



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΕΡΜΑΤΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας:  
Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος  
εκχύλισμα του φυτού *Pinus halepensis*»**

**ΣΟΦΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019**



## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

### **Μιχαήλ Ράλλης (επιβλέπων)**

Επίκουρος Καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

### **Αργυρώ Χατζηϊωάννου**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.  
Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείου «Α. Συγγρός»

### **Ευάγγελος Καραλής**

Επίκουρος Καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής,  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής. Στον επιβλέποντά μου Επίκουρο Καθηγητή Ράλλη Μιχαήλ για την ανάθεση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, την εμπιστοσύνη του καθόλη τη διάρκεια εκπόνησής της και την αμέριστη συμπαράστασή του κάθε φορά που ανέκυπτε οποιοδήποτε ζήτημα προς διευθέτηση. Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χατζηϊωάννου Αργυρώ, για τη συγκατάθεσή της στη διεξαγωγή του εργαστηριακού μέρους της κλινικής μελέτης στο Εργαστήριο Εμβιομηχανικής του Τμήματος Επιδερμικών Δοκιμασιών του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός», τη φιλική της διάθεση και την ενθάρρυνσή της σε κάθε στάδιο της εργασίας. Στον Επίκουρο Καθηγητή Καραλή Ευάγγελο για την ανεκτίμητη βοήθειά του στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης και την υπομονετική καθοδήγησή του στους δρόμους της στατιστικής.

Θερμά ευχαριστώ τον Δρ. Κολιάρακη Νικόλαο, Συντονιστή Διευθυντή του Ακτινοθεραπευτικού τμήματος του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός» για τη δυνατότητα διεξαγωγής της μελέτης στο τμήμα όπου προΐσταται και την αगाστή συνεργασία μας. Τον ακτινοφυσικό Κανελλόπουλο Στέλιο για την αρωγή του στην κατανόηση ακτινοθεραπευτικών όρων και το ακτινοτεχνικό προσωπικό, Ευαγγελάτου Αντωνία και Τσουραπέλου Παναγιώτα για την προθυμία και τη βοήθειά του στη διαχείριση των ασθενών. Την Παναγιώτα την ευχαριστώ ιδιαίτερα γιατί ήταν επιφορτισμένη με τη φωτογραφική καταγραφή των περιστατικών.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον υποψήφιο διδάκτορα Βίτσο Ανδρέα για τη μορφοποίηση και παροχή του υπό εξέταση σκευάσματος, στον συνεργάτη του εργαστηρίου Μοστράτο Δημήτρη για τη συνδρομή του στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και στον κ. Μότσιο Γεώργιο, συνιδιοκτήτη της φαρμακευτικής εταιρείας Verisfield, για την ευγενική χορηγία του χρωματόμετρου της Konica-Minolta που χρησιμοποιήθηκε στις εμβιομηχανικές μετρήσεις.

Ευχαριστώ, τέλος, την οικογένειά μου και τους κοντινούς μου ανθρώπους για τη στήριξή τους όλο αυτό το διάστημα προσήλωσης στην εργασία και για ό,τι μου έχουν προσφέρει τόσα χρόνια, καθώς και τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, γιατί χάρη σε αυτούς και όλους τους εθελοντές σημειώνεται η πρόοδος της επιστήμης.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος είναι ο συχνότερος καρκίνος του ανθρώπινου σώματος, με τον βασικοκυτταρικό τύπο να αντιπροσωπεύει το 70-80% του συνόλου των κακοηθειών, ενώ η συχνότητα του ακανθοκυτταρικού τύπου έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια κατά 50-200%. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις όπου η χειρουργική αφαίρεση δεν μπορεί να εφαρμοσθεί, λόγω συνήθως του ανατομικού σημείου του όγκου ή της συννοσηρότητας του ασθενή. Η ακτινοδερματίτιδα αποτελεί μια εξαιρετικά συχνή παρενέργεια της ακτινοθεραπείας, με συχνότητα που υπερβαίνει το 85%, επιβαρύνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών και δυσχεραίνοντας τη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία. Μέχρι σήμερα, παρά το πλήθος κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως, δεν έχει βρεθεί σκεύασμα με ικανοποιητική δράση ως προς την πρόληψη αυτής της σημαντικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Βάσει των ενθαρρυντικών προκλινικών δεδομένων από τη μακροχρόνια έρευνα στο εργαστήριο μικρών πειραματοζώων του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, σχετικά με τη φαρμακολογική δράση και την τοξικότητα του εκχυλίσματος από τον φλοιό του φυτού *Pinus halepensis*, σχεδιάστηκε η παρούσα τυχαιοποιημένη μονή-τυφλή παράλληλων ομάδων κλινική μελέτη, που διεξήχθη στο Ακτινοθεραπευτικό Ογκολογικό τμήμα του Νοσοκομείου Αφροδίσιων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός». Σκοπός ήταν η εξέταση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του υπό δοκιμή σκεύασματος, με κύρια δραστικά συστατικά το εκχύλισμα *Pinus* και την ακετυλοκουστεΐνη, ως προς την πρόληψη της οξείας ακτινοδερματίτιδας, σε ακτινοθεραπευόμενους ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος και η σύγκριση της δράσης του με ιατροτεχνολογικό προϊόν του εμπορίου.

Είκοσι δύο εθελοντές ασθενείς, που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, συμμετείχαν στη μελέτη, εφαρμόζοντας, κατόπιν τυχαιοποίησης, οι μισοί το υπό εξέταση σκεύασμα και οι μισοί το σκεύασμα αναφοράς. Η αξιολόγηση του ακτινοεπαγόμενου ερεθισμού έγινε συνδυάζοντας κλινικά ιατρικά κριτήρια (RTOG), εκβάσεις αναφερόμενες από τον ασθενή (κλίμακα VAS) και μη επεμβατικές μετρήσεις των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και ένα μήνα μετά το πέρας αυτής.

Από τον στατιστικό έλεγχο προέκυψε η υπεροχή του σκεύασματος *pinus* ως προς τη βελτίωση της κλινικής εικόνας στην επανεξέταση του ενός μήνα με πρόληψη της χρόνιας φλεγμονής, η ευεργετική δράση του στην πρόληψη των υποκειμενικών ενοχλήσεων το πρώτο ήμισυ διάστημα της θεραπείας, καθώς και η επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων στην πλειοψηφία των εμβιομηχανικών μετρήσεων. Η έλλειψη ανεπιθύμητων ενεργειών καθιστά το υπό δοκιμή σκεύασμα μια ασφαλή τοπική αγωγή. Ως εκ τούτου, κρίνεται σκόπιμη η περαιτέρω διερεύνηση της συμβολής του στην πρόληψη της ακτινοδερματίτιδας σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού.





## ABSTRACT

Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most common cancer worldwide, with Basal cell carcinoma (BCC) accounting for 70–80% of all cutaneous malignancies and squamous cell carcinoma (SCC) showing an increasing incidence over the past years by 50 and up to 200%. Radiotherapy represents a fair alternative to surgery in non-operable cases, usually due to tumour's location on cosmetically sensitive areas or patient's medical background. Radiation-induced dermatitis is an extremely common adverse event of radiotherapy, affecting more than 85% of people under treatment, causing much distress in their quality of life and making compliance to therapy hard to achieve. Despite the growing number of clinical trials, there is still no regimen fulfilling our needs and expectations in order to prevent such a disturbing side effect.

Based on encouraging preclinical evidence of long-term research on *Pinus halepensis* extract, conducted in Small Animal Laboratory of Pharmaceutical Technology Department of National and Kapodistrian University of Athens, a randomized, single-blinded, parallel group, clinical study was designed, that took place in Radiotherapy Department of Andreas Syggros Hospital of Cutaneous and Venereal Diseases. Purpose of this study was to examine effectiveness and safety of a gel containing *Pinus halepensis* extract and N-acetylcysteine, in order to prevent acute radiodermatitis in patients with non-melanoma skin cancer undergoing radiotherapy, as well as to compare its action with a commercially available medical device.

Twenty two patients that met inclusion criteria were randomly assigned to two groups, applying twice a day either *pinus* gel or control gel. Evaluation of radiation-induced skin reactions was made according to RTOG grading scale, patients reported outcomes and biophysical measurements, during radiotherapy time and one month afterwards.

Statistical analysis showed *pinus* gel to be more effective at ameliorating skin condition during the month after radiotherapy, preventing chronic inflammation, as well as at reducing subjective discomfort and achieving better scores in most measurements. No adverse event was reported in intervention group, indicating that *pinus* gel is a safe topical prophylactic treatment for radiodermatitis and future studies on greater sample size should be executed in order to confirm these results.



## Πίνακας περιεχομένων

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	14
1.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ .....	16
1.1.1. ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (ΜΜ) .....	16
1.1.2. ΜΗ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (ΝΜSC).....	16
1.2. ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (Basal Cell Carcinoma – BCC) .....	18
1.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	18
1.2.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	18
1.2.2.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	19
1.2.2.2. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά .....	20
1.2.2.3. Γενετική προδιάθεση .....	21
1.2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	24
1.2.4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	25
1.2.4.1. Τοπική θεραπεία.....	26
1.2.4.2. Αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου .....	27
1.2.5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ .....	28
1.3. ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (Squamous Cell Carcinoma – SCC) .....	30
1.3.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	30
1.3.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	31
1.3.2.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	31
1.3.2.2. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά .....	33
1.3.2.3. Γενετική προδιάθεση.....	34
1.3.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	35
1.3.4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	36
1.3.4.1. Τοπική θεραπεία .....	36
1.3.4.2. Αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου .....	38
1.3.5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ.....	38
1.4. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΑΚΘ).....	40
1.4.1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	40
1.3.1. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ .....	41

1.3.2.	ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ .....	41
1.3.2.1.	Επιφανειακές (superficial) και Ορθοβολτάζ (orthovoltage) ακτίνες-Χ.....	41
1.3.2.2.	Δέσμη ηλεκτρονίων (electron beam radiotherapy – EBRT) .....	42
1.3.2.3.	Υψηλής ενέργειας φωτόνια (megavoltage).....	42
1.3.2.4.	Βραχυθεραπεία .....	42
1.3.3.	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ .....	43
1.4.	ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ .....	46
1.4.1.	ΟΞΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ.....	46
1.4.2.	ΧΡΟΝΙΑ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ.....	46
1.4.3.	ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (RADIATION RECALL DERMATITIS).....	48
1.5.	ΟΞΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ.....	50
1.5.1.	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	50
1.5.2.	ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	52
1.5.2.1.	Εξωγενείς παράγοντες.....	52
1.5.2.2.	Ενδογενείς παράγοντες .....	53
1.5.3.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	55
1.5.4.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΘΜΟΥ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ .....	57
1.5.4.1.	Κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό.....	57
1.5.4.2.	Κλινική αξιολόγηση από τον ασθενή.....	57
1.5.4.3.	Εμβιομηχανική αξιολόγηση.....	61
1.5.5.	ΠΡΟΛΗΨΗ.....	63
1.5.5.1.	Γενικά μέτρα .....	63
1.5.5.2.	Τοπική προφυλακτική αγωγή.....	63
1.5.5.3.	Συστηματική προφυλακτική αγωγή .....	70
1.5.6.	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	70
2.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	74
2.1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	76
2.2.	ΣΚΟΠΟΣ .....	77
2.3.	ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	77
2.3.1.	Σκευάσματα .....	77
2.3.2.	Χώρος.....	78

2.3.3.	Μέγεθος δείγματος .....	78
2.3.4.	Επιλογή ασθενών.....	78
2.3.5.	Τυχαιοποίηση - Ομάδες - Υποομάδες .....	79
2.3.6.	Διαδικασία.....	79
2.3.7.	Μέθοδος αξιολόγησης σκευάσματος .....	85
2.3.8.	Εργαλεία μέτρησης.....	86
2.3.9.	Καταληκτικά σημεία .....	86
2.4.	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	86
2.5.	ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ .....	87
2.6.	ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ .....	87
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	90
3.1.	ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	90
3.2.	ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒCC.....	99
3.2.1.	Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με ΒCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα .....	104
3.2.2.	Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με ΒCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς.....	108
3.3.	ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SCC .....	112
3.3.1.	Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με SCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα .....	117
3.3.2.	Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς.....	121
3.3.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ .....	125
3.4.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ.....	129
3.4.1.	Σύγκριση αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με ΒCC.....	129
3.4.2.	Σύγκριση αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με SCC .....	145
3.4.3.	Σύγκριση αποτελεσμάτων για το σύνολο των ασθενών .....	160
	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	180
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	188
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	190



# **1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## 1.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια παγκοσμίως, με διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση. Σύμφωνα με εκτίμηση της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας το 2012 σημειώθηκαν περισσότερα από 1.6 εκατομμύρια νέα περιστατικά δερματικού καρκίνου και 12.190 θάνατοι αποδόθηκαν στη νόσο. Διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, τον μελανοκυτταρικό τύπο (malignant melanoma - MM) και τον μη μελανοκυτταρικό (nonmelanoma skin cancer - NMSC) (Gordon, 2013).

