie. Bywa nefro- oto- i neurotoksyczna. Może być alternatywą dla mitomycyny w schemacie CRT. W badaniach porównawczych wypada nieco gorzej pod względem punktów końcowych tj DFS, OS i CSS [88]. Jej zastosowanie można rozważyć, aby zmniejszyć ryzyko toksyczności hematologicznych oraz przy ograniczonym dostępie do mitomycyny.

5. Panitumumab, cetuximab - przeciwciała anty EGFR, leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w skojarzeniu z chemioterapią lub samodzielnie w raku jelita grubego oraz w HNCC z radioterapią lub chemioterapią. W RPO stosowane w badaniach w różnych

kombinacjach nie wykazały przewagi nad standardowym schematem leczenia, natomiast wywoływały więcej toksycznych działań niepożądanych [162, 47, 123, 26, 9, 63].

6. Nivolumab - przeciwciało anty PD-1, które wyłącza blokadę limfocytów T i odpowiedzi przeciwnowotworowej układu odpornościowego. Obecnie jest badany w leczeniu RPO wysokiego ryzyka (zaawansowanie IIB-IIIC) po radykalnej CRT z 5-Fu i mitomycyną [99].

### 2.9.3.2 Schematy chemioterapii

W nieprzerzutowym RPO w zależności od praktyki ośrodka i przewidywanej lub zaistniałej toksyczności standardowo stosowane są 2 schematy chemioterapii skojarzonej z RT oparte o podawane dożylnie mitomycynę i 5-fluorouracyl. Ich skuteczność, przy akceptowalnej toksyczności, została ustalona w randomizowanych badaniach (tabela 10, 11).

**Tabela 10. Zestawienie wyników badań prospektywnych III fazy.**

Badanie	Konstrukcja	DFS	OS	CFS
<b>UKCCCR (ACT-I) [209,151]</b>	RT vs RT z mit/ 5-Fu	Kontrola miejscowa 43 vs 68%, 5y	53 vs 58%, 5y	37 vs 47%, 5y
<b>EORTC 22861 [10]</b>	RT vs RT z mit/ 5-Fu	Kontrola miejscowa 51 vs 68%, 5y	53 vs 58%, 5y	40 vs 72%, 5y
<b>UKCCCR (ACT-II) [103]</b>	RT z DDP/5-Fu vs RT z mit/5-Fu	69 vs 69%, 5y	77 vs 79%, 5y	67 vs 68%, 5y
<b>RTOG 87-04 [66]</b>	RT z 5-Fu vs RT z mit/5-Fu	51 vs 73%, 4y	67 vs 76%, 4y	59 vs 71%, 4y
<b>RTOG 98-11 [88]</b>	Ind. DDP/5-Fu→ RT z DDP/5-Fu vs RT z mit/5-Fu	58 vs 68%, 5y	71 vs 78%, 5y	65 vs 72%, 5y

Źródło: Lim F, Glynn-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(7):520-532. doi:10.1016/j.ctrv.2011.02.003- modyfikacja

**Tabela 11. Dawka mitomycyny i toksyczność w badaniach.**

Badanie	Konstrukcja	Dawka mitomycyny	Dawka RT	Toksyczność hematologiczna
UKCCCR (ACT-I) [209,151]	RT vs RT z mit/5-Fu	12 mg/m <sup>2</sup> (1 cykl)	45 Gy + boost (15 Gy)	Leukopenia 0 vs 7% Trombopenia 0 vs 5%
EORTC 22861 [10]	RT vs RT z mit/ 5-Fu	15 mg/m <sup>2</sup> (1 cykl)	45 Gy + boost (15–20 Gy)	Nie raportowano
UKCCCR (ACT-II) [103]	RT z DDP/5-Fu vs RT z mit/5-Fu	12 mg/m <sup>2</sup> (1 cykl)	50.4 Gy	G 3-4: 16 vs 26%
RTOG 87-04 [66]	RT z 5-Fu vs RT z mit/5-Fu	10 mg/m <sup>2</sup> (2 cykle)	45–50.4 Gy	G4-5: 3 vs 18%
RTOG 98-11 [88]	Ind. DDP/5-Fu→ RT z DDP/5-Fu vs RT z mit/5-Fu	10 mg/m <sup>2</sup> (2 cykle)	45–59 Gy	G3-4: 42 vs 62%

Źródło: Ludmir EB, Kachnic LA, Czitko BG. Evolution and Management of Treatment-Related Toxicity in Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(1):91-113. doi:10.1016/j.soc.2016.07.004- modyfikacja

Główna różnica w standardowo stosowanych schematach polega na dawkowaniu mitomycyny i jej zastosowaniu jeden raz lub dwukrotnie w trakcie RT skojarzonej z 5-Fu, podawanym zwykle w dwóch 4-dniowych cyklach [2, 103] (tabela 12).

**Tabela 12. Podstawowe schematy CRT.**

Schemat	Dawkowanie
Mitomycyna/5-Fu RT	<b>Dzień 1-4; 29-32:</b> Fluorouracyl 1,000mg/m <sup>2</sup> IV wlew ciągły przez 24 godziny <b>Dzień 1 i 29:</b> Mitomycyna 10mg/m <sup>2</sup> (max 20mg) IV bolus, równocześnie z RT
Mitomycyna/5-Fu RT	<b>Dzień 1-4; 29-32:</b> Fluorouracyl 1,000mg/m <sup>2</sup> IV wlew ciągły przez 24 godziny <b>Dzień 1:</b> Mitomycyna 12mg/m <sup>2</sup> (max. 20mg) IV bolus, równocześnie z RT

Źródło: National Comprehensive Cancer Network, Anal carcinoma (version 1.2021).  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf).

5-fluorouracyl można zastąpić kapecytabiną, która podawana doustnie w sposób ciągły okazała się nie gorsza w przeprowadzonych badaniach od dożylnych wlewów 5Fu [205, 84, 105] (tabela 13).



**Tabela 13. Schematy CRT z kapecytabiną.**

Schemat	Dawkowanie
Mitomycyna/ Kapecytabina RT	<b>Days 1-5; 8-12; 15-19; 22-26; 29-33; 36-38:</b> Kapecytabina 825mg/m <sup>2</sup> doustnie dwa razy dziennie <b>Dzień 1 i 29:</b> Mitomycyna 10mg/m <sup>2</sup> (max 20mg) IV bolus, równocześnie z RT
Mitomycyna/ Kapecytabina RT	<b>Days 1-5; 8-12; 15-19; 22-26; 29-33; 36-38:</b> Kapecytabina 825mg/m <sup>2</sup> doustnie dwa razy dziennie <b>Dzień 1:</b> Mitomycyna 12mg/m <sup>2</sup> (max 20mg) IV bolus, równocześnie z RT

Źródło: National Comprehensive Cancer Network, Anal carcinoma (version 1.2021).  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf).

W przypadku braku możliwości zastosowania mitomycyny dopuszczalna jest CRT z cisplatyną (tabela 14), jednak wyniki takiego leczenia były istotnie gorsze w zakresie DFS, OS, z tendencją do pogorszenia CFS [88, 171]

**Tabela 14. Schematy CRT z DDP.**

Schemat	Dawkowanie
DDP/5-Fu RT	<b>Dzień 1-4; 29-32:</b> Fluorouracyl 1,000mg/m <sup>2</sup> IV wlew ciągły przez 24 godziny <b>Dzień 1 i 29:</b> Cisplatyna 75mg/m <sup>2</sup> IV przez 60 minut równocześnie z RT

Źródło: National Comprehensive Cancer Network, Anal carcinoma (version 1.2021).  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf).

W piśmiennictwie dostępne są także modyfikacje podstawowych schematów, pochodzące z różnych ośrodków [217] (tabela 15).

**Tabela 15. Modyfikacje schematów z mitomycyną.**

Schemat	Dawkowanie
Mitomycyna/5-Fu RT	<b>Dzień 1-5; 29-33 lub tylko 1-5:</b> 750mg/m <sup>2</sup> IV <b>Dzień 1:</b> 15mg/m <sup>2</sup> IV bolus, równocześnie z RT [10, 50]

<b>Mitomycyna/5-Fu RT</b>	<b>Dzień 1-5; 29-33 lub tylko 1-5:</b> 1000mg/m <sup>2</sup> IV wlew ciągły przez 24 godziny <b>Dzień 1:</b> 10-15mg/m <sup>2</sup> IV bolus, równocześnie z RT [11, 109]
<b>Mitomycyna/5-Fu RT</b>	<b>Dzień 1-26:</b> 200 mg/m <sup>2</sup> IV wlew ciągły przez 24 godziny <b>Dzień 1:</b> 10mg/m <sup>2</sup> IV bolus, równocześnie z RT [18]

Źródło: White BN, Waddell JA, Solimando DA Jr. Mitomycin and Fluorouracil With Concurrent Radiation (FUMIR) Regimen for Anal Cancer. *Hosp Pharm.* 2013;48(6):464-469. doi:10.1310/hpj4806-464

Zgodnie z polskimi zaleceniami w celu zmniejszenia toksyczności można zastosować schemat z 1 podaniem mitomycyny, gdyż w badaniach retrospektywnych nie wykazano, aby miało to negatywnie wpływać na wyniki leczenia CRT [193].

W literaturze dane na temat skuteczności dwóch wobec jednego podania mitomycyny w trakcie CRT są skąpe. Znaleziono 2 retrospektywne badania przedstawiające porównania dotyczące tego zagadnienia. W pracach tych (wyniki jednej opublikowano w 2013, a następnie w 2015 r, a drugiej w 2014 r.) nie wykazano, aby 2 podania mitomycyny miały przewagę nad jednym podaniem w schemacie radykalnej chth w skojarzonym leczeniu RPO [219, 225, 218].

#### 2.9.4 Radioterapia

Napromienianie z pól zewnętrznych w leczeniu RPO stosowane było w różnych dawkach, począwszy od stosunkowo niskiej dawki 30 Gy w pionierskich badaniach [149], przez 50,4 Gy w kolejnych [103], aż do dawki 54-64 Gy [122].

Obecnie w leczeniu RPO stosuje się radioterapię konformalną, czyli napromienianie wielopolową techniką planowaną w 3 wymiarach (3D-RT). Coraz bardziej powszechna i zalecana staje się technika intensywnej modulacji dawki IMRT (intensity-modulated radiation therapy) lub jej wariant V-MAT (volumetric modulated arc therapy) [193].

Technika IMRT pozwala zmniejszyć dawkę podaną na skórę krocza, głowę i szyję kości udowej, zewnętrzne narządy płciowe pęcherz i jelito cienkie, przez co zredukowane jest ryzyko powikłań, przerw w napromienianiu i nieukończenia leczenia [125].

Pierwszy etap napromieniania obejmuje zwykle regionalne węzły chłonne pachwinowe i miednicy, na które elektywnie podaje się dawkę 30,6-36 Gy we frakcjach (17-20 frakcji) po

1,8 Gy, przez 5 dni w tygodniu, w czasie około 6 tygodni. Następnie dopromienia się uwidoczniony guz pierwotny oraz przerzutowo zmienione węzły chłonne do dawki całkowitej 50-54 Gy. Niekiedy w drugim etapie zamiast radioterapii wiązkami zewnętrznymi stosuje się brachyterapię na obszar guza, co może się jednak wiązać z wyższym ryzykiem późnych powikłań popromiennych [148].

Opcją do dwuetapowego napromieniania jest RT jednoetapowa z zastosowaniem techniki SIB (simultaneous integrated boost) z dawką zależną od cechy T, zajęcia węzłów chłonnych i ich wielkości [107].

Uważa się, że minimalna dawka RT, nie wpływająca na pogorszenie wyników leczenia i kontroli miejscowej powinna wynosić 45-49 Gy [166]. Dawki 50-54 Gy zmniejszyły odsetek niepowodzeń szczególnie w chorobie bardziej zaawansowanej. W razie braku całkowitej regresji guza nie udowodniono skuteczności podwyższania dawki do 60 Gy [171].

Przerwy w napromienianiu pogarszają wyniki leczenia, gdyż sprzyjają repopulacji komórek nowotworowych, ale bywają częste w trakcie radykalnej CRT z powodu RPO i zdarzają się u nawet 80% chorych [38, 178].

W razie złej tolerancji lub przeciwwskazań do leczenia systemowego opcją jest samodzielna RT, przy czym dawki napromieniania należy wtedy zwiększyć o 5-10 Gy [22].

W razie toksyczności i konieczności zakończenia terapii systemowej po 1 kursie także należy rozważyć podwyższenie dawki RT [193].

Istnieją prace sugerujące, że w I stopniu zaawansowania, szczególnie starszych, w gorszym stanie sprawności lub ze schorzeniami współistniejącymi RT może być wystarczającym leczeniem [21].

### **2.9.5 Leczenie pacjentów z infekcją HIV**

HIV jest niezależnym czynnikiem sprzyjającym zachorowaniu na RPO [34].

W czasach przed włączeniem na szeroką skalę wysokoaktywnej terapii przeciwwirusowej (highly active antiretroviral therapy, HAART) leczenie pacjentów z HIV obarczone było znaczną toksycznością [95] i zwykle byli oni wykluczani z badań klinicznych. Skuteczne leki przeciwwirusowe pozwoliły na bezpieczne stosowanie standardowego leczenia CRT, przy czym okazało się, że wyniki są podobne jak u innych chorych [69, 33].

Obecnie przyjmuje się, że jeśli liczba limfocytów CD4 jest większa niż 200/mm<sup>3</sup> chorzy z infekcją HIV według wszystkich zaleceń powinni być leczeni jak bez zakażenia [95], przy

czym przy kwalifikacji do terapii należy uwzględnić inne niż nowotwór przyczyny lymfadenopatii oraz pogorszenia stanu sprawności [206].

U pacjentów z obniżonym poziomem CD4 oraz pozytywnym wywiadem w kierunku infekcji oportunistycznych należy rozważyć redukcję dawki mitomycyny [15].

### **2.9.6 Wczesne działania niepożądane**

Do częstych powikłań leczenia należą popromienny odczyn skórny, biegunka, leuko- i neutropenia, małopłytkowość, anemia. Czasami dochodzi do zapalenia jelit, niedrożności przewodu pokarmowego, znacznie rzadziej do ostrego incydentu wieńcowego na skutek działania leków (fluoropirymidyn) powodujących skurcz naczyń wieńcowych. Ostre wymioty i nudności mogą wystąpić w 1 dzień u 10-30% pacjentów, w 2-4 dniu u mniej niż 10% pacjentów, jednak skuteczne leki przeciwwymiotne zastosowane w premedykacji sprawiają, że nie jest to istotny problem wpływający na realizację zaplanowanego leczenia. Biegunka występuje często, od 15% do nawet 94%, zwykle w stopniu łagodnym do umiarkowanego i reaguje na stosowane leczenie objawowe. Biegunka 3 i 4 stopnia może wystąpić w 20% przypadków i może utrudnić lub uniemożliwić dalsze leczenie. Gorączka neutropeniczna (febrile neutropenia, FN) u pacjentów leczonych schematem z mitomycyną i 5-Fu może wystąpić u ok. w 15-18%. W 3% przypadków donoszono o sepsie zakończonej zgonem [128, 217]. W razie powikłań szpikowych niekiedy konieczne jest zastosowanie czynników wzrostu granulocytów (granulocyte colony-stimulating factors, GCSF), antybiotykoterapii, przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych, czy płytek krwi (KKCZ, KKP).

Niekiedy działania niepożądane chemioterapii wymuszają przerwy w terapii, wymagają redukcji dawek leków lub uniemożliwiają ukończenie zaplanowanego leczenia, co pogarsza wyniki.

### **2.9.7 Późne powikłania po leczeniu**

Zdarzają się często, ale są pomijane zarówno przez lekarzy, jak i samych pacjentów.

Po leczeniu chorym może towarzyszyć: dyskomfort, ból, neuropatia, upośledzenie funkcji seksualnych (suchość pochwy, dyspareunia, problemy z erekcją), problemy z oddawaniem moczu (nietrzymanie, częste oddawanie, nagłe parcia). Najczęściej występują zaburzenia pracy jelit, które przybierają różne formy takie jak: przewlekła biegunka, nietrzymanie stolca, częste lub bolesne wypróżnienia, nagłe parcia na stolec, zaparcia, trudności

w obsłudze stomii. Dodatkowo czasem obserwuje się zmniejszenie gęstości kości w obszarze napromienianym i złamania po RT [211, 147].

W wielu badaniach dotyczących leczenia RPO nie poruszano problemów istotnych z punktu widzenia pacjenta leczonego agresywną CRT. Zagadnienia takie jak funkcja zwieraczy, toksyczność leczenia oraz jakość życia (QOL, quality of life), nie były przedmiotem analiz [65]. Ich częstość jest zatem trudna do oszacowania i powinny być one uwzględnione przy projektowaniu kolejnych badań.

## **2.10 ROKOWANIE, OBSERWACJA PO LECZENIU**

Chorzy z małymi guzami T1/T2N0 mają zwykle dobre rokowanie. Dla bardziej zaawansowanych miejscowo nowotworów po zastosowaniu standardowej CRT 5-letnie przeżycia wahają się w zakresie 60-80%. Dla całej populacji średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 65% [183].

Odsetek wyleczeń miejscowych po leczeniu skojarzonym szacuje się na 70-80%. Po pierwotnym leczeniu ok. 20-30% pacjentów będzie miało przetrwałą chorobę lub nawrót [178].

Wyniki przeżycia pacjentów ze wznową miejscową nie zakwalifikowanych do APR lub z przerzutami odległymi są złe. W piśmiennictwie podaje się OS rzędu 8-12 miesięcy [58], a 5 lat przeżywa do ok. 30% pacjentów. Po ratunkowym zabiegu wieloletnie przeżycie osiąga średnio 50% chorych [169].

Po radykalnym leczeniu z powodu lokalnie zaawansowanego nowotworu 10-20% pacjentów ujawnia odległe przerzuty [80].

W pierwszych 2-3 latach po leczeniu kontrolne badania ukierunkowane są na wykrycie wznowy miejscowej i/lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, które rzadko zdarzają się po 3 roku [182]. Niepowodzenie leczenia lub wznowa choroby diagnozowane są w ciągu 2 lat obserwacji u 20-30% pacjentów [59].

Przeprowadzenie pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się 8-12 tyg. po zakończeniu CRT (PUO, Polska Unia Onkologii; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network).

Obecność resztkowego guza nie zawsze upoważnia do stwierdzenia nieskuteczności leczenia i biopsji. Wykazano, że późna odpowiedź na CRT może wystąpić do 26 tyg. po leczeniu [147]. Niektórzy autorzy podają, że regresja może występować nawet w ciągu 12 miesięcy [22].

Pacjenci, którzy nie osiągną CR do 6-12 miesięcy mogą z powodzeniem być dalej kontrolowani. W razie podejrzenia progresji w badaniu fizykalnym lub przy nasilaniu się objawów klinicznych wskazane jest wykonanie biopsji weryfikacyjnej w celu kwalifikacji do ratunkowego zabiegu. Za wczesne pobranie wycinka może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich i pochopnych decyzji o agresywnym postępowaniu ratującym [169].

Schemat dalszych badań kontrolnych jest determinowany prawdopodobieństwem wystąpienia wznowy miejscowej lub przerzutów odległych oraz ich najbardziej typową lokalizacją. Z uwagi na możliwości leczenia nawrotu lub rozsiewu wytyczne europejskie i amerykańskie zalecają prowadzenie obserwacji przez 5 lat w postaci badania fizykalnego w tym DRE i anoskopii, uzupełnianego o MR przy guzach T3/4 i N+ i w razie wątpliwości klinicznych oraz corocznej TK klatki piersiowej i jamy brzusznej przez 3 lata w zmianach >T2N0 (ESMO, NCCN).

Z powodu niewielkiej częstości przerzutów odległych niektórzy autorzy podają, że korzyść z regularnych tomograficznych kontroli jest wątpliwa i polskie zalecenia mówią o tomograficznych badaniach obrazowych w przypadku dolegliwości i wznowy [193].

Rejestracja nowych leków i przewidywane zwiększenie dostępu do nich może znacząco wpłynąć na rokowanie pacjentów, co z kolei mogłoby uzasadnić dłuższy lub bardziej ścisły nadzór po leczeniu w bardziej zaawansowanych wyjściowo przypadkach.

### 3. CELE PRACY

W ostatnich latach rozwój biologii molekularnej, wiedzy na temat komórkowych mechanizmów kancerogenezy oraz metod leczenia nowotworów opartych o leki celowane i inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, sprawił, że doszło do zmiany paradygmatów w terapii wielu schorzeń onkologicznych. Nowoczesne metody wdrażane są początkowo w ramach badań klinicznych zwykle w stadiach rozsiewu, podczas gdy w leczeniu radykalnym nadal dominuje leczenie systemowe cytostatykami, do którego kwalifikacja odbywa się w oparciu o tradycyjne czynniki rokownicze. W miarę umacniania się roli poszczególnych innowacyjnych leków są one coraz chętniej testowane w leczeniu radykalnym. Pacjentom stwarzane są coraz to nowe możliwości terapeutyczne i dlatego priorytetem jest, aby z każdej, zarówno standardowej jak i nowej metody, korzystać rozważnie dobierając ją indywidualnie do chorego.

Dla RPO, który jest nowotworem promieniochemiowrażliwym, standard leczenia, pozostaje niezmienny od ponad 40 lat pomimo postępu jaki dokonuje się w medycynie i onkologii.

Identyfikacja parametrów klinicznych i laboratoryjnych wpływających na wyniki skojarzonej CRT mogłaby pozwolić na lepszą kwalifikację chorych, zaproponowanie niektórym z nich rezygnacji z części terapii (np. redukcję podań toksycznych cytostatyków) lub w przyszłości zastosowanie alternatywnych metod leczenia, takich jak immunoterapia. W rezultacie mogoby to pomóc zredukować działania niepożądane zwiększające ryzyko nieukończenia leczenia, poprawić jego wyniki, a także korzystnie wpłynąć na jakość życia tzw. ozdrowieńców.

Celem niniejszej pracy była analiza czynników wpływających na wyniki leczenia pacjenta z RPO i uzyskanie tzw. korzyści klinicznej. Oceniono:

1. czynniki rokownicze: laboratoryjne, patologiczne, kliniczne (zależne od biologii guza i statusu pacjenta);
2. czynniki organizacyjne, związane z warunkami udzielania świadczeń leczniczych, takie jak:
  - leczenie w jednym oddziale, gdzie kwalifikacja i proces terapeutyczny prowadzony jest przez lekarzy jednego wyspecjalizowanego unitu w porównaniu do rozproszenia w kilku jednostkach nawet tego samego ośrodka (potencjalny wpływ na krótszy czas do rozpoczęcia leczenia, lepsze zarządzanie toksycznościami i lepsze wyniki);
  - wykorzystania narzędzia w postaci ustawowo wprowadzonej karty DILO i tzw. szybkiej ścieżki onkologicznej, co mogłoby się przełożyć na korzyść dla pacjenta mierzoną m.in. czasem

do uzyskania wyniku histopatologicznego oraz do podjęcia decyzji o leczeniu i jego rozpoczęcia;

3. czynnik terapeutyczny w postaci zastosowania jednego z dwóch standardowych schematów CRT różniących się liczbą podań mitomycyny.



## 4. MATERIAŁ I METODY

### 4.1 MATERIAŁ

W pracy zebrano dane dotyczące chorych z rozpoznaniem RPO leczonych radykalną CRT w DCO. Przeanalizowano kliniczne czynniki rokownicze oraz ich wpływ na wyniki terapii w zakresie PFS i OS. Zbadano tezę, że czynniki organizacyjne w opiece onkologicznej mogą wpłynąć na dostępność leczenia dla pacjentów w tym rozpoznaniu oraz mieć wpływ na jego skuteczność.

Ustalając grupę do analizy brano pod uwagę pacjentów, którzy zgłosili się do DCO w latach 2008-2019 z powodu podejrzenia lub zdiagnozowanego raka odbytu z kodem rozpoznania C21 wg międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD10 i rozpoczęli leczenie w okresie od 2009 do 2019 r..

Spośród 151 pacjentów z nowotworem odbytu zidentyfikowano 22 (14%) chorych z rozpoznaniem innym niż RPO, w tym: 17 (11,25%) z rozpoznaniem raka gruczołowego odbytu (adenocarcinoma), 2 (1,3%) raka z utkaniem mieszanym (planoadenocarcinoma), 2 (1,3%) z czerniakiem (melanoma) i 1 (0,7%) z mięsakiem gładkokomórkowym (leiomyosarcoma). Chorzy ci pomimo tej samej lokalizacji byli leczeni zgodnie ze standardem wg protokołów odpowiednich dla określonego podtypu histologicznego i nie włączono ich do grupy badanej.

Z grupy pacjentów z RPO (n=129) wyłączono pacjentów z chorobą rozsiałą w IV stopniu zaawansowania (5,4%; n=7) lub leczonych z powodu wznowy (1,5%; n=2), a także tych, którzy byli leczeni niestandardowo/nieoptymalnie z różnych przyczyn. U tych osób nie było możliwości zastosowania RT z powodu wcześniejszego napromieniania innego nowotworu (głównie nowotworu szyjki macicy) lub nie można było zastosować chemioterapii z racji złego stanu sprawności, przeciwwskazań internistycznych, czy hematologicznych. Spośród nich 9 pacjentów otrzymało samodzielną RT, a 2 samodzielną chemioterapią uzupełniającą zabieg chirurgiczny.

Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 106 pacjentów z RPO w stopniu zaawansowania I-III, leczonych z intencją wyleczenia skojarzoną CRT. Zebrano dane socjodemograficzne, kliniczne oraz dotyczące przebiegu diagnostyki i leczenia. Do określenia zaawansowania posłużono się klasyfikacją TNM wg 7 edycji AJCC, która obowiązywała do 2018 r. i była stosowana w analizowanym okresie. Dane dotyczące wyjściowego statusu i przebiegu leczenia, obserwacji po jego zakończeniu i zgonów uzyskano z historii chorób pacjentów i z Dolnośląskiego Rejestru Nowotworów. W czasie pandemii korzystano

dotatkowo z wizyt przy użyciu systemów teleinformatycznych, w razie potrzeby zalecając osobiste zgłoszenie się do ośrodka.

W procesie diagnostycznym każdy pacjent miał pobrany wycinek, który obligatoryjnie musiał potwierdzić rozpoznanie nowotworu inwazyjnego oraz miał wykonane badania obrazowe (rtg klp, MR miednicy, TK jamy brzusznej i opcjonalnie miednicy) w celu określenia zaawansowania choroby. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego zlecano badania laboratoryjne (morfologię i badania biochemiczne) ekg, pomiary wagi, wzrostu, ocenę stanu sprawności i chorób współistniejących, u kobiet dodatkowo badanie ginekologiczne. Do leczenia skojarzonego CRT konieczna była kwalifikacja przez radioterapeutę i onkologa klinicznego (chemioterapeutę), w razie potrzeby wspomagana opinią internisty, kardiologa lub innego specjalisty. W okresie obowiązywania DILO w skład konsyliów kwalifikujących wchodził chirurg onkolog i radiolog.

W trakcie leczenia monitorowano stan pacjentów badaniem fizykalnym oraz badaniami laboratoryjnymi zlecanymi przed każdym podaniem kursu chemioterapii, okresowo w trakcie radioterapii i dodatkowo w razie konieczności. Oceny odpowiedzi na leczenie i późniejszych kontroli dokonywano w regularnych odstępach 2-4 miesięcznych w ciągu pół roku, następnie co 6 miesięcy lub w razie potrzeby. Głównym elementem był wywiad i badanie fizykalne, w tym badanie per rectum, uzupełniane o badania obrazowe (w tym MR) i endoskopowe (rekto- lub kolonoskopię z biopsją lub bez); niezależnie zalecano kontrolę ginekologiczną.

Odpowiedź na leczenie określano jako CR (complete remission, całkowitą odpowiedź), PR (partial remission, częściową odpowiedź), SD (stable disease, stabilizację) lub PD (progression disease, progresję miejscową, wznowę lub rozsiew). Oceniano ją od momentu rozpoczęcia leczenia przyczynowego do daty zdarzenia (progresji miejscowej, wznowy, rozsiewu i zgonu) lub do ostatniej obserwacji, którą przeprowadzono w grudniu 2020 r..

Efektywność kliniczną oceniono określając odpowiedź na leczenie po 6, 12 i 24 miesiącach od jego rozpoczęcia, czas przeżycia bez wznowy, progresji miejscowej i rozsiewu oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS) i czas obserwacji bez zdarzenia. Podsumowano także działania niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii, oceniając toksyczność leczenia wg 4 wersji skali Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0).

Uznane i hipotetyczne czynniki rokownicze, potencjalnie mające wpływ na przebieg choroby podzielono na 4 grupy:

1. zależne od chorego lub socjodemograficzne, takie jak: wiek, płeć, BMI, stan sprawności lub obciążenie więcej niż dwoma chorobami współistniejącymi oraz miejsce zamieszkania potencjalnie wpływające na dostęp do lekarza i ośrodka specjalistycznego;
2. zależne od biologii nowotworu, takie jak: wielkość guza w centymetrach, cecha T i N oraz zaawansowanie choroby w klasyfikacji TNM (wg 7 ed. AJCC), obecność owrzodzenia, naciekanie dźwigacza odbytu, zajęcie zwieraczy (zewnątrznego lub wewnętrznego), naciekanie odbytnicy, cechę G jako wykładnik zróżnicowania i złośliwości nowotworu, konieczność wyłonięcia stomii przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego (surogat zaawansowania miejscowego choroby i element, który potencjalnie może opóźnić rozpoczęcie właściwej terapii), parametry i wskaźniki laboratoryjne wskazujące na nasilenie tzw. uogólnionej odpowiedzi zapalnej związanej z nowotworem (GRAN, LYM, PLT, NLR, dNLR, PLR);
3. zależne od zastosowanego leczenia, czyli rodzaju schematu chemioterapii skojarzonego z radioterapią: CRT1 (2 x 5Fu + 2 x mitomycyna), CRT2 (2 x 5Fu + 1 x mitomycyna) i CRT3 (1 x 5Fu + 1 x mitomycyna);
4. organizacyjne: leczenie w latach 2009-2014, w osobnych oddziałach chemioterapii i radioterapii oraz leczenie w latach 2015-2019 w jednym oddziale leczenia skojarzonego radiochemioterapii, w okresie, kiedy zaczęła obowiązywać karta DILO.

CRT3 wyodrębniono dla potrzeb analizy i określono nim leczenie otrzymane przez pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie otrzymali drugiego kursu chth, ale ukończyli RT na zaplanowanej dawce. CRT1 i 2 są stosowane jako standardowe schematy chth w skojarzeniu z RT, z preferencją pierwszego w ośrodkach europejskich, a drugiego w krajach Ameryki Północnej.

Podstawą podziału pacjentów na dwie grupy było ustawowe wprowadzenie od stycznia 2015 r. tzw. zielonej karty szybkiej diagnostyki i leczenia onkologicznego (DILO) dla osób z podejrzeniem choroby nowotworowej. Miała ona na celu usprawnienie rozpoznawania i wdrażania leczenia nowotworów w Polsce. Dzięki niej chorzy powinni mieć przeprowadzone niezbędne badania, teoretycznie nieograniczone limitem tzw. wykonań, uzyskać szybkie potwierdzenie nowotworu i ocenę jego zaawansowania, a następnie w ramach interdyscyplinarnego konsylium specjalistycznego mieć zaplanowane i niezwłocznie rozpoczęte leczenie (w ciągu 2 tygodni od decyzji), odpowiednie do danej sytuacji klinicznej. W 2015 r. na skutek reorganizacji oddziałów radioterapii DCO i powstania jednego oddziału leczenia skojarzonego nastąpiła dodatkowa zmiana sytuacji pacjentów onkologicznych leczonych CRT w ośrodku wrocławskim. Wcześniej pacjenci byli leczeni przez lekarzy radioterapeutów i chemioterapeutów z dwóch odrębnych oddziałów DCO i przez okres

napromieniania byli hospitalizowani w oddziale radioterapii, natomiast na podanie kilkudniowego kursu chemioterapii byli przyjmowani do oddziału chemioterapii we wcześniej uzgodnionym terminie, wynikającym z planu leczenia. Od 2015 r. pacjenci otrzymali możliwość odbycia całości terapii w jednym miejscu, gdzie czuwał nad nimi zespół dedykowany leczeniu skojarzonemu, który mógł je na bieżąco optymalizować.

Postawiono pytania/hipotezy badawcze:

1. Czy są różnice w wynikach leczenia w latach 2009-2014 (grupa I, bez DILO, leczenie osobno w oddziale radioterapii i chemioterapii) w porównaniu do okresu 2015-2019 (grupa II, z DILO i w jednym oddziale radiochemioterapii).
2. Czy wprowadzenie karty DILO wpłynęło na czas diagnostyki (okres niezbędny do postawienia rozpoznania, określenia zaawansowania i podjęcia decyzji o leczeniu) i jaki był:
  - a. czas od zgłoszenia się pacjenta do lekarza do pobrania wycinka;
  - b. czas od pobrania wycinka do uzyskania wyniku histopatologicznego (czas badania patomorfologicznego);
  - c. czas od zgłoszenia się do DCO do podjęcia decyzji o leczeniu;
  - d. czas od uzyskania wyniku histopatologicznego do podjęcia decyzji o leczeniu (uwzględniający, że część pacjentów miała diagnostykę wykonywaną poza DCO).
3. Czy wprowadzenie karty DILO wpłynęło na czas do rozpoczęcia leczenia przyczynowego i jaki był:
  - a. czas od uzyskania wyniku histopatologicznego do rozpoczęcia leczenia przyczynowego (CRT );
  - b. czas od zgłoszenia się do DCO do rozpoczęcia leczenia przyczynowego;
  - c. czas od decyzji o leczeniu do rozpoczęcia leczenia przyczynowego.

## **4.2 METODY STATYSTYCZNE**

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu Statistica 12 (TIBCO Inc., USA). Dla zmiennych mierzalnych obliczono średnie arytmetyczne, mediany, odchylenia standardowe, zakres zmienności (wartości ekstremalne). Dla zmiennych jakościowych obliczono częstości ich występowania. Wszystkie badane zmienne typu ilościowego sprawdzono testem Shapiro-Wilka dla ustalenia typu rozkładu. Ustalenie różnic pomiędzy grupami dokonano za pomocą parametrycznego testu t-Studenta dla prób niezależnych lub nieparametrycznego testu U-Mann-Whitney w zależności od spełnienia założeń testów.

Porównanie zmiennych jakościowych pomiędzy grupami dokonano przy wykorzystaniu testu chi-kwadrat ( $\chi^2$ ).

Do przeanalizowania i porównania przeżycia (ale również czasu do wznowy, rozsiewu lub zdarzenia) po leczeniu użyto analizy przeżycia. Zastosowano procedurę estymacji funkcji przeżycia metodą Kaplana-Meiera na podstawie ciągłych czasów przeżycia. Porównanie przeżyć w dwóch grupach przeprowadzono z wykorzystaniem testu log-rank. Do oceny wpływu zmiennych ilościowych porządkowych lub ciągłych użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Proces budowania modelu przeprowadzono metodą krokową i do oceny modelu zastosowano zestawu standardowych miar dobroci dopasowania (AIC, BIC  $R^2$ ). Do wszystkich porównań przyjęto poziom  $\alpha = 0,05$ .

## 5. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA PACJENTÓW

### 5.1 Charakterystyka grupy w zakresie parametrów socjodemograficznych i zależnych od pacjenta

Dane dotyczące ogólnej charakterystyki 106 pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli 16.

Chorzy byli w wieku od 41 do 82 r.ż.. Średnia wieku dla całej kohorty wyniosła 61,59 lat (Me=62,5; SD=9,5 lat). Najliczniejszą (63%; n=67) grupą wiekową były osoby poniżej 65 r.ż.. Osoby powyżej 75 r.ż. stanowiły 8,5% (n=9) i były to kobiety. Najstarszy leczony mężczyzna miał 74 lata.

Przeważała płeć żeńska (77%; n=82). Rozkład pacjentów wg płci w obu okresach był podobny tzn. zarówno w pierwszym jak i drugim okresie mężczyźni stanowili mniej niż 1/3 pacjentów (tabela 16 i 20).

Większość (84%; n=88) była w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności (0-1) wg ECOG i miała co najmniej prawidłowy stan odżywienia oraz maksymalnie 2 dobrze kontrolowane choroby współistniejące. Tylko 25% (n=26) pacjentów miało 3 lub więcej obciążeń lub chorób współistniejących (min-max: 0,00-6,00; SD=1,4), a jedynie u 2% (n=2) wskaźnik BMI świadczył o niedożywieniu (tabela 16).

Nieco większy odsetek stanowili mieszkańcy średnich i większych miast liczących powyżej 50 tysięcy (54%; n=57).

W latach 2009-2014 leczyło się 45% (n=48) badanych, a 55% (n=58) było leczonych w 2015 r. i później, przy czym niemal wszyscy z drugiego okresu (poza 2 osobami) mieli założoną kartę DILO.

**Tabela 16. Charakterystyka grupy w zakresie parametrów socjodemograficznych i zależnych od pacjenta.**

Grupa (n = 106)							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Wiek [lata]	61,59	62,50	41,00	82,00	55,00	67,00	9,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,97	24,67	17,58	42,67	22,43	28,80	4,7
				<b>n</b>			<b>%</b>
Wiek	do 65 lat			67		63,2	
	od 65 do 75 lat			30		28,3	
	powyżej 75 lat			9		8,5	
Płeć	Kobiety			82		77,4	
	Mężczyźni			24		22,6	
Miejsce zamieszkania	do 50 tys. mieszkańców			49		46,2	
	do 100 tys. mieszkańców			13		12,3	

	powyżej 100 tys. mieszkańców	44	41,5
<b>Miejsce zamieszkania</b>	do 50 tys. mieszkańców	49	46,2
	powyżej 50 tys. mieszkańców	57	53,8
<b>Okres leczenia</b>	Przed 2015 r.	48	45,3
	Po 2015 r.	58	54,7
<b>DILO</b>	Nie	50	47,2
	Tak	56	52,8
<b>BMI</b>	do 18	2	1,9
	od 18 do 25	54	50,9
	powyżej 25	50	47,2
<b>BMI</b>	<=24.9	54	51,0
	>24.9	52	49,0
<b>Obciążenia</b>	do 2	80	75,5
	3 i więcej	26	25,5
<b>ECOG</b>	0-1	88	83,8
	2 lub więcej	17	16,2
n – liczba osób; % - procent; $\bar{x}$ - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe;			

Przed rozpoczęciem leczenia podwyższony ponad normę poziom granulocytów i płytek miało odpowiednio 29% (n=31) i 13% (n=14) badanych. Współczynnik NLR mieścił się w zakresie od 0,3 do 10,2 z medianą wynoszącą 2,6, natomiast PLR w zakresie od 43,2 do 438,6 z medianą równą 151. Zgodnie z danymi literaturowymi ustalono punkt odcięcia dla NLR na 3 oraz dla PLR na 150. W badanej grupie 42% (n=45) osób miało podwyższony NLR, a 51% (n=54) podwyższony PLR (tabela 17).

**Tabela 17. Charakterystyka grupy w zakresie parametrów laboratoryjnych.**

<b>Grupa (n = 106)</b>							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>Leukocyty (g/l)</b>	8,52	7,65	3,60	20,40	6,15	10,70	3,3
<b>Granulocyty (g/l)</b>	5,74	4,77	1,00	17,50	3,50	7,60	3,0
<b>Limfocyty (g/l)</b>	1,95	1,86	0,54	4,29	1,40	2,35	0,7
<b>Płytki (g/l)</b>	284,63	265,00	147,00	614,00	213,00	327,00	95,7
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,10	13,20	7,80	16,40	12,30	14,20	1,6
<b>NLR</b>	3,34	2,59	0,30	10,25	1,82	4,19	2,2
<b>dNLR</b>	2,37	1,97	0,08	7,29	1,28	3,00	1,5
<b>PLR</b>	162,70	151,34	43,21	438,57	112,87	197,20	75,6
				<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Granulocyty (g/l)</b>	Powyżej normy (>7)			31	29		
<b>Płytki krwi (g/l)</b>	Powyżej normy (>400)			14	13		
<b>NLR</b>	Do 3			61	58		
	Powyżej 3			45	42		
<b>PLR</b>	Do 150			52	49		
	Powyżej 150			54	51		

<b>Hemoglobina</b>	<=11	13	12
	>11	93	88
<b>CEA</b>	oznaczone	82	79
	nieoznaczone	24	23
$\bar{x}$ - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent			

Oznaczenie markera CEA wykonano co najmniej raz w przebiegu diagnostyki wstępnej lub obserwacji po leczeniu u 79% (n=82) pacjentów. Jedynie u 6% (n=6) poziom był podwyższony i dotyczyło to nawrotu choroby.

## 5.2 Charakterystyka grupy w zakresie zmiany nowotworowej

Dane charakteryzujące pacjentów pod względem zmiany nowotworowej przedstawiono w tabeli 18.

Średnia wielkość guza w badanej grupie wyniosła 5 centymetrów (min-max: 1,2-10,5 cm; SD=2,1 cm). Zmianę większą niż 5 cm w najdłuższym wymiarze miało 42% (n=45) osób. Najmniej było chorych z cechą T1 (8%; n=8). U 41% (n=43) osób cechę T określono jako T2. Ponad 1/3 pacjentów (31%; n=33) rozpoczęło leczenie mając zmianę pierwotną T3, a u 20% (n=22) stwierdzono cechę T4, czyli naciekanie na sąsiednie narządy, głównie pochwę (n=20). W pozostałych przypadkach T4 guz naciekał przydatki (n=1) i prącie (n=1). Podgrupa pacjentów z największym zaawansowaniem miejscowym (T3/T4) stanowiła 52% (n=55). Zdecydowanie większy odsetek chorych (67%; n=71) miał stwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych (N1,2,3) niż cechę N0. Wyniki w zakresie T i N przekładały się na zaawansowanie choroby, która u większości (79%; n=73) była w III stopniu: IIIA (T1-3N1, T4N0) i IIIB (T4N1, każde T i N2-N3).

Z powodu miejscowego zaawansowania powodującego zaburzenia w oddawaniu stolca i zagrożenia niedrożnością u ponad 25% pacjentów (n=27) konieczne było wyłonienie stomii odbarczającej przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego, co u części chorych prowadziło do opóźnienia terapii. U około 50% (n=16) tych chorych wydłużył się czas od momentu zgłoszenia do DCO do rozpoczęcia leczenia (ponad średnie 60 dni; zakres 2,5-5 miesięcy) i w podobnym odsetku (n=13) wydłużył się czas od podjęcia decyzji o leczeniu do jego rozpoczęcia (ponad średnie 33 dni (zakres 2,5 do 4 miesięcy) (tabela 26).

Stopień złośliwości histologicznej (cecha G) nie została określona u 32% badanych, przy czym braki w niemal równym odsetku dotyczyły pierwszego i drugiego okresu (34%; n=17 vs 30%; n=17) (tabela 18 i 22). U pozostałych najczęściej zdiagnozowano średniozróżnicowany



nowotwór G2 (33%; n=35). Raka G1 rozpoznano u 20% pacjentów (n=21), a niskozróżnicowany nowotwór G3 u 15% pacjentów (n=16).

Owrzodzenie i nacieki zwieraczy występowały u około 40-50% osób, a naciekanie skóry, odbytnicy i mięśnia dźwigacza odbytu, nie oceniane wcześniej przez badaczy jako czynniki rokownicze, u 34-39% chorych.

Planowano włączenie do analizy oznaczenia antygenu p16, ale nie było to rutynowo przeprowadzane badanie i jego wynik znaleziono jedynie w 4 raportach histopatologicznych z 2018 i 2019 r..

**Tabela 18. Charakterystyka grupy w zakresie zmiany nowotworowej.**

Grupa (n = 106)							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>Wielkość guza [cm]</b>	5,02	4,80	1,20	10,50	3,50	6,20	2,1
				<b>n</b>			<b>%</b>
<b>Wielkość guza [cm]</b>	<=5 cm			61	58		
	>5 cm			45	42		
<b>T (1-4)</b>	T1			8	7,55		
	T2			43	40,57		
	T3			33	31,13		
	T4			22	20,75		
<b>T</b>	T1/T2			51	48,11		
	T3/T4			55	51,89		
<b>N (1-3)</b>	N0			35	33,02		
	N1			23	21,70		
	N2			18	16,98		
	N3			30	28,30		
<b>N</b>	N0			35	33,02		
	N 1,2,3			71	66,98		
<b>Zaawansowanie</b>	I			6	5,66		
	II			27	25,47		
	IIIA			20	18,87		
	IIIB			53	50,00		
<b>Stopień zróżnicowania nowotworu (G1-3)</b>	Brak			34	32,08		
	G1			21	19,81		
	G2			35	33,02		
	G3			16	15,09		
<b>Stomia przed leczeniem</b>	Tak			27	25,71		
<b>Zajęcie skóry</b>	Tak			35	33,98		
<b>Owrzodzenie</b>	Tak			43	40,57		
<b>Naciekanie zwieracza zewnętrznego</b>	Tak			56	52,83		
<b>Naciekanie zwieracza wewnętrznego</b>	Tak			46	43,40		
<b>Naciekanie dźwigacza</b>	Tak			41	38,68		
<b>Naciekanie odbytnicy</b>	Tak			36	33,96		
n – liczba osób; % - procent; $\bar{x}$ - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe;							

### 5.3 Charakterystyka grupy w zakresie zastosowanego leczenia (CRT)

Średnia dawka RT w badanej grupie wyniosła 55,45 Gy (min-max: 45,0-60,9 Gy; SD=3,83 Gy), a średni czas trwania RT wyniósł 41,81 dni (min-max: 30,0-60,0 dni; SD=5,88 dni). Większość pacjentów (98%; n=102) otrzymała dawkę RT większą niż 49 Gy.

W całej grupie 63% (n=67) pacjentów zakończyło zaplanowane leczenie otrzymując 2 kursy chth z 2 podaniami mitomycyny i 2 podaniami 5Fu (CRT1), u 24% (n=25) pacjentów podano 1 kurs mitomycyny i 2 kursy 5Fu (CRT2), a u 13% (n=14) udało się podać tylko 1 kurs z mitomycyną i 5Fu (CRT3), przy czym wszyscy ukończyli RT otrzymując zaplanowaną dawkę. Dawką suboptymalną <45GY były napromieniane 2 osoby i podjęto decyzję o ich wyłączeniu z analizy dotyczącej wyników leczenia. Jedna z osób, która otrzymała dawkę 36 Gy była leczona schematem CRT1, a druga osoba schematem CRT2 (tabela 19).

**Tabela 19. Charakterystyka grupy w zakresie zastosowanego leczenia (CRT).**

Grupa (n = 106)							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>RT dawka [Gy]</b>	55,45	54,60	45,00	60,90	54,00	59,40	3,83
<b>Czas trwania RT [dni]</b>	41,81	40,00	30,00	60,00	38,00	45,00	5,88
		<b>n</b>				<b>%</b>	
<b>RT</b>	45-49	2				1,92	
	50 i więcej	102				98,1	
<b>CRT</b>	1	67				63	
	2	25				24	
	3	14				13	
<b>CRT</b>	1	67				63	
	2/3	39				37	

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartyl pierwszy; Q3 - kwartyl trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe; n - liczba osób; % - procent

### 5.4 Charakterystyka kliniczna- porównanie międzygrupowe w zależności od okresu leczenia ( bez DILO i z DILO)

W kolejnych tabelach 20, 21 i 22 przedstawiono charakterystykę analizowanej grupy z podziałem na pacjentów bez karty DILO i posiadających DILO, uwzględniając czynniki socjodemograficzne, zależne od pacjenta, od nowotworu oraz otrzymanego leczenia. Grupy nie różniły się istotnie statystycznie ( $p>0.05$ ), poza naciekaniem odbytnicy, które częściej występowało u pacjentów z DILO (45%; n=25), niż bez DILO (22%; n=11). Nie było to

klinicznie istotne, gdyż parametr ten nie wpływał na cechę T, ani podwyższenie stopnia zaawansowania.

**Tabela 20. Charakterystyka ogólna grupy badanej - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

Zmienna	DILO														Wartość p
	Nie (n=50)							Tak (n=56)							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>Wiek [lata]</b>	60,34	61,00	41,00	80,00	55,00	66,00	8,7	62,71	63,00	43,00	82,00	55,50	68,50	10,0	0,200*
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,83	25,66	17,85	32,87	23,51	28,52	3,7	26,11	24,23	17,58	42,67	21,67	29,01	5,5	0,554**
		DILO										Wartość p			
		Nie (n=50)				Tak (n=56)									
		n	%	n	%										
<b>Wiek</b>	do 65 lat	35	70,00	32	57,14	0,368									
	od 65 do 75 lat	12	24,00	18	32,14										
	powyżej 75 lat	3	6,00	6	10,71										
<b>Płeć</b>	Kobiety	38	76,00	44	78,57	0,752									
	Mężczyźni	12	24,00	12	21,43										
<b>Miejsce zamieszkania</b>	do 50 tys. mieszkańców	24	48,00	25	44,64	0,792									
	do 100 tys. mieszkańców	5	10,00	8	14,29										
	powyżej 100 tys. mieszkańców	21	42,00	23	41,07										
<b>Miejsce zamieszkania</b>	do 50 tys. mieszkańców	24	48,00	25	44,64	0,729									
	Powyżej 50 tys. mieszkańców	26	52,00	31	55,36										
<b>BMI</b>	<=24.9	22	44,00	32	57,00	0,180									
	>24.9	28	58,00	24	43,00										
<b>BMI</b>	do 18	1	2,00	1	1,79	0,399									
	od 18 do 25	22	44,00	32	57,14										
	powyżej 25	27	54,00	23	41,07										
<b>Obciążenia</b>	do 2	41	82,00	39	69,64	0,140									
	3 i więcej	9	18,00	17	30,36										
<b>ECOG</b>	0-1	43	86,00	45	81,82	0,560									
	2 lub więcej	7	14,00	10	18,18										

n – liczba osób; % - procent;  $\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test t studenta dla prób niezależnych \*\*test U-Mann-Whitney;

**Tabela 21. Charakterystyka w zakresie parametrów laboratoryjnych - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

	DILO														Wartość p	
Zmienna	Nie (n=50)							Tak (n=56)								
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD		
<b>Leukocyty</b>	8,42	7,60	3,60	16,40	5,80	10,70	3,22	8,61	7,88	4,48	20,40	6,49	10,51	3,41	0,749*	
<b>Granulocyty</b>	5,61	4,71	1,00	13,00	3,30	7,60	2,87	5,87	4,86	2,30	17,50	3,80	7,40	3,20	0,714*	
<b>Limfocyty</b>	1,96	1,90	0,80	4,10	1,40	2,22	0,62	1,95	1,80	0,54	4,29	1,41	2,36	0,78	0,633*	
<b>Płytki</b>	285,34	260,50	147,00	614,00	210,00	314,00	101,84	284,00	266,00	150,00	581,00	214,00	328,00	90,76	0,773*	
<b>Hemoglobina</b>	13,32	13,25	7,80	16,40	12,60	14,40	1,61	12,90	13,20	9,50	16,10	11,80	14,05	1,57	0,176 **	
<b>NLR</b>	3,12	2,82	0,30	9,04	1,83	3,80	1,90	3,53	2,52	0,96	10,25	1,80	4,67	2,41	0,667*	
<b>dNLR</b>	2,29	2,01	0,08	6,67	1,33	2,85	1,28	2,44	1,79	0,74	7,29	1,28	3,18	1,63	0,887*	
<b>PLR</b>	158,08	146,32	56,10	438,57	116,47	176,43	76,05	166,84	157,74	43,21	372,97	103,56	207,23	75,64	0,367*	
								DILO						Wartość p***		
								Nie (n=50)				Tak (n=56)				
								n		%		n			%	
<b>Granulocyty</b>	Powyżej							16		32		15		27		0,24
<b>Płytki krwi</b>	Powyżej							7		14		7		12		0,82
<b>NLR</b>	Do 3							29		58		32		57		0,92
	Powyżej 3							21		42		24		43		
<b>PLR</b>	Do 150							28		56		24		43		0,18
	Powyżej 150							22		44		32		57		
<b>Hemoglobina</b>	do 11							3		6		10		18		0,06
	11 i więcej							47		94		46		82		
n- liczba osób, % - procent; $\bar{x}$ - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; *test U-Mann-Whitney; **test t studenta dla prób niezależnych; ***test $\chi^2$																

**Tabela 22. Charakterystyka w zakresie zmiany nowotworowej - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

Zmienna	DILO															Wartość p*
	Nie (n=50)							Tak (n=56)								
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD		
<b>Wielkość guza [cm]</b>	4,90	4,90	1,20	10,40	3,00	6,00	2,05	5,13	4,75	1,50	10,50	3,50	6,50	2,24	0,754	
	<b>DILO</b>															Wartość p**
	<b>Nie (n=50)</b>							<b>Tak (n=56)</b>								
	<b>n</b>							<b>%</b>	<b>n</b>							<b>%</b>
<b>Wielkość guza</b>	<=5						29	58,00	32						57,14	0,929
	>5						21	42,00	24						42,86	
<b>T (1-4)</b>	T1						4	8,00	4						7,14	0,986
	T2						20	40,00	23						41,08	
	T3						15	30,00	18						32,14	
	T4						11	22,00	11						19,64	
<b>N (0-3)</b>	N0						14	28,00	21						37,50	0,365
	N1						9	18,00	14						25,00	
	N2						11	22,00	7						12,50	
	N3						16	32,00	14						25,00	
<b>N</b>	N0						14	28,00	21						37,50	0,299
	N 1,2, 3						36	72,00	35						62,50	
<b>Zaawansowanie</b>	I						3	6,00	3						5,36	0,239
	II						10	20,00	17						30,36	
	IIIA						7	14,00	13						23,21	
	IIIB						30	60,00	23						41,07	
<b>G (1-3)</b>	Brak						17	34,00	17						30,36	0,627
	G1						12	24,00	9						16,07	
	G2						14	28,00	21						37,50	
	G3						7	14,00	9						16,07	
<b>Stomia przed leczeniem</b>	Tak						11	22,00	16						29,09	0,406
<b>Zajęcie skóry</b>	Tak						17	35,42	18						32,73	0,774
<b>Owrodzenie</b>	Tak						22	44,00	21						37,50	0,496
<b>Naciek zwieracza zewnętrznego</b>	Tak						25	50,00	31						55,36	0,581
<b>Naciek zwieracza wewnętrznego</b>	Tak						18	36,00	28						50,00	0,147
<b>Naciek dźwigacza</b>	Tak						19	38,00	22						39,29	0,892
<b>Naciek odbytnicy</b>	Tak						11	22,00	25						44,64	<b>0,014</b>

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartyl pierwszy; Q3 - kwartyl trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe; n - liczba osób; % - procent; \*test U-Mann-Whitney; \*\*test chi-kwadrat

Zakres dawek RT w obu grupach był podobny (odpowiednio: min-max: 45,0-60,6 Gy; SD=3,86 Gy oraz min-max: 45,0-60,9 Gy; SD=3,49 Gy).

Średnia dawka RT u osób bez DILO wyniosła 54,2 Gy, a u osób z DILO była istotnie statystycznie wyższa i wyniosła 56,52 Gy. U osób bez DILO średni czas trwania leczenia RT wyniósł 40,88 dni (min-max: 32,0-58,0 dni; SD=6,03 dni), a u osób z DILO średnia wyniosła

42,65 dni (min-max: 30,0-60,0 dni; SD=5,65 dni), co także miało istotność statystyczną ( $p<0.05$ ) (tabela 23). Różnice te były niewielkie i nie miały znaczenia klinicznego (dawki mieściły się w zalecanych zakresach, a czas trwania leczenia był podobny w obu grupach).

Większy odsetek pacjentów z kartą DILO niż bez DILO otrzymał CRT1 (78% vs 46%;  $p<0.01$ ). Do 2015 r. jednakowo często pacjentów kwalifikowano do CRT1 oraz CRT2, natomiast po 2015 r. zaczął dominować schemat z podwójną dawką mitomycyny (tabela 23).

**Tabela 23. Charakterystyka grupy badanej w zakresie zastosowanego leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

	DILO														Wart ość p	
Zmie nna	Nie (n=50)							Tak (n=56)								
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD		
RT dawk a [Gy]	54,2 0	54, 10	45, 00	60, 60	50, 60	56, 60	3, 86	56,5 2	57, 30	45, 00	60, 90	54,0 0	59, 40	3, 49	<b>0,007</b> *	
Czas trwan ia RT [dni]	40,8 8	39, 00	32, 00	58, 00	37, 00	43, 00	6, 03	42,6 5	42, 00	30, 00	60, 00	39,0 0	46, 00	5, 65	<b>0,047</b> *	
Zmienna	N			%				N			%					
RT dawk a	45- 49	1			2				1			2				0,91* *
	50 i wię cej	47			98				55			98				
CRT	1	23			46				44			78				<b>&lt;0,001</b> **
	2	23			46				2			4				
	3	4			8				10			18				
CRT	1	23			46				44			79				<b>0,001</b> **
	2/3	27			54				12			21				
n – liczba osób; % - procent; $\bar{x}$ - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; *test U-Mann-Whitney; **test chi-kwadrat																

### 5.5 Charakterystyka kliniczna- porównanie międzygrupowe w zależności od schematu leczenia CRT

Przeprowadzono dodatkowe porównanie międzygrupowe pacjentów, którzy otrzymali poszczególne schematy leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic w zakresie czynników socjodemograficznych, zależnych od pacjenta, nowotworu oraz otrzymanego leczenia RT ( $p>0.05$ ).

W grupie CRT 2 w porównaniu do CRT 1 i CRT 3 pacjenci otrzymali znamienne niższą dawkę RT, przy czym nie było to istotne klinicznie, gdyż dawki mieściły się w zalecanym zakresie.

Dane przedstawiono w tabelach 70-73 (15: załącznik do opracowania).

## 6. WYNIKI

### 6.1 Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno-decyzyjnego

#### 6.1.1 Charakterystyka czasowa etapu prowadzącego do rozpoznania histopatologicznego

W tabeli 24 przedstawiono długość trwania etapu diagnostycznego od momentu zgłoszenia się pacjenta z niepokojącymi objawami do lekarza do czasu potwierdzenia rozpoznania nowotworu czyli uzyskania wyniku histopatologicznego. W całej grupie średni czas, który minął od wizyty u lekarza do pobrania wycinka wyniósł 2,3 miesiąca (min-max: 1,0-20,0 miesięcy; mediana 1 miesiąc, SD=2,6 miesiąca), natomiast średni czas od pobrania wycinka do uzyskania wyniku wyniósł 11,1 dnia (min-max: 1,0-40,0 dni; mediana 9 dni, SD=7,4 dnia). W przypadku 42% (n=44) badanych osób wynik uzyskano do 14 dni od biopsji (tabela 24).

**Tabela 24. Charakterystyka czasowa etapu uzyskania rozpoznania histopatologicznego.**

<b>Grupa (n = 106)</b>							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
<b>Czas od wizyty u lekarza do pobrania wycinka (miesiące)</b>	2,29	1,00	1,00	20,00	1,00	3,00	2,6
<b>Czas od pobrania wycinka do uzyskania wyniku histopatologicznego (dni)</b>	11,08	9,00	1,00	40,00	6,00	15,00	7,4
	n						%
<b>Czas od pobrania wycinka do uzyskania wyniku (dni)</b>	do 14 dni			44		41,5	
	ponad 14 dni			62		58,5	
n – liczba osób; % - procent; $\bar{x}$ - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe;							

Nie wykazano, aby te czasy istotnie różniły się dla osób posiadających kartę DILO i jej nie posiadających ( $p > 0,05$ ), natomiast z DILO istotnie częściej dotrzymywano terminu postawienia rozpoznania histopatologicznego do 14 dni od pobrania wycinka (64%; n=36 vs 16%; n=8;  $p=0,001$ ) (tabela 25).



**Tabela 25. Charakterystyka czasowa etapu uzyskania rozpoznania histopatologicznego - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

Zmienna	DILO															Wartość p*
	Nie (n=50)							Tak (n=56)								
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD		
Czasu od wizyty u lekarza do pobrania wycinka (miesiące)	2,92	1,00	1,00	20,00	1,00	3,00	3,4	1,73	1,00	1,00	8,00	1,00	2,00	1,4	0,076	
Czas od pobrania wycinka do uzyskania wyniku histopatologicznego (dni)	11,38	9,50	2,00	40,00	7,00	15,00	7,2	10,82	8,50	1,00	38,00	5,00	15,50	7,6	0,571	
<b>DILO</b>																
															<b>Wartość p**</b>	
<b>Nie (n=50)</b>							<b>Tak (n=56)</b>									
<b>n</b>							<b>%</b>									
Czas od pobrania wycinka do uzyskania wyniku (dni)	do 14 dni							ponad 14 dni							<b>&lt;0,001</b>	
	8							42								
16,0							84,0									
36							20									
64,2							35,7									

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent; \*test U-Mann-Whitney; \*\*test chi-kwadrat

### 6.1.2 Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno-decyzyjnego

W tabeli 26 przedstawiono długość trwania poszczególnych etapów diagnostyki i planowania leczenia dla całej grupy począwszy od uzyskania wyniku histopatologicznego, poprzez decyzję o rodzaju terapii, do rozpoczęcia leczenia przyczynowego, a w tabeli 27 uwzględniono podział na pacjentów nie posiadających i posiadających kartę DILO. Uzyskane wyniki pokazały, że dla osób leczonych w drugim okresie czas do podjęcia decyzji i rozpoczęcia leczenia (który częściowo mógł obejmować etapy diagnostyki poza DCO) był istotnie dłuższy, przy braku różnic dla etapu od podjęcia decyzji do rozpoczęcia leczenia.

Średni czas od uzyskania wyniku histopatologicznego do podjęcia decyzji o leczeniu dla pacjentów bez DILO wyniósł 34,7 dnia (mediana 25,5 dnia) i był istotnie krótszy niż dla DILO (45 dni; mediana 45,5 dnia;  $p=0,012$ ).

Średni czas od zgłoszenia się pacjenta do DCO do podjęcia decyzji również był istotnie krótszy (22,5 dnia; mediana 16,5 dnia vs 37,7 dnia; mediana 35 dni,  $p=0,003$ ) dla grupy bez DILO.