### 1.1.1. ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (MM)

Το κακόηθες μελάνωμα αντιπροσωπεύει το 4% περίπου του συνόλου των δερματικών καρκίνων, αλλά ευθύνεται για το 65% των θανάτων από δερματική κακοήθεια (Gordon, 2013). Εξορμάται από τα μελανοκύτταρα του χοριοεπιδερμικού ορίου, εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα, μπορεί ωστόσο να εμφανιστεί στους βλεννογόνους, τους οφθαλμούς και τις μήνιγγες (Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2012 αναφέρθηκαν παγκοσμίως περισσότερα από 200.000 περιστατικά MM και 65.000 θάνατοι εξαιτίας αυτού (Gordon, 2013). Από τα δεδομένα του Ευρωπαϊκού Δικτύου Καταγραφής Κακοηθειών (European Network of Cancer Registry – ENCR) προκύπτει ότι στην Ευρώπη το 2008 20.000 θάνατοι αποδόθηκαν στη νόσο, με την πλειοψηφία (35.5%) να αφορά την Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη (Duarte et al., 2018). Στην Ελλάδα, όπως και στις υπόλοιπες μεσογειακές χώρες, τα ποσοστά είναι μικρότερα σε σχέση με άλλα ευρωπαϊκά κράτη και ανέρχονται σε 4-5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους το έτος (Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

Το MM είναι κατά πολύ συχνότερο στη λευκή φυλή, με το συνολικό κίνδυνο να αναπτύξει κάποιος MM κατά τη διάρκεια της ζωής του να ανέρχεται σε 2.4% για τους Καυκάσιους, 0.1% για τους Μαύρους και 0.5% για τα άτομα Ισπανικής καταγωγής. Η πιθανότητα νόσησης αυξάνεται με την ηλικία και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 60 έτη. Το άρρεν φύλο προσβάλλεται συχνότερα κατά 1.5 φορές, ενώ μετά τα 75 έτη η επίπτωση στους άνδρες τριπλασιάζεται σε σχέση με τις γυναίκες (Apalla et al., 2017).

Στην παρούσα εργασία δεν θα ασχοληθούμε περαιτέρω με τον μελανοκυτταρικό τύπο καρκίνου.

### 1.1.2. ΜΗ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (NMSC)

Ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος περιλαμβάνει κυρίως τον βασικοκυτταρικό (BCC) και τον ακανθοκυτταρικό τύπο (SCC), ενώ <1% αφορά περιπτώσεις δερματικού λεμφώματος, καρκίνου εκ κυττάρων Merkel, σαρκώματος Karosi και άλλων σαρκωμάτων (Kallini et al., 2015).

Η επίπτωση του NMSC δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια, διότι δεν είναι υποχρεωτική η αναφορά των περιστατικών στα εθνικά αρχεία καταγραφής κακοηθειών. Υπολογίζεται ωστόσο

αύξησή της στην Ευρώπη, τις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Αυστραλία κατά 3-8% ανά έτος, ενώ τα προσεχή 30 χρόνια αναμένεται διπλασιασμός της (Gordon, 2013).

Στις ΗΠΑ ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος συγκαταλέγεται ανάμεσα στους πέντε πιο κοστοβόρους για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης καρκίνους, μαζί με αυτούς του πνεύμονα, του προστάτη, του παχέος εντέρου και του μαστού (Trakatelli et al., 2007).

## 1.2. ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (Basal Cell Carcinoma – BCC)

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο συχνότερος καρκίνος του δέρματος και αντιπροσωπεύει το 70-80% του συνόλου των δερματικών κακοηθειών παγκοσμίως (de Sa et al., 2015). Εξορμάται από τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας και εμφανίζεται συνήθως χωρίς πρόδρομες βλάβες (Gordon, 2013; Verkouteren et al., 2017).

### 1.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το BCC είναι ο συχνότερος καρκίνος στις ΗΠΑ, με την επίπτωση του να ανέρχεται σε 2 εκατομμύρια Αμερικανούς ετησίως, ξεπερνώντας τη συνολική επίπτωση όλων των άλλων κακοηθειών (Bichakjian et al., 2016). Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται σταθερά στην Αυστραλία, όπου το 2011 έχουν καταγραφεί 2.448 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους, ενώ εκτιμάται ότι ένας στους δύο Αυστραλούς θα διαγνωστεί με BCC μέχρι την ηλικία των 70 ετών (Apalla et al., 2017; Verkouteren et al., 2017). Στην Ευρώπη η επίπτωση αυξάνεται ετησίως κατά 5% τις τελευταίες δεκαετίες, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να σημειώνονται στην Ελβετία και την Ιταλία και τα μικρότερα στην Κροατία (Lomas et al., 2012).

Η εμφάνιση του BCC αυξάνεται με την ηλικία και είναι συχνότερη στο άρρεν φύλο (Apalla et al., 2017; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015). Ωστόσο πρόσφατες μελέτες στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ έχουν παρατηρήσει απόκλιση από την διαχρονική αυτή θεώρηση, με πιο αξιοσημείωτη τη ραγδαία αύξηση στις νέες γυναίκες, καταλήγοντας σε αναστροφή του κλάσματος άνδρες/γυναίκες όσον αφορά τις μικρότερες ηλικίες (Verkouteren et al., 2017). Μία ολλανδική μελέτη διάρκειας 37 ετών (1973-2009) αναφέρει τετραπλασιασμό της προτυπωμένης κατά ηλικία επίπτωσης του BCC και για τα δύο φύλα, από 40 σε 165 και από 34 σε 157 ανά 100.000 κατοίκους για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, με 12πλασιασμό της συχνότητας στις γυναίκες κάτω των 40 ετών (Flohil et al., 2013).

Η συχνότητα εμφάνισης του BCC έχει συσχετισθεί επίσης με το γεωγραφικό πλάτος μιας περιοχής με σχέση αντιστρόφως ανάλογη, γεγονός που καταδεικνύεται από τη σαφή διαφοροποίηση της επίπτωσης της νόσου μεταξύ Βορείων και Νοτίων Πολιτειών της Αμερικής. Αντιθέτως ανάλογη διαφαίνεται η σχέση με το υψόμετρο μιας περιοχής, παρατήρηση συμβατή με την υπεροχή της Ελβετίας στα ποσοστά εμφάνισης, καθώς διαθέτει το μεγαλύτερο μέσο υψόμετρο στην Ευρώπη (Lomas et al., 2012).

Επισημαίνεται τέλος η προστατευτική επίδραση του σκούρου φωτοτύπου στην επίπτωση του BCC, καθώς η χαμηλότερη παρατηρείται στην Αφρική (< 1/100.000 ανθρωπο-έτη), ενώ επιπλέον περιοχές με παρόμοιο γεωγραφικό πλάτος με τη Βόρειο Αμερική και σκουρόχρωμο πληθυσμό, όπως η Ιορδανία, παρουσιάζουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά της νόσου (Lomas et al., 2012).

### 1.2.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ανάπτυξη του BCC είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην ιδιοσυστασιακή προδιάθεση (γονοτυπικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά) ενός ατόμου και την επακόλουθη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Verkouteren et al., 2017).

### 1.2.2.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

#### *i) Υπεριώδης ακτινοβολία*

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UVR) θεωρείται ο σημαντικότερος επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση του BCC και ιδιαίτερα η έντονη διακοπτόμενη έκθεση, που συνήθως σχετίζεται με υπαίθριες δραστηριότητες ψυχαγωγίας ή ηλιοθεραπεία κατά τις καλοκαιρινές διακοπές. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν η έκθεση είναι εκσεσημασμένη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, ενώ έρευνες έχουν αποδείξει ότι η λήψη μέτρων ηλιοπροστασίας κατά την ευπαθή αυτή περίοδο έχουν μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης επιθηλιώματος εφ'όρου ζωής εως και κατά 78% (Verkouteren et al., 2017; Gordon et al., 2013). Τόσο η UVA όσο και η UVB έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση BCC, ενώ φαίνεται ότι μετά από μια ορισμένη ποσότητα UVR ο κίνδυνος καρκινογένεσης φτάνει ένα plateau ή ακόμα και μειώνεται, λόγω της ικανότητας του δέρματος να μαυρίζει (Bichakjian et al., 2016; Verkouteren et al., 2017; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

Το τεχνητό μαύρισμα έχει επίσης συσχετισθεί με την πρόκληση BCC και σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση του 2012 ο σχετικός κίνδυνος ανέρχεται σε 1.29 (CI 1.08-1.53). Το γεγονός αυτό συνάδει με την παρατήρηση της αύξησης των BCCs στις νέες γυναίκες, οι οποίες κατά κύριο λόγο κάνουν χρήση των πηγών αυτών, ενώ οδήγησε την Αυστραλία την 1<sup>η</sup> Ιανουαρίου 2015 να απαγορεύσει τη λειτουργία των ινστιτούτων τεχνητού μαυρίσματος, ακολουθώντας το παράδειγμα της Βραζιλίας (Apalla et al., 2017; Verkouteren et al., 2017; Green και Olsen, 2017).

Η θεραπεία με UVA ακτινοβολία και ψωραλένιο (PUVA), για ασθένειες όπως η ψωρίαση, αποτελεί επίσης προδιαθεσικό παράγοντα, όταν ο αριθμός των συνεδριών υπερβαίνει τις 100-200, καθώς και η θεραπεία με UVB ακτινοβολία, όταν ο αριθμός των συνεδριών υπερβαίνει τις 300 (Verkouteren et al., 2017).