Podobnie istotność statystyczną na korzyść pacjentów bez DILO uzyskano dla czasu zmierzonego od uzyskania wyniku potwierdzającego nowotwór do rozpoczęcia leczenia (średnio 66,9 dnia; mediana 60,5 vs 79,5 dnia; mediana 76,5 dnia;  $p=0,021$ ).

W obu podgrupach podobny był średni czas i mediana czasu od podjęcia decyzji do rozpoczęcia leczenia (średnio 32,2 dnia; mediana 28,0 dni vs średnio 34,5 dnia; mediana 30,0 dni) ( $p>0,05$ ).

**Tabela 26. Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno-decyzyjnego - czas do decyzji o leczeniu i do rozpoczęcia leczenia w całej grupie.**

Grupa (n = 106)							
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
1.wycinek→wynik	11,1	9,0	1,0	40,0	6,0	15,0	7,4
2. wynik→decyzja	40,2	40,0	0,0	143,0	20,0	55,0	25,9
3.DCO→decyzja	29,9	26,5	0,0	104,0	3,0	46,0	26,8
4.wynik→leczenie	73,6	72,0	21,0	185,0	48,0	94,0	32,5
5.decyzja→leczenie	33,4	28,0	4,0	126,0	21,0	42,0	18,4
6. DCO→leczenie	60,2	55,0	4,0	172,0	29,0	85,0	35,4

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe;

**Tabela 27. Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno-decyzyjnego - czas do decyzji o leczeniu i do rozpoczęcia leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

DILO														Wartość p
Nie (n=50)							Tak (n=56)							
$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>1.wycinek→wynik</b>														
12.0	10.0	2.0	40.0	7.0	15.0	8.0	10.8	8.5	1.0	38.0	5.0	16.0	7.6	0.42
<b>2.wynik→decyzja</b>														
34.7	25.5	1.0	105.0	14.0	49.0	26.8	45.0	45.5	0.0	143.0	31.0	58.0	24.3	<b>0.012</b>
<b>3.DCO→decyzja</b>														
22.5	16.5	0.0	88.0	0.0	35.0	24.3	37.7	35.0	0.0	104.0	17.5	55.0	27.3	<b>0.003</b>
<b>4.wynik→leczenie</b>														
66.9	60.5	21.0	160.0	41.0	86.0	33.8	79.5	76.5	28.0	185.0	56.5	94.0	30.4	<b>0.021</b>
<b>5.decyzja→leczenie</b>														
32.2	28.0	7.0	94.0	19.0	41.0	18.6	34.5	30.0	4.0	126.0	23.0	43.0	18.3	0.19
<b>6. DCO→leczenie</b>														
54.7	48.5	11.0	139.0	29.0	71.0	33.3	65.2	63.0	4.0	172.0	29.0	90.0	36.9	0.13

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test t studenta dla prób niezależnych \*\*test U-Mann-Whitney;

## 6.2 Odpowiedź na leczenie

### 6.2.1 Odpowiedź na leczenie w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy obserwacji

#### 6.2.1.1 Odpowiedź na leczenie w całej grupie w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy

Całkowitą remisję (CR), czyli najbardziej oczekiwaną odpowiedź, najczęściej obserwowano w ciągu 6 miesięcy od leczenia. Odnotowano ją u 73% (n=76) pacjentów. U 16% (n=17) chorych w tym czasie uzyskano częściową odpowiedź (PR) i stabilizację choroby (SD). W ciągu 12 miesięcy obserwacji odsetek CR zwiększył się do 82% (n=80), a u 3% (n=3) nadal utrzymywała się PR lub SD (tabela 28).

**Tabela 28. Odpowiedź na leczenie w całej grupie badanej.**

<b>Grupa (n = 106)</b>			
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Całkowita remisja (CR)</b>	do 6 miesięcy	79	74,53
	do 12 miesięcy	8	7,55
	Brak	19	17,92
<b>Odpowiedź w ciągu 6 miesięcy (N=104)</b>	CR	76	73,08
	PR/SD	17	16,35
	Wznowa	8	7,69
	Rozsiew	2	1,92
	Zgon	1	0,96
<b>Odpowiedź w ciągu 12 miesięcy (N=97)</b>	CR	80	82,47
	PR/SD	3	3,09
	Wznowa	6	6,19
	Rozsiew	7	7,22
	Zgon	1	1,03
<b>Odpowiedź w ciągu 24 miesięcy (N=67)</b>	CR	61	91,04
	PR/SD	-	-
	Wznowa	4	5,97
	Rozsiew	1	1,49
	Zgon	1	1,49

n – liczba osób; % - procent;

#### 6.2.1.2 Odpowiedź na leczenie w zależności od DILO w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą bez DILO i z DILO ( $p>0,05$ ) (tabela 29), w której to grupie istotnie częściej został zastosowany schemat CRT1 (tabela 23).

**Tabela 29. Odpowiedź na leczenie - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

		DILO				Wartość p
		Nie (n=50)		Tak (n=56)		
		n	%	n	%	
Całkowita remisja (CR)	do 6 miesięcy	38	76,00	41	73,22	0,883
	do 12 miesięcy	4	8,00	4	7,14	
	Brak	8	16,00	11	19,64	
Odpowiedź w ciągu 6 miesięcy (n=104)	CR	36	72,00	40	74,07	0,806
	PR/SD	8	16,00	9	16,67	
	Wznowa	5	10,00	3	5,56	
	Rozsiew	1	2,00	1	1,85	
	Zgon	-	-	1	1,85	
Odpowiedź w ciągu 12 miesięcy (n=97)	CR	39	86,67	41	78,85	0,447
	PR/SD	1	2,22	2	3,85	
	Wznowa	1	2,22	5	9,62	
	Rozsiew	4	8,89	3	5,77	
	Zgon	-	-	1	1,92	
Odpowiedź w ciągu 24 miesięcy (n=67)	CR	31	88,57	30	93,75	0,409
	PR/SD	-	-	-	-	
	Wznowa	3	8,57	1	3,13	
	Rozsiew	1	2,86	-	-	
	Zgon	-	-	1	3,13	

n – liczba osób; % - procent; \*test chi-kwadrat

### 6.2.1.3 Odpowiedź na leczenie w zależności od CRT z wyłączeniem CRT3 (CRT1 vs 2) w ciągu 6, 12 i 24 miesięcy

Odpowiedzi uzyskane w grupie leczonej schematem CRT1 nie różniły się istotnie w porównaniu do grupy z CRT2, w której zastosowano 1 schemat mitomycyny ( $p > 0,05$ ) (tabela 30).

**Tabela 30. Odpowiedź na leczenie-porównanie międzygrupowe pacjentów CRT1 i CRT2.**

		CRT				Wartość p*
		1		2		
		n	%	n	%	
Całkowita remisja (CR)	do 6 miesięcy	51	76,12	18	72,00	0,840
	do 12 miesięcy	6	8,96	2	8,00	
	Brak	10	14,93	5	20,00	
Odpowiedź w ciągu 6 miesięcy (n=90)	CR	48	73,85	18	72,00	0,908
	PR/SD	10	15,38	5	20,00	
	Wznowa	5	7,69	2	8,00	
	Rozsiew	1	1,54	0	0,00	
	Zgon	1	1,54	0	0,00	
Odpowiedź w ciągu 12 miesięcy (n=85)	CR	51	82,26	20	86,96	0,591
	PR/SD	2	3,23	0	0,00	
	Wznowa	2	3,23	2	8,70	

	Rozsiew	6	9,68	1	4,35	
	Zgon	1	1,61	0	0,00	
<b>Odpowiedź w ciągu 24 miesięcy (n=57)</b>	CR	39	95,12	13	81,25	0,289
	PR/SD	0	0,00	0	0,00	
	Wznowa	2	4,88	2	12,50	
	Rozsiew	0	0,00	1	6,25	
	Zgon	0	0,00	0	0,00	
n – liczba osób; % - procent; *test chi-kwadrat						

## 6.2.2 Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji

### 6.2.2.1 Zestawienie liczby zdarzeń w grupie w całym okresie obserwacji

Przeanalizowano liczbę wszystkich niekorzystnych zdarzeń, takich jak wznowa, rozsiew czy zgon, które wystąpiły w całym okresie leczenia (tabela 31).

Wznowa wystąpiła u 21% (n=22), a rozsiew u 15% (n=16) chorych. U ok. 80% pacjentów, u których doszło do wznowy oraz u 62% chorych, u których zdiagnozowano przerzuty, zdarzenia te wystąpiły w ciągu 24-miesięcznej obserwacji. Z powodu wznowy miejscowej u ośmiu pacjentów zastosowano zabieg ratunkowy, a u trzech dodatkowo napromienianie (z pól zewnętrznych, SRT lub brachyterapię). Najczęstszym miejscem rozsiewu były węzły chłonne (n=9), nieco rzadziej kości (n=4) i płuca (n=4); w pojedynczych przypadkach obserwowano przerzuty do tkanek miękkich (n=1) i otrzewnej (n=1).

**Tabela 31. Zestawienie liczby zdarzeń w poszczególnych okresach obserwacji w całej grupie.**

	<b>Okres obserwacji n=106 (100%)</b>			
	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące	Cały okres
<b>Wznowa</b>	8 (7,6)	14 (13,4)	18 (17,3)	22 (21)
<b>Rozsiew</b>	2 (1,9)	9 (8,6)	10 (9,6)	16 (15)
<b>Zgon</b>	1 (1)	2 (1,9)	3 (2,9)	29 (28)

### 6.2.2.2 Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji w zależności od DILO

Spśród wszystkich zaistniałych zdarzeń u osób bez karty DILO istotnie statystycznie częściej wystąpił zgon (42%; n=21 vs 14%; n=8, p=0,001) oraz rozsiew (24%; n=12 vs 7%; n=4, p=0,016), co mogło być spowodowane dłuższym okresem obserwacji. Odsetek wznów i jakiegokolwiek zdarzenia także był większy, ale różnice nie były znamienne (p>0,05) (tabela 32).

**Tabela 32. Liczba wznów, rozsiewów, zgonów i zdarzeń w zależności od DILO.**

		Cała grupa (106)		DILO				Wartość p*
				Nie (n=50)		Tak (n=56)		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Zgon</b>	Nie	77	72,6	29	58,0	48	85,7	<b>0,001</b>
	Tak	29	27,4	21	42,0	8	14,3	
<b>Wznowa</b>	Nie	84	79,2	38	76,0	46	82,1	0,44
	Tak	22	20,8	12	24,0	10	17,9	
<b>Rozsiew</b>	Nie	90	84,9	38	76,0	52	92,9	<b>0,016</b>
	Tak	16	15,1	12	24,0	4	7,1	
<b>Zdarzenie</b>	Nie	69	65,1	28	56,0	41	73,2	0,063
	Tak	37	34,9	22	44,0	15	26,8	

n – liczba osób; % - procent; \*test chi-kwadrat  
Zdarzenie - pierwsze od początku leczenia zdarzenie w postaci wznowy, rozsiewu lub zgonu

### 6.2.2.3 Zestawienie liczby zdarzeń w całym okresie obserwacji w zależności od schematu CRT z wyłączeniem CRT3 ( CRT1 vs 2)

W grupie leczonej CRT2 w porównaniu do CRT1 istotnie częściej wystąpił zgon (44%; n=11 vs 18%; n=12; p=0,010), natomiast różnice w odsetkach wznów rozsiewów i zdarzeń nie były znamienne (p>0,05) (tabela 33). Okres obserwacji był dłuższy dla schematu CRT2, który był stosowany głównie w pierwszym analizowanym okresie.

**Tabela 33. Porównanie liczby wznów, rozsiewów, zgonów i zdarzeń pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.**

		CRT				Wartość p*
		1		2		
		n	%	n	%	
<b>Zgon</b>	Nie	55	82,09	14	56,00	<b>0,010</b>
	Tak	12	17,91	11	44,00	
<b>Wznowa</b>	Nie	57	85,07	18	72,00	0,151
	Tak	10	14,93	7	28,00	
<b>Rozsiew</b>	Nie	58	86,57	21	84,00	0,753
	Tak	9	13,43	4	16,00	
<b>Zdarzenie</b>	Nie	49	73,13	13	52,00	0,054
	Tak	18	26,87	12	48,00	

n – liczba osób; % - procent; \*test chi-kwadrat  
Zdarzenie - pierwsze od początku leczenia zdarzenie w postaci wznowy, rozsiewu lub zgonu

### 6.2.3 Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia

Średni czas obserwacji dla całej grupy wyniósł około 45 miesięcy i dla pacjentów bez DILO był dłuższy, niż dla pacjentów z DILO (tabela 34 i 39).

### 6.2.3.1 Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w całej grupie pacjentów

Średni czas obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zdarzenia wyniósł 43,3 miesiąca (mediana 31,2 miesiąca; SD=30,6 miesiąca), a średni czas całej obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zgonu wyniósł 44,9 miesiąca (mediana 34,7 miesiąca; SD=29,8 miesiąca, zakres od 5 do 124,7 miesięcy). W tym czasie obserwowano 37 (35%) zdarzeń i odnotowano 29 (27%) zgonów (tabela 34).

**Tabela 34. Wyniki czasu obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zdarzenia i czasu wystąpienia zgonu dla całej grupy badanej.**

	Grupa badana (106)							
	Me	$\bar{x}$	SD	Min	Maks	Zdarzenie/zgon	Ucięte obserwacje	n
<b>Czas obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zdarzenia [miesiące]</b>	31,2	43,3	30,6	5,0	100,5	37	69	106
<b>Czas obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zgonu [miesiące]</b>	34,7	44,9	29,8	5,0	124,7	29	77	106

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób

Analizę czasu do wystąpienia wznowy lub rozsiewu, czasu do wystąpienia zdarzenia (PFS) oraz czasu przeżycia (OS) przedstawiono na krzywych przeżycia Kaplana-Meiera (wykresy 1-4).

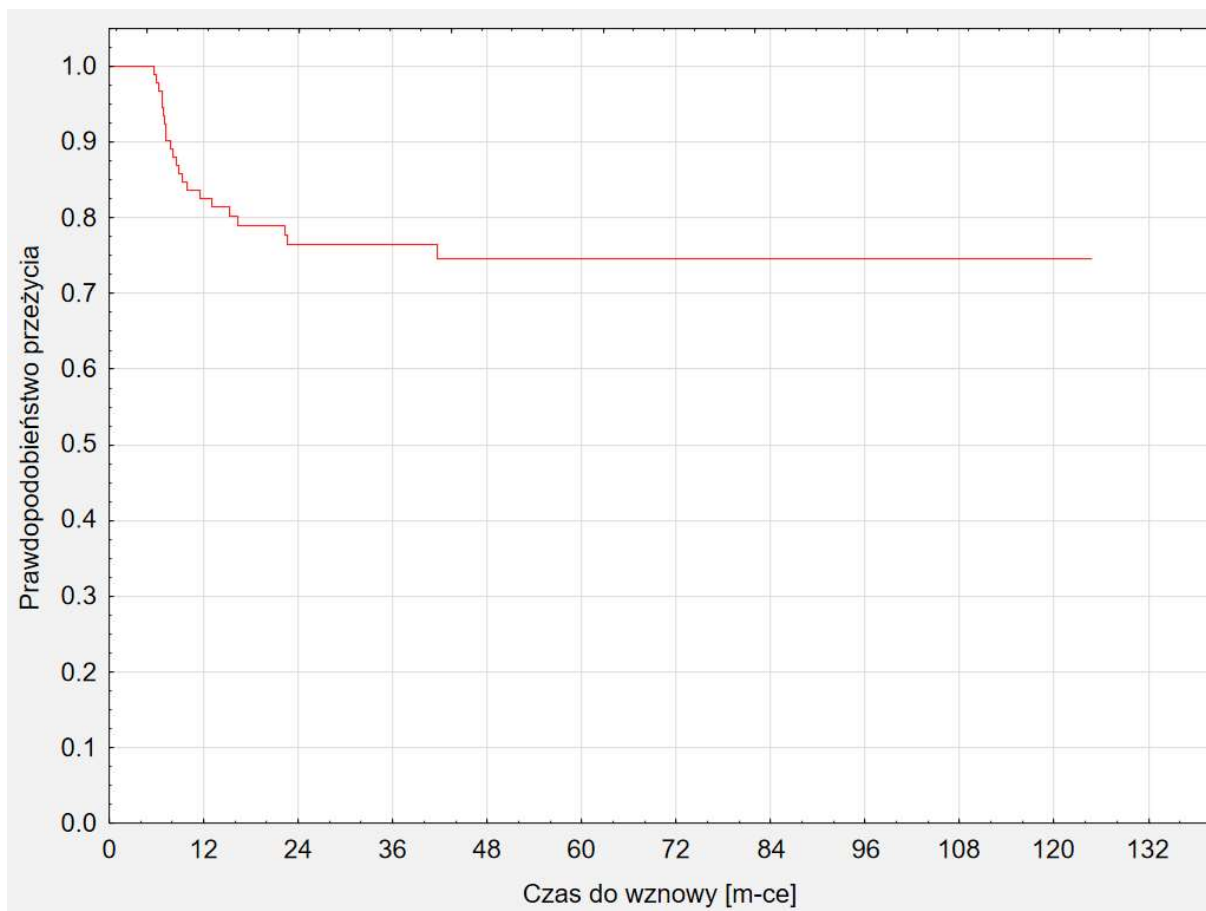
Przez 12 miesięcy 82% pacjentów pozostało wolnych od wznowy, a przez okres 5 lat wskaźnik ten wyniósł 75% (wykres 1; tabela 35). Z wartości kwartyła dolnego wynika, że w ciągu 41,6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia u 1/4 pacjentów może wystąpić wznowa (tabela 35).

Przez 12 miesięcy u 90% pacjentów nie zanotowano rozsiewu, a przez okres 5 lat wskaźnik ten wyniósł 78% (wykres 2; tabela 36). Z wartości kwartyła dolnego wynika, że rozsiew może wystąpić u mniej niż 1/4 pacjentów (tabela 36).

Odsetek osób, które przeżyły bez jakiegokolwiek zdarzenia przez 12 miesięcy wyniósł 90%, a przez okres 5 lat 60% (wykres 3; tabela 37). Z wartości kwartyła dolnego wynika, że w ciągu 25,3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia można spodziewać się wystąpienia zdarzenia u 1/4 pacjentów (tabela 37).

95% pacjentów przeżyło 12 miesięcy, a całkowity 5-letni odsetek przeżyć wyniósł 65% (wykres 4; tabela 38). Z wartości kwartyła dolnego wynika, że w ciągu 35,2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia u 1/4 pacjentów może wystąpić zgon (tabela 38).

**Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas do wznowy dla całej grupy.**

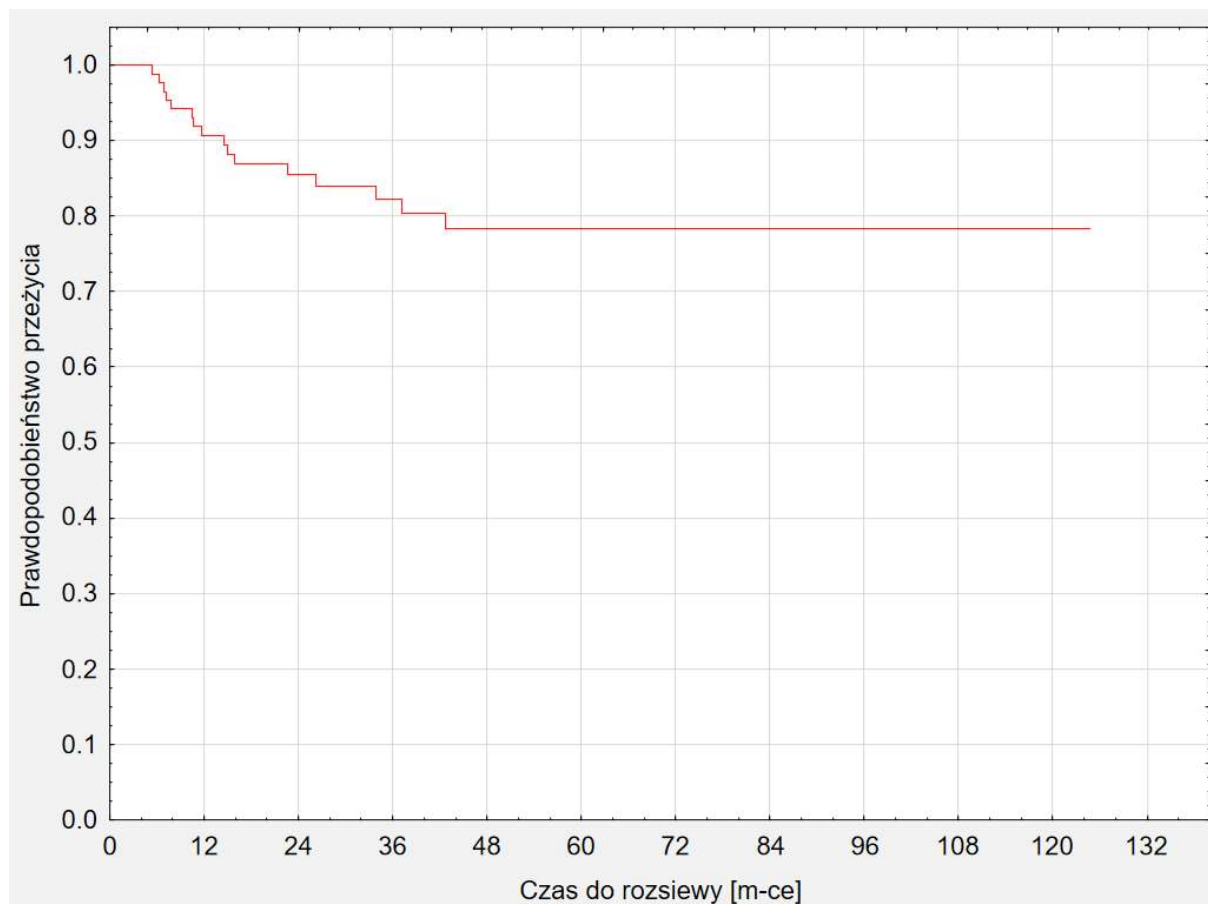


**Tabela 35. Przeżycie bez wystąpienia wznowy wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.**

Czas obserwacji	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie bez wystąpienia wznowy [%]	82%	76%	76%	75%	75%
	<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia wznowy [miesiące]	41,6	bd	bd	96,2	92



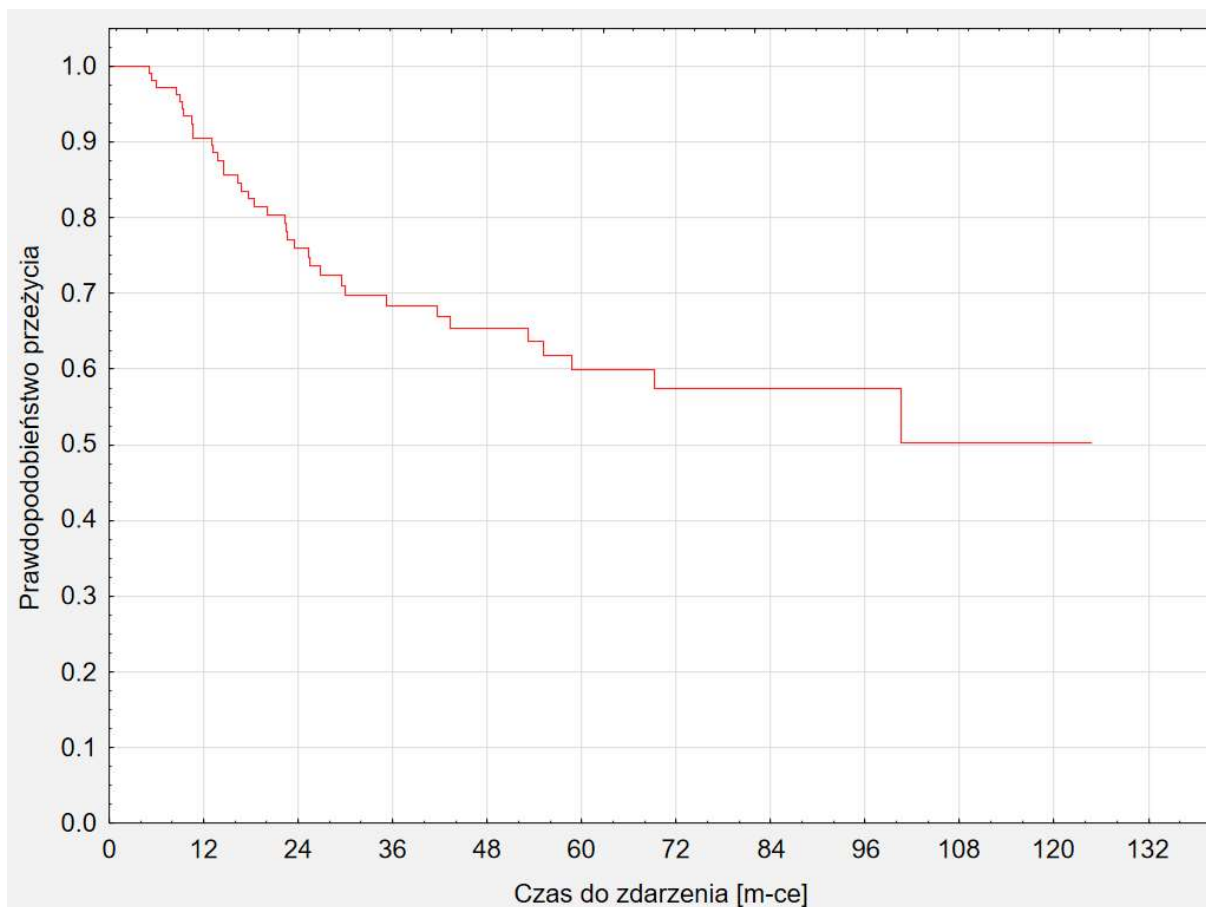
**Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas do rozsiewu dla całej grupy.**



**Tabela 36. Przeżycie bez wystąpienia rozsiewu wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.**

<b>Czas obserwacji</b>	<b>1 rok</b>	<b>2 rok</b>	<b>3 rok</b>	<b>4 rok</b>	<b>5 rok</b>
<b>Przeżycie bez wystąpienia rozsiewu [%]</b>	90%	86%	82%	78%	78%
	<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
<b>Czas do wystąpienia rozsiewu [miesiące]</b>	bd	bd	bd	101,9	86

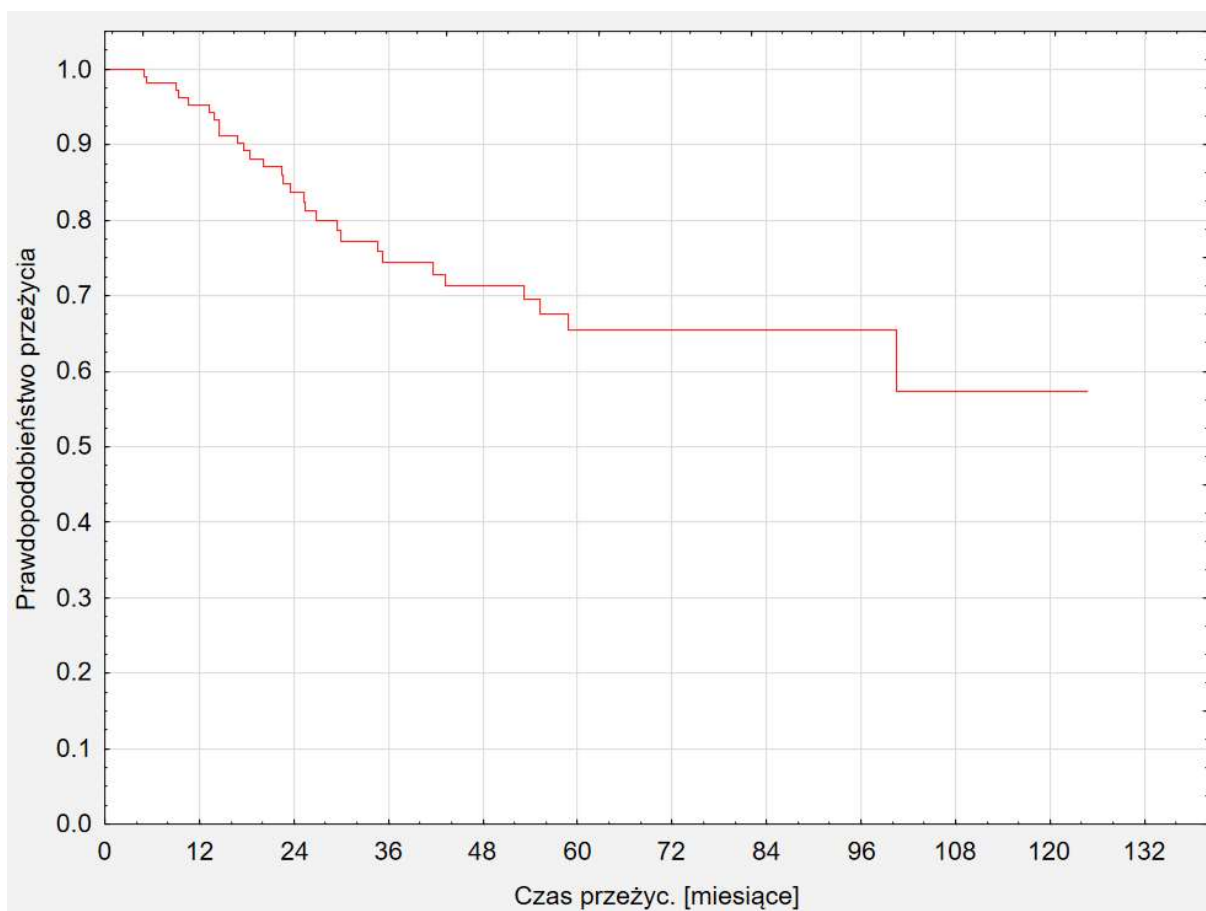
**Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas do zdarzenia (PFS) dla całej grupy.**



**Tabela 37. Przeżycie bez wystąpienia zdarzenia wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.**

Czas obserwacji	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie bez zdarzenia [%]	90%	76%	68%	65%	60%
	<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia zdarzenia (PFS) [miesiące]	25,3	bd	bd	81,5	106

**Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas przeżycia (OS) dla całej grupy.**



**Tabela 38. Przeżycie całkowite wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.**

<b>Czas obserwacji</b>	<b>1 rok</b>	<b>2 rok</b>	<b>3 rok</b>	<b>4 rok</b>	<b>5 rok</b>
<b>Przeżycie [%]</b>	95%	84%	74%	71%	65%
	<b>Dolny kwartyl</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartyl</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
<b>Czas przeżycia [miesiące]</b>	35,2	bd	bd	89,5	106

### 6.2.3.2 Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w zależności od DILO

Średni czas obserwacji od rozpoczęcia leczenia do obiektywnej progresji lub śmierci z każdej lub jakiegokolwiek przyczyny był istotnie statystycznie dłuższy w grupie bez DILO i wyniósł 64,0 miesiące (SD=32,7 miesiąca).

Średni czas całej obserwacji również był istotnie statystycznie dłuższy i wyniósł 64,0 miesiące (SD=33,1 miesiąca).

W grupie bez DILO było 28 obserwacji uciętych, a w grupie z DILO było ich 41. W grupie bez DILO odnotowano 22 (44%) zdarzenia, a w grupie z DILO wystąpiło ich 15 (27%) ( $p=0,91$ ). Analiza zgonów pokazała, że wśród pacjentów bez DILO wystąpiły 21 (42%) przypadki, a w grupie z DILO 8 (14%) ( $p=0,16$ ). Różnice nie były istotne statystycznie (tabela 39).

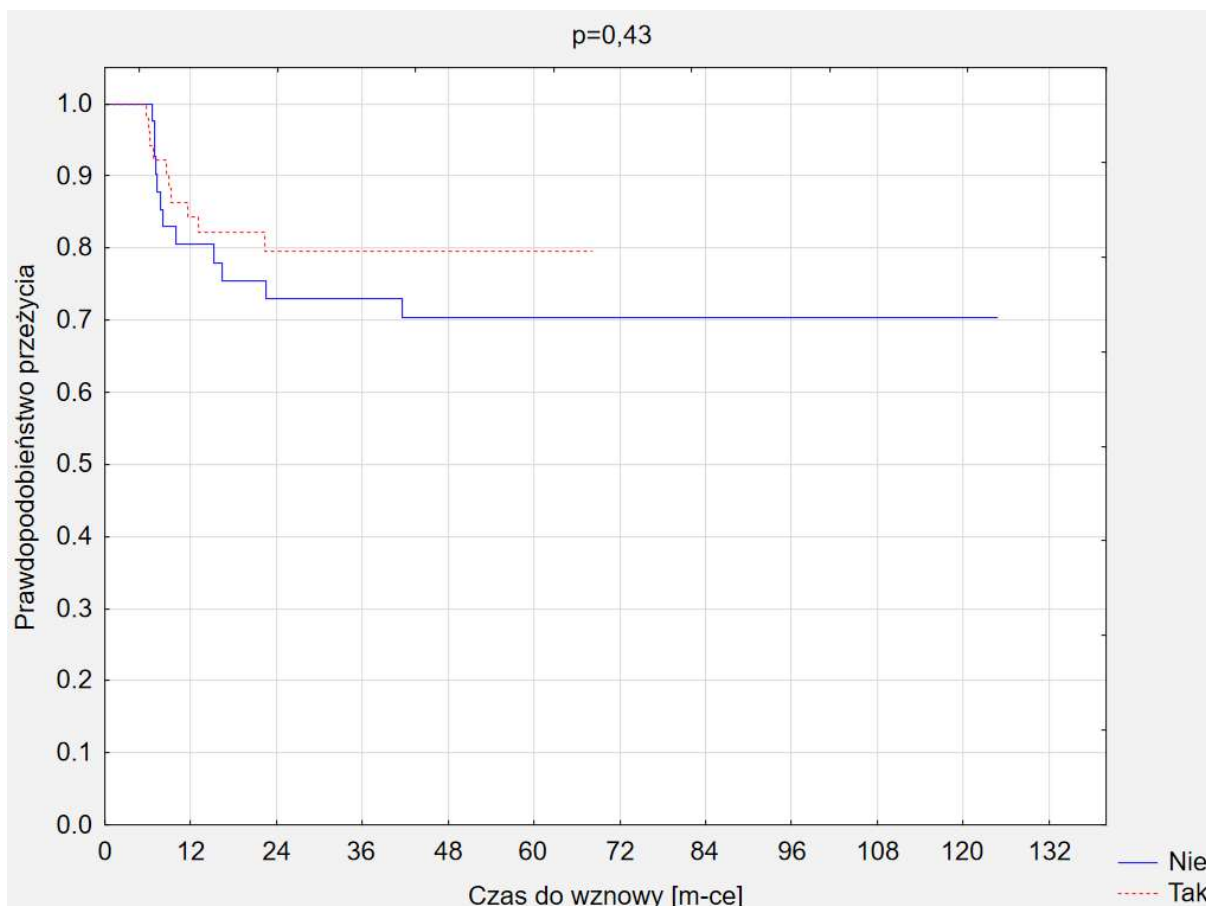
**Tabela 39. Czas obserwacji - porównanie międzygrupowe dla pacjentów bez DILO i z DILO.**

Zmienna	DILO																Wartość p
	Nie (n=50)								Tak (n=56)								
	Me	$\bar{x}$	SD	Min	Max	Zdarzenie/zgon	Ucięte obserwacje	n	Me	$\bar{x}$	SD	Min	Max	Zdarzenie/zgon	Ucięte obserwacje	n	
Czas obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zdarzenia [miesiące]	64	60,7	32,7	9,1	124,7	21	29	50	25,2	30,6	17,6	5,0	25,5	8	48	56	<0,001*
Czas obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zgonu [miesiące]	64	60,3	33,1	9,1	124,7	22	28	50	24,3	28,1	17,6	5,0	68,1	15	41	56	<0,001*

$\bar{x}$  - średnia; Me - mediana; Q1 - kwartył pierwszy; Q3 - kwartył trzeci; Min - wartość minimalna; Max - wartość maksymalna; SD - odchylenie standardowe; \*test U-Mann-Whitney - porównanie czasu obserwacji;

Porównanie przeżycia ogólnego, wystąpienia rozsiewu, wznowy lub ogólnie zdarzenia ze względu na posiadanie karty DILO przedstawiają wykresy 5-8 i tabele 40-43. Na podstawie tych danych nie stwierdzono, żeby odsetek przeżyć lub zdarzeń był istotnie statystycznie różny w zależności od leczenia w pierwszym lub drugim okresie (bez lub z kartą DILO).

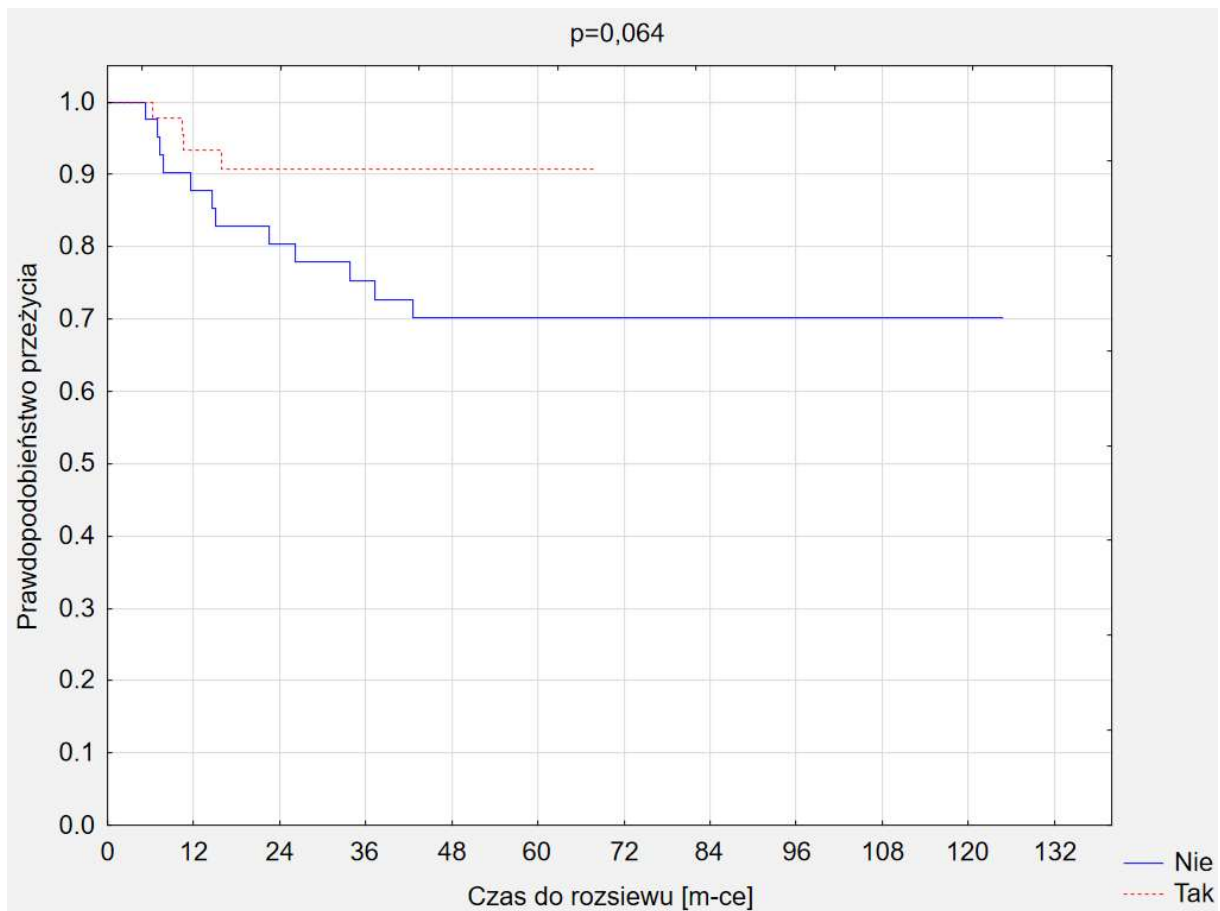
**Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu do wznowy w zależności od DILO (nie wobec tak).**



**Tabela 40. Porównanie czasu przeżycia do wystąpienia wznowy pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.**

	DILO	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie do wystąpienia wznowy [%]	Nie	82%	75%	73%	65%	58%
	Tak	84%	80%	72%	70%	70%
		<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia wznowy [miesiące]	Nie	22,6	bd	bd	91,7	41
	Tak	bd	bd	bd	56,2	51

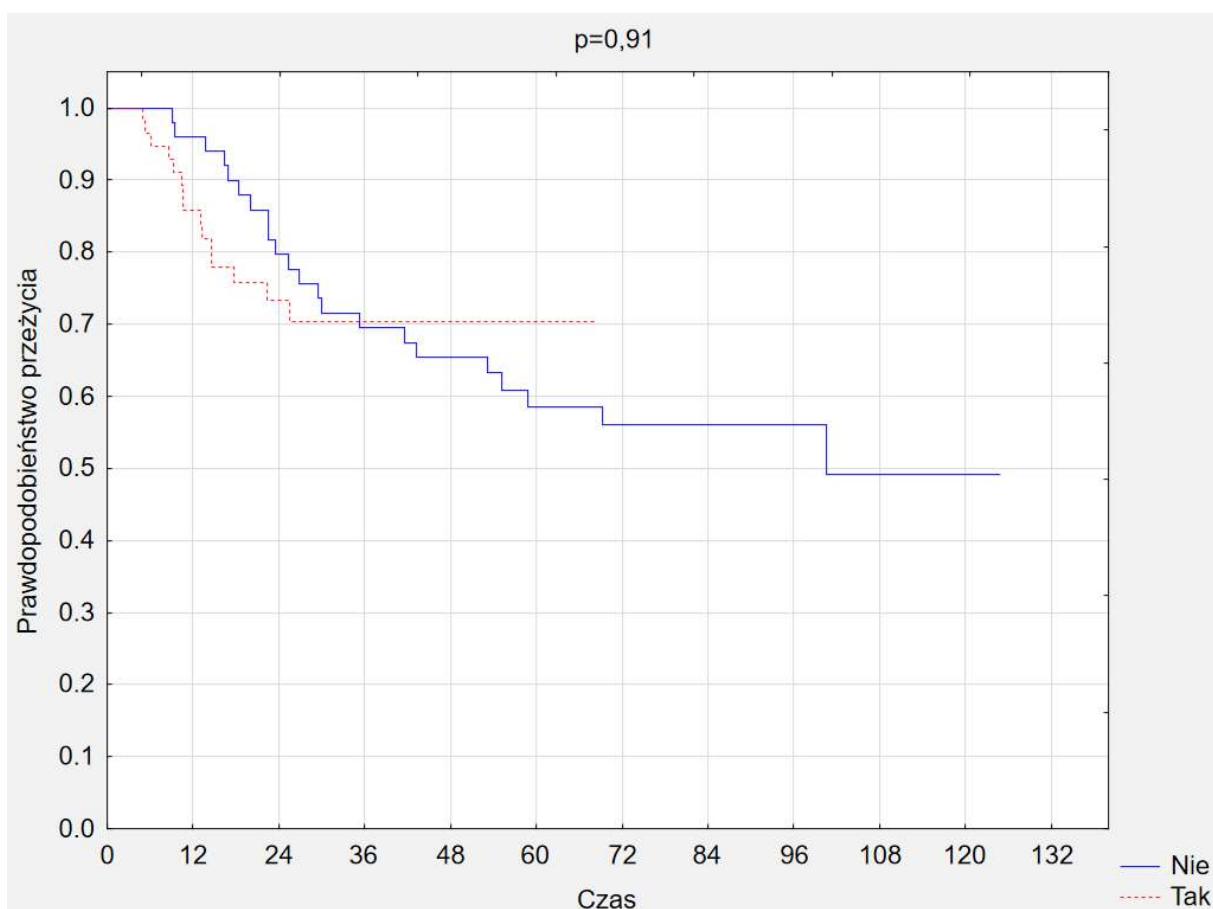
**Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu do rozsiewu w zależności od DILO (nie wobec tak).**



**Tabela 41. Porównanie czasu przeżycia do wystąpienia rozsiewu pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.**

	DILO	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie do wystąpienia rozsiewu [%]	Nie	90%	82%	76%	70%	70%
	Tak	92%	90%	90%	90%	90%
		<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia rozsiewu [miesiące]	Nie	69,7	81,1	99,9	80,1	41
	Tak	bd	bd	bd	62,7	45

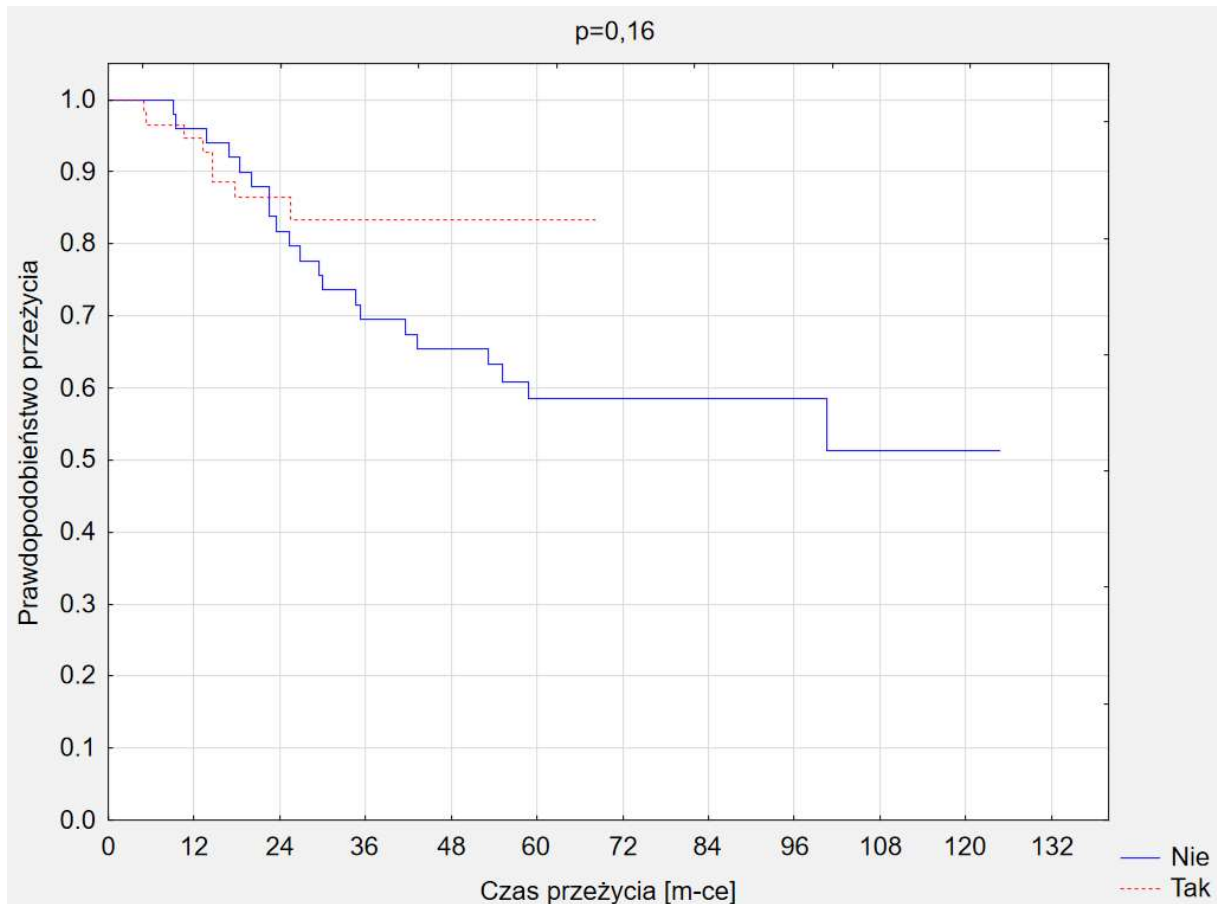
**Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu do zdarzenia (PFS) w zależności od DILO (nie wobec tak).**



**Tabela 42. Porównanie przeżycia do wystąpienia zdarzenia pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.**

	DILO	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie do wystąpienia zdarzenia [%]	Nie	95%	79%	69%	65%	58%
	Tak	85%	74%	70%	70%	70%
		<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia zdarzenia [miesiące]	Nie	29,6	100,5	bd	82,0	50
	Tak	22,3	bd	bd	51,8	56

**Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od DILO (nie wobec tak).**



**Tabela 43. Porównanie przeżycia pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.**

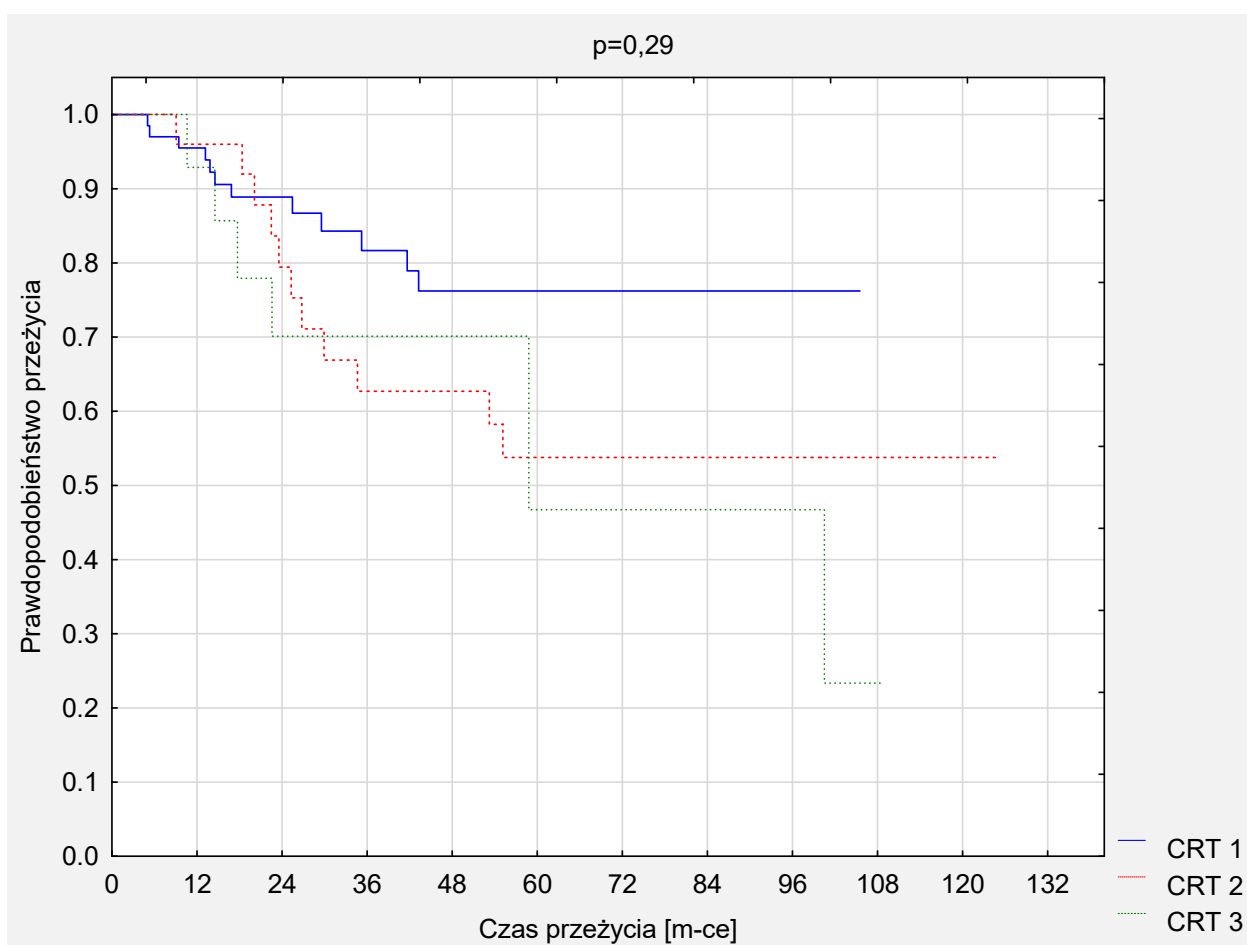
	DILO	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie [%]	Nie	96%	84%	73%	65%	58%
	Tak	95%	82%	84%	84%	84%
		<b>Dolny kwartyl</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartyl</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas przeżycia [miesiące]	Nie	29,9	bd	bd	83,7	50
	Tak	bd	bd	bd	59,2	56



### 6.2.3.3 Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w zależności od schematu CRT

Porównanie przeżycia ogólnego w całej grupie oraz w grupie z i bez DILO w zależności od schematu CRT przedstawiają wykresy 9-11 i tabele 44-46 . Na podstawie tych danych nie stwierdzono, żeby schemat CRT istotnie wpłynął na odsetek przeżyć, przy czym obserwacja ta była niezależna od okresu leczenia (bez DILO i z DILO).

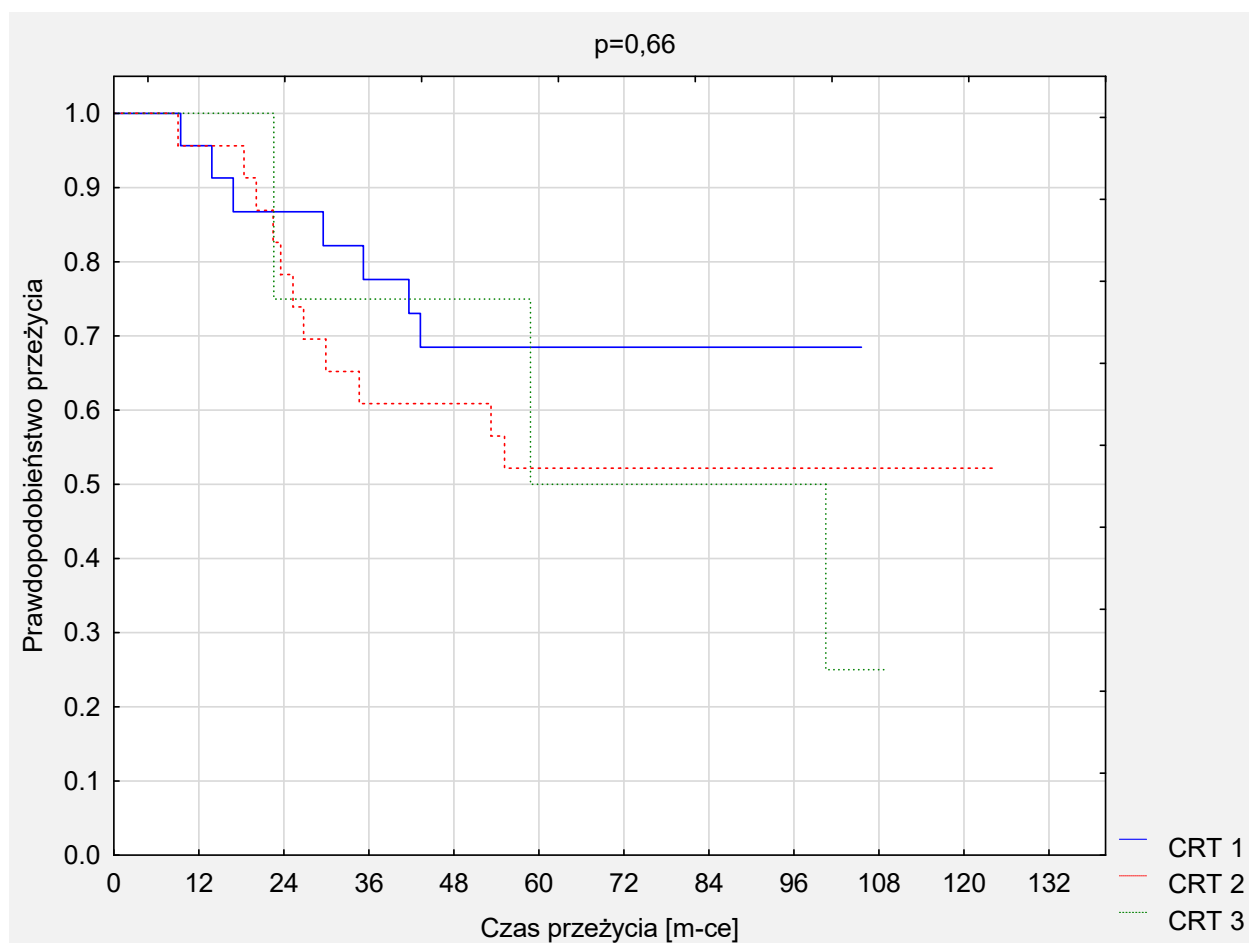
**Wykres 9. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od CRT dla całej grupy badanej.**



**Tabela 44. Porównanie przeżycia w całej grupie w zależności od CRT w każdym roku w okresie 5-letnim.**

	CRT	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie [%]	1	95%	89%	82%	76%	76%
	2	95%	80%	62%	54%	54%
	3	93%	70%	70%	70%	48%

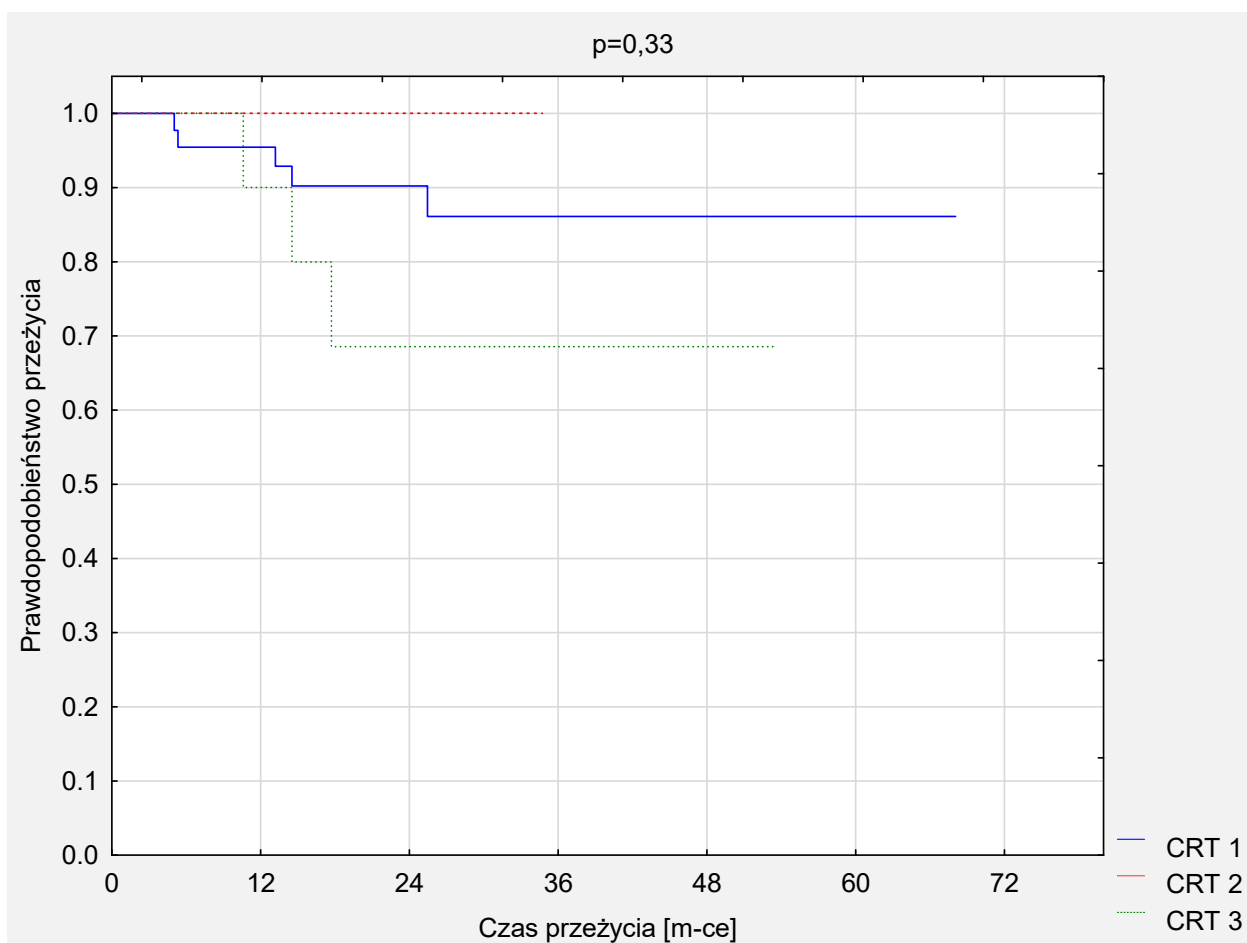
**Wykres 10. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od CRT w grupie bez DILO (DILO: nie).**



**Tabela 45. Porównanie przeżycia w grupie bez DILO w zależności od CRT w każdym roku w okresie 5-letnim.**

	CRT	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie [%]	1	95%	87%	78%	69%	69%
	2	95%	79%	61%	61%	52%
	3	100%	77%	77%	77%	50%

**Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od CRT w grupie z DILO (DILO: tak)**



**Tabela 46. Porównanie przeżycia w grupie z DILO w zależności od CRT w każdym roku w okresie 5-letnim.**

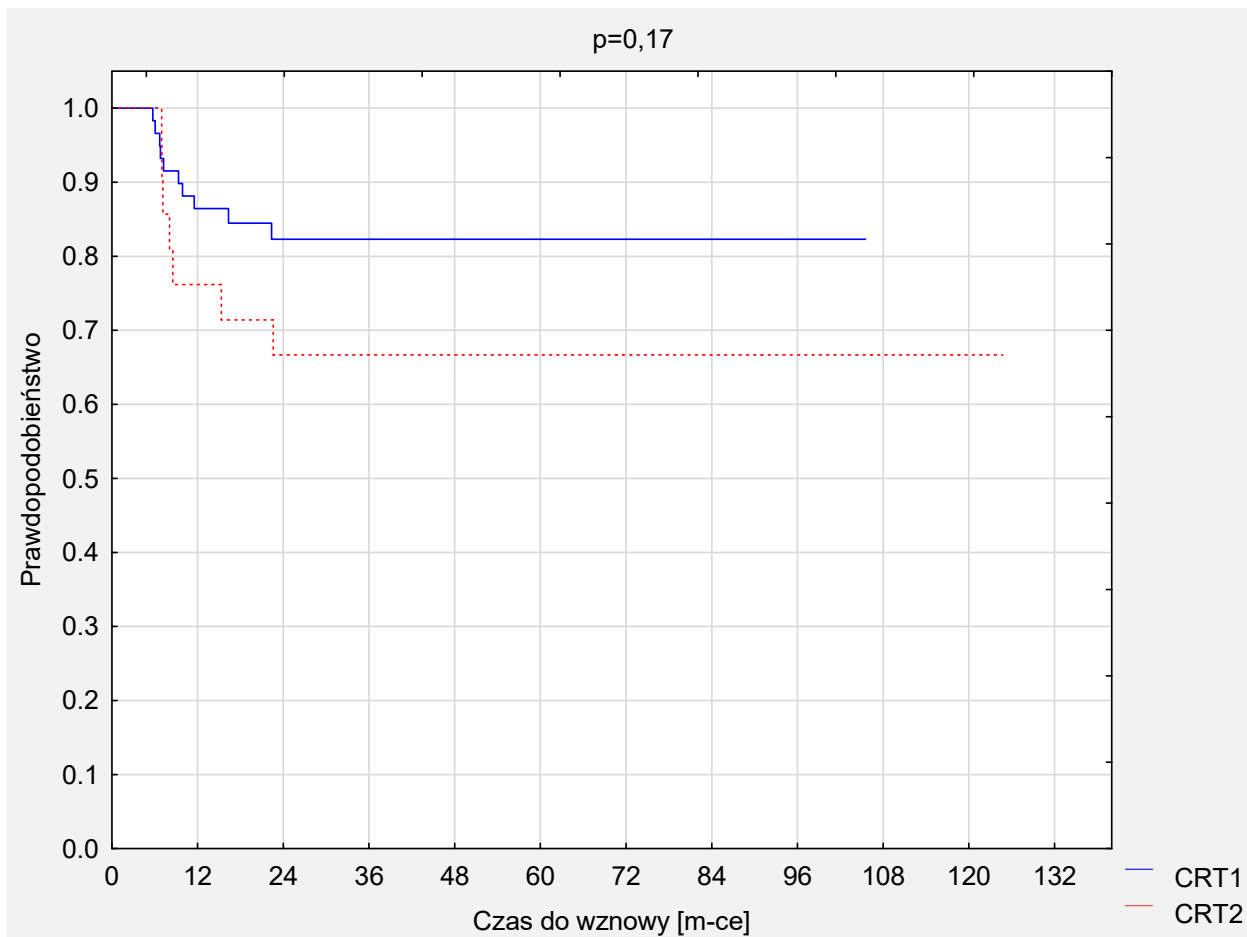
	CRT	Czas obserwacji				
		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie [%]	1	95%	90%	87%	87%	87%
	2	100%	100%			
	3	90%	69%	69%	69%	

#### 6.2.3.4 Ocena czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia w zależności od schematu CRT z wyłączeniem CRT3 (CRT1 vs 2)

Porównanie czasów do wystąpienia rozsiewu, wznowy lub ogólnie zdarzenia ze względu na schemat CRT1 lub CRT2 przedstawiają wykresy 12-15 i tabele 47-50. Na podstawie tych danych nie stwierdzono, żeby odsetek zdarzeń był istotnie statystycznie różny w zależności od zastosowanego schematu leczenia. Na wykresie przedstawiającym czas do

wznowy w zależności od CRT1/2 po 12 m-cach obserwacji krzywe zaczynają się separować i widać niewielki trend do poprawy na korzyść CRT1 ( $p=0,17$ ). Podobną tendencję widać na wykresie pokazującym porównanie czasu przeżycia OS po 24 miesiącach obserwacji ( $p=0,17$ ).