#### *ii) Φάρμακα που προκαλούν φωτοευαισθητοποίηση*

Τα φάρμακα αυτά προκαλούν φωτοτοξική και/ή φωτοαλλεργική αντίδραση σε συνέργεια με την υπεριώδη ακτινοβολία. Εκτός των ψωραλενίων που ήδη αναφέρθηκαν, τα διουρητικά, οι τετρακυκλίνες και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν συσχετισθεί θετικά με την ανάπτυξη BCC από αρκετές φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες, οι περισσότερες των οποίων όμως έχουν σημαντικούς περιορισμούς, με κυριότερο την έλλειψη αναφοράς συγκεκριμένης δόσης που επάγει το αποτέλεσμα (Verkouteren et al., 2017).

#### *iii) Ιονίζουσα ακτινοβολία*

Αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν άτομα που στο παρελθόν είχαν εκτεθεί σε ιονίζουσα ακτινοβολία, είτε για λόγους θεραπευτικούς, όπως η μυκητίαση του τριχωτού της κεφαλής, η ακμή, διάφοροι τύποι κακοηθιών συμπεριλαμβανομένων των παιδικών καρκίνων, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, είτε για λόγους μη θεραπευτικούς, όπως η έκρηξη ατομικής βόμβας ή η επαγγελματική έκθεση (ακτινολόγοι, ακτινοτεχνικοί). Στις περιπτώσεις αυτές αναπτύσσονται συχνά επιθετικά BCCs με μεταστατική ικανότητα (Verkouteren et al., 2017; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015; Bichakjian et al., 2016).

#### *iv) Χημικές ουσίες*

Το αρσενικό είναι ένα καρκινογόνο που συναντάται στη φύση (νερό), σε ιατρικά σκευάσματα και σε χώρους εργασίας (μεταλλεία, γεωργικές καλλιέργειες) και έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια έκθεση σε αυτό μπορεί να επάγει την εμφάνιση BCCs, ιδίως στον κορμό ή με πολλαπλές εστίες (Verkouteren et al., 2017; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

#### *v) Κάπνισμα*

Παρότι μια μεταανάλυση του 2012 διαπίστωσε ότι οι καπνίστριες γυναίκες είχαν ελαφρά αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τις μη καπνίστριες για την ανάπτυξη BCC (RR = 1.06; 95% CI: 1.03-1.08), οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν ότι το κάπνισμα φαίνεται να μην αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα (Song et al., 2012; Verkouteren et al., 2017).

#### *vi) Δίαιτα και αλκοόλ*

Αδιευκρίνιστη παραμένει η συσχέτιση με διατροφικούς παράγοντες που έχουν μελετηθεί, όπως το σελήνιο, τα καροτενοειδή, οι βιταμίνες, καθώς και με την κατανάλωση αλκοόλ, ενώ η προφυλακτική επίδραση της καφεΐνης στην ανάπτυξη BCC που στοιχειοθετείται από λίγες μελέτες χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (Verkouteren et al., 2017).

#### *vii) Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)*

Παρομοίως τα δεδομένα της βιβλιογραφίας είναι αντικρουόμενα για τον ρόλο του ιού HPV στην ογκογένεση του BCC, με τις περισσότερες μελέτες να συμπεραίνουν ότι δεν επηρεάζει την επίπτωση (Verkouteren et al., 2017).

#### *viii) Ανοσοκαταστολή*

Τις τελευταίες δεκαετίες η αυξανόμενη συχνότητα μεταμοσχεύσεων οργάνων, η λήψη χρόνιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής για διάφορες νόσους, καθώς και η παρατεταμένη επιβίωση των ασθενών αυτών σε σχέση με το παρελθόν, έχουν καταστήσει σαφή τον αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν για την ανάπτυξη BCC και ακόμα περισσότερο για SCC. Η συνολική επίπτωση του BCC σε άτομα που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού βρέθηκε 7-16 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Verkouteren et al., 2017).

### **1.2.2.2. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά**

#### *i) Ηλικία*

Η συχνότητα εμφάνισης BCC, όπως προαναφέρθηκε στην επιδημιολογία της νόσου, αυξάνεται με την ηλικία, λόγω της μειωμένης ικανότητας επανόρθωσης των προκαλούμενων από την υπεριώδη ακτινοβολία βλαβών στο DNA των κυττάρων (Verkouteren et al., 2017). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν αύξηση της επίπτωσης του BCC σε μικρότερες ηλικίες (Flohil et al., 2013). Επιπλέον, όσον αφορά τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου, μια ανάλυση 100 περιστατικών μεταστατικών BCCs ανέδειξε τάση οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις να είναι νεότεροι από εκείνους με τοπικές μεταστάσεις (McCusker et al., 2014).

## *ii) Φύλο*

Η παραδοσιακή συσχέτιση του BCC με το άρρεν φύλο φαίνεται να περιορίζεται στις μεγαλύτερες ηλικίες, καθώς στις νεότερες αναφέρεται διεθνώς μια σημαντική αύξηση της επίπτωσης στις γυναίκες, ιδίως κάτω των 40 ετών (Verkouteren et al., 2017; Flohil et al., 2013).

## *iii) Φωτότυπος δέρματος*

Ο συνδυασμός ανοικτού χρώματος επιδερμίδας με ξανθά ή κόκκινα μαλλιά, ανοιχτόχρωμα μάτια και μειωμένη ικανότητα μαυρίσματος στοιχειοθετεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση BCC και εν γένει δερματικού καρκίνου (Verkouteren et al., 2017; Bichakjian et al., 2016).

## *iv) Ατομικό / κληρονομικό ιστορικό*

Η ύπαρξη θετικού ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού για δερματική κακοήθεια αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης BCC, ιδίως σε συνδυασμό με έντονη διαλείπουσα έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (Verkouteren et al., 2017).

## *v) Σημεία ηλιακής έκθεσης*

Σημεία οξείας έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, όπως τα εγκαύματα, ειδικά στην παιδική ηλικία, καθώς και χρόνιας φωτογήρανσης, όπως η ηλιακή ελάστωση, οι ηλιακές φακές, οι φακίδες και ο μεγάλος αριθμός μελανοκυτταρικών σπύλων, προδιαθέτουν σαφώς στην εμφάνιση BCC (Verkouteren et al., 2017; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

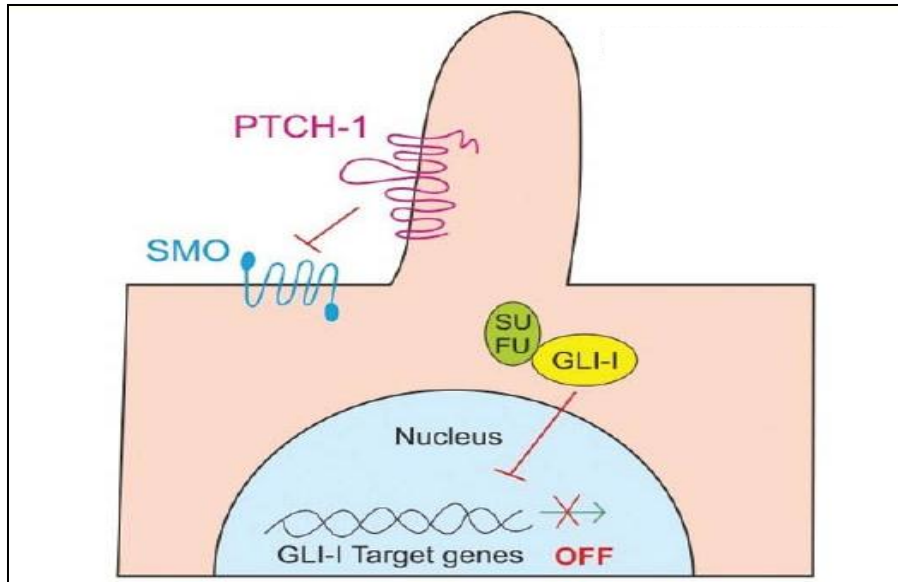
### **1.2.2.3. Γενετική προδιάθεση**

#### *i) Σωματικές μεταλλάξεις*

Η πλειοψηφία των σωματικών μεταλλάξεων που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση BCC θεωρείται προϊόν δράσης της υπεριώδους ακτινοβολίας. Δύο είναι τα κύρια ογκοκατασταλτικά γονίδια που εμπλέκονται συχνά στην καρκινογένεση σποραδικών BCCs, το patched 1 (PTCH1) και το tumour protein p53 (TP53) (Verkouteren et al., 2017; Bichakjian et al., 2016).

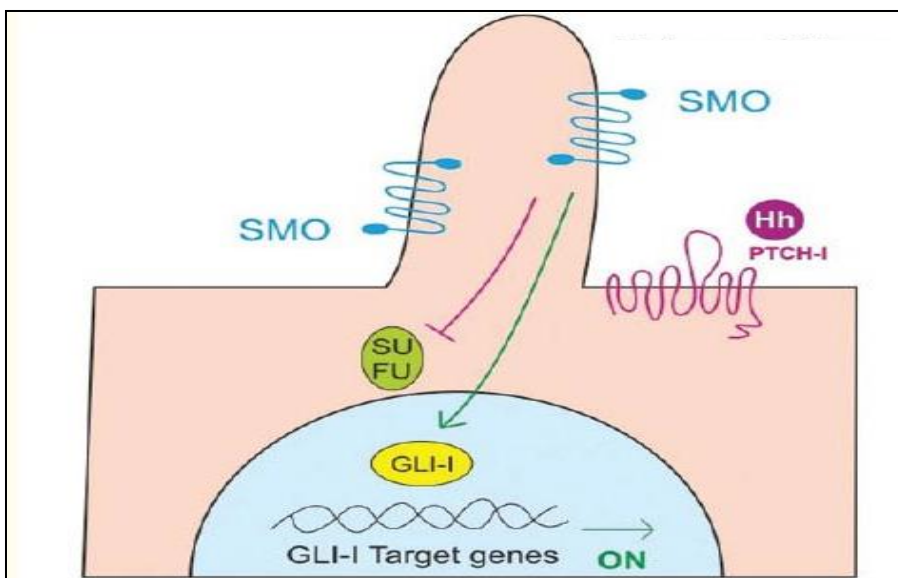
Το γονίδιο PTCH1 (χρωμόσωμα 9q22) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη-υποδοχέα του μονοπατιού hedgehog και η απενεργοποίηση του πυροδοτεί ανεξέλεγκτη δραστηριότητα του μονοπατιού σηματοδότησης, με αποτέλεσμα συνεχή κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ενοχοποιείται για το 58-69% των σποραδικών BCCs (Verkouteren et al., 2017).

Η PTCH1 πρωτεΐνη, απουσία του συνδέτη Hh, αναστέλλει την ενεργοποίηση της SMO και την αποδέσμευση του μεταγραφικού παράγοντα Gli1 από τον αναστολέα SUFU, παρεμποδίζοντας την έκφραση των γονιδίων-στόχων στον πυρήνα του κυττάρου (εικ 1) (Abidi, 2014).