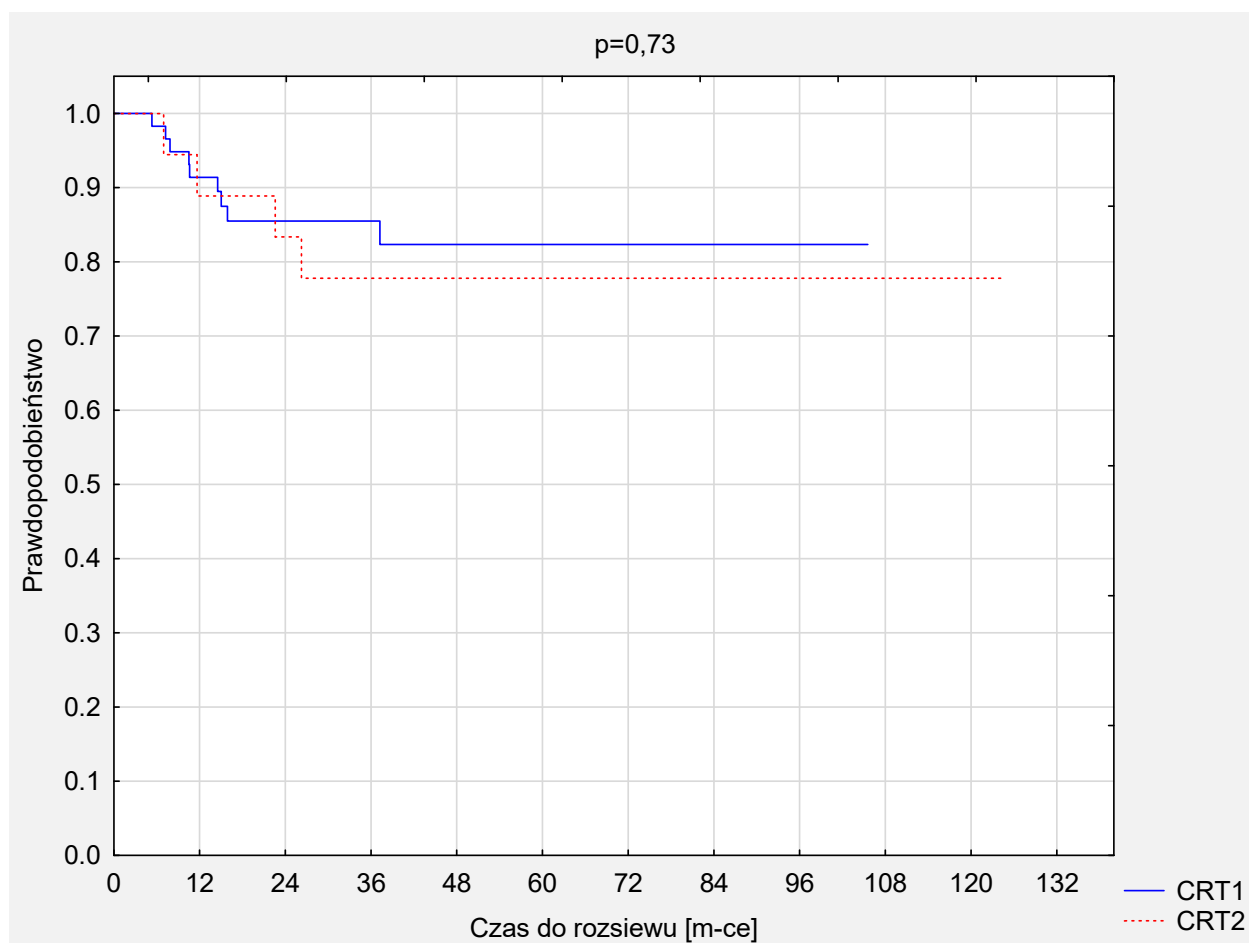
**Wykres 12. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera ukazujących czas do wznowy pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.**



**Tabela 47. Przeżycie bez wystąpienia wznowy wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.**

Czas obserwacji	Grupa	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie bez wystąpienia wznowy [%]	CRT1	87%	82%	82%	82%	82%
	CRT2	76%	67%	67%	67%	67%
		<b>Dolny kwartyl</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartyl</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia wznowy [miesiące]	CRT1	bd	bd	bd	88,7	59
	CRT2	15,3	bd	bd	87,0	21

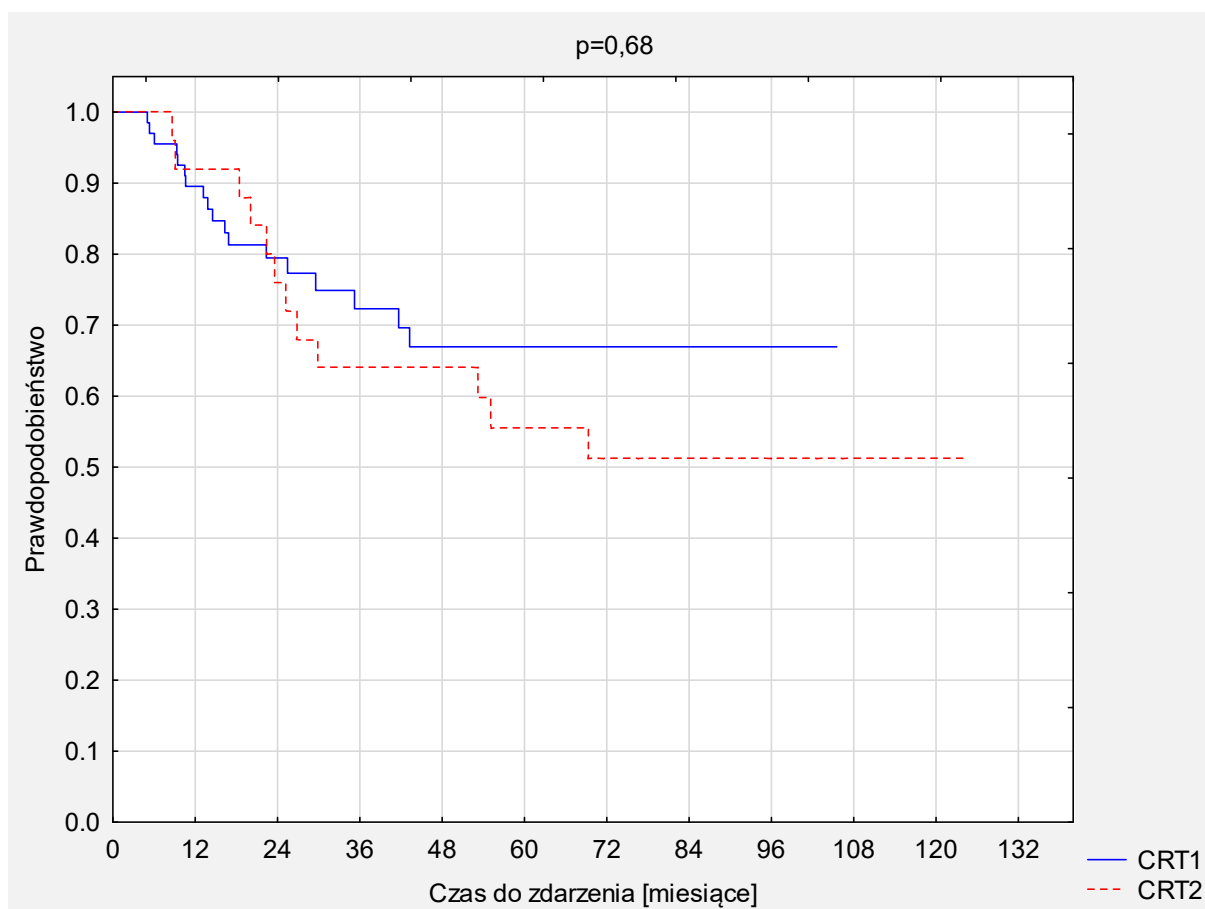
**Wykres 13. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera ukazujących czas do rozsiewu pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.**



**Tabela 48. Przeżycie bez wystąpienia rozsiewu wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.**

Czas obserwacji	Grupa	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie bez wystąpienia rozsiewu [%]	CRT1	91%	87%	87%	82%	82%
	CRT2	89%	84%	79%	79%	79%
		<b>Dolny kwartyl</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartyl</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia rozsiewu [miesiące]	CRT1	bd	bd	bd	89,7	58
	CRT2	bd	bd	bd	100,8	18

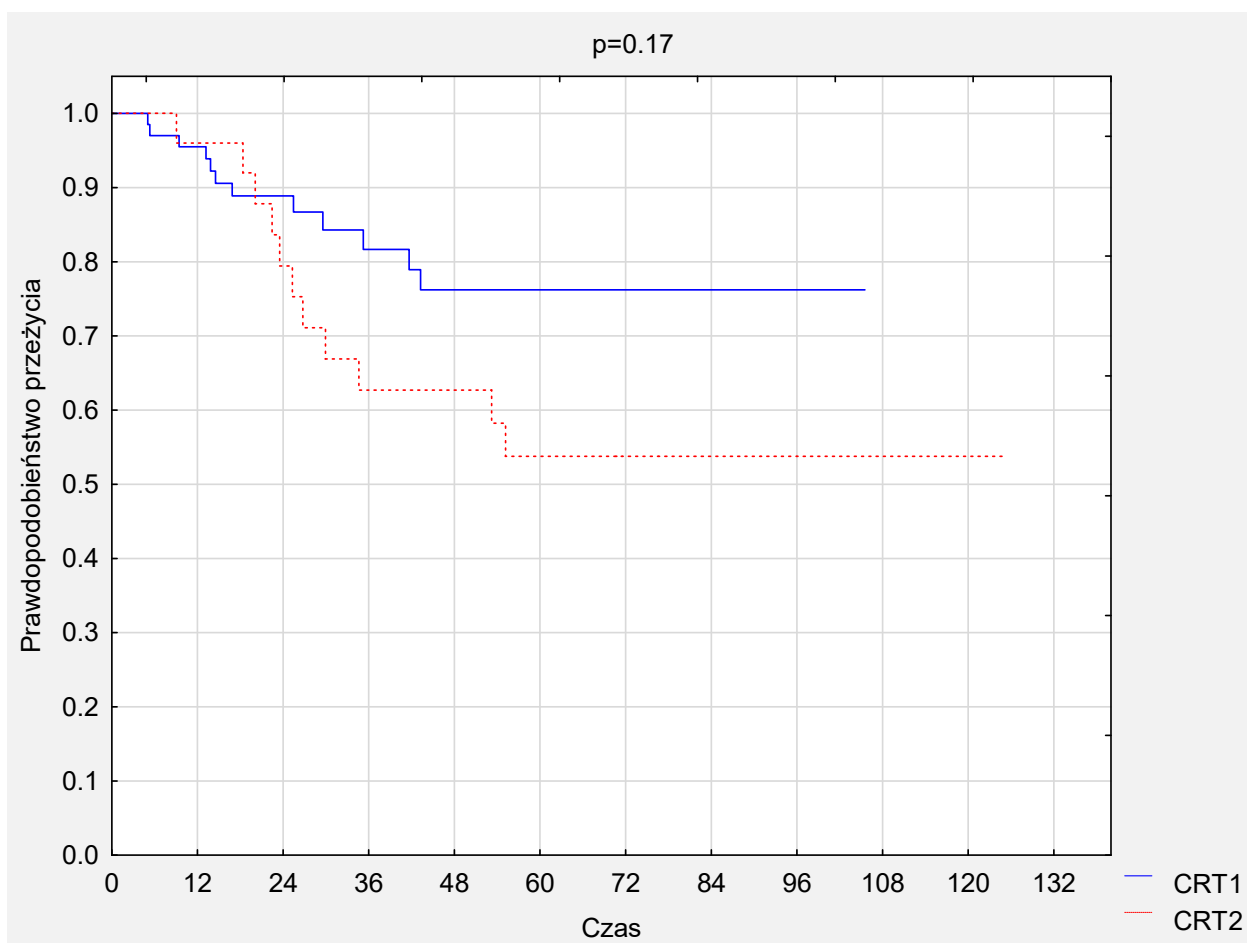
**Wykres 14. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera ukazująca czas do zdarzenia (PFS) pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.**



**Tabela 49. Przeżycie bez wystąpienia zdarzenia wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.**

Czas obserwacji	Grupa	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie bez wystąpienia zdarzenia [%]	CRT1	90%	80%	72%	68%	68%
	CRT2	91%	78%	63%	63%	51%
		<b>Dolny kwartył</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartył</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia zdarzenia [miesiące]	CRT1	29,6	bd	bd	77,6	67
	CRT2	25,3	bd	bd	78,8	25

**Wykres 15. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) dla grupy badanej w zależności od CRT z wyłączeniem CRT3.**



**Tabela 50. Porównanie przeżycia wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.**

Czas obserwacji	Grupa	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Przeżycie bez wystąpienia zgonu [%]	CRT1	95%	89%	81%	77%	77%
	CRT2	95%	79%	62%	62%	62%
		<b>Dolny kwartyl</b>	<b>Mediana</b>	<b>Górny kwartyl</b>	<b>Średnia</b>	<b>N</b>
Czas do wystąpienia zgonu [miesiące]	CRT1	bd	bd	bd	86,2	67
	CRT2	bd	bd	bd	80,7	25

## 6.2.4. Wpływ poszczególnych parametrów na wystąpienie zdarzenia (PFS) i przeżycie (OS) w grupie badanej - analiza Coxa jedno i wieloczynnikowa

### 6.2.4.1 Wpływ poszczególnych parametrów na wystąpienie zdarzenia (PFS) w grupie badanej

Do oceny wpływu badanych zmiennych na wystąpienie zdarzenia wykorzystano analizę regresji proporcjonalnego hazardu Coxa (model jednoczynnikowy oraz wieloczynnikowy). Wyniki zmiennych w modelach jednoczynnikowych zostały przedstawione w tabelach 51-54. Zaobserwowano, że parametry takie jak: wielkość guza (HR=1,17; p=0,022), wielkość guza > 5 (HR=1,29; p=0,007), cecha T (T3/T4, HR=2,64; p=0,007), cecha N (N1,2,3, HR=4,85; p=0,003) oraz naciekanie dźwigacza (HR=2,31; p=0,012) i naciekanie odbyticy (HR=2,19; p=0,018), wpływały na zwiększenie występowania zdarzenia. W analizie nie potwierdzono takiego wpływu innych badanych parametrów.

**Tabela 51. Ocena wpływu zmiennych charakteryzujących grupę na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górnny)
<b>Wiek</b>		0.02	0.02	1.22	0.269	1.02	0.98	1.06
<b>BMI</b>		-0.04	0.04	1.30	0.255	0.96	0.89	1.03
<b>Płeć</b>	M	Ref.						
	K	0.17	0.21	0.67	0.412	1.41	0.62	3.22
<b>DILO</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0.02	0.17	0.01	0.907	1.04	0.53	2.06
<b>BMI</b>	Do 24,9	Ref.						
	Powyżej 24,9	-0.10	0.17	0.36	0.547	0.82	0.43	1.57
<b>Miejsce zamieszkania</b>	DO 50 tys	Ref.						
	Powyżej 50 tys	0.06	0.17	0.14	0.711	1.13	0.59	2.16
<b>Obciążenia</b>	Do 2							
	3 i więcej	0.12	0.19	0.44	0.506	1.28	0.62	2.64
HR – hazard względny; PU - przedział ufności								



**Tabela 52. Ocena wpływu zmiennych parametrów laboratoryjnych na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górny)
Leukocyty		0.01	0.05	0.04	0.841	1.01	0.91	1.12
Granulocyty		0.00	0.06	0.00	0.988	1.00	0.89	1.12
Limfocyty		-0.10	0.26	0.15	0.698	0.91	0.55	1.50
Płytki		0.00	0.00	0.34	0.559	1.00	1.00	1.00
Hemoglobina		-0.16	0.11	2.24	0.134	0.85	0.69	1.05
NLR		0.01	0.08	0.01	0.904	1.01	0.86	1.18
dNLR		-0.03	0.12	0.06	0.808	0.97	0.77	1.23
PLR		0.00	0.00	0.12	0.728	1.00	0.99	1.00
Płytki krwi	Norma	Ref.						
	Powyżej	0.09	0.24	0.13	0.722	1.19	0.46	3.05
NLR	Do 3	Ref.						
	Powyżej 3	-0.15	0.17	0.73	0.392	0.74	0.38	1.46
PLR	Do 150	Ref.						
	Powyżej 150	0.03	0.16	0.03	0.868	1.06	0.55	2.02
Hemoglobina	>11	Ref.						
	<=11	0.39	0.23	2.96	0.085	2.18	0.90	5.31

HR – hazard względny; PU - przedział ufności

**Tabela 53. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zmiany nowotworowej na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	H R	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górny)
Wielkość guza [cm]		<b>0.16</b>	<b>0.07</b>	5.22	<b>0.022</b>	1.17	1.02	1.34
Wielkość guza	<=5 cm	Ref.						
	>5 cm	<b>0.46</b>	<b>0.17</b>	7.35	<b>0.007</b>	2.49	1.29	4.81
T	T1	Ref.						
	T2	-0.50	0.32	2.38	0.123	0.59	0.15	2.40
	T3	0.47	0.29	2.67	0.102	2.55	0.58	11.19
	T4	0.50	0.31	2.62	0.106	2.62	0.58	11.85
T	T1/T2	Ref.						
	T3/T4	<b>0.49</b>	<b>0.18</b>	7.26	<b>0.007</b>	2.64	1.30	5.35
N	N0	Ref.						
	N1,2,3	<b>0.79</b>	<b>0.27</b>	8.86	<b>0.003</b>	4.85	1.71	13.72
Zaawansowanie	I	Ref.						
	II	-0.80	0.51	2.43	0.119	0.34	0.04	2.68
	IIIA	0.51	0.41	1.57	0.210	2.84	0.35	23.16

	IIIB	<b>0.82</b>	<b>0.34</b>	<b>5.86</b>	<b>0.016</b>	<b>3.86</b>	<b>0.52</b>	<b>28.53</b>
<b>Stomia przed leczeniem</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0.17	0.18	0.98	0.322	1.42	0.71	2.82
<b>Zajęcie skóry</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0.01	0.17	0.00	0.974	1.01	0.51	2.00
<b>Owrzodzenie</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0.14	0.17	0.70	0.401	1.32	0.69	2.53
<b>Naciekanie zewnętrzne zwieracza</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0.27	0.17	2.49	0.115	1.71	0.88	3.32
<b>Naciekanie wewnętrzne zwieracza</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0.07	0.17	0.18	0.669	1.15	0.60	2.21
<b>Naciekanie dźwigacza</b>	Nie	Ref.						
	Tak	<b>0.42</b>	<b>0.17</b>	<b>6.37</b>	<b>0.012</b>	<b>2.31</b>	<b>1.21</b>	<b>4.43</b>
<b>Naciekanie odbytnicy</b>	Nie	Ref.						
	Tak	<b>0.39</b>	<b>0.17</b>	<b>5.59</b>	<b>0.018</b>	<b>2.19</b>	<b>1.14</b>	<b>4.21</b>
HR – hazard względny; PU - przedział ufności								

**Tabela 54. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zastosowanego leczenia CRT na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU (dolny)	HR	95%PU HR (górnny)
<b>CRT</b>	1	Ref.							
	2	-0.02	0.25	0.01	0.930	1.31	0.61		2.84
	3	0.32	0.28	1.24	0.265	1.84	0.76		4.46
<b>CRT</b>	1	Ref.							
	2/3	0.18	0.17	1.22	0.270	1.45	0.75		2.78
<b>RT daw</b>		0.05	0.05	1.36	0.244	1.05	0.96		1.15
HR – hazard względny; PU - przedział ufności; CRT2/3 (otrzymane 1 podanie Mito)									

Do modelu wieloczynnikowego włączono zmienne zgodnie z przyjętymi kryteriami. Kryteria te uwzględniały wynik wartości  $p < 0.16$  w modelu jednoczynnikowym, brak skorelowania zmiennych czy wskazania kliniczne. Na podstawie przyjętych parametrów utworzono 3 modele, których skład przedstawia tabela 55. Celem przedstawienia kilku modeli była próba wybrania modelu, który byłby uznany za najlepiej dopasowany.

Wyniki, które pojawiają się w we wszystkich modelach wieloczynnikowych to: wielkość guza (>5 cm), i zajęcie węzłów chłonnych (cecha N).

**Tabela 55. Zmienne włączone do budowy modeli wieloczynnikowych (wpływ na PFS).**

L.P.	Zmienne	Model 1	Model 2	Model 3
1	Wiek	+	+	+
2	PLY>N	+	+	+
3	HGB < N	+	+	+
4	Wielkość guza >5	+	+	+
5	T 1-4	+	+	+
6	N+	+	+	+
7	Naciekanie dźwigacza	+	+	+
8	Naciekanie odbyticy	+	+	+
9	PLR	+	+	+
10	CRT	-	+	+
11	DILO	-	+	-

**Tabela 56 . Ocena wpływu zmiennych na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model wieloczynnikowy).**

	Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górny)	
<b>Model 1/2/3</b>								
Wielkość guza	>5	0.40	0.17	5.42	0.020	2.20	1.13	4.29
N	Tak	0.74	0.27	7.76	0.005	4.42	1.55	12.59
HR – hazard względny; PU - przedział ufności								

Wszystkie 3 modele miały podobne wartości kryteriów informacyjnych (AIC, BIC) i dopasowania modelu ( $R^2$ ). We wszystkich 3 modelach do czynników, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia należy wielkość guza w cm i zajęcie węzłów chłonnych (tabela 56 i 57). W modelach tych obserwujemy, że:

- ponad 2-krotnie większe jest ryzyko wystąpienia zdarzenia u osób z wielkością guza powyżej 5 cm;
- ponad 4-krotnie większe jest ryzyko wystąpienia zdarzenia, przy zajęciu węzłów chłonnych (N 1,2,3).

**Tabela 57. Porównanie modeli wieloczynnikowych (wpływ na PFS).**

	Model 1	Model 2	Model 3
AIC	296		
BIC	299		
$R^2$	0,39		

#### 6.2.4.2 Wpływ poszczególnych parametrów na przeżycie (OS) w grupie badanej

Do oceny wpływu badanych zmiennych na przeżycie wykorzystano analizę regresji proporcjonalnego hazardu Coxa (model jednoczynnikowy oraz wieloczynnikowy). Wyniki zmiennych w modelach jednoczynnikowych zostały przedstawione w tabelach 58-61.

Zaobserwowano, iż parametry takie jak: wielkość guza w cm (HR=1,22; p=0,01), cecha T3/4 (HR=3,01; p=0,01), zajęcie węzłów chłonnych (HR=4,97; p=0,01) i stopień zaawansowania choroby nowotworowej IIIb (T4N1, każde T,N2-N3) (HR=3,24; p<0,001) wpływały na zwiększenie śmiertelności. W analizie nie potwierdzono takiego wpływu innych badanych parametrów. Zwiększenie ryzyka zgonu dla cechy T4 było na granicy istotności statystycznej (p=0,05).

**Tabela 58. Ocena wpływu zmiennych charakteryzujących grupę na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górnny)
<b>Wiek</b>		0,00	0,02	0,03	0,86	1,00	0,96	1,04
<b>BMI</b>		- 0,03	0,04	0,47	0,49	0,97	0,89	1,06
<b>Płeć</b>	M	Ref.						
	K	0,22	0,25	0,79	0,37	1,55	0,59	4,06
<b>DILO</b>	Nie	Ref.						
	Tak	- 0,30	0,21	2,04	0,15	0,55	0,24	1,25
<b>BMI</b>	Do 24,9	Ref.						
	Powyżej 24,9	- 0,07	0,19	0,12	0,73	0,88	0,42	1,82
<b>Miejsce zamieszkania</b>	Do 50 tys.	Ref.						
	Powyżej 50 tys.	0,18	0,19	0,95	0,33	1,44	0,69	3,03
<b>Obciążenia</b>	<=2	Ref.						
	>2	0,27	0,20	1,74	0,19	1,70	0,77	3,74
HR – hazard względny; PU - przedział ufności								

**Tabela 59. Ocena wpływu zmiennych parametrów laboratoryjnych na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

	Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górnny)
<b>Leukocyty</b>	0,03	0,06	0,33	0,57	1,03	0,92	1,16
<b>Granulocyty</b>	0,07	0,06	1,38	0,24	1,07	0,95	1,21
<b>Limfocyty</b>	- 0,13	0,29	0,20	0,65	0,88	0,49	1,56
<b>Płytki</b>	0,00	0,00	1,10	0,29	1,00	0,99	1,00
<b>Hemoglobina</b>	- 0,16	0,12	1,73	0,19	0,85	0,67	1,08
<b>NLR</b>	0,09	0,08	1,02	0,31	1,09	0,92	1,28
<b>dNLR</b>	0,09	0,12	0,57	0,45	1,10	0,86	1,39
<b>PLR</b>	0,00	0,00	0,30	0,58	1,00	0,99	1,00

<b>Płytki krwi</b>	Norma	Ref.						
	Powyżej	- 0,13	0,31	0,19	0,66	0,76	0,23	2,53
<b>NLR</b>	Do 3	Ref.						
	Powyżej 3	0,03	0,19	0,02	0,89	1,05	0,50	2,21
<b>PLR</b>	Do 150 tys.	Ref.						
	Powyżej 150 tys.	0,03	0,19	0,03	0,87	1,06	0,51	2,21
HR – hazard względny; PU - przedział ufności								

**Tabela 60. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zmiany nowotworowej na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górnny)
<b>Wielkość guza [cm]</b>		<b>0,20</b>	<b>0,08</b>	<b>6,55</b>	<b>0,01</b>	<b>1,22</b>	<b>1,05</b>	<b>1,42</b>
<b>T</b>	T1	Ref.						
	T2	- 0,72	0,37	3,77	0,05	0,34	0,07	1,56
	T3	0,36	0,32	1,30	0,25	1,88	0,41	8,50
	T4	0,63	0,32	3,77	0,05	2,45	0,53	11,20
<b>T</b>	T1/T2	Ref.						
	T3/T4	<b>0,55</b>	<b>0,21</b>	<b>7,01</b>	<b>0,01</b>	<b>3,01</b>	<b>1,33</b>	<b>6,82</b>
<b>N</b>	N0	Ref.						
	N1	0,22	0,34	0,43	0,51	2,88	0,75	11,08
	N2	0,61	0,33	3,47	0,06	6,16	1,62	23,36
	N3	0,37	0,30	1,57	0,21	4,87	1,36	17,48
<b>N</b>	N0	Ref.						
	N1,2,3	<b>0,80</b>	<b>0,31</b>	<b>6,89</b>	<b>0,01</b>	<b>4,97</b>	<b>1,50</b>	<b>16,45</b>
<b>Zaawansowanie</b>	I	Ref.						
	II	- 0,90	0,60	2,23	0,14	0,20	0,02	2,04
	IIIA	0,20	0,49	0,17	0,68	1,56	0,17	13,96
	IIIB	<b>0,94</b>	<b>0,37</b>	<b>6,46</b>	<b>0,01</b>	<b>3,24</b>	<b>0,44</b>	<b>24,13</b>
<b>G</b>	G1	Ref.						
	Brak	- 0,15	0,31	0,25	0,62	0,70	0,20	2,38
	G2	- 0,06	0,32	0,03	0,86	1,50	0,45	5,00
	G3	<b>0,67</b>	<b>0,32</b>	<b>4,47</b>	<b>0,03</b>	<b>3,11</b>	<b>0,93</b>	<b>10,35</b>
<b>Stomia przed leczeniem</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0,13	0,20	0,40	0,53	1,29	0,59	2,83
<b>Zajęcie skóry</b>	Nie	Ref.						
	Tak	- 0,02	0,20	0,01	0,93	0,96	0,44	2,09
<b>Owrzodzenie</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0,09	0,19	0,22	0,64	1,19	0,57	2,49
	Nie	Ref.						