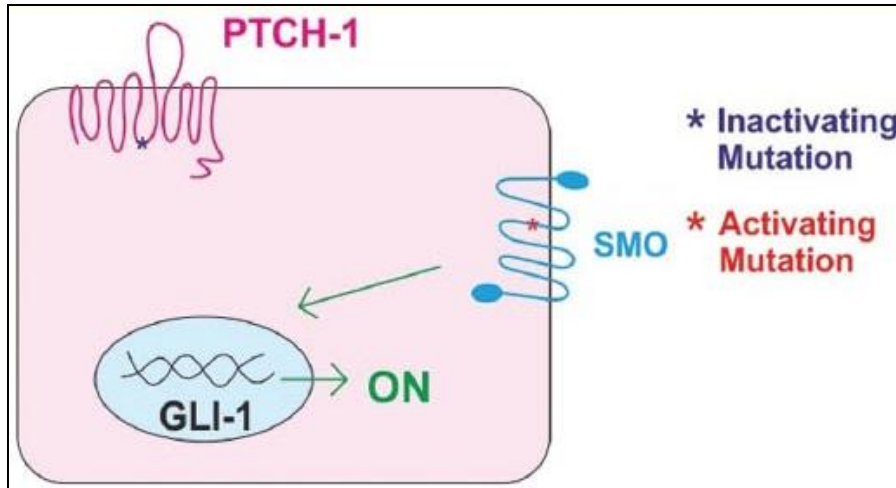
**Εικόνα 1.** Φυσιολογική ανενεργή κατάσταση του μονοπατιού Hedgehog απουσία του συνδέτη Hh (Abidi, 2014)

Η πρόσδεση του συνδέτη Hh στον υποδοχέα PTCH1 προκαλεί μετατόπιση του, άρση της ανασταλτικής του δράσης επί της SMO, αποδέσμευση του μεταγραφικού παράγοντα Gli1 από τον αναστολέα SUFU, είσοδο του GLI1 στον πυρήνα, πρόσδεσή του στα γονίδια-στόχο και ενεργοποίηση της μεταγραφής. Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη των οργάνων και την επιδιόρθωση των ιστών (εικ 2) (Abidi, 2014).



**Εικόνα 2.** Φυσιολογική ενεργοποίηση του μονοπατιού Hedgehog παρουσία του συνδέτη Hh (Abidi, 2014)

Μεταλλάξεις που προκαλούν είτε απενεργοποίηση της PTCH1, είτε ενεργοποίηση της SMO, καθιστώντας την ανεξάρτητη από την ανασταλτική δράση της PTCH1, οδηγούν σε ανεξέλεγκτη δραστηριότητα του μονοπατιού και καρκινογένεση (εικ 3) (Abidi, 2014).



**Εικόνα 3.** Μεταλλάξεις απενεργοποίησης της PTCH1 ή ενεργοποίησης της SMO οδηγούν σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Abidi, 2014)

Το γονίδιο TP53 (χρωμόσωμα 17p13) κωδικοποιεί μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη που επάγει την απόπτωση και την επιδιόρθωση του DNA. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο ανιχνεύθηκαν στο 44-65% των BCCs. (Verkouteren et al., 2017).

Επίκτητες μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο Ras δεν φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του BCC (Verkouteren et al., 2017; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

### *ii) Πολυμορφισμοί της βλαστικής σειράς*

Πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 1 (MC1R), που καθορίζει τον φυτότυπο του δέρματος, καθώς και στην υπεροικογένεια των γονιδίων του κυττοχρώματος (CYP) και της γλουταθειονικής τρανσφεράσης (GST), που εμπλέκονται στον μεταβολισμό και την αποτοξίνωση των ιστών, έχουν συσχετισθεί με αυξημένη τάση ανάπτυξης BCCs (Verkouteren et al., 2017).

### *iii) Μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς*

Το σύνδρομο πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων (NBCCS ή σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου ή Gorlin's syndrome) είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλά BCCs, τα οποία εμφανίζονται συνήθως στην εφηβική ηλικία και μπορεί να φτάσουν έως και τα 1000 σε ορισμένους ασθενείς, σε συνδυασμό με παλαμιαία ή/και πελματιαία βοθρία, οδοντογενείς κερατοκύστεις της κάτω γνάθου και άλλες σκελετικές ανωμαλίες. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία επιτείνει την καρκινογένεση. Από μελέτες κληρονομικότητας σε οικογένειες με το σύνδρομο χαρτογραφήθηκε το υπεύθυνο γονίδιο PTCH1 στον χρωμοσωμικό τόπο 9q22 (Verkouteren et al., 2017).



Μία άλλη γενοδερματοπάθεια με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πολλαπλών BCCs και άλλων δερματικών κακοηθειών κατά την παιδική ηλικία είναι η μελαγχρωματική ξηροδερμία (xeroderma pigmentosum), με μεταλλάξεις σε γονίδια επιδιόρθωσης των επαγόμενων από την υπεριώδη ακτινοβολία βλαβών του DNA (Verkouteren et al., 2017).

### 1.2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο βασικοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος αναπτύσσεται συνήθως στα φωτοεκτεθειμένα μέρη του σώματος, με >90% των BCCs να εντοπίζονται στο πρόσωπο, με θέσεις υψηλού κινδύνου τον έσω και έξω κανθό, τις ρινοπαραρριχτικές αύλακες και την οπισθοωτιαία περιοχή. Λιγότερο συχνά προσβάλλεται ο κορμός και σπάνια η περιγεννητική περιοχή (de Sa et al., 2015). Ωστόσο στην 37-ετή μελέτη παρατήρησης που διεξάχθηκε στην Ολλανδία επισημάνθηκε αξιοσημείωτη αύξηση στη συχνότητα εντόπισης στον κορμό στους άντρες (77-πλάσια), ακολουθούμενη από τα κάτω άκρα (32-πλάσια) και τον κορμό (25-πλάσια) στις γυναίκες (Flohil et al., 2013).

Το BCC εμφανίζεται κατά κανόνα ως μια μονήρης, αργά εξελισσόμενη βλάβη, χωρίς να είναι σπάνιες οι περιπτώσεις με πολλαπλές εστίες. Συνήθως είναι ασυμπτωματικό, ενώ μπορεί να εκδηλωθεί ως διάβρωση ή αιμορραγία μετά από ήσσονα τραυματισμό (de Sa et al., 2015).

Διακρίνονται οι κάτωθι κύριες κλινικές μορφές:

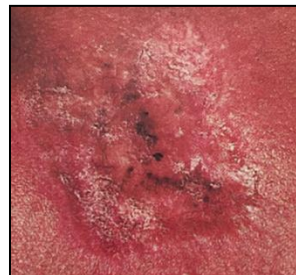
- *Οζώδες BCC*: Πρόκειται για τον συχνότερο τύπο. Εκδηλώνεται ως οζίδιο λευκάζον ή στο χρώμα του δέρματος, με μαργαριταροειδή όχθο, πολυλοβωτή επιφάνεια και τηλεαγγειεκτασίες επί αυτής (εικ 4).
- *Επιφανειακό BCC*: Πρόκειται για έναν από τους λιγότερο επιθετικούς τύπους και εντοπίζεται συχνότερα στα καλυμμένα μέρη του σώματος. Εμφανίζεται ως περιγεγραμμένη εξέρυθρη πλάκα, περιφερικώς επεκτεινόμενη, με ελαφρά επηρμένη παρυφή και χαρακτηριστικές ευρυαγγείες (εικ 5).
- *Σκληρυντικό BCC ή ως εντοπισμένη σκληροδερμία*: Πρόκειται για επιθετικό τύπο. Εκδηλώνεται ως σκληρή, ελαφρώς εμβυθισμένη πλάκα, με ασαφή όρια και τάση διήθησης (εικ 6).
- *Μελαγχρωματικό BCC*: Συναντάται συχνότερα σε φωτοτύπους IV-V. Εμφανίζεται ως καφέ, μαύρο ή κυανό οζίδιο, με ποικιλοχρωμία, διαφανείς περιοχές και μαργαριταροειδή όρια (εικ 7).
- *Ελκωτικό BCC*: Κάθε τύπος BCC μπορεί να εξελκωθεί. Εκδηλώνεται ως ημιδιαφανής, μαργαριταροειδής βλάβη, με εξέλκωση με αποπλατυσμένα χείλη, συχνά καλυπτόμενη από εφελκίδα. Καλείται και φαγεδαϊνικό έλκος (εικ 8) (de Sa et al., 2015; Fitzpatrick et al., 2002; Gordon et al., 2013).



Εικόνα 4. Οζώδες BCC



Εικόνα 5. Επιφανειακό BCC



Εικόνα 6. Σκληρυντικό BCC

Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελεί το μικτό επιθηλίωμα ή βασικοκυτταρικό με ακανθοκυτταρική τροπή, στο οποίο συνδυάζονται τα ιστολογικά ευρήματα τόσο του BCC όσο και του SCC. Συνιστά αποτέλεσμα είτε γειτνίασης των δύο όγκων, είτε μεταπλασίας ενός προϋπάρχοντος BCC προς SCC. Η βιολογική συμπεριφορά αυτού του τύπου καρκίνου καθορίζεται από την ακανθοκυτταρική συνιστώσα και διαθέτει το μεταστατικό δυναμικό του περισσότερο επιθετικού SCC (Bichakjian et al., 2016).



Εικόνα 7. Μελανχρωματικό BCC

(εικόνες 4-5 και 7-8 από Marzuka et al., 2015, εικόνα 6 από Fitzpatrick et al., 2002)

Επιπλέον τα BCCs διακρίνονται σε όγκους χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για υποτροπή, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά που συνοψίζονται στον πίνακα 1:



Εικόνα 8. Ελκωτικό BCC

**Πίνακας 1.** BCCs χαμηλού και υψηλού κινδύνου για υποτροπή

	χαμηλού κινδύνου	υψηλού κινδύνου
εντόπιση / μέγεθος	περιοχή L <20 mm* περιοχή M <10 mm περιοχή H <6 mm	περιοχή L ≥20 mm περιοχή M ≥10 mm περιοχή H ≥6 mm
όρια του όγκου	καλώς καθορισμένα	ασαφώς καθορισμένα
πρωτοπαθές / κατόπιν υποτροπής	πρωτοπαθές	κατόπιν υποτροπής
ανοσοκαταστολή	(-)	(+)
σημείο προηγούμενης ακτινοθεραπείας	(-)	(+)
ιστολογικός υπότυπος	οζώδες, επιφανειακό	πρότυπο επιθετικής ανάπτυξης
περινευρική διήθηση	(-)	(+)

\*περιοχή H (high risk): «μάσκα» προσώπου (δηλ. κεντρικό τμήμα προσώπου, βλέφαρα, όφρυες, περιοφθαλμική περιοχή, χείλη, πώγων, γνάθος, περιοχή του ωτός, προ- και οπισθοωτιαία, κρόταφος), περιγεννητική περιοχή, παλάμες, πέλματα

περιοχή M (medium risk): παρειές, μέτωπο, τριχωτό της κεφαλής, τράχηλος, προκνημιαία περιοχή

περιοχή L (low risk): κορμός και άκρα (εξαιρουμένων των σημείων που προαναφέρθηκαν) (Bichakjian et al., 2016).

#### 1.2.4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου σε συνδυασμό με τη διατήρηση της λειτουργικότητας της περιοχής και την επίτευξη ενός αποδεκτού κοσμητικού

αποτελέσματος. Η στρατηγική αντιμετώπισης κάθε περιστατικού πρέπει να είναι εξατομικευμένη, βάσει των παραγόντων κινδύνου του ασθενούς, καθώς και των προσωπικών του προτιμήσεων (Bichakjian et al., 2016; de Sa et al., 2015; Marzuka et al., 2015).