<b>Naciekanie zwieracza zewnętrznego</b>	Tak	0,18	0,19	0,92	0,34	1,44	0,69	3,01
<b>Naciekanie zwieracza wewnętrznego</b>	Nie	Ref.						
	Tak	-0,14	0,20	0,49	0,49	0,76	0,35	1,64
<b>Naciekanie dźwigacza</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0,28	0,19	2,25	0,13	1,75	0,84	3,62
<b>Naciekanie odbytnicy</b>	Nie	Ref.						
	Tak	0,19	0,19	0,94	0,33	1,45	0,68	3,09
HR – hazard względny; PU - przedział ufności; T3/4 guz >5 cm lub naciekający sąsiednie narządy								

**Tabela 61. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zastosowanego leczenia CRT na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górnny)
<b>CRT</b>	1	Ref.						
	2	0,14	0,26	0,27	0,60	1,89	0,83	4,32
	3	0,36	0,31	1,41	0,23	2,37	0,89	6,36
<b>CRT</b>	1	Ref.						
	2/3	0,36	0,19	3,50	0,73	2,04	0,97	4,30
<b>RT daw</b>		0,01	0,05	0,03	0,87	1,01	0,91	1,11
<b>Czas trwania RT</b>		0,00	0,03	0,01	0,94	1,00	0,94	1,07
HR – hazard względny; PU - przedział ufności; CRT2/3 (otrzymane 1 podanie mitomycyny)								

Do modelu wieloczynnikowego włączono zmienne zgodnie z przyjętymi kryteriami. Kryteria te uwzględniały wynik wartości  $p < 0,19$  w modelu jednoczynnikowym, brak skorelowania zmiennych czy wskazania kliniczne. Na podstawie przyjętych parametrów utworzono 5 modeli, których skład przedstawia tabela 62. Celem przedstawienia kilku modeli była próba wybrania modelu, który byłby uznany za najlepiej dopasowany.

Wyniki, które pojawiają się w modelach wieloczynnikowych to: wielkość guza w cm, cecha T, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, zaawansowanie choroby nowotworowej, schemat CRT.

**Tabela 62. Zmienne włączone do budowy modeli wieloczynnikowych (wpływ na OS).**

L.P.	Zmienne	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
1	Obciążenia	+	+	+	+	+	+
2	HGB <11	+	+	+	+	+	+
3	Wielkość guza	+	+	+	+	+	+
4	T 1-4	+	+	+	-	-	-
4	T1/2 vs. T3/T4	-	-	-	+	+	+
5	N+	+	+	+	+	+	+
6	Zaawansowanie	+	+	+	+	+	+
7	Naciekanie dźwigacza	+	+	+	+	+	+
8	CRT	-	+	+	-	+	+
9	DILO	-	+	-	-	+	-

**Tabela 63. Ocena wpływu zmiennych na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model wieloczynnikowy).**

		Beta	Błąd standardowy	Chi-kwadrat	Wartość p	HR	95%PU HR (dolny)	95%PU HR (górnny)
<b>Model 1</b>								
T (ref. T1)	T2	- <b>0.82</b>	<b>0.37</b>	<b>4.87</b>	<b>0.027</b>	<b>0.26</b>	<b>0.06</b>	<b>1.2</b>
	T3	0.30	0.32	0.87	0.352	1.10	0.23	5.2
	T4	0.33	0.33	0.98	0.322	1.14	0.23	5.5
N (ref. N0)	N1, 2, 3	<b>0.80</b>	<b>0.32</b>	<b>6.28</b>	<b>0.012</b>	<b>4.94</b>	<b>1.42</b>	<b>17.2</b>
<b>Model 2</b>								
Wielkość guza (ref. <=5)	>5	<b>0.52</b>	<b>0.20</b>	<b>6.53</b>	<b>0.011</b>	<b>2.85</b>	<b>1.28</b>	<b>6.4</b>
N (ref. N0)	N1, 2, 3	<b>0.76</b>	<b>0.31</b>	<b>5.95</b>	<b>0.015</b>	<b>4.57</b>	<b>1.35</b>	<b>15.5</b>
CRT (ref. CRT1)	2	- 0.25	0.31	0.65	0.419	1.24	0.48	3.2
	3	<b>0.72</b>	<b>0.33</b>	<b>4.74</b>	<b>0.030</b>	<b>3.26</b>	<b>1.19</b>	<b>9.0</b>
DILO (ref. Nie)	Tak	- 0.37	0.24	2.29	0.130	0.48	0.18	1.2
<b>Model 3</b>								
Wielkość guza (ref. <=5)	>5	<b>0.48</b>	<b>0.20</b>	<b>5.69</b>	<b>0.017</b>	<b>2.63</b>	<b>1.19</b>	<b>5.8</b>
N (ref. N0)	N1, 2, 3	<b>0.73</b>	<b>0.31</b>	<b>5.60</b>	<b>0.018</b>	<b>4.33</b>	<b>1.29</b>	<b>14.6</b>
CRT (ref. CRT1)	2	0.00	0.28	0.00	0.990	1.74	0.72	4.2
	3	0.55	0.31	3.05	0.081	2.99	1.10	8.1
<b>Model 4</b>								
N (ref. N0)	N1, 2, 3	<b>0.74</b>	<b>0.31</b>	<b>5.76</b>	<b>0.016</b>	<b>4.37</b>	<b>1.31</b>	<b>14.6</b>
T (ref. T1/T2)	T3/T4	<b>0.48</b>	<b>0.21</b>	<b>5.30</b>	<b>0.021</b>	<b>2.63</b>	<b>1.16</b>	<b>6.00</b>
<b>Model 5</b>								

<b>N (ref. N0)</b>	N1, 2, 3	<b>0.74</b>	<b>0.31</b>	<b>5.67</b>	<b>0.017</b>	<b>4.43</b>	<b>1.30</b>	<b>15.1</b>
<b>CRT (ref. CRT1)</b>	2	- 0.41	0.32	1.65	0.200	1.01	0.38	2.7
	3	<b>0.84</b>	<b>0.34</b>	<b>6.24</b>	<b>0.013</b>	<b>3.53</b>	<b>1.28</b>	<b>9.8</b>
<b>DILO(ref. Nie)</b>	Tak	- 0.40	0.25	2.66	0.103	0.45	0.17	1.2
<b>T (ref. T1/T2)</b>	T3/T4	<b>0.61</b>	<b>0.23</b>	<b>6.91</b>	<b>0.009</b>	<b>3.37</b>	<b>1.36</b>	<b>8.4</b>
<b>Model 6</b>								
<b>N (ref. N0)</b>	N1, 2, 3	<b>0.71</b>	<b>0.31</b>	<b>5.24</b>	<b>0.022</b>	<b>0.10</b>	<b>1.32</b>	<b>4.14</b>
<b>T (ref. T1/T2)</b>	T3/T4	<b>0.55</b>	<b>0.23</b>	<b>5.86</b>	<b>0.016</b>	<b>0.10</b>	<b>0.99</b>	<b>2.99</b>
<b>CRT (ref. CRT1)</b>	2	- 0.12	0.28	0.17	0.683	- 0.67	0.44	1.51
	3	<b>0.64</b>	<b>0.32</b>	<b>4.13</b>	<b>0.042</b>	<b>0.02</b>	<b>1.26</b>	<b>3.22</b>
HR – hazard względny; PU - przedział ufności								

Spośród prezentowanych modeli, model 5 jest o najniższej wartości kryteriów informacyjnych (AIC, BIC) i najwyższych wartościach dopasowania modelu ( $R^2$ ) (tabela 63 i 64). Do czynników, które zwiększają prawdopodobieństwo zgonu należą: zajęcie węzłów chłonnych, CRT3, cecha T3/T4. W modelu znalazła się też zmienna określająca leczenie w poszczególnych okresach. Zaobserwowano tendencję, że leczenie w grupie DILO było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu ( $p > 0,103$ ). Z modelu 5 wynika, że:

- ponad 4-krotnie było większe ryzyko zgonu u osób z zajętymi węzłami chłonnymi (N1,2,3) w stosunku do osób z N0;
- 3,5-krotnie było większe ryzyko zgonu, gdy pacjent otrzymał tylko 1 kurs chemioterapii w trakcie RT (CRT3) względem osób leczonych CRT1;
- ponad 3-krotnie było większe ryzyko zgonu osób z guzem T3/T4 względem osób z T1/T2.

**Tabela 64. Porównanie modeli wieloczynnikowych (wpływ na OS).**

	<b>Model 1</b>	<b>Model 2</b>	<b>Model 3</b>	<b>Model 4</b>	<b>Model 5</b>	<b>Model 6</b>
AIC	233,3	215,1	215,4	230,6	214,1	215,2
BIC	238,8	221,6	220,6	233,3	220,5	221,3
$R^2$	0,45	0,54	0,51	0,43	0,57	0,52



### 6.3 Toksyczność leczenia

W całej grupie toksyczność hematologiczna w stopniu G3/4 wystąpiła u 29% pacjentów. Powikłań skórnych w postaci odczynu popromiennego o nasileniu G3/4 doświadczyło 24% osób (n=25). Powikłania jelitowe G3/4 odnotowano jedynie w 4% (n=4) przypadków (tabela 65). Większy odsetek osób, u których wystąpiła toksyczność hematologiczna w stopniu G3/4 była w grupie z DILO, ale nie była to różnica znamienne statystycznie (tabela 66).

**Tabela 65. Toksyczność leczenia w całej grupie wg CTCAE v 4.0.**

Toksyczność (n = 106)			
		n	%
Toksyczność hematologiczna	Brak	28	26,42
	G1, G2	47	44,34
	G3, G4	31	29,25
Skórny/słuzówkowy odczyn popromienny	Brak	18	16,98
	G1, G2	63	59,43
	G3, G4	25	23,58
Toksyczność jelitowa	Brak	62	58,49
	G1, G2	40	37,74
	G3, G4	4	3,77

n – liczba osób; % - procent;  $\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe;

**Tabela 66. Toksyczność leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.**

		DILO				Wartość p*
		Nie (n=50)		Tak (n=56)		
		n	%	n	%	
Toksyczność hematologiczna	Brak	18	36,00	10	17,86	0,08
	G1, G2	21	42,00	26	46,43	
	G3, G4	11	22,00	20	35,71	
Skórny/słuzówkowy odczyn popromienny	Brak	5	10,00	13	23,21	0,18
	G1, G2	33	66,00	30	53,57	
	G3, G4	12	24,00	13	23,21	
Toksyczność jelitowa	Brak	27	54,00	35	62,50	0,67
	G1, G2	21	42,00	19	33,93	
	G3, G4	2	4,00	2	3,57	

n – liczba osób; % - procent; \*test chi-kwadrat

Największy odsetek powikłań hematologicznych w stopniu G3/G4 odnotowano w grupie CRT3. Schemat CRT3 definiował pacjentów, którzy z różnych przyczyn m.in. z powodu toksyczności po pierwszym kursie nie mieli podanego drugiego kursu chemioterapii (tabela 67).

**Tabela 67. Toksyczność leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów w zależności od schematu leczenia.**

		CRT						Wartość p*
		1		2		3		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Toksyczność hematologiczna</b>	Brak	18	27,27	9	37,50	1	7,14	0,19
	G1, G2	31	46,97	8	33,33	6	42,86	
	G3, G4	17	25,76	7	29,17	7	50,00	
<b>Skórny/śluzówkowy odczyn popromienny</b>	Brak	11	16,67	4	16,67	2	14,29	0,99
	G1, G2	39	59,09	15	62,50	8	57,14	
	G3, G4	16	24,24	5	20,83	4	28,57	
<b>Toksyczność jelitowa</b>	Brak	41	62,12	11	45,83	8	57,14	0,37
	G1, G2	22	33,33	13	54,17	5	35,72	
	G3, G4	3	4,55	-	-	1	7,14	

n – liczba osób; % - procent; \*test chi-kwadrat  
 Pacjenci z grupy CRT3 mieli po 1 kursie chth toksyczności uniemożliwiającej dalszą chth, wszyscy ukończyli RT

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w zakresie toksyczności pomiędzy grupami otrzymującymi schemat CRT1 i CRT2 ( $p > 0,05$ ) (tabela 68).

**Tabela 68. Toksyczność leczenia –porównanie międzygrupowe pacjentów w zależności od schematu leczenia (CRT1 wobec CRT2).**

		CRT				Wartość p*
		1		2		
		n	%	n	%	
<b>Toksyczność leczenia hematologiczna</b>	Brak	18	26,87	9	36,00	0,568
	G1, G2	32	47,76	9	36,00	
	G3, G4	17	25,37	7	28,00	
<b>Odczyn popromienny</b>	Brak	11	16,42	5	20,00	0,880
	G1, G2	40	59,70	15	60,00	
	G3, G4	16	23,88	5	20,00	
<b>Jelitowa</b>	Brak	42	62,68	12	48,00	0,170
	G1, G2	22	32,84	13	52,00	
	G3, G4	3	4,48	0	0,00	

n – liczba osób; % - procent; \*test chi-kwadrat

Spośród toksyczności hematologicznych w stopniu G3/G4 najczęściej występowała neutropenia (29%; n=30). Małopłytkowość w stopniu G3/4 wystąpiła u 7% (n=7), a małopłytkowość G1/G2 u 22% (n=23) leczonych (tabela 69).

**Tabela 69. Toksyczność hematologiczna.**

	Toksyczność n=104 (%)			
	G1	G2	G3	G4
<b>Leuko/neutropenia</b>	30 (29)	23 (22)	25 (24)	5 (4,8)
<b>Anemia</b>	11 (10,6)	6 (5,8)	0 (0)	0 (0)
<b>Małopłytkowość</b>	20 (19)	3 (2,9)	5 (4,8)	2 (1,9)

Do innych powikłań, które wystąpiły w całej analizowanej grupie pacjentów w trakcie lub po leczeniu należały: infekcja (8,5%; n=9), zaburzenia elektrolitowe (13,5%; n=14), wysypka (5,7%; n=6), przetoka (n= 4,8%; n=5) oraz dolegliwości kardiologiczne takie jak bóle w klatce piersiowej (3,8%; n=4) i arytmia (7,6 %, n=8).

Redukcja dawki lub przerwa w leczeniu konieczna była u 15% (n=10) pacjentów leczonych CRT1 i 28% (n=7) leczonych schematem CRT2.

## 7. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Głównym celem leczenia onkologicznego jest wydłużenie przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, przy czym ważnym aspektem jest działanie dostosowane do rokowania chorego i dzięki temu skuteczne, ale jak najmniej toksyczne.

Przeprowadzone analizy miały pomóc zidentyfikować szeroko pojęte czynniki rokownicze w rozpoznaniu RPO. Według definicji klasyczne czynniki rokownicze, takie jak np. wiek, płeć, czy zaawansowanie, wskazują na przewidywany przebieg choroby i mają prognostyczne znaczenie w odniesieniu do PFS i OS. W materiale własnym dodatkowo badano wpływ na parametry końcowe schematu CRT (uwzględniając różnice w liczbie podań mitomycyny) oraz uwarunkowań organizacyjnych, a także podjęto próbę oceny, czy narzędzie w postaci karty DILO skróciło ścieżkę pacjenta onkologicznego i przyspieszyło rozpoczęcie leczenia. Zebrano też dane dotyczące toksyczności leczenia.

W ośrodku dolnośląskim w badanym okresie RPO stanowił 85% wszystkich leczonych nowotworów odbytu i było to zgodne z danymi populacyjnymi [67].

Dane literaturowe podają, że RPO częściej występuje u kobiet, natomiast mężczyźni i osoby starsze mają gorsze rokowanie [2, 209]. Także w materiale własnym wśród pacjentów z RPO w każdym okresie leczenia zdecydowanie przeważały kobiety, a mężczyźni stanowili mniej niż 1/3 pacjentów. Leczono ponad 35% chorych w wieku powyżej 65 r.ż. (30 osób w wieku 66-75 lat i 9 >75 r.ż.). Nie wykazano jednak, żeby płeć i wiek były czynnikami niekorzystnymi rokowniczo ( $p>0,05$ ).

Miejsce zamieszkania w wielu przypadkach może być elementem warunkującym dostępność do ośrodka onkologicznego, a także do diagnostyki na wstępnym etapie rozpoznania choroby. Małe miejscowości często są źle skomunikowane i pacjenci niedysponujący własnymi środkami lokomocji mają utrudniony dojazd. Sytuację może pogarszać niższy status ekonomiczny [126]. Dodatkowo wśród lekarzy mniejszych miejscowości, rzadziej spotykających się z nowotworami, świadomość onkologiczna oraz narzędzia diagnostyczne często nie są adekwatne do potrzeb, a sami pacjenci często wypierają wstydlive objawy i niechętnie zgłaszają się po pomoc [110]. W populacji badanej uwzględniono czynnik miejsca zamieszkania, ale nie okazał się on istotny statystycznie ( $p>0,05$ ).

Podobnie było z obciążeniem wieloma chorobami współistniejącymi, które (poza pewnymi wyjątkami) okazały się nie stanowić przeszkody w leczeniu po dobrym wyrównaniu farmakologiczno-metabolicznym.

U osób poddanych leczeniu onkologicznemu, takiemu jak chemioterapia lub immunoterapia, wg niektórych autorów BMI >25 było związane mniejszym ryzykiem zgonu lub innego niekorzystnego zdarzenia w porównaniu do prawidłowego BMI [198]. Nie potwierdziło się to w badanej kohorcie.

Zróżnicowanie guza w systemie 3 lub 4 stopniowym (G), uzupełnione o inne parametry jest wartościowym czynnikiem rokowniczym w większości nowotworów. W RPO niskie zróżnicowanie (G3) jest prawdopodobnie markerem złej prognozy, a rola rokownicza średniego (G2) i wysokiego zróżnicowania (G1) jest niepewna [83]. Być może wynika to z niepełnych danych dostępnych do analiz. W badanej grupie 32% pacjentów nie miała określonego stopnia złośliwości histologicznej, pomimo że jest ona elementem raportu histopatologicznego, przy czym braki w niemal równym odsetku dotyczyły pierwszego i drugiego okresu. W analizie jednoczynnikowej zaobserwowano, że niskozróżnicowany nowotwór (G3) ponad 3 krotnie wpływał na zwiększenie ryzyka zgonu względem nowotworu dobrze zróżnicowanego (G1) (HR=3,11; p=0,03).

Naciekanie zwieraczy, dźwigacza odbytu czy odbytnicy oraz owrzodzenie skóry są związane z miejscowym zaawansowaniem nowotworu. W pracy badano ich wpływ jako niezależnych parametrów na rokowanie. W analizie jednoczynnikowej zaobserwowano negatywny wpływ obecności nacieku dźwigacza oraz odbytnicy na PFS (p=0,012 i p=0,018), ale wyniki wieloczynnikowej regresji Coxa nie były znamienne dla tych cech. W dotychczasowych pracach te wskaźniki nie były uwzględniane, natomiast jako czynnik złego rokowania wymieniano owrzodzenie i naciek zwieracza [208]. Nie udało się tego potwierdzić w materiale własnym.

W licznych badaniach laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego, takie jak leukocytoza, granulocytoza, limfopenia, niedokrwistość, nadpłytkowość i CRP były związane z gorszym rokowaniem pacjentów. W analizie własnej nie wykazano takiej korelacji w odniesieniu do żadnego z tych czynników. Parametry laboratoryjne są jednak niespecyficzne i wahania ich wartości towarzyszyć mogą różnym stanom chorobowym. W celu poprawy ich wartości rokowniczej badacze zaczęli je zestawiać ze sobą i z dodatkowymi czynnikami, czego przykładem może być nowa skala prognostyczna dla raka nerki [93]. Najczęściej badane są jednak wskaźniki, które pokazują proporcje poszczególnych komórek mających wpływ na układu odpornościowy i jego aktywację w obecności nowotworu, takie jak m. in. NLR czy PLR [227]. W badaniach ich wysokie wartości wiązały się z negatywnym wpływem na przeżycie pacjentów z wieloma nowotworami, w tym z rakami kolorektalnymi oraz z nowotworami immunogennymi np. z czerniakiem [62]. Na podstawie piśmiennictwa w analizie przyjęto

punkt odcięcia dla NLR=3 i dla PLR=150 [227], jednak nie wykazano istotnego wpływu tych parametrów na PFS i OS ( $p>0,05$ ). Ocena przydatności tych wskaźników zarówno w RPO, jak i innych nowotworach wymaga dalszych badań z randomizacją i dużą liczebnością grupy.

Potencjalnie markerem dobrego rokowania jest antygen p16 mający związek z infekcją HPV [198]. W analizowanym okresie nie było to rutynowo przeprowadzane badanie. Jego oznaczenie pojawiło się w jedynie 4 raportach histopatologicznych z 2018 i 2019 r.. Odstąpiono od badań w materiale archiwalnym z uwagi na przeszkody natury technicznej (materiał był zwykle był pobierany w ośrodkach regionalnych drogą biopsji, przechowywany nawet ponad 10 lat, często niemożliwy do wypożyczenia przez pacjentów i w części przypadków zbyt skąpy lub uszkodzony).

CEA był markerem nowotworowym, który oznaczono co najmniej raz w przebiegu diagnostyki wstępnej lub obserwacji po leczeniu u sporej grupy, bo u 79% pacjentów. Jedynie u 6% poziom był podwyższony i pomiar ten dotyczył nawrotu choroby. Jest to zgodne z obserwacją, że CEA nie ma potwierdzonej wartości w RPO i w tym nowotworze nie zaleca się jego oznaczania, pomimo, że jest uznanym markerem w rakach kolorektalnych [170].

Standard leczenia RPO w postaci skojarzonej CRT opartej na 5-fluorouracylu i mitomycynie wypracowano porównując różne metody lecznicze (RT wobec CRT) i schematy chemioterapii (5Fu w monoterapii wobec tego schematu z mitomycyną lub cisplatyną) [151, 10, 66, 88, 103, 167]. We wszystkich badaniach powtarzającym się parametrem złego rokowania była cecha T i N. Na podstawie bazy danych SEER pacjenci z przerzutami do węzłów chłonnych mieli 5-letni odsetek przeżyć jedynie na poziomie 60% [5]. W badanej kohorcie pacjentów potwierdzono, że cechy te miały istotny wpływ na skrócenie PFS i OS. W analizie jednoczynnikowej zarówno wielkość guza w cm (HR=1,17;  $p=0,022$ ), jego wielkość > 5 cm (HR=1,29;  $p=0,007$ ), cecha T3/4 (HR=2,64;  $p=0,007$ ) i zajęcie węzłów chłonnych (N+, HR=4,85;  $p=0,003$ ) istotnie wpływały na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia, a wielkość guza w cm (HR=1,22;  $p=0,01$ ), cecha T3/4 (HR=3,01;  $p=0,01$ ), cecha N+ (HR=4,97;  $p=0,01$ ) i zaawansowanie choroby nowotworowej w stopniu IIIB (HR=3,24;  $p<0,001$ ) wpływały na zwiększenie śmiertelności. W modelu wieloczynnikowym zaobserwowano, że: ponad 2-krotnie wzrasta ryzyko wystąpienia zdarzenia osób z wielkością guza powyżej 5 cm (HR=2,2;  $p=0,02$ ) i ponad 3-krotnie wzrasta ryzyko zgonu osób z guzem T3/T4 względem osób z T1/T2 (HR=3,37;  $p=0,009$ ) oraz ponad 4-krotnie wzrasta ryzyko zarówno wystąpienia zdarzenia (HR=4,42;  $p=0,005$ ) jak i zgonu (HR=4,43;  $p=0,017$ ) u osób z zajęтыми węzłami chłonnymi (N1,2,3) w stosunku do osób z N0. Obserwacje te były zbieżne z wnioskami z badania RTOG 98-11 [88].

Z powodu miejscowego zaawansowania powodującego zaburzenia w oddawaniu stolca lub zagrożenie niedrożnością u ponad 25% pacjentów (n=27) konieczne było wyłonienie stomii obciążającej przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego. U części chorych prowadziło to do opóźnienia terapii. U około 50% (n=16) tych chorych wydłużył się czas od momentu zgłoszenia do DCO do rozpoczęcia leczenia (ponad średnie 60 dni; zakres 2,5-5 miesięcy) i w podobnym odsetku (n=13) wydłużył się czas od podjęcia decyzji o leczeniu do jego rozpoczęcia (ponad średnie 33 dni; zakres 2,5 do 4 miesięcy). W przeprowadzonej analizie nie wykazano jednak, aby konieczność takiej interwencji pogorszyła wyniki w zakresie PFS lub OS ( $p>0,05$ ).

Skuteczność chth opartej o mitomycynę i 5 Fu skojarzonej z RT wykazano po raz pierwszy w badaniu Nigro w latach siedemdziesiątych [150] i potwierdzono w kilku badaniach randomizowanych, które różniły się sposobem podawania mitomycyny. W badaniach europejskich zwykle preferowano jedno [209, 151, 10, 103], a w badaniach amerykańskich dwa podania mitomycyny [66, 88].

Porównania jednego względem dwóch podań mitomycyny dokonano w populacji amerykańskiej na grupie 217 pacjentów [218] oraz w populacji kanadyjskiej na grupie 169 chorych [225] nie wykazując przewagi żadnego ze schematów w zakresie DFS, PFS i OS, natomiast pokazując różnice w toksyczności. W pierwszym badaniu mediana czasu obserwacji wyniosła 26 miesięcy. Zaobserwowano, że 2 letni PFS i OS nie różnił się istotnie dla obu ramion (PFS 85 vs 78% i OS 91 vs 84%). Zanotowano więcej toksyczności hematologicznych w stopniu G2 lub wyższym, ostrych odczynów skórnych oraz 3 zgony związane z leczeniem dla 2 podań mitomycyny. W drugim porównaniu mediana czasu obserwacji wyniosła 39 miesięcy. 5-letni OS i DFS były podobne w obu grupach (75,1 vs 70,7% oraz 54,2 vs 44,2%), natomiast toksyczność hematologiczna, głównie w zakresie układu białokrwinkowego oraz skórna w nasileniu G3 była większa przy dwóch podaniach mitomycyny. W materiale własnym mediana czasu obserwacji wyniosła 34,7 miesiąca. Zaobserwowano, że do 2015 r. pacjentów jednakowo często kwalifikowano do leczenia CRT1 oraz CRT2, natomiast od 2015 r. zaczął dominować schemat z podwójną dawką mitomycyny. W pierwszym okresie CRT1 otrzymało 46% chorych. Pozostałym albo nie proponowano takiego leczenia, albo nie udało się go zrealizować z różnych przyczyn np. z powodu powikłań lub toksyczności i CRT2 z jednym podaniem mitomycyny otrzymało 46%, a CRT3 z jednym kursem chth 8% pacjentów. W drugim okresie schemat CRT1 podano 78% pacjentom, CRT2 otrzymało 4%, a CRT3 18%. W analizie wykazano, że chorzy, którzy otrzymali tylko 1 kurs chemioterapii w trakcie RT (CRT3) mieli 3,5-krotnie większe ryzyko zgonu względem osób leczonych CRT1 ( $HR=3,53$ ;  $p=0,013$ ). Podsumowując wyniki w grupie pacjentów leczonych standardowo (CRT1/2 z

wyłączeniem CRT3) schemat CRT1 otrzymało 73% (n=67), a CRT2 27% (n=25) chorych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie w ciągu 24 miesięcy obserwacji w zakresie CR, PR/SD, a także częstości zdarzeń takich jak wznowa, rozsiew, zgon bez względu na zastosowany schemat CRT z dwoma lub jednym podaniem mitomycyny ( $p>0,05$ ). Na wykresie przedstawiającym czas do wznowy w zależności od CRT1/2 po 12 miesiącach obserwacji krzywe się odwróciły i zaczęły separować z niewielkim trendem do poprawy na korzyść CRT1 ( $p=0,17$ ). Podobną tendencję do poprawy na korzyść CRT1 widać po 24 miesiącach obserwacji na wykresie pokazującym porównanie czasu przeżycia (OS) ( $p=0,17$ ). Nie były to jednak wyniki istotne statystycznie. W grupie leczonej CRT2 w porównaniu do CRT1 istotnie częściej wystąpił zgon (44% vs 17,9%), natomiast różnice w odsetkach wznów i rozsiewów nie były znamienne ( $p>0,05$ ) (tabela 17). Być może miał na to wpływ fakt, że do CRT2 kwalifikowani byli odsetkowo częściej pacjenci starsi > 75r.ż. (40 vs 35%) i częściej ten schemat stosowany był w grupie bez DILO, która miała dłuższy okres obserwacji.

Dla całej grupy 2 i 5-letni PFS wyniósł 76 i 60%, a 2 i 5-letni OS był na poziomie 84 i 65%, przy czym nie osiągnięto mediany PFS, ani OS. 1-, 2- i 5-letni PFS dla CRT1 wyniósł odpowiednio 90, 80 i 68%, a 1-, 2- i 5-letni OS 95, 89 i 77%. Dla CRT2 było to odpowiednio 91, 78 i 51% oraz 95, 79 i 62%, przy czym różnice pomiędzy CRT1 i 2 nie były istotne statystycznie ( $p=0,68$  i  $p=0,17$ ).

W ciągu 6 miesięcy po leczeniu CR odnotowano u 73% pacjentów. W ciągu 12 miesięcy obserwacji odsetek zwiększył się do 82% bez konieczności interwencji z powodu choroby przetrwałej. Było to zgodne z wynikami innych badań, w których zmiany po leczeniu ulegały regresji do ponad 6, a nawet 12 miesięcy po leczeniu [103, 22].

Przez 12 miesięcy 82% pacjentów pozostało wolnych od wznowy, przez okres 2 lat wskaźnik ten wyniósł 76%, a przez 5 lat 75%. W ciągu 1 roku u 90% pacjentów nie zanotowano rozsiewu, a przez okres 2 i 5 lat wskaźnik ten wyniósł odpowiednio 86% i 78%. U ok. 80% pacjentów, u których doszło do wznowy oraz u 62% chorych, u których zdiagnozowano przerzuty zdarzenia te wystąpiły w ciągu 24 miesięcy. Obserwacje te były zgodne z danymi literaturowymi [151, 59].