#### **1.2.4.1. Τοπική θεραπεία**

##### ***i) Χειρουργική εκτομή και μετεγχειρητική εκτίμηση των ορίων***

Με την τεχνική αυτή επιτυγχάνεται 5-ετία ελεύθερη νόσου στο 98% των BCCs. Σύμφωνα με τις οδηγίες του 2016 του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου των ΗΠΑ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) για όγκους χαμηλού κινδύνου προτείνεται η εκτομή με όρια 4mm. Για όγκους υψηλού κινδύνου, αν δεν μπορεί να εφαρμοστεί η μέθοδος Mohs, συνιστάται τα όρια εκτομής να είναι ευρύτερα και αναμένονται μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπών (Bichakjian et al., 2016).

##### ***ii) Μικροσκοπικά ελεγχόμενη χειρουργική αφαίρεση (μέθοδος Mohs)***

Πρόκειται για τη μέθοδο εκλογής για τους όγκους υψηλού κινδύνου, ιδίως σε δυσχερή ανατομικά σημεία, καθώς επιτρέπει διεγχειρητική εξέταση των ορίων εκτομής και καθιστά δυνατή την αφαίρεση του 100% των κακοήθων κυττάρων. Δύο μετααναλύσεις αναφέρουν υποτροπή εντός 5-ετίας στο 1% των πρωτοπαθών BCCs και στο 5.6% των BCCs από υποτροπή, ποσοστά χαμηλότερα από αυτά που επετεύχθησαν με την κλασική χειρουργική εκτομή (10.1% και 17.4% αντίστοιχα), καθώς και από όλες τις άλλες μεθόδους αντιμετώπισης (Bichakjian et al., 2016).

##### ***iii) Ακτινοθεραπεία***

Η χρήση της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του BCC θα περιγραφεί αναλυτικότερα σε επόμενο κεφάλαιο.

##### ***iv) Απόξεση και ηλεκτροκαυτηρίαση (curettage and electrodesiccation-C&E)***

Κατά την διαδικασία αυτή γίνεται αρχικά απόξεση του όγκου με ένα ξέστρο εως το επίπεδο του χορίου και στη συνέχεια ηλεκτροκαυτηρίαση του εναπομείναντος ιστού. Πρόκειται για μια γρήγορη και οικονομική τεχνική, κατάλληλη για επιφανειακές βλάβες και BCCs χαμηλού κινδύνου, με τις μελέτες παρατήρησης να αναφέρουν ποσοστά 5-ετούς θεραπείας 91-97%. Ωστόσο, λόγω της αδυναμίας ιστολογικής εξέτασης του εξαιρεθέντος όγκου, πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των περιπτώσεων που εφαρμόζεται και να αποφεύγεται σε περιοχές με τελικό τρίχωμα (τριχωτό κεφαλής, εφήβαιο, μασχालιαίες κοιλότητες, γένειο), καθώς υπάρχει πιθανότητα ο όγκος να διεισδύει στις δομές της τριχοσμηγματογόνου μονάδος και να μην αφαιρεθεί επαρκώς (Bichakjian et al., 2016; de Sa et al., 2015).

##### ***v) Κρυοθεραπεία***

Η μέθοδος αυτή καταστρέφει τα κακοήθη κύτταρα μέσω κύκλων ψύξης-απόψυξης. Σε προοπτικές μελέτες αναφέρονται ποσοστά υποτροπής 5-39%, διακύμανση η οποία αποδίδεται στην διαφορετική τεχνική του εκάστοτε θερμάποντα και στο διαφορετικό διάστημα

παρακολούθησης των ασθενών. Προτείνεται για ευμεγέθη επιφανειακά ή πολλαπλά BCCs, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα με συννοσηρότητες που καθιστούν επισφαλή τη χειρουργική παρέμβαση, Δεν συνιστάται σε όγκους υψηλού κινδύνου, σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις, όπως ο έσω κανθός ή ο ακουστικός πόρος, καθώς και σε άτομα σκούρου φωτοτύπου, λόγω του πτωχότερου αισθητικού αποτελέσματος. Το βασικότερο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η έλλειψη ιστολογικής εξέτασης του όγκου (Bichakjian et al., 2016; de Sa et al., 2015).

#### ***vi) Φωτοδυναμική θεραπεία***

Κατά την διαδικασία αυτή εφαρμόζεται αρχικά επί του όγκου μια φωτοευαισθητοποιός ουσία, συνηθέστερα μεθυλ-αμινολεβουλονικό (MAL) ή 5-αμινολεβουλονικό οξύ, ακολουθούμενη από ακτινοβολία της περιοχής με μια πηγή φωτός. Ανασκοπήσεις κλινικών μελετών αναφέρουν ποσοστά θεραπείας 70-90%, με καλύτερη ανταπόκριση στις περιπτώσεις επιφανειακού BCC, σε σύγκριση με το οζώδες. Η παρουσία εξέλκωσης και το μεγάλο πάχος της βλάβης αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες για την επιτυχία της μεθόδου (Bichakjian et al., 2016)

#### ***vii) Τοπικά σκευάσματα***

Τα τοπικά σκευάσματα ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση χαμηλού κινδύνου BCCs, σε ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν συστήνεται να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή. Πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης αποτελούν το καλό κοσμητικό αποτέλεσμα, η διατήρηση του περιβάλλοντος ιστού και η δυνατότητα διενέργειας της θεραπείας κατ' οίκον (de Sa et al., 2015).

Η ιμικουϊμόδη, χάρη στην ανοσοδιεγερτική δράση της, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση πολλαπλών επιφανειακών BCCs. Τα ποσοστά θεραπείας σε επιλεγμένες σειρές ασθενών με μικρά επιφανειακά BCCs ανέρχονται στο 81%, εφαρμοζόμενη τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα, για 6-12 εβδομάδες. Ωστόσο λόγω των έντονων τοπικών αντιδράσεων (ερύθημα, οίδημα, κνησμός, διάβρωση, αίσθημα καύσου) παρατηρείται συχνά διακοπή της εφαρμογής από τον ασθενή (de Sa et al., 2015).

Παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχει η 5-φθοριουρακίλη (5-FU), με κυτταροτοξική δράση, παρεμβαίνοντας στην αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA (Bichakjian et al., 2016; de Sa et al., 2015).

#### **1.2.4.2. Αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου**

Παρότι το BCC κατά κανόνα χαρακτηρίζεται από σχετικά «καλοήθη» πορεία, σε σπάνιες περιπτώσεις εξελίσσεται σε τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς αυτοί, κατόπιν απόφασης διεπιστημονικού ογκολογικού συμβουλίου, υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση των λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, εφόσον αυτό είναι δυνατόν, συχνά σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (Bichakjian et al., 2016).

Στην περίπτωση που η χειρουργική προσέγγιση δεν αποτελεί επιλογή, έχουν δοκιμαστεί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, για συστηματική ή ενδοβλαβική έγχυση, όπως τα παράγωγα πλατίνης, η 5-φθοριουρακίλη, η ιντερφερόνη, η μπλεομυκίνη και το αμινολεβουλονικό οξύ, με περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους (de Sa et al., 2015).

Πρόσφατα έχουν εγκριθεί από τον FDA δύο αναστολείς του μονοπατιού hedgehog ως στοχευμένη θεραπεία, για τους ασθενείς που έχουν εξαντλήσει τη δυνατότητα χειρουργικής και ακτινοθεραπευτικής παρέμβασης (Bichakjian et al., 2016). Το vismodegib, ένα μικρό μόριο-αναστολέας της πρωτεΐνης SMO, σε πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης II, οδήγησε σε ανταπόκριση στο 48% και 33% των ασθενών με τοπικά προχωρημένα και μεταστατική νόσο αντίστοιχα, μέσης διάρκειας 9.5 και 7.6 μηνών στην κάθε περίπτωση. Επιπλέον έχει δοκιμασθεί σε διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με σύνδρομο πολλαπλών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων, με αποτέλεσμα μείωση τόσο της εμφάνισης νέων BCCs, όσο και του μεγέθους των ήδη υπαρχόντων. Έχει τέλος χρησιμοποιηθεί σε κλινική μελέτη ασθενών με ευμεγέθεις υψηλού κινδύνου όγκους ως προεγχειρητική αγωγή για 3-6 μήνες, με παρατηρούμενη μείωση της έκτασης του χειρουργικού πεδίου κατά 27% (Bichakjian et al., 2016; Marzuka et al., 2015). Το sonidegib είναι ο δεύτερος αναστολέας του μονοπατιού hedgehog που έλαβε έγκριση για τις περιπτώσεις τοπικά προχωρημένων και υποτροπιαζόντων BCCs. Βασικό μειονέκτημα των νέων αυτών θεραπειών αποτελεί η ανάπτυξη ανοχής των όγκων, με συνέπεια την περιορισμένη διάρκεια ανταπόκρισης (Bichakjian et al., 2016).

### 1.2.5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η θνητότητα του BCC είναι πολύ χαμηλή (<0,1%), καθώς σπανίως μεθίσταται, με την πιθανότητα μετάστασης να κυμαίνεται από 0.0028 έως 0.5% (Verkouteren et al., 2017; Callens et al., 2016). Ωστόσο εάν χορηγηθούν μεταστάσεις, συνηθέστερα στους περιοχικούς λεμφαδένες και σπανιότερα σε απομακρυσμένες εστίες, όπως οι πνεύμονες και το ήπαρ, η πρόγνωση είναι πτωχή, με τη μέση επιβίωση να μην υπερβαίνει τους 87 και τους 24 μήνες αντίστοιχα (de Sa et al., 2015).

Σημαντικά αυξημένη επιπλέον εκτιμάται η πιθανότητα ένας ασθενής με διαγεγνωσμένο BCC να αναπτύξει επιπρόσθετα σύγχρονα ή μετάρηχονα BCCs ή άλλους εξαρτώμενους από την υπεριώδη ακτινοβολία δερματικούς καρκίνους. Συγκεκριμένα ο κίνδυνος υπολογίζεται 17 φορές αυξημένος για την εμφάνιση ενός δευτέρου BCC, 3 φορές αυξημένος για την εμφάνιση ενός SCC και 2 φορές αυξημένος για την εμφάνιση ενός MM, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Verkouteren et al., 2017). Κρίσιμο διάστημα συνιστά η πρώτη 5-ετία, καθώς το 30-50% των ασθενών θα αναπτύξει το δεύτερο BCC εντός αυτής (Bichakjian et al., 2016).

Συνεπώς σημαντική κρίνεται η εκπαίδευση του ασθενούς στη χρήση αντιηλιακής προστασίας και στην τακτική αυτοεξέταση του δέρματός του. Η παρακολούθηση από ειδικό ιατρό, με ολόσωμη εξέταση, πρέπει να γίνεται ανά 6-12 μήνες τα 2 πρώτα χρόνια από τη διάγνωση του όγκου και στη συνέχεια σε αραιότερες επισκέψεις (Bichakjian et al., 2016).



### 1.3. ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (Squamous Cell Carcinoma – SCC)

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος και αντιπροσωπεύει το 20% των δερματικών κακοηθειών, ενώ αποτελεί τον συνηθέστερο καρκίνο των βλεννογόνων (Stratigos et al., 2015; Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015). Εξορμάται από τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας ή τα εξαρτήματα της και αναπτύσσεται, είτε επί προδρόμων βλαβών (ακτινικές υπερκερατώσεις, νόσος Bowen), είτε de novo, ιδίως σε δέρμα με εκδηλώσεις χρόνιας ακτινικής δερματίτιδας ή χρόνιας φλεγμονής (Stratigos et al., 2015; Kallini et al., 2015).

#### 1.3.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση του SCC έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια κατά 50-200%, με τη μεγαλύτερη να σημειώνεται στην Αυστραλία, όπου σύμφωνα με το πιο πρόσφατο αρχείο εθνικής καταγραφής (2002) ανέρχεται στα 387 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (Stratigos et al., 2015; Green και Olsen, 2017). Μελέτες από την Ιρλανδία, τη Σουηδία και τη Δανία αναφέρουν 2000 νέα περιστατικά SCC ετησίως σε πληθυσμό 4.5-9 εκατομμυρίων κατοίκων (Stratigos et al., 2015.) Στις ΗΠΑ η πιθανότητα να νοσήσει κάποιος από SCC κατά τη διάρκεια της ζωής του υπολογίζεται στο 7-11%, ενώ η αντίστοιχη για το BCC είναι 28-33% (Kallini et al 2015; Apalla et al., 2017).

Σύμφωνα με πλήθος μελετών η συχνότητα εμφάνισης του SCC, όπως και του BCC, έχει συσχετισθεί ανάλογα με το υψόμετρο μιας περιοχής και αντιστρόφως ανάλογα με το γεωγραφικό της πλάτος (Kauvar et al., 2015; Lomas et al., 2012). Συγκεκριμένα αναφέρεται διπλασιασμός της συχνότητας για μείωση του γεωγραφικού πλάτους κατά 8-10 μοίρες, καταδεικνύοντας την άμεση συσχέτιση με τον δείκτη υπεριώδους ακτινοβολίας της περιοχής (Trakatelli et al., 2007). Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι στα μικρά γεωγραφικά πλάτη ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 3 φορές μεγαλύτερος για τους γηγενείς πληθυσμούς σε σχέση με τους ετερόχθονες (Kauvar et al., 2015).

Μία συστηματική ανασκόπηση 19 μελετών της επίπτωσης του SCC στον ευρωπαϊκό καυκάσιο πληθυσμό κατέδειξε σαφή γεωγραφική διακύμανση, με την υψηλότερη συχνότητα να έχει παρατηρηθεί στη Νότια Ουαλία (31.7 ανά 100.00 κατοίκους-έτη) και την Ελβετία (28.9 ανά 100.00 κατοίκους-έτη), ενώ η χαμηλότερη στην Κροατία (8.9 ανά 100.00 κατοίκους-έτη) (Stratigos et al., 2015; Lomas et al., 2012).

Η μέση ηλικία εμφάνισης του SCC στις ΗΠΑ είναι η έκτη δεκαετία της ζωής, αν και σε περιοχές όπως η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία, η Φλόριντα και η νότια Καλιφόρνια έχουν σημειωθεί περιστατικά σε ασθενείς 20-30 ετών (Kallini et al 2015). Η επίπτωση του SCC στη Νότια Ουαλία σε άτομα άνω των 75 ετών βρέθηκε 35 φορές μεγαλύτερη από αυτήν σε άτομα ηλικίας 50-55 ετών, ενώ για το BCC η αντίστοιχη τιμή υπολογίζεται 5 φορές μεγαλύτερη στην ηλικιακή ομάδα άνω των 75 ετών, καταδεικνύοντας τη ραγδαία αύξηση του SCC με την ηλικία συγκριτικά με το BCC (Trakatelli et al., 2007).

Το σύνολο των μελετών συμφωνεί ότι η επίπτωση του SCC είναι μεγαλύτερη στο άρρεν φύλο και αυξάνεται με την ηλικία και στα δύο φύλα (Kallini et al 2015; Kauvar et al., 2015; Apalla et al., 2017). Σε πρόσφατη μελέτη του 2016 αναφέρεται αύξηση της παγκόσμιας προτυπωμένης κατά

ηλικία επίπτωσης για τους άντρες από 14.9 σε 24.7 και για τις γυναίκες από 6.8 σε 13.5 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, στο χρονικό διάστημα 2004-2012 (Callens et al., 2016).

Επιδημιολογικές διαφορές επισημαίνονται τέλος ανάλογα με τη φυλή και τον φωτότυπο. Το SCC είναι συχνότερο στους Καυκάσιους σε σχέση με τους Αφρικανούς ή τους Ασιάτες, παρότι στους πληθυσμούς αυτούς αποτελεί τον πιο συχνό τύπο καρκίνου του δέρματος (Kauvar et al., 2015; Green και Olsen, 2017). Στους έγχρωμους πληθυσμούς έχει παρατηρηθεί επιπλέον μεγαλύτερη θνητότητα από τη νόσο, πιθανόν λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης ή/και της ανάπτυξης των όγκων σε μη ηλιοεκτεθειμένα σημεία (Kauvar et al., 2015).

### 1.3.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Όπως στην περίπτωση του βασικοκυτταρικού καρκίνου έτσι και για τον ακανθοκυτταρικό η αιτιοπαθογένεια είναι πολυπαραγοντική.

#### 1.3.2.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

##### *ι) Υπεριώδης ακτινοβολία*

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη SCC είναι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, κυρίως στη UVB (290-320 nm) και κατά δεύτερο λόγο στη UVA (320-400 nm) (Kauvar et al., 2015). Η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί χαρακτηριστικές μεταλλάξεις στο DNA των κυττάρων, τη δημιουργία διμερών θυμιδίνης στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, με συνέπεια την απώλεια ελέγχου επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την κλωνική έκπτυξη των κερατινοκυττάρων. Η μετάλλαξη αυτή συναντάται και στις πρόδρομες βλάβες των ακτινικών υπερκερατώσεων (Kauvar et al., 2015). Η υπεριώδης ακτινοβολία επιπλέον επάγει δοσοεξαρτώμενη καταστολή της κυτταρικής ανοσίας και παρεμβαίνει στην ανοσοεπαγρύπνιση του δέρματος έναντι της καρκινογένεσης (Kauvar et al., 2015). Η χρόνια αθροιστική επίδρασή της εξηγεί την αύξηση της επίπτωσης του SCC σε περιοχές με χαμηλό γεωγραφικό πλάτος, καθώς και με την πρόοδο της ηλικίας, ιδίως σε άτομα με υπαίθρια επαγγελματική απασχόληση (Stratigos et al., 2015). Μία μελέτη στην Αυστραλία που αξιολόγησε τη χρήση αντιηλιακής προστασίας σε σχέση με την πρόληψη της νόσου, συμπέρανε 40% μείωση στην επίπτωση με την τακτική εφαρμογή ευρέος φάσματος (SPF 15+) αντιηλιακού, συγκριτικά με την σποραδική χρήση (Green και Olsen, 2017).

Οι πηγές τεχνητού μαυρίσματος έχουν επίσης συσχετισθεί με την παθογένεση του SCC, με αύξηση του σχετικού κινδύνου (OR) σύμφωνα με μια αμερικάνικη μελέτη του 2002 σε 2.5 (95% CI), συγκριτικά με τον αντίστοιχο 1.5 για την εμφάνιση BCC (Trakatelli et al., 2007).

Επιβαρυντικό παράγοντα αποτελεί επιπλέον ο συνδυασμός της UVA ακτινοβολίας με φωτοευαισθητοποιές ουσίες, με κυριότερη το ψωραλένιο, όπως καταδεικνύεται από μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση που υποβάλλονται σε θεραπεία PUVA. Συγκεκριμένα έκθεση σε 350-450 συνεδρίες συγκριτικά με <50 συνεδρίες αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο σε 6.01 (Kallini et al., 2015). Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PUVA και ανέπτυξαν SCC φέρουν συχνά την αντικατάσταση T->C ή TT->CC σε θέσεις πυριμιδίνης στο γονίδιο p53 (Kallini et al., 2015).



## *ii) Ιονίζουσα ακτινοβολία*

Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, πρωτίστως σε ακτίνες-Χ και δευτερευόντως στις περισσότερες επιφανειακές ακτίνες Grenz και γ, αυξάνει την επίπτωση του SCC, με λανθάνουσα περίοδο καρκινογένεσης τα 30-60 έτη (Kauvar et al., 2015).

## *iii) Χημικές ουσίες*

Έκθεση σε χημικούς παράγοντες όπως αρσενικό, εντομοκτόνα και ζιζανιοκτόνα, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, που περιέχονται σε βιομηχανικά έλαια και λιπαντικές ουσίες, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου, ενώ έχει παρατηρηθεί συχνότερη εμφάνιση SCC του οσχέου σε εργάτες που κατεργάζονται την πίσσα και σε καπνοδοχοκαθαριστές (Kauvar et al., 2015; Green και Olsen, 2017).

## *iv) Κάπνισμα*

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναφέρει μεγαλύτερη επίπτωση του όγκου σε νυν (αύξηση κατά 50%) και πρώην καπνιστές (αύξηση κατά 20%) σε σχέση με τους μη καπνιστές, η οριστική όμως εξαγωγή συμπερασμάτων και ο καθορισμός δοσοεξαρτώμενης σχέσης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Green και Olsen, 2017).

## *v) Δίαιτα και αλκοόλ*

Με εξαίρεση την πιθανή προστατευτική δράση της κατανάλωσης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, που περιέχονται στα λιπαρά ψάρια, στην ανάπτυξη ακτινικών υπερκερατώσεων, δεν έχει αναφερθεί άλλη τεκμηριωμένη συσχέτιση με διαιτητικούς παράγοντες (Green και Olsen, 2017).

Σε δύο μεγάλες μελέτες επισημαίνεται η συνολική κατανάλωση αλκοόλ και λευκού κρασιού ως επιβαρυντικός παράγων για την εμφάνιση SCC (Green και Olsen, 2017).

## *vi) Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)*

Οι τύποι 6, 11, 16 και 18 του HPV ανευρίσκονται συχνά σε SCCs των γεννητικών οργάνων, ενώ ο τύπος 16 έχει συσχετισθεί ειδικά με το SCC της κόιτης του όνυχα. Στην ακροχορδονοειδή επιδερμοδυσπλασία, μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη ευαισθησία στον τύπο 5 του ιού, παρατηρείται σημαντικά αυξημένη επίπτωση του όγκου (Kauvar et al., 2015).

## *vii) Ανοσοκαταστολή*

Η λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης SCC κατά 250 φορές, ενώ επιπλέον σημειώνεται αντιστροφή του λόγου SCC : BCC από 1 : 4, που συναντάται στον γενικό πληθυσμό, σε 3 : 1. Συγκεκριμένα ο κίνδυνος έχει συσχετισθεί με την «επιθετικότητα» του ανοσοκατασταλτικού σχήματος, τη χορήγηση δηλαδή πολλαπλών φαρμάκων ή υψηλών δόσεων αυτών, με τους λήπτες καρδιακού μοσχεύματος να εμφανίζουν SCC 3 φορές συχνότερα από τους λήπτες νεφρού, καθώς υποβάλλονται σε εντατικότερη ανοσοκαταστολή (Kauvar et al., 2015).

Αυξημένη επίπτωση SCC παρατηρείται επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτική ή ανοσοτροποποιητική αγωγή, βιολογικούς παράγοντες, αναστολείς BRAF, καθώς και σε αυτούς που χρήζουν χρόνιας κορτιζονοθεραπείας (Green και Olsen, 2017; Stratigos et al., 2015).

Ακανθοκυτταρικά καρκινώματα με επιθετική βιολογική συμπεριφορά αναπτύσσονται τέλος συχνά στους ασθενείς με HIV/AIDS και σε αυτούς με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, όπως η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, λόγω καταστολής τόσο της χυμικής, όσο και της κυτταρικής ανοσίας (Green και Olsen, 2017; Kauvar et al., 2015).

### *viii) Ορμονοθεραπεία*

Μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης SCC αναφέρεται σε μία προοπτική μελέτη σε γυναίκες που λαμβάνουν χρόνια ορμονική θεραπεία υποκαταστάσεως (>5 έτη), ενώ η συσχέτιση με τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών παραμένει προς διευκρίνηση (Green και Olsen, 2017).

## **1.3.2.2. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά**

### *i) Ηλικία*

Σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση SCC αποτελεί η προχωρημένη ηλικία, κυρίως λόγω της αθροιστικής επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας. Μια μελέτη από την Ιρλανδία αναφέρει αύξηση της ετήσιας επίπτωσης, για το χρονικό διάστημα 1994-2011, από 250 και <50 ανά 100.000 κατοίκους για άντρες και γυναίκες ηλικίας 50-64 ετών, σε >1000 και 470 ανά 100.000 κατοίκους σε άντρες και γυναίκες ≥ 80 ετών αντίστοιχα (Green και Olsen, 2017).

### *ii) Φύλο*

Το σύνολο των μελετών συμφωνεί ότι η επίπτωση του SCC είναι υψηλότερη στο άρρεν φύλο, με αναλογία Α:Θ 3:1, με εξαίρεση την περιοχή των κνημών, η οποία προσβάλλεται συχνότερα στις γυναίκες (Kauvar et al., 2015; Kallini et al 2015).

### *iii) Φωτότυπος δέρματος*

Άτομα με ανοικτόχρωμη επιδερμίδα, ξανθά ή κόκκινα μαλλιά και γαλανά ή πράσινα μάτια διατρέχουν 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν SCC σε σχέση με αυτά με σκουρόχρωμη επιδερμίδα, καθώς τα τελευταία ευνοούνται από την προστατευτική δράση της περίσσειας μελανίνης που διαθέτουν έναντι της καρκινογόνου επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας (Kauvar et al., 2015; Kallini et al 2015).

### *iv) Ατομικό ιστορικό*

Άτομα με διαγεγνωσμένο SCC έχουν αυξημένο κίνδυνο 30-50% να παρουσιάσουν δεύτερο πρωτοπαθές SCC, εντός 5-ετίας από την αρχική διάγνωση (Kauvar et al., 2015).

### *v) Χρόνιες δερματοπάθειες και σημεία χρόνιας φλεγμονής*

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται συχνά επί σημείων χρόνιας φλεγμονής, οστεομυελίτιδας, έλκους ή ουλώδους ιστού. Ο όρος «έλκος Marjolin» αναφέρεται στο SCC που εμφανίζεται σε θέση προϋπάρχουσας ουλής, συνήθως σε διάστημα 30-40 ετών από τον τραυματισμό (Kauvar et al., 2015).

Ορισμένες χρόνιες δερματοπάθειες συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη SCC, όπως ο δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος, ο σκληροατροφικός λειχήνας, η διαπηχτική ιδρωταδενίτιδα και η συρρέουσα ακμή (Kauvar et al., 2015).

### *vi) Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά*

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και η παχυσαρκία έχουν συσχετισθεί αντιστρόφως ανάλογα με την επίπτωση του SCC σε δύο μεγάλες μελέτες στις ΗΠΑ. Σε μία τρίτη μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε αυτό το εύρημα, αλλά αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ύψος για το άρρεν φύλο (Green και Olsen, 2017).

### **1.3.2.3. Γενετική προδιάθεση**

#### *i) Σωματικές μεταλλάξεις*

Μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 είναι η συχνότερη γενετική διαταραχή που ανιχνεύεται τόσο στο SCC, όσο και στην προϋπάρχουσα βλάβη της ακτινικής υπερκεράτωσης, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην απόπτωση και την κλωνική εξάπλωση, με την πλειοψηφία αυτών να εντοπίζεται έναντι διμερών πυριμιδίνης και να είναι πιθανότατα προϊόν έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία. Άλλες γενετικές παραλλαγές που παρατηρούνται στο SCC περιλαμβάνουν υπέρμετρη ενεργοποίηση του EGFR και του Fyn, που οδηγούν επίσης σε μειωμένη έκφραση του p53 και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων (Stratigos et al., 2015).

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από τον κατάλογο σωματικών μεταλλάξεων στον καρκίνο (COSMIC; Sanger Institute) 21% των SCCs ενέχουν μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο Ras (9% Hras, 7% Nras, 5% Kras) (Stratigos et al., 2015).

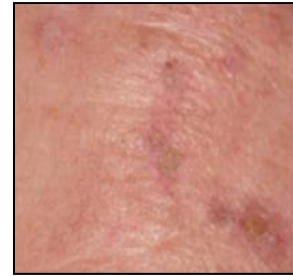
#### *ii) Γενοδερματοπάθειες*

Ορισμένες γενοδερματοπάθειες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης SCC, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτό της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας. Η σπάνια αυτή αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή, λόγω μεταλλάξεων σε γονίδια υπεύθυνα για την επιδιόρθωση των επαγόμενων από την υπεριώδη ακτινοβολία βλαβών του DNA (XPA-XPB και XPD), σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος σε πρώιμη ηλικία, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 8 έτη (Green και Olsen, 2017; Kallini et al 2015). Οι ασθενείς αυτοί μέχρι τα 20 έτη έχουν 1000-πλάσια πιθανότητα ανάπτυξης SCC (Kallini et al 2015).

Ο αλφισμός επίσης (μεταλλάξεις στα γονίδια TYR, OCA2, TYRP1), λόγω της συγγενούς ελαττωματικής σύνθεσης μελανίνης, συνδέεται με αυξημένη επίπτωση της νόσου (Green και Olsen, 2017; Kallini et al 2015).

### 1.3.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το SCC τυπικά εμφανίζεται επί προδρόμων βλαβών, ακολουθώντας ένα μοντέλο σταδιακής κακοήθους εξαλλαγής. Άρχεται με κλώνους μεταλλαγμένων κυττάρων που περιορίζονται εντός της επιδερμίδας και δημιουργούν μια εστιακή περιοχή με απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής και κυτταρική ατυπία, βλάβη κλινικά ορατή ως ερυθματώδης κηλίδα με στερεά προσφυόμενα λέπια, αποδιδόμενη με τον όρο ακτινική υπερκεράτωση (AK) (εικ 9) (Stratigos et al., 2015; Ratushny et al., 2012).



Εικόνα 9. AK (Ratushny et al., 2012)

Διασπορά των άτυπων κερατινοκυττάρων σε όλο το πάχος της επιδερμίδας έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακής ή in situ νεοπλασίας (νόσος Bowen), ενώ περαιτέρω εξάπλωση με ρήξη του δερματοεπιδερμικού συνδέσμου και βλάστηση των κερατινοκυττάρων στο χόριο οδηγεί στην εμφάνιση διηθητικού SCC. Η πιθανότητα εξαλλαγής των AKs σε SCC είναι χαμηλή, υπολογιζόμενη σε <math><1/1000</math> κατ' έτος σε διάστημα 5-ετίας, συνοδευόμενη κλινικά από αύξηση της υπερκεράτωσης ή εξέγκωση (Stratigos et al., 2015).

Η ακτινική χειλίτιδα είναι μία άλλη προκαρκινωματώδης βλάβη που μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό SCC. Εμφανίζεται συνήθως στο κάτω χείλος των αντρών, μέσης ηλικίας 53 ετών, συχνότερα καπνιστών, ως ατροφική λευκάζουσα βλατίδα ή πλάκα, που γίνεται διαβρωτική ή ελκωτική με την πάροδο του χρόνου. Σε ελληνική μελέτη του 2004 65 περιστατικών με ακτινική χειλίτιδα ανευρέθη συνύπαρξη SCC στο 17% αυτών (εικ 10)(Kallini et al., 2015).



Εικόνα 10. SCC επί ακτινικής χειλίτιδας (Kallini et al., 2015)

Το SCC αναπτύσσεται συνήθως στα φωτοεκτεθειμένα σημεία του σώματος, με το 55% των όγκων να συναντώνται στην κεφαλή και τον τράχηλο, με θέσεις υψηλού κινδύνου τα χείλη, τα ώτα, τη μύτη, τις παρειές και τα βλέφαρα (Stratigos et al., 2015; Kallini et al., 2015). Η ραχιαία επιφάνεια των άκρων χεριών και τα αντιβράχια προσβάλλονται στο 18% των περιπτώσεων, ακολουθούμενα από τα κάτω άκρα (13%), τους ώμους και τη ράχη (4%), τα άνω άκρα (3%) και άλλες περιοχές (7%), ενώ δεν είναι σπάνια η συμμετοχή των γεννητικών οργάνων και της περιπρωκτικής περιοχής (Kallini et al., 2015). Στους άντρες συχνότερο σημείο προσβολής είναι η κεφαλή και ο τράχηλος, ενώ στις γυναίκες τα άνω άκρα (Stratigos et al., 2015).

Κλινικά το SCC διακρίνεται σε:

- καλώς διαφοροποιημένο, που παρουσιάζεται ως σκληρό, ανώδυνο, λεπιδώδες ογκίδιο, πλάκα ή βλατίδα
- κακώς διαφοροποιημένο, που εμφανίζεται ως μαλακή, μη λεπιδώδης, εξελκωμένη ή αιμορραγική βλάβη (εικ 11)



Εικόνα 11. Εξελκωμένο SCC (Kallini et al., 2015)

Όπως τα BCCs, έτσι και τα SCCs, διακρίνονται σε όγκους υψηλού και χαμηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή, με κύριους καλά τεκμηριωμένους αρνητικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, σύμφωνα με το Εθνικό Γενικό Αντικαρκινικό Δίκτυο των ΗΠΑ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN), τα κλινικοϊστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που συνοψίζονται στον πίνακα 2:

**Πίνακας 2.** SCCs υψηλού κινδύνου για υποτροπή

Κλινικά χαρακτηριστικά	μέγεθος και εντόπιση	περιοχή L $\geq 20$ mm* περιοχή M $\geq 10$ mm περιοχή H $\geq 6$ mm
	ασαφώς καθορισμένα όρια του όγκου	
	εμφάνιση κατόπιν υποτροπής	
	ανοσοκαταστολή	
	σημείο προηγούμενης ακτινοθεραπείας ή χρόνιας φλεγμονής	
	ταχύς ρυθμός ανάπτυξης	
	νευρολογικά συμπτώματα (πόνος, παραισθησία)	
Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά	χαμηλή διαφοροποίηση	
	ιστολογικός υπότυπος	(ακανθολυτικό, αδenoακανθοκυτταρικό, δεσμοπλαστικό)
	βάθος διήθησης (επίπεδο Clark >IV)	
	πάχος Breslow $\geq 4$ mm	
	περινευρική διήθηση	
	διήθηση αγγείων	

\*οι περιοχές L, M, H έχουν περιγραφεί στο αντίστοιχο υποκεφάλαιο του BCC (Stratigos et al., 2015; Kallini et al., 2015; Kauvar et al., 2015; Strom et al., 2016).

### 1.3.4. ANTIMETΩΠΙΣΗ

Στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης κύριος οδηγός είναι η επίτευξη πλήρους αφαίρεσης του όγκου και η ελαχιστοποίηση της πιθανότητας υποτροπής, ακολουθούμενη από τη διατήρηση της λειτουργικότητας και την αισθητική επάρκεια του αποτελέσματος (Kauvar et al., 2015).

#### 1.3.4.1. Τοπική θεραπεία

##### *ι) Χειρουργική εκτομή και μετεγχειρητική εκτίμηση των ορίων*

Πρόκειται για την κλασική θεραπεία πρώτης γραμμής, με υψηλά ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι όρια εκτομής 4mm είναι επαρκή στο 95% των περιπτώσεων, για την αφαίρεση σαφώς περιγεγραμμένων όγκων χαμηλού κινδύνου, μικρότερων από 2 cm σε διάμετρο. Για όγκους οριζώντιου μεγέθους > 2cm ή πάχους > 6mm ή με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, απαιτούνται τουλάχιστον 6mm όρια εκτομής. Ωστόσο οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization of Research and Treatment of Cancer-EORTC) του 2015 προτείνουν τα 5mm και τα

10mm για τους όγκους χαμηλού και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα, βάσει της πρακτικής εμπειρίας των μελών της (Stratigos et al., 2015).

### ***ii) Μικροσκοπικά ελεγχόμενη χειρουργική αφαίρεση (μέθοδος Mohs)***

Ενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου αποτελούν η εντόπιση του όγκου στις περιοχές της ρινός, του ωτός, του οφθαλμού, των χειλέων, της άκρας χείρας, της ονυχιαίας μονάδας ή σε οποιαδήποτε περιοχή εάν έχει μέγεθος >2cm, η ύπαρξη ασαφώς καθοριζόμενων ορίων ή επιθετικών ιστολογικών υποτύπων και η εμφάνιση κατόπιν υποτροπής. Σε μια μελέτη ασθενών με SCCs με περινευρική διήθηση, 5-ετία ελεύθερη νόσου επετεύχθη στο 86% αυτών που αντιμετωπίστηκαν με τη μέθοδο Mohs, σε σύγκριση με το 76% αυτών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή και μετεγχειρητική εκτίμηση των ορίων (Kallini et al., 2015).

### ***iii) Ακτινοθεραπεία***

Η χρήση της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του SCC θα περιγραφεί αναλυτικότερα στο επόμενο κεφάλαιο.

### ***iv) Απόξεση και ηλεκτροκαυτηρίαση (curettage and electrodesiccation-C&E)***

Η τεχνική αυτή αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση σε περίπτωση καλώς περιγεγραμμένου αργά εξελισσόμενου όγκου, διαμέτρου <1cm, κυρίως σε κορμό, άνω και κάτω άκρα (Kallini et al., 2015; Kauvar et al., 2015). Θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιοχές με τελικό τρίχωμα, λόγω της πιθανότητας διείσδυσης του όγκου στις δομές του θύλακα (Kauvar et al., 2015).

### ***v) Κρυοθεραπεία***

Η μέθοδος αυτή συστήνεται μόνο για μικρά χαμηλού κινδύνου SCC <1cm και για in situ όγκους (Kauvar et al., 2015). Σε μια σειρά 563 SCCs, οποιαδήποτε εντόπισης, που υπεβλήθησαν σε έναν ή δύο κύκλους ψύξης-απόψυξης με υγρό άζωτο, αναφέρεται συνολικό ποσοστό ίασης 97% (Lansbury et al., 2013).

### ***vi) Φωτοδυναμική θεραπεία***

Η εφαρμογή μεθυλ-αμινολεβουλονικού οξέος (κρέμας 160 mg/g) και ακολούθως ακτινοβολήση της περιοχής με μια πηγή φωτός συνιστά εναλλακτική προσέγγιση όταν δεν δύναται να πραγματοποιηθεί χειρουργική παρέμβαση, σε περιπτώσεις in situ SCC ή καλώς διαφοροποιημένων όγκων με μικροδιήθηση (Kallini et al., 2015). Ωστόσο, σε μια συστηματική ανασκόπηση για την αντιμετώπιση του μη μεταστατικού SCC, βάσει των δεδομένων 8 μελετών με 119 περιστατικά, παρατηρήθηκε, μετά από αρχική ανταπόκριση στη φωτοδυναμική θεραπεία, υποτροπή στο 26.4% (95% CI, 12.3%-43.7%), ποσοστό μεγαλύτερο από τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές (Lansbury et al., 2013).

### ***vii) Τοπικά σκευάσματα***

Η κρέμα 5-φθοριουρακίλης, η κρέμα ιμικουιμόδης και η γέλη ingenol mebutate έχουν πάρει έγκριση από τον FDA για την αντιμετώπιση των ακτινικών υπερκερατώσεων, όχι όμως και των διηθητικών SCCs (Kallini et al., 2015).

#### 1.3.4.2. Αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου

Στο σύνολο των μελετών η συχνότητα τοπικής υποτροπής του SCC ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 5%, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων και θανάτου από τη νόσο κυμαίνεται στο 4% και 2% αντίστοιχα (Green και Olsen, 2017). Πρώτης γραμμής αντιμετώπιση των τοπικών μεταστάσεων θεωρείται η χειρουργική αφαίρεση, δεδομένου ότι ο αριθμός, το μέγεθος και η εντόπισή τους το επιτρέπει. Στην αντίθετη περίπτωση η ακτινοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (Stratigos et al., 2015).

Αρκετοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί, όπως τα παράγωγα πλατίνας (σισπλατίνη, καρβοπλατίνη), η 5-φθοριουρακίλη, η μπλεομυκίνη, η αδριαμυκίνη, οι ταξάνες, η γεμισταβίνη και η ιφωσφαμίδη, ως μονο- ή πολυθεραπεία, χωρίς όμως καλά τεκμηριωμένα δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες, με κύριο μειονέκτημα την ανάπτυξη ανοχής και την εκ νέου υποτροπή της νόσου (Stratigos et al., 2015).

Ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, έχουν λάβει έγκριση οι αναστολείς EGFR, είτε ως μονοκλωνικά αντισώματα (cetuximab και panitumumab), είτε ως μικρά μόρια αναστολείς κινασών (erlotinib, gefitinib και dasatinib), για τα μεταστατικά SCCs της κεφαλής και του τραχήλου, βάσει ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων σε κλινικές μελέτες, οι οποίες συνεχίζονται (Stratigos et al., 2015).

#### 1.3.5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Σε αντίθεση με το BCC, το οποίο σπανίως μεθίσταται, το SCC μπορεί να χορηγήσει μεταστάσεις, αρχικά στους περιοχικούς λεμφαδένες και στη συνέχεια σε απομακρυσμένες εστίες, συνήθως σε πνεύμονες, ήπαρ, εγκέφαλο και οστά (Green και Olsen, 2017; Stratigos et al., 2015). Παρά το χαμηλό μεταστατικό δυναμικό της νόσου η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων συνεπάγεται δυσμενή πρόγνωση, με αποτέλεσμα η μέση επιβίωση να μην ξεπερνά τα 2 έτη και το SCC να ευθύνεται για το 20% των θανάτων από καρκίνο του δέρματος (Stratigos et al., 2015; Burton et al., 2016; Trakatelli 2007). Στην Ευρώπη παρατηρείται μεγαλύτερη θνησιμότητα στις νότιες χώρες (Ελλάδα, Ισπανία, Πορτογαλία, Ιταλία) σε σχέση με τις βόρειες, ενώ το 2012 στις ΗΠΑ 3900-9000 θάνατοι αποδόθηκαν στη νόσο, προσεγγίζοντας στις κεντρικές και νότιες πολιτείες την θνησιμότητα από τον καρκίνο του νεφρού, του ρινοφάρυγγα και του μελανώματος (Trakatelli et al., 2007; Stratigos et al., 2015). Εκτιμάται ότι το 75% και 95% των υποτροπών συμβαίνει εντός διετίας και 5-ετίας αντίστοιχα, από την αρχική διάγνωση. Επίσης στο διάστημα αυτό το 30-50% των ασθενών θα εμφανίσουν δεύτερο πρωτοπαθές SCC.

Συνεπώς κρίνεται απαραίτητο το σύνολο των ασθενών να εκπαιδευτεί στην αυτοεξέταση του δέρματος και την ψηλάφηση των περιοχικών λεμφαδένων, ώστε να ανιχνευτεί το δυνατόν συντομότερα τυχόν υποτροπή και να εξετάζεται ετησίως από ειδικό ιατρό. Ασθενείς με όγκους υψηλού κινδύνου πρέπει να ελέγχονται κλινικά κάθε 3 μήνες τα πρώτα 2 έτη, κάθε 6 μήνες τα επόμενα 3 έτη και ετησίως στη συνέχεια (Stratigos et al., 2015).



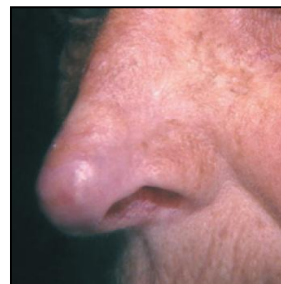


## 1.4. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΑΚΘ)

Η ακτινοθεραπεία έχει ενσωματωθεί στην ιατρική πρακτική για την αντιμετώπιση δερματολογικών παθήσεων, τόσο κακοήθων όσο και καλοήθων, από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, πολύ σύντομα μετά την ανακάλυψη της ιονίζουσας ακτινοβολίας από τον Roentgen το 1895. (Petronich et al., 1987; Hymes et al., 2006). Όσον αφορά τον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και ως συμπληρωματική αγωγή, με συγκεκριμένες ενδείξεις και αντενδείξεις, συνιστώντας μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή (Rong et al., 2015).

### 1.4.1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η ΑΚΘ προτείνεται ως πρωταρχική θεραπεία σε περιπτώσεις ανεγχείρητων όγκων, ενώ αποτελεί εναλλακτική της χειρουργικής εκτομής σε περιπτώσεις μικρών επιθηλιωμάτων, σε περιοχές χαμηλού κινδύνου για υποτροπή (Stratigos et al., 2015). Σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου των ΗΠΑ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN), μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε όγκους στην περιοχή Η διαμέτρου <1.5 cm, ή στην περιοχή Μ διαμέτρου <2 cm (Kallini et al., 2015). Ιδιαίτερα χρήσιμη κρίνεται η συμβολή της σε σημεία όπου η διατήρηση της λειτουργικότητας και η επίτευξη αποδεκτού κοσμητικού αποτελέσματος είναι πρωτίστης σημασίας, όπως η περιοχή των βλεφάρων και του έσω κανθού, των χειλέων, της ρινός και των ώτων (εικ 12) (Stratigos et al., 2015; Kallini et al., 2015). Η επιλογή της ΑΚΘ ενθαρρύνεται επιπλέον όταν οι συννοσηρότητες του ασθενούς και η συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή καθιστούν επισφαλή τη χειρουργική παρέμβαση, ιδίως σε άτομα >60 ετών (Stratigos et al., 2015; Rong et al., 2015).



Εικόνα 12. BCC πριν και 3 χρόνια μετά την ΑΚΘ (Hernandez et al., 2007)

Η ΑΚΘ μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά σε περιπτώσεις όγκων υψηλού κινδύνου, ανεύρεσης θετικών ορίων εκτομής ή περινευρικής διήθησης στην ιστοπαθολογική εξέταση, καθώς και εμφάνισης όγκου κατόπιν υποτροπής (Rong et al., 2015; Bichakjian et al., 2016; Kallini et al., 2015). Συμπληρωματική ΑΚΘ