Toksyczność hematologiczna była różnie raportowana odnośnie parametrów i nasilenia w dotychczasowych badaniach i występowała z częstością od kilku do nawet kilkudziesięciu procent [128, 217]. W badanej grupie toksyczność hematologiczna w stopniu G3/4 wystąpiła u 29% pacjentów. Powikłań skórnych w postaci odczynu popromiennego o nasileniu G3/4 doświadczyło 24% osób. Powikłania jelitowe G3/4 odnotowano w 4% przypadków. Większy



odsetek osób, u których wystąpiła toksyczność hematologiczna w stopniu G3/4 była leczona w drugim okresie (z DILO, gdzie była przewaga CRT1), ale nie była to różnica znamienne statystycznie. U pacjentów z grupy CRT3, którzy nie mieli podanego 2 kursu chemioterapii, odsetek powikłań hematologicznych G3/4 był największy (toksyczności wystąpiły już po 1 kursie, być może z powodu indywidualnej nadwrażliwości na zastosowane leczenie). Nie zaobserwowano jednak różnic istotnych statystycznie w zakresie toksyczności w porównaniu do innych schematów, a także pomiędzy grupami otrzymującymi CRT1 i CRT2. U pacjentów z CRT1 w większym odsetku (48 vs 36%;  $p>0,05$ ) wystąpiła mielotoksyczność G1/G2. Należy zaznaczyć, że o ile neutropenia G1/G2 może nie stanowić przeszkody w kontynuowaniu terapii dzięki dostępności leków pobudzających wytwarzanie granulocytów i ich przenikanie do krwi obwodowej (G-CSF), o tyle zarządzanie powikłaniem w postaci małopłytkowości w kontekście możliwości kontynuowania chemioterapii jest trudne i poziom PLT  $<100$  g/l (czyli poza G3/4, także przypadki G2 i część G1) w praktyce powoduje odstępianie od leczenia systemowego, jego odroczenie lub redukcję dawek cytostatyków. Małopłytkowość w każdym stopniu wystąpiła u 1/3 leczonych, u 7% była w nasileniu G3/4 i w dużym odsetku mogła być związana z podawaniem mitomycyny. Inne powikłania, takie jak skórny odczyn popromienny i zaburzenia jelitowe (odnotowane odpowiednio w  $>40\%$  i ok. 20% w pierwszym i drugim okresie leczenia) oraz rzadziej występujące bóle w klatce piersiowej, zaburzenia elektrolitowe, arytmie, infekcje, wysypki, także mogły znacząco utrudnić leczenie. W analizowanej kohorcie redukcja dawki lub przerwa w leczeniu konieczna była u 15% ( $n=10$ ) pacjentów leczonych CRT1 i 28% ( $n=7$ ) leczonych schematem CRT2. W badaniach raportowano kilkuprocentową śmiertelność związaną z leczeniem [128], natomiast w materiale własnym nie odnotowano zgonów o udowodnionym związku z CRT.

W pracy podjęto dodatkowo próbę oceny wpływu posiadania karty DILO oraz terapii w oddziale leczenia skojarzonego na skrócenie procesu diagnostyczno-decyzyjnego i wyniki leczenia.

Nie uzyskano precyzyjnych danych odnoszących się do długości czasu, który upłynął od pierwszego zgłoszenia się z objawami do lekarza do pobrania wycinka. Przedział czasowy wynosił od 1 do nawet 20 miesięcy dla grupy bez DILO i od 1 do 8 miesięcy dla grupy z DILO, przy średniej odpowiednio 2,9 vs 1,7 miesiąca i medianie 1 miesiąca dla obu grup ( $p=0,076$ ). Datę pierwszej wizyty u lekarza odnotowywano w dokumentacji po przeprowadzeniu wywiadu lekarskiego i była ona daną subiektywnie zapamiętaną przez pacjenta, zwykle orientacyjną i w znacznej części przypadków mogła nie być zgodna z rzeczywistością. Odstąpiono zatem od interpretowania tak pozyskanych informacji.

Czas oczekiwania na wynik histopatologiczny w obu grupach czasowych był podobny i było to średnio 11 i 10 dni. Natomiast u pacjentów z DILO istotnie częściej dotrzymywano terminu postawienia rozpoznania histopatologicznego do 14 dni od biopsji (64% vs 16%;  $p=0,001$ ). Dla pacjentów bez DILO istotnie krótsze były: średni czas od uzyskania wyniku histopatologicznego do podjęcia decyzji o leczeniu (34,7 vs 45 dni;  $p=0,012$ ), średni czas od zgłoszenia się pacjenta do DCO do podjęcia decyzji o leczeniu (22,5 vs 37,7 dnia;  $p=0,003$ ) średni czas od uzyskania wyniku do rozpoczęcia leczenia (66,9 vs 79,5 dnia;  $p=0,021$ ). Krótszy był też średni czas od zgłoszenia się pacjenta do DCO do rozpoczęcia leczenia (48,5 vs 63 dni), ale nie była to różnica istotna statystycznie ( $p=0,13$ ). Taki stan rzeczy mógł być spowodowany przyczynami zależnymi od samych pacjentów. Znaczne różnice pomiędzy czasem minimalnym, a maksymalnym mogły wynikać z powikłanego przebiegu choroby, potrzeby wyłonienia stomii przed leczeniem, przeszkód osobistych w zgłaszaniu się na wizyty. Przesunięcia czasowe mogły też być wymuszone koniecznością uzupełnienia badań diagnostycznych niezbędnych do podjęcia decyzji o charakterze leczenia, np. uściślenia wyniku histopatologicznego (CRT przy planocarcinoma vs zabieg przy adenocarcinoma), wykluczenia rozsiewu (paliatywna chłt wobec radykalnej CRT), uzupełnienia brakujących konsultacji specjalistycznych (dopuszczenie do leczenia przy istotnych chorobach współistniejących) i badań obrazowych wpływających na dokładność planowania leczenia (MR). W okresie przed DILO często wstępny plan leczenia z jednoczesną rezerwacją odpowiednich terminów był ustalany już podczas 1 lub 2 wizyty w poradni przez jednego ze specjalistów (chemio- lub radioterapeutę), a brakujące badania/konsultacje uzupełniane do kolejnej wizyty, kiedy to była podejmowana ostateczna decyzja o rodzaju terapii. Po rozpoczęciu funkcjonowania karty DILO brak wszystkich danych o odpowiedniej jakości, począwszy od informatywnego wyniku histopatologicznego skończywszy na MR miednicy, w części przypadków mógł powodować odrzucanie decyzji i/lub cofnięcie pacjenta z konsylium w celu uzupełnienia badań. Należy zaznaczyć, że z upływem czasu wypracowywanie pewnych standardów w wykonywaniu badań diagnostycznych w określonych podtypach nowotworów powinno sprawić, że pacjent zgłaszający się do ośrodka leczącego i/lub na konsylium będzie dysponował wszystkimi niezbędnymi danymi o odpowiedniej jakości lub uzupełni je w krótszym czasie, co z kolei pozwoli szybciej zaplanować właściwe leczenie.

W obu podgrupach (bez DILO i z DILO) średni czas od podjęcia decyzji do rozpoczęcia leczenia nie różnił się istotnie i wynosił około 30 dni ( $p>0,05$ ). Można przypuszczać, że karta DILO nie skróciła czasu do rozpoczęcia leczenia w tym rozpoznaniu, z racji specyfiki leczenia skojarzonego i technicznych uwarunkowań. Na ten etap składają się bowiem min. wykonanie

badania obrazowego do planowania, praca lekarza radioterapeuty i techników fizyki przygotowujących plan napromieniania oraz okres oczekiwania na miejsce na tomografie, aparacie do RT i oddziale, w którym ma być prowadzone leczenie.

Niektóre te obserwacje były częściowo zbieżne z opublikowanymi w Raportach Okobarometr na temat zmian w dostępności do gwarantowanych świadczeń zdrowotnych stosowanych w walce z nowotworami w Polsce. Po przeanalizowaniu zebranych i raportowanych w nich danych dotyczących lat 2014-2017 okazuje się, że czas badania histopatologicznego nie zmienił się i utrzymał na jednakowym poziomie, natomiast czas oczekiwania na leczenie skojarzone wydłużył się z 1,6 tyg. do 4 tyg. z DILO, przy jednoczesnej poprawie czasowej dostępu do świadczeń ogólnie określonych jako onkologiczne i radioterapeutyczne dla pacjentów z DILO, kosztem pacjentów bez DILO [155, 156].

Podsumowując wyniki leczenia w obu podgrupach w ciągu 24 miesięcy obserwacji bez względu na okres leczenia (bez DILO/z DILO) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie w zakresie CR, PR/SD, ani w zakresie częstości zdarzeń tj. wznowa, rozsiew, zgon. W całym okresie obserwacji częstość wystąpienia wznowy i jakiegokolwiek zdarzenia także nie różniła się istotnie w obu podgrupach ( $p > 0,05$ ), natomiast u osób bez karty DILO istotnie statystycznie częściej wystąpił rozsiew (24%;  $n=12$  vs. 7%;  $n=4$ ) oraz zgon (42%;  $n=21$  vs. 14%;  $n=8$ ). W analizie wieloczynnikowej DILO nie wpływało znacząco na PFS i OS, choć w grupie z DILO zaznaczyła się niewielka tendencja wskazująca na zmniejszone ryzyko zgonu ( $HR=0,45$ ;  $p=0,103$ ). Istotnie większy odsetek pacjentów w tej grupie otrzymał CRT1 w porównaniu do grupy bez DILO (78% vs 46%;  $p < 0,05$ ). Wydaje się, że wpływ na wyniki mógł mieć różny czas obserwacji w obu grupach, który był dłuższy dla grupy bez DILO.

W pracy nie zidentyfikowano istotnych czynników rokowniczych poza zaawansowaniem miejscowym guza i zajęciem węzłów chłonnych oraz nie wykazano wyższości żadnego ze schematów CRT.

Wobec tego, że w radykalnym leczeniu RPO oba protokoły chemioterapii oparte o 5 Fu i jedno lub dwa podania mitomycyny skojarzone z RT pozostają standardem i są dopuszczalne [169, 22], wyboru pomiędzy nimi należy dokonywać indywidualizując postępowanie. Ogólne zalecenia nakazują uwzględnić stan sprawności pacjenta i status jego chorób współistniejących oraz przewidywane możliwości realizacji leczenia zgodnego z planem terapeutycznym, a na podstawie wniosków płynących z przeprowadzonych badań głównym czynnikiem stratyfikacyjnym powinno być zaawansowanie procesu nowotworowego. Wydaje się, że przy obecności cechy T3/T4, szczególnie przy zajętych węzłach chłonnych należałoby dążyć do

podania schematu z dwoma dawkami mitomycyny. Z drugiej strony wydaje się, że przy braku dostępności do leku (z czym można się spotkać w praktyce) dobrą opcją będzie zastosowanie CRT z 1 podaniem mitomycyny, szczególnie w mniej zaawansowanych przypadkach lub przy szacowanym większym ryzyku toksyczności.

Obserwacja, że zastosowanie tylko jednego kursu chth w trakcie RT pogarsza wyniki leczenia, pośrednio potwierdzona jest przez zalecenia rozważenia podwyższenia dawki RT w razie konieczności przerwania chth po pierwszym podaniu [193].

Ocena skuteczności dwóch schematów CRT z uwzględnieniem szczególnych populacji pacjentów z niskim zaawansowaniem (T1-T2N0) oraz chorych w podeszłym wieku, a także przydatności nowych wskaźników laboratoryjnych (NLR, PLR) i immunohistochemicznych (np. p16) wymaga dalszych prospektywnych wieloośrodkowych badań z randomizacją i dużą liczebnością grupy.

Mając na uwadze rokowanie chorych na RPO, którzy ze wznową, czy rozsiewem mogą być skutecznie leczeni przyczynowo i żyć z chorobą długi czas po jej progresji oraz w świetle potencjalnej immunogenności tego nowotworu i w dobie intensywnego rozwoju immunoterapii celowe jest poszukiwanie możliwości deeskalacji tradycyjnych metod napromieniania i leczenia systemowego, aby ograniczyć toksyczność i negatywny wpływ na komfort życia pacjentów.

## 8. OGRANICZENIA ANALIZY

Zidentyfikowano kilka potencjalnych ograniczeń przeprowadzonej analizy.

Na wyniki mógł wpłynąć m.in. retrospektywny charakter pracy oraz stosunkowo niewielka liczebność badanej grupy. RPO jest nowotworem rzadkim, przez co zebranie odpowiedniej liczby pacjentów do jest trudne i możliwe w dłuższym okresie obserwacji. Pacjenci, którzy zakończyli chemioterapię po 1 kursie (CRT3) dodatkowo pomniejszyli grupę analizowaną pod kątem skuteczności dwóch standardowych schematów leczenia (CRT1 i 2). Mała liczba chorych mogła być czynnikiem ograniczającym przeprowadzenie analizy podgrup i wpłynąć na istotność statystyczną wyników.

Zauważalny był brak wystandaryzowania opisów badań rezonansu magnetycznego, które nie zawsze precyzyjnie odnosiły się do wszystkich badanych parametrów szczególnie w pierwszym analizowanym okresie.

Kontrola po leczeniu zgodnie z wytycznymi polegała głównie na wywiadzie i badaniu fizykalnym przeprowadzanych w czasie wizyt kontrolnych, które jedynie okresowo były uzupełniane endoskopią i badaniami obrazowymi. Mogło to utrudnić ocenę odpowiedzi na leczenie, która w dużej mierze była subiektywna.

Z uwagi na niesprecyzowany czas określania niepowodzenia miejscowego często definiowanego jako obecność choroby resztkowej (w badaniu kanadyjskim decyzje odnośnie leczenia ratunkowego podejmowano już przy pierwszej kontroli po leczeniu, w innych badaniach było to 6 miesięcy, a we współczesnych zaleceniach wymieniana jest nawet 12 miesięczna obserwacja po zakończeniu terapii, o ile niewidoczna jest progresja choroby) odstąpiono od określenia DFS.

Kilka czynników utrudniło realne oszacowanie, czy wprowadzenie karty DILO usprawniło proces diagnostyczno-leczniczy:

1. Czas pierwszego zgłoszenia się pacjenta do lekarza z objawami był orientacyjny, subiektywnie zapamiętany przez chorego i nie zawsze musiał odpowiadać początkowi procesu nowotworowego.
2. Pacjent zgłaszający się do lekarza z objawami sugerującymi nowotwór nie zawsze ma od razu wystawianą tzw. „zieloną kartę”. W praktyce część kart wystawiana jest z opóźnieniem po leczeniu zachowawczym, po otrzymaniu rozpoznania histopatologicznego i/lub po etapie badań wstępnych, które czasem są wystarczające do podjęcia decyzji o leczeniu. W części przypadków karta jest wystawiana już w ośrodku leczącym w celu umożliwienia pacjentowi

udziału w wielodyscyplinarnym konsylium oraz przeprowadzenia leczenia i jego sfinansowania w trybie nielimitowanym, pozaryczałtowym.

3. Poszczególne oceniane etapy czasowe mogą być wydłużone z przyczyn zależnych od pacjenta, takich jak: powody osobiste, przeszkody organizacyjne, lęk, inna choroba, potrzeba pilnego zabiegu, w tym wyłonięcia stomii. Rzeczywisty termin zgłoszenia się do lekarza, stawienia na badania lub leczenie leży częściowo w gestii chorego i może być niezależny od wydolności systemu opieki zdrowotnej.

4. U części pacjentów zgłaszających się do DCO po konsylium przeprowadzonym w innym ośrodku czas do rozpoczęcia leczenia mógł być wydłużony z powodu konieczności uzupełnienia brakujących badań i wyznaczenia terminów planowania oraz rozpoczęcia leczenia.

5. Krótszy czas obserwacji w grupie DILO mógł zaburzyć wnioskowanie odnośnie wpływu tego parametru na punkty końcowe.

## 9. WNIOSKI

1. Istotny wpływ na PFS i OS pacjentów leczonych radykalną CRT z powodu RPO ma zaawansowanie miejscowe guza (cecha T3/T4) i zajęcie węzłów chłonnych (N+). W analizach jednoczynnikowych naciekanie mięśnia dźwigacza odbytu i odbytnicy były dodatkowymi niekorzystnymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na PFS, a niskie zróżnicowanie raka wpływało negatywnie na OS.
2. Nie wykazano istotnego wpływu innych parametrów na rokowanie, w tym socjodemograficznych, owrzodzenia, nacieku zwieraczy oraz tzw. nowych wskaźników laboratoryjnych takich jak NLR i PLR.
3. Konieczność wyłonienia stomii nie była czynnikiem pogarszającym wyniki, ale celowe wydaje się być skoordynowanie procesu terapeutycznego, tak aby ta interwencja nie odsuwała w czasie właściwego leczenia.
4. U pacjentów z RPO zbyt często rutynowo oznaczany jest marker CEA, który nie ma znaczenia w diagnostyce, monitorowaniu leczenia, czy obserwacji po leczeniu w tym nowotworze.
5. Celowe wydaje się uzupełnianie raportów patomorfologicznych o wszystkie wymagane parametry, takie jak stopień zróżnicowania nowotworu, oznaczenie antygenu p16.
6. W badanej grupie zastosowanie schematu CRT1 lub CRT2 z dwoma lub jednym podaniem mitomycyny w skojarzeniu z 5Fu i RT nie miało wpływu na OS lub PFS. W zakresie czasu do wznowy oraz OS po odpowiednio 12 i 24 miesiącach obserwacji pojawił się trend do poprawy na korzyść CRT1, co sugeruje, że pewna grupa pacjentów może odnosić korzyść z bardziej intensywnego leczenia.
7. Zastosowanie tylko jednego (nawet dwulekowego) kursu chemioterapii w trakcie RT w porównaniu do dwóch kursów może być postępowaniem suboptymalnym; grupa CRT3 miała większe ryzyko zgonu.
8. Czynniki organizacyjny w postaci posiadania karty DILO i leczenia w jednej jednostce stanowiącej oddział leczenia skojarzonego nie wpłynął na poprawę wyników leczenia. Spostrzeżenie, że w grupie z DILO istniała tendencja do mniejszego ryzyka zgonu wymaga dodatkowych analiz i zweryfikowania w dłuższym czasie obserwacji.
9. Karta DILO wpływała na to, że znamienne częściej wynik histopatologiczny był znany do 14 dni od biopsji, co jest obligatoryjnym elementem potwierdzającym nowotwór złośliwy i warunkującym rozpoczęcie procesu decyzyjno-terapeutycznego u pacjenta onkologicznego.

10. W badanej grupie wprowadzenie karty DILO i tzw. pakietu onkologicznego nie przyspieszyło części procesów diagnostyczno-decyzyjnych, a niektóre etapy trwały dłużej, co wymaga dalszej uwagi. Nie skrócił się czas od podjęcia decyzji do rozpoczęcia leczenia, na co mógł mieć wpływ fakt, że leczenie skojarzone wymaga pewnego minimum czasowego do jego zaplanowania.



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Abbas A, Yang G, Fakhri M. Management of anal cancer in 2010: part 1—overview, screening, and diagnosis. *Oncology* (Williston Park). 2010;24:364–369.
2. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al., Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(16):1914-1921. doi: 10.1001/jama.299.16.1914.
3. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al.. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1116-1121 doi:10.1200/JCO.2008.19.6857.
4. Albertsson P, Alverbratt C, Liljegren A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic (PET/CT) imaging for radiation therapy planning in anal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;126:6-12. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.03.013.
5. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007.2010, dostęp online: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2007](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007).
6. Alvarez G, Perry A, Tan BR, Wang HL. Expression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinomas of the anal canal is independent of gene amplification. *Mod Pathol*. 2006;19(7):942-949. doi:10.1038/modpathol.3800608.
7. Amin MB, Edge S, Greene F, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. New York: Springer; 2017.
8. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217.
9. Aparicio T, Ronchin P, Bazire L, et al. Anti-epidermal growth factor receptor therapy in combination with chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: results of a phase II study with panitumumab (FFCD 0904). *J Clin Oncol*. 2019;37(15\_suppl):3570 doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.3570.
10. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of

- Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):2040-2049. doi:10.1200/JCO.1997.15.5.2040
11. Bassler RL, Smith JG, Worotniuk V, Guiney MJ. Conservative management of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Aust NZ J Surg*. 1994;64(11):754–758. doi.org/10.1111/j.1445-2197.1994.tb04533.x.
12. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(7):538-546. doi:10.1002/dc.21242.
13. Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, et al. High Risk of Anal and Rectal Cancer in Patients With Anal and/or Perianal Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):892-899.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.041.
14. Bielecki K, Kołodziejczak M. *Nazewnictwo w proktologii. Podstawowe pojęcia i definicje*. Wydawnictwo „Standardy Medyczne w Praktyce”, Warszawa 2012.
15. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(4):624-631. doi:10.1007/DCR.0b013e31819eb7f0.
16. Boman B, Moertel C, O’Connell M, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*. 1984;54(1):114-125. doi:10.1002/1097-0142(19840701)54:1<114::aid-cnrcr2820540124>3.0.co;2-p.
17. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4): 244-265. doi:10.1136/jcp.55.4.244.
18. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer*. 2003;39(1):45-51. doi:10.1016/s0959-8049(02)00377-5.
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *The TNM classification of malignant tumours*. 8. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.

20. Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet. Gynaecol*, 2018;47: 42–58. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.010.
21. Buckstein M, Arens Y, Wisnivesky J, Gaisa M, Goldstone S, Sigel K. A Population-Based Cohort Analysis of Chemoradiation Versus Radiation Alone for Definitive Treatment of Stage I Anal Cancer in Older Patients. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):787-794. doi:10.1097/DCR.0000000000001103.
22. Bujko K. Leczenie raka kanału odbytu i raka brzoju odbytu. Jassem J, Krzakowski M. *Nowotwory układu pokarmowego*. VM Media, Gdańsk, Wydanie II 2019 s. 194-201.
23. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. 2005; 104(7): 1505-1511. doi:10.1002/cncr.21334.
24. Byfield JE, Barone RM, Sharp TR, Frankel SS. Conservative management without alkylating agents of squamous cell anal cancer using cyclical 5-FU alone and x-ray therapy. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(7-8):709-712.
25. Cancer Facts & Figures 2019. American Cancer Society. Dostęp online: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed: December 9, 2019.
26. Casadei Gardini A, Passardi A, Fornaro L, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal: a new strategies with anti-EGFR therapy and immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:52-56. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.01.007.
27. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S, Massarweh NN. Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal [published correction appears in *JAMA Surg*. 2018 May 23;153(7):692]. *JAMA Surg*. 2018;153(3):209-215. doi:10.1001/jamasurg.2017.3151.
28. Chen N, Li W, Huang K, et al. Increased platelet-lymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 24 studies. *Oncotarget*. 2017;8(19):32356-32369. doi:10.18632/oncotarget.16020.

29. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):104-110. doi:10.1245/ASO.2005.03.100.
30. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE, et al. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing?. *JAMA*. 2010;304(3):334-339. doi:10.1001/jama.2010.752.
31. CHPL produktu leczniczego (fluorouracil, mitomycyn, capecitabine, cisplatin, cetuximab, panitumumab, nivolumab). Dostępny online.
32. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2007;9:456–460. doi:10.1080/13651820701774891
33. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2376-2383. doi:10.1200/JCO.2014.59.5967.
34. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):68-75. doi:10.1200/JCO.2017.74.9291.
35. Criscitiello C, André F, Thompson AM, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):205. doi:10.1186/bcr3630.
36. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rev*. 1976;3(3):121-139. doi:10.1016/s0305-7372(76)80019-9.
37. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS*. 2010;24 (4):535-543. doi:10.1097/QAD.0b013e328331f6e2.
38. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA: 2008. pp. 1301–1314.
39. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie*. 2006;29(1-2):5-6. doi:10.1159/000090747.

40. Daling J, Sherman K, Hislop T, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135 (02) 180-189.
41. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004; 101(2):270-80. doi:10.1002/cncr.20365.
42. Darwich L, Videla S, Cañadas MP, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from HIV-infected men who have sex with men and men who have sex with women. *Dis Colon Rectum*. 2013;56 (9):1043-1052. doi:10.1097/DCR.0b013e31829c654f.
43. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):794–800. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.052.
44. Das P, Crane CH, Eng C, Ajani JA. Prognostic factors for squamous cell cancer of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res*. 2008;2(1):10-14.
45. Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, et al. Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):189-194. doi:10.1016/j.radonc.2013.03.012.
46. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(8):829-838. doi:10.1093/jnci/djz219.
47. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2834-2838. doi:10.1093/annonc/mdt368.
48. Dewdney A, Rao S. Metastatic squamous cell carcinoma of the anus: time for a shift in the treatment paradigm?. *ISRN Oncol*. 2012;2012:756591. doi:10.5402/2012/756591
49. Didkowska J, Wojciechowska U, Kozierekiewicz A, et al. Porównanie liczebności zbiorów Krajowego Rejestru Nowotworów i Narodowego Funduszu Zdrowia na przykładzie nowotworów piersi u kobiet i nowotworów jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012, tom 8, nr 4, 129–142.

50. Doci R, Zucali R, Bombelli L, Montalto F, Lamonica G. Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. *Ann Surg.* 1992;215(2):150-156. doi:10.1097/00000658-199202000-00010.
51. Doll CM, Moughan J, Klimowicz A, et al. Significance of Co-expression of Epidermal Growth Factor Receptor and Ki67 on Clinical Outcome in Patients With Anal Cancer Treated With Chemoradiotherapy: An Analysis of NRG Oncology RTOG 9811. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(3):554-562. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.021.
52. Dong Y, Zhou L, Tian Q et al. Chemoradiation Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Cisplatin Radiosensitization. *J. Phys. Chem. C* 2017, 121, 32, 17505-17513. doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b05271.
53. Donnelly D, Bajaj S, Yu J, et al. The complex relationship between body mass index and response to immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma patients. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):222. Published 2019 Aug 19. doi:10.1186/s40425-019-0699-5
54. Drolet M, Bernard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565-580. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
55. Durot C, Dohan A, Boudiaf M, et al. Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI. *Korean J Radiol.* 2017;18(6):946-956.
56. ECDC. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Dostęp online: [www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-hpv-vaccination-eu-focus-boys-people-living-hiv-9vHPV-vaccine](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-hpv-vaccination-eu-focus-boys-people-living-hiv-9vHPV-vaccine). 01.04.2020.
57. Elsayes KM, Ellis JH, Elkhoully T, et al. Diagnostic yield of percutaneous image-guided tissue biopsy of focal hepatic lesions in cancer patients: ten percent are not metastases from the primary malignancy. *Cancer.* 2011;117(17):4041-4048. doi:10.1002/cncr.25980.
58. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget.* 2014;5(22):11133–11142. doi:10.18632/oncotarget.2563.

59. Eng C, Messick C, Glynne-Jones R. The Management and Prevention of Anal Squamous Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:216-225. doi:10.1200/EDBK\_237433.
60. Enker WE, Heilwell M, Janov AJ, et al. Improved survival in epidermoid carcinoma of the anus in association with preoperative multidisciplinary therapy. *Arch Surg*. 1986;121(12):1386-1390. doi:10.1001/archsurg.1986.01400120032004.
61. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348(9034):1049-1054.
62. Farshchian N, Soleimani M, Heydarheydari S, Farshchian N. Survey of neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic factor in colorectal cancer. *M E J Cancer*. 2019;10(4), 319-323. doi: 10.30476/mejc.2019.78674.(x2)
63. Feliu J, Garcia-Carbonero R, Capdevila J, et al., VITAL phase 2 study: Upfront 5-fluorouracil, mitomycin-C, panitumumab and radiotherapy treatment in nonmetastatic squamous cell carcinomas of the anal canal (GEMCAD 09-02). *Cancer Med*. 2020;9(3):1008-1016. doi:10.1002/cam4.2722.
64. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology*. 2002;34(6):573-578. doi:10.1080/0031302021000035956.
65. Fish R, Sanders C, Ryan N, der Veer SV, Renehan AG, Williamson PR. Systematic review of outcome measures following chemoradiotherapy for the treatment of anal cancer (CORMAC). *Colorectal Dis*. 2018;20(5):371-382. doi:10.1111/codi.14103.
66. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527-2539. doi:10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
67. Fléjou JF. An update on anal neoplasia. *Histopathology*. 2015;66(1):147-160. doi:10.1111/his.12574
68. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5:F12-23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055.

69. Fraunholz I., Rabeneck D., Gerstein J. et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? *Radiother Oncol.* 2011;98(1):99-104. doi:10.1016/j.radonc.2010.11.011
70. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1350-1358. doi:10.1056/NEJM199711063371904.
71. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull.* 2002;49(3):194-209.
72. Frish M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. Benign Anal Lesions and the Risk of Anal Cancer. *N Engl J Med.* 1994;331(5):300-302. doi:10.1056/NEJM199408043310504.
73. Gauthé M, Richard-Molard M, Rigault E, et al. Prognostic value of serum CYFRA 21-1 in patients with anal canal squamous cell carcinoma treated with radio(chemo)therapy. *BMC Cancer.* 2018;18(1):417. Published 2018 Apr 13. doi:10.1186/s12885-018-4335-4.
74. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer.* 2001;92(1):77-84. doi:10.1002/1097-0142(20010701)92:1<77::aid-cncr1294>3.0.co;2-p.
75. Ghosn M, Kourie HR, Abdayem P, Antoun J, Nasr D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2294-2302. doi:10.3748/wjg.v21.i8.2294.
76. Gilbert DC, Serup-Hansen E, Linnemann D, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte scores effectively stratify outcomes over and above p16 post chemo-radiotherapy in anal cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(2):134-137. doi:10.1038/bjc.2015.448.
77. Gilbert DC, Williams A, Allan K, et al. p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: correlation with outcomes following chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013;109(1):146-151. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.002.
78. Gilshtein H, Khoury W. Surgical management of anal cancer. *Minerva Chir.* 2015;70(2):141-145.



79. Głowacka A, Zbarańska K, Chodorowska G. Pozasutkowa postać choroby Pageta (EMPD), *Nowa Medycyna* 2/2005, Borgis.
80. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii10-iii20. doi:10.1093/annonc/mdu159.
81. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer.* 2013;119(4):748-755. doi:10.1002/cncr.27825.
82. Golden EB, Formenti SC, Schiff PB. Taxanes as radiosensitizers. *Anticancer Drugs.* 2014;25(5):502-511. doi:10.1097/CAD.0000000000000055.
83. Goldman S, Auer G, Erhardt K, Seligson U. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1987;30:444-448.
84. Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine With Mitomycin Reduces Acute Hematologic Toxicity and Treatment Delays in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Using Intensity Modulated Radiation Therapy for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(5):1087-1095. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.03.022
85. Gopman JM, Djajadiningrat RS, Baumgarten AS, et al. Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int.* 2015;116(2):196-201. doi:10.1111/bju.13009.
86. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IH. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(9): 1742-1751. doi:10.1007/s10350-005-0098-5.
87. Grulich A, Poynten I, Machalek D, et al. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health.* 2012;9 (6):504-508. doi:10.1071/SH12070.
88. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4344-4351. doi:10.1200/JCO.2012.43.8085.

89. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(4):638-645. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.035.
90. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):218-230. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
91. Hansson B, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1337-1344. doi:10.1080/00016480510043945.
92. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev. Med. Virol.*, 2016, 16(2): 83-97. doi:10.1002/rmv.488.
93. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141-148. doi:10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
94. Hoff PM, Coudry R, Moniz CM. Pathology of Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(1):57-71. doi:10.1016/j.soc.2016.07.013.
95. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(1):127-131. doi:10.1016/s0360-3016(98)00528-8 .
96. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS.. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int. J. Cancer.* 2009;124(10):2375-2383. doi:10.1002/ijc.24215.
97. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019. Last Revised: September 9, 2020.

98. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. 2014. Dostęp online: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2012](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012).
99. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233711>.
100. Huyghe N, Baldin P, Van den Eynde M. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: what is the future beyond deficient mismatch-repair tumours. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;8(1):11-24. Published 2019 Nov 25. doi:10.1093/gastro/goz061.
101. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomavirus. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007;90:1- 636.
102. Indinnimeo M, Reale MG, Cicchini C, Stazi A, Fiori E, Izzo P. CEA, TPA, CA 19-9, SCC and CYFRA at diagnosis and in the follow-up of anal canal tumors. *Int Surg*. 1997;82(3):275-279.
103. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-524. doi:10.1016/S1470-2045(13)70086-X .
104. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Dailing JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer* 2004;101:281–8. doi:10.1002/cncr.20364.
105. Jones CM, Adams R, Downing A, et al. Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(5):1202-1211. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.04.033.
106. Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The role of FDG-PET in the initial staging and response assessment of anal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3574-81. doi:10.1245/s10434-015-4391-9.
107. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):27-33. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.023

108. Kakar S, Shi C, Driman DK, et al. Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Carcinoma of the Anus 2020. Dostęp online:  
<https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-anus-excision-20-4101.pdf>.
109. Kapp KS, Kapp DS, Stuecklschweiger G, Berger A, Geyer E. Interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of anal cancer: a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;28(1):189–199 doi:10.1016/0360-3016(94)90157-0.
110. Kieszowska-Grudny A, Zając K, Winiarska A, et al. The first symptoms of cancer and patient behaviours. How long the patients delay the visits to the doctor and where they look for a medical information. *Psychoonkologia*. 2016;20(3):123-132.  
doi:10.5114/pson.2016.64964
111. Kim S, François E, André T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1094-1106. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30321-8.
112. Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips H. Late effects and quality of life after chemoradiation for the treatment of anal cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(5):479-485.  
doi:10.1016/j.ejon.2015.02.007.
113. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, et al. Influence of human papillomavirus and p16<sup>INK4a</sup> on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol*. 2014;113(3):331-336. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.013.
114. Koh J, Enders GH, Dynlacht BD, Harlow E. Tumour-derived p16 alleles encoding proteins defective in cell-cycle inhibition. *Nature*. 1995; 375(6531): 506–510.doi:10.1038/375506a0.
115. Krzakowski M, Wyrwicz L. Leczenie systemowe. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia kliniczna*, VM Media, Gdańsk, Wydanie I, 2015, Tom I s. 115-120.
116. Kulangara K, Hanks DA, Waldroup S, Peltz L, Shah S, Roach C, et al. Development of the combined positive score (CPS) for the evaluation of PD-L1 in solid tumors with the immunohistochemistry assay PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. *J Clin Oncol*. 2017;35:e14589.

117. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*.2012;17(3):216-222. doi:10.3109/1354750X.2012.656705.
118. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520. doi:10.1056/NEJMoa1500596.
119. Le LH, Chetty R, Moore MJ, Epidermal growth factor receptor expression in anal canal carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2005; 124(1): 20-23.doi:10.1309/X4UADHVN317V2XMW
120. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8(1):41–51. doi:10.4240/wjgs.v8.i1.41.
121. Lefevre JH, Parc Y, Kernéis S, et al. Abdomino-perineal resection for anal cancer: impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity, and wound healing. *Ann Surg*. 2009;250(5):707-711. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bce334.
122. Leon O, Guren M, Hagberg O, Glimelius B, Dahl O et al., Anal carcinoma - Survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol*. 2014;113(3):352-358. doi: 10.1016/j.radonc.2014.10.002.
123. Levy A, Azria D, Pignon J-P, et al. Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol*. 2015;114(3):415-416.
124. Liang L, Zhu J, Jia H, et al. Predictive value of pretreatment lymphocyte count in stage II colorectal cancer and in high-risk patients treated with adjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(1):1014–1028. doi:10.18632/oncotarget.5835.
125. Lim F, Glynn-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(7):520-532. doi:10.1016/j.ctrv.2011.02.003.
126. Lin D, Gold HT, Schreiber D, Leichman LP, Sherman SE, Becker DJ. Impact of socioeconomic status on survival for patients with anal cancer. *Cancer*. 2018;124(8):1791-1797. doi:10.1002/cncr.31186.
127. Lin ACH, Hakim A, Kellish AS, et al. Inguinal Lymph Node Dissection Does Not Improve Overall Survival in Anal Cancer Nodal Disease. *J Surg Res*. 2020;255:13-22. doi:10.1016/j.jss.2020.05.034

128. Ludmir EB, Kachnic LA, Czito BG. Evolution and Management of Treatment-Related Toxicity in Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(1):91-113. doi:10.1016/j.soc.2016.07.004.
129. Luo D, Carter KA, Miranda D, Lovell JF. Chemophototherapy: An Emerging Treatment Option for Solid Tumors. *Adv Sci (Weinh)*. 2016;4(1):1600106. Published 2016 May 24. doi:10.1002/advs.201600106
130. Ma LW, Moan J, Berg K, Peng Q, Steen HB. Potentiation of photodynamic therapy by mitomycin C in cultured human colon adenocarcinoma cells. *Radiat Res*. 1993 Apr;134(1):22-28.
131. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017;90(1080):20170370. doi:10.1259/bjr.20170370 .
132. Martin D, Balermipas P, Winkelmann R, Rodel F, Rodel C, Fokas E. Anal squamous cell carcinoma - State of the art management and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2018;65:11–21. doi:10.1016/j.ctrv.2018.02.001.
133. Masterson L, Lechner M, Loewenbein S, et al. CD8<sup>+</sup> T cell response to human papillomavirus 16 E7 is able to predict survival outcome in oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;67:141-151. doi:10.1016/j.ejca.2016.08.012.
134. McCloskey J, Kast W, Flexman J, et al. A new explanation for rising rates of anal cancer. *Papillomavirus Research*. Vol. 5, Suppl. 2018, S10. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.07.024>
135. McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021;32(5):661-672. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.006
136. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1296-1302. doi:10.1093/cid/ciy1081.
137. Mei Z, Liu Y, Liu C, et al. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1595-1605. doi:10.1038/bjc.2014.46.

138. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698-702. Published 2019 Aug 16. doi:10.15585/mmwr.mm6832a3.
139. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1358-1366. doi:10.1038/bjc.2015.20.
140. Monfore N, Conner K, Wagner J, Pant S. Image-guided needle biopsy of potential metastatic lesions in colorectal and pancreatic cancer: How often do biopsy results appropriately change management? *JVIR*, Volume 28, Issue 2, S203. doi.org/10.1016/j.jvir.2016.12.1100.
141. Morris V, Rao X, Pickering C, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Mol Cancer Res.* 2017;15(11):1542-1550. doi:10.1158/1541-7786.MCR-17-0060.
142. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-453. doi:10.1016/S1470-2045(17)30104-3.
143. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer.* 1997;80(4):805-815. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970815)80:4<805::aid-cnrc20>3.0.co;2-w.
144. Myerson RJ, Kong F, Birnbaum EH, et al. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol.* 2001;61(1):15-22. doi:10.1016/s0167-8140(01)00404-2.
145. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975.
146. Nasierowska-Guttmejer A, Kędzia W, Wojtylak S, et al. Polish recommendations regarding diagnostics and treatment of cervical squamous intraepithelial lesions according to the CAP/ASCCP guidelines. *Ginekol. Pol.* 2016; 87(9): 670–676 . doi:10.5603/GP.2016.0066.
147. NCCN: National Comprehensive Cancer Network, Anal carcinoma (version 1.2021). Dostęp online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf). (x7)

148. Niehoff P, Kovács G. HDR brachytherapy for anal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(3):218-222. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.027.
149. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1983;51(10):1826-1829. doi:10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1826::aid-cncr2820511012>3.0.co;2-1.
150. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 1981;24(2):73-75. doi:10.1007/BF02604287.
151. Northover J, Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-1128. doi:10.1038/sj.bjc.6605605.
152. Nowak RG, Ndembu N, Dauda W, et al. Implementation of and Early Outcomes From Anal Cancer Screening at a Community-Engaged Health Care Facility Providing Care to Nigerian Men Who Have Sex With Men. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-11. doi: 10.1200/JGO.19.00102.
153. Oblak I, Cesnjevar M, Anzic M, et al. The impact of anaemia on treatment outcome in patients with squamous cell carcinoma of anal canal and anal margin. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):113–120. Published 2016 Feb 16. doi:10.1515/raon-2015-0015.
154. Oblak I, Petric P, Anderluh F, Velenik V, Fras PA. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol*. 2012;46(2):145-152. doi:10.2478/v10019-012-0022-2.
155. ONKOBAROMETR WHC Fundacji Watch Health Care nr 11/3/10/2017. Stan na wrzesień 2017. Dostęp online: [http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/onkobarometr\\_11\\_fin.pdf](http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/onkobarometr_11_fin.pdf)
156. ONKOBAROMETR WHC Fundacji Watch Health Care nr 2/2014. Stan na wrzesień 2014. Dostęp online: [http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport\\_onkobarometr\\_2.pdf](http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_onkobarometr_2.pdf).
157. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):479-485. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.060.



158. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, Huang SH (2015). *UICC Manual of Clinical Oncology*. Ninth Edition. John Wiley & Sons, Ltd.
159. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):440-451. doi:10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
160. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1036-1041. doi:10.1093/annonc/mdx029.
161. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994;8(3):283-295. doi:10.1097/00002030-199403000-00001
162. Paliga A, Onerheim R, Gologan A, et al. EGFR and K-ras gene mutation status in squamous cell anal carcinoma: a role for concurrent radiation and EGFR inhibitors?. *Br J Cancer*. 2012;107(11):1864-1868. doi:10.1038/bjc.2012.479
163. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. *Sex Health*. 2012;9(6):513-516. doi:10.1071/SH12034.
164. Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(1):1-5. doi:10.1007/s00384-005-0023-3.
165. Pawlik TM, Gleisner AL, Bauer TW, et al. Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2807-2816. doi:10.1245/s10434-007-9467-8.
166. Pawlowski J, Jones III WE. Radiation Therapy For Anal Cancer. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 28, 2020.
167. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3903]. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1941-1948. doi:10.1200/JCO.2011.35.4837.

168. Peixoto R, Wan D, Devin Schellenberg D et al. A comparison between 5-fluorouracil/mitomycin and capecitabine/mitomycin in combination with radiation for anal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Aug;7(4):665-72. doi: 10.21037/jgo.2016.06.04.
169. Potemski P, Bujko K, Wyrwicz L. Nowotwory układu pokarmowego. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia kliniczna*, VM Media, Gdańsk, Wydanie I, 2015, Tom II s. 635-642.(x6)
170. Raab GT, O'Neil DS, Kiran RP, et al. Elevation of Serum CEA in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Cancer Invest*. 2019;37(7):288-292. doi:10.1080/07357907.2019.1636388. (x2)
171. Raffetto N, Monaco A, Banelli E. Radiotherapy and chemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1335–1339.
172. Rare diseases. Dostęp online:  
[https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/rare\\_diseases\\_en](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en).
173. Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2214-2232. doi:10.1200/JCO.2004.08.009.
174. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(27): 4142–4148. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904.
175. Robb BW, Mutch MG. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19:54–60.
176. Rockwell S, Dobrucki IT, Kim EY, Marrison ST, Vu VT. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med*. 2009;9(4):442-458. doi:10.2174/156652409788167087.
177. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015;136(2):278-288. doi:10.1002/ijc.28979.
178. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome [published correction appears in *Dis Colon Rectum*. 2008 May;51(5):620]. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(2):147-153. doi:10.1007/s10350-007-9125-z.

179. Salem ME, Puccini A, Grothey A, et al. Landscape of Tumor Mutation Load, Mismatch Repair Deficiency, and PD-L1 Expression in a Large Patient Cohort of Gastrointestinal Cancers. *Mol Cancer Res.* 2018;16(5):805-812. doi:10.1158/1541-7786.MCR-17-0735
180. Sanders D.S.A., Carr R.A.: The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of common epithelial tumors of the skin. *Curr Diag Pathol* 2007, 13, 237-251. doi.org/10.1016/j.cdip.2007.05.012.
181. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Annals of Surgical Oncology.* 2007 Oct;14(10):2780-2789. DOI: 10.1245/s10434-007-9491-8.
182. Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, et al. The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus: Mature results from the NCRI ACT II trial. *J Clin Oncol.* 2012;30. Doi:10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.4029.
183. SEER Stat Fact Sheets: Anal Cancer. NIH Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Dostęp online: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>. Accessed: December 9, 2019.
184. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(2):86-100. doi:10.1038/ncponc0714
185. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, et al. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1348-1359. doi:10.1016/S1470-2045(17)30456-4.
186. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 47: 14–26. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
187. Serup-Hansen E, Linnemann D, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. KRAS and BRAF mutations in anal carcinoma. *APMIS.* 2015;123(1):53-59. doi:10.1111/apm.12306
188. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1812-1817. doi:10.1200/JCO.2013.52.3464
189. Shridhar R, Shibata D, Chan E, Thomas CR. Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice, *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):139-62. doi:10.3322/caac.21259.

190. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551.
191. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):1026-1034. doi:10.1093/cid/cir1012.
192. Skinner HD, Sandulache VC, Ow TJ, et al. TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):290–300. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2260.
193. Socha J, Bujko K. Carcinoma of the anal canal and anal margin. *Oncol Clin Pract* 2020;16(6):331-337 DOI: 10.5603/OCP.2020.0036.
194. Sopyło R, Bujko K, Nowacki M, Rak odbytu. *Nowa Medycyna* 4/1999, s. 54-58.
195. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(1):85-91.
196. Steele SR, Varma MG, Melton GB, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(7):735-749. doi:10.1097/DCR.0b013e318255815e.
197. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum.* 2018;61(7):755-774. doi:10.1097/DCR.0000000000001114.
198. Strulov Shachar S, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer-Moving Beyond BMI. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(1):13-16. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0439.
199. Su W, Liu J, Miles BA, et al. Adjuvant Radiation Therapy Alone for HPV Related Oropharyngeal Cancers with High Risk Features. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168061. Published 2016 Dec 8. doi:10.1371/journal.pone.0168061.
200. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L, et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis.* 2015;17(11):O230-O239. doi:10.1111/codi.13076.

201. Swick AD, Chatterjee A, De Costa AM, Kimple RJ. Modulation of therapeutic sensitivity by human papillomavirus. *Radiother Oncol*. 2015;116(3):342-345. doi: 10.1016/j.radonc.2015.09.002.
202. Tanum G, Stenwig AE, Børner OP, Tveit KM. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta Oncol*. 1992; 31(3):333-335. doi:10.3109/02841869209108181.
203. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. Published 2014 May 29. doi:10.1093/jnci/dju124
204. The portal for rare diseases. Dostęp online:  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=424019](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=424019).
205. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2014;9:124. Published 2014 May 29. doi:10.1186/1748-717X-9-124
206. Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV infection in patients with cancer receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):106-114. doi:10.1093/cid/ciu174
207. Tyczyński J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Ocena kompletności i jakości rejestracji nowotworów złośliwych w Polsce w roku 1993. *Nowotwory J Oncol* 1996; 46: 537-545.
208. UICC manual of Clinical Oncology, O'Sullivan B., Brierley J. D.D'Cruz A.K. i wsp (red.). wyd.9 Wiley & Sons, Ltd 2015, EORTC 22861.
209. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054.
210. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *J Immunol Res*. 2015;2015:983698. doi:10.1155/2015/983698.
211. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *The Oncologist*. 2007 May;12(5):524-534. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-524.

212. Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL, et al. High Prevalence of Anal Canal High-Risk Human Papillomavirus Infection in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(11):1768-1776.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.008.
213. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ: Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;169(3):238-242.
214. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg*. 2006 Aug. 76 (8):715-717. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03837.x.
215. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Anal Canal. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010. 183-193.
216. Welton ML, Steele SR Goodman KA, et al. Anus. In:Amin MB, ed.*AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed., pp. 275–284). Chicago, IL: Springer; 2017.
217. White BN, Waddell JA, Solimando DA Jr. Mitomycin and Fluorouracil With Concurrent Radiation (FUMIR) Regimen for Anal Cancer. *Hosp Pharm*. 2013;48(6):464-469. doi:10.1310/hpj4806-464.
218. White EC, Goldman K, Aleshin A, Lien WW, Rao AR. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. *Radiother Oncol*. 2015;117(2):240-245. doi:10.1016/j.radonc.2015.08.015.
219. White EC, Erickson K, Aleshin A, et al, Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15\_suppl, e15001-e15001.
220. Williams M, Swampillai A, Osborne M, et al. Squamous cell carcinoma antigen: a potentially useful prognostic marker in squamous cell carcinoma of the anal canal and margin. *Cancer*. 2013;119(13):2391-2398. doi:10.1002/cncr.28055.
221. Wojciechowska U, Didkowska J, Czaderny K i in. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp online:[http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2017.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf).
222. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I. i in. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Dostęp online:[http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2018.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf)

223. Wood G, Grenader T, Nash S, et al. Derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer according to RAS and BRAF status: a post-hoc analysis of the MRC COIN study. *Anticancer Drugs*. 2017;28(5):546–550. doi:10.1097/CAD.0000000000000488.
224. Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK. Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):564. Published 2019 Apr 19. doi:10.3390/cancers11040564.
225. Yeung R, McConnell Y, Roxin G, et al. One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: analysis of outcomes and toxicity. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e449–e456. doi:10.3747/co.21.1903.
226. Yhim HY, Lee NR, Song EK, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1752-1760. doi:10.1002/ijc.25825.
227. Zhang J, Zhang HY, Li J, Shao XY, Zhang CX. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and metaanalysis. *Oncotarget*. 2017;8:68837–68846. Published 2017 Jun 19. doi:10.18632/oncotarget.18575.
228. Zhang Q, Liu H, Zhu Q, et al. Patterns and functional implications of platelets upon tumor „education”. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;90: 68–80. doi:10.1016/j.biocel.2017.07.018.
229. Zur Hausen H. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin Cancer Biol*. 1999; 9(6): 405-411. doi:10.1006/scbi.1999.0144.
230. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-350. doi:10.1038/nrc798.

## 11. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rak odbytu jest nowotworem rzadkim, stanowiącym do 2,5% nowotworów przewodu pokarmowego. Najczęściej jest to rak płaskonabłonkowy związany z infekcją HPV oraz immunosupresją.

W związku ze zmieniającym się stylem życia i rosnącym narażeniem na czynniki ryzyka rośnie liczba zachorowań na ten nowotwór, co potwierdzają statystyki i dane epidemiologiczne.

Standardowym sposobem leczenia raka płaskonabłonkowego odbytu jest chemioradioterapia (CRT oparta o mitomycynę i 5-fluorouracyl stosowane w dwóch schematach różniących się dawką mitomycyny), po której wyleczenie uzyskuje się nawet w 80% przypadków. Przetrwala chorobę lub nawrót może mieć około 20-30% pacjentów, przy czym większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji.

Radykalne leczenie nie jest pozbawione powikłań, a toksyczność hematologiczną, skórą i jelitową raportuje się z częstością od kilku do kilkudziesięciu procent, co niekiedy uniemożliwia ukończenie zaplanowanego leczenia.

Wiadomo że nowotwory związane z HPV mogą mieć lepsze rokowanie, zatem przypuszcza się, że nie każdy pacjent wymaga tak samo agresywnego postępowania .

Dzięki identyfikacji parametrów klinicznych i laboratoryjnych wpływających na skuteczność skojarzonej CRT prawdopodobnie możliwe stałoby się zastosowanie lepiej dopasowanego i u niektórych chorych mniej intensywnego leczenia. Rezygnacja z części terapii (np. redukcja podań toksycznych cytostatyków) lub w przyszłości zastosowanie alternatywnych metod leczenia, takich jak immunoterapia mogłaby pomóc zredukować działania niepożądane zwiększające ryzyko nieukończenia leczenia, poprawić jego wyniki, a także korzystnie wpłynąć na jakość życia pacjentów.

W pracy przeanalizowano czynniki wpływające na wyniki leczenia radykalną CRT w grupie 106 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odbytu leczonych we wrocławskim ośrodku onkologii w latach 2009-2019.

Wykazano, że największe znaczenie i wpływ na PFS i OS tych pacjentów miało zaawansowanie miejscowe guza (cecha T3/T4) oraz zajęcie węzłów chłonnych (N+). W analizach jednoczynnikowych naciekanie mięśnia dźwigacza odbytu i odbytnicy były dodatkowymi niekorzystnymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na PFS a niskie zróżnicowanie raka wpływało negatywnie na OS.

Nie wykazano istotnego wpływu na rokowanie parametrów socjodemograficznych, owrzodzenia, nacieku zwieraczy oraz tzw. nowych wskaźników laboratoryjnych takich jak



NLR i PLR. Oceniono, że w badanej grupie zastosowanie schematu CRT1 lub CRT2 z dwoma lub jednym podaniem mitomycyny w skojarzeniu z 5Fu i RT nie miało istotnego wpływu na OS lub PFS. Natomiast zastosowanie tylko jednego (nawet dwulekowego) kursu chemioterapii w trakcie RT (CRT3) w porównaniu do dwóch kursów było postępowaniem suboptymalnym i zwiększało ryzyko zgonu.

W analizowanej grupie czynnik organizacyjny w postaci posiadania karty DILO i leczenia w jednej jednostce stanowiącej oddział leczenia skojarzonego nie wpłynął na poprawę wyników leczenia.

Karta DILO wpływała na to, że znamienne częściej wynik histopatologiczny był znany do 14 dni od biopsji, natomiast wprowadzenie tzw. pakietu onkologicznego nie przyspieszyło niektórych procesów diagnostyczno-decyzyjnych i nie skróciło czasu od podjęcia decyzji do rozpoczęcia leczenia.

Jako główne ograniczenia analizy zidentyfikowano małą liczebność grupy oraz stosunkowo krótki czas obserwacji pacjentów.

## 12. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Anal cancer is rare malignancy, accounting for up to 2.5% of gastrointestinal cancers. It is most often squamous cell (anal squamous cell cancer, ASCC) and associated with human papilloma virus (HPV) infection and immunosuppression.

Due to changing lifestyles and increasing exposure to risk factors, the incidence of this cancer is increasing, as confirmed by statistics and epidemiological data.

The standard treatment of ASCC is chemoradiotherapy (CRT based on mitomycin and 5-fluorouracil used in two regimens differing in mitomycin dose), and cure is achieved in up to 80% of cases. Persistent disease or recurrence may occur in about 20-30% of patients, with most recurrences occurring during the first 2 years of follow-up.

Adverse events often happen during the radical CRT, and hematologic, cutaneous, and intestinal toxicities have been reported with rates ranging from a few percent to tens of percent, sometimes preventing completion of the planned treatment.

It is known that HPV-related cancers may have a better prognosis, so it is expected that not all patients require the same aggressive treatment.

In some patients, by identifying clinical and laboratory parameters that affect the outcome of combined CRT, a better tailored treatment could be used. Giving up some of the therapy (e.g., reducing toxic cytostatic administrations) or in the future using alternative treatments such as immunotherapy could help reduce side effects that increase the risk of not completing treatment, improve outcomes, and have a positive impact on patients' quality of life.

In the study, the results of the applied radical CRT and the factors influencing the so-called clinical benefit were analyzed in a group of 106 patients treated for ASCC in the Lower Silesian Oncology Center between 2009 and 2019.

It was shown that local tumor staging (T3/T4 feature) and lymph node involvement (N+) were the most significant and influential factors on PFS and OS of these patients. In univariate analyses, infiltration of the anal lever muscle and rectum were additional adverse factors that could affect PFS and low cancer differentiation negatively affected OS.

Sociodemographic parameters, ulceration, sphincter infiltration, and so-called new laboratory indicators such as NLR and PLR were not shown to have a significant impact on prognosis. It was evaluated that in the study group the use of CRT1 or CRT2 regimen with two or one administration of mitomycin in combination with 5Fu and RT had no significant effect on OS or PFS. In contrast, the use of only one (even two-drug) course of chemotherapy during RT (CRT3) versus two courses was a suboptimal treatment and increased the risk of death.

In the analyzed group, the organizational factor of having a fast track of cancer diagnosis and treatment (DILO) status and treatment in a single unit (constituting a combined treatment unit) did not improve treatment outcomes.

The DILO status influenced the fact that significantly more often the histopathological result was known up to 14 days after biopsy, whereas the introduction of the so-called "oncology package" did not accelerate some diagnostic and decision-making processes and did not shorten the time from the decision to treatment initiation.

Small group size and relatively short follow-up time were identified as the main limitations of the analysis.

### 13. SPIS RYCIN I WYKRESÓW

Rycina 1. Budowa anatomiczna kanału odbytu

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas do wznowy dla całej grupy.

Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas do rozsiewu dla całej grupy.

Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas do zdarzenia (PFS) dla całej grupy.

Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca czas przeżycia (OS) dla całej grupy.

Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu do wznowy w zależności od DILO (nie wobec tak).

Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu do rozsiewu w zależności od DILO (nie wobec tak).

Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu do zdarzenia (PFS) w zależności od DILO (nie wobec tak).

Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od DILO (nie wobec wobec tak).

Wykres 9. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od CRT dla całej grupy badanej.

Wykres 10. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od CRT w grupie bez DILO (DILO: Nie).

Wykres 11. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) w zależności od CRT w grupie z DILO (DILO: tak).

Wykres 12. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera ukazujących czas do wznowy pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.

Wykres 13. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera ukazujących czas do rozsiewu pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.

Wykres 14. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera ukazująca czas do zdarzenia (PFS) pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.

Wykres 15. Krzywa Kaplana-Meiera ukazująca porównanie czasu przeżycia (OS) dla grupy badanej w zależności od CRT z wyłączeniem CRT3.

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena stanu sprawności ECOG/WHO.

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna TNM raka odbytu wg 8. edycji UICC ( modyfikacja).

Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka odbytu wg 8. edycji UICC.

Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna N raka odbytu wg 7. edycji UICC.

Tabela 5. Stopień zaawansowania raka odbytu wg 7. edycji AJCC/UICC

Tabela 7. Kategorie BMI wg kryteriów WHO.

Tabela 8. Czynniki rokownicze raka odbytu.

Tabela 9. Wartości referencyjne parametrów hematologicznych.

Tabela 10. Zestawienie wyników badań prospektywnych III fazy.

Tabela 11. Dawka mitomycyny i toksyczność w badaniach.

Tabela 12. Podstawowe schematy CRT.

Tabela 13. Schematy CRT z kapecytabiną.

Tabela 14. Schematy CRT z DDP.

Tabela 15. Modyfikacje schematów z mitomycyną

Tabela 16. Charakterystyka w zakresie parametrów socjodemograficznych i zależnych od pacjenta.

Tabela 17. Charakterystyka grupy w zakresie parametrów laboratoryjnych ~~przed rozpoczęciem leczenia.~~

Tabela 18. Charakterystyka grupy w zakresie zmiany nowotworowej.

Tabela 19. Charakterystyka grupy w zakresie zastosowanego leczenia (CRT).

Tabela 20. Charakterystyka ogólna grupy badanej - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 21. Charakterystyka w zakresie parametrów laboratoryjnych - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 22. Charakterystyka w zakresie zmiany nowotworowej - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 23. Charakterystyka grupy badanej w zakresie zastosowanego leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 24. Charakterystyka czasowa etapu uzyskania rozpoznania histopatologicznego.

Tabela 25. Charakterystyka czasowa etapu uzyskania rozpoznania histopatologicznego - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 26. Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno-decyzyjnego - czas do decyzji o leczeniu i do rozpoczęcia leczenia w całej grupie.

Tabela 27. Charakterystyka czasowa procesu diagnostyczno-decyzyjnego - czas do decyzji o leczeniu i do rozpoczęcia leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 28. Odpowiedź na leczenie w całej grupie badanej.

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie-porównanie międzygrupowe pacjentów CRT1 i CRT2.

Tabela 31. Zestawienie liczby zdarzeń w poszczególnych okresach obserwacji w całej grupie.

Tabela 32. Liczba wznów, rozsiewów, zgonów i zdarzeń w zależności od DILO.

Tabela 33. Porównanie liczby wznów, rozsiewów, zgonów i zdarzeń pomiędzy grupą CRT1 i CRT2.

Tabela 34. Wyniki czasu obserwacji z uwzględnieniem czasu wystąpienia zdarzenia i czasu wystąpienia zgonu dla całej grupy badanej.

Tabela 35. Przeżycie bez wystąpienia wznowy wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 36. Przeżycie bez wystąpienia rozsiewu wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 37. Przeżycie bez wystąpienia zdarzenia wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 38. Przeżycie całkowite wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 39. Czas obserwacji - porównanie międzygrupowe dla pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 40. Porównanie czasu przeżycia do wystąpienia wznowy pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 41. Porównanie czasu przeżycia do wystąpienia rozsiewu pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 42. Porównanie przeżycia do wystąpienia zdarzenia pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 43. Porównanie przeżycia pomiędzy grupą z i bez karty DILO w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 44. Porównanie przeżycia w całej grupie w zależności od CRT w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 45. Porównanie przeżycia w grupie bez DILO w zależności od CRT w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 46. Porównanie przeżycia w grupie z DILO w zależności od CRT w każdym roku w okresie 5-letnim.

Tabela 47. Przeżycie bez wystąpienia wznowy wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.

Tabela 48. Przeżycie bez wystąpienia rozsiewu wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.

Tabela 49. Przeżycie bez wystąpienia zdarzenia wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.

Tabela 50. Porównanie przeżycia wyrażone w procentach w każdym roku w okresie 5-letnim dla grupy CRT1 i CRT2.

Tabela 51. Ocena wpływu zmiennych charakteryzujących grupę na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 52. Ocena wpływu zmiennych parametrów laboratoryjnych na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 53. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zmiany nowotworowej na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 54. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zastosowanego leczenia CRT na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 55. Zmienne włączone do budowy modeli wieloczynnikowych (wpływ na PFS).

Tabela 56. Ocena wpływu zmiennych na PFS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model wieloczynnikowy).

Tabela 57. Porównanie modeli wieloczynnikowych (wpływ na PFS).

Tabela 58. Ocena wpływu zmiennych charakteryzujących grupę na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 59. Ocena wpływu zmiennych parametrów laboratoryjnych na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 60. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zmiany nowotworowej na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 61. Ocena wpływu zmiennych w zakresie zastosowanego leczenia CRT na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model jednoczynnikowy).

Tabela 62. Zmienne włączone do budowy modeli wieloczynnikowych (wpływ na OS).

Tabela 63. Ocena wpływu zmiennych na OS (regresja proporcjonalnego hazardu Coxa, model wieloczynnikowy)

Tabela 64. Porównanie modeli wieloczynnikowych (wpływ na OS).

Tabela 65. Toksyczność leczenia w całej grupie wg CTCAE v 4.0.

Tabela 66. Toksyczność leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów bez DILO i z DILO.

Tabela 67. Toksyczność leczenia - porównanie międzygrupowe pacjentów w zależności od schematu leczenia.

Tabela 68. Toksyczność leczenia –porównanie międzygrupowe pacjentów w zależności od schematu leczenia (CRT1 wobec CRT2).

Tabela 69. Toksyczność hematologiczna.

Tabela 70. Charakterystyka ogólna grupy badanej - porównanie względem zastosowanego leczenia CRT.

Tabela 71. Charakterystyka w zakresie parametrów laboratoryjnych - porównanie względem zastosowanego leczenia CRT.

Tabela 72. Charakterystyka w zakresie zmiany nowotworowej - porównanie względem zastosowanego leczenia CRT.

Tabela 73. Charakterystyka grupy badanej w zakresie leczenia - porównanie względem zastosowanego leczenia CRT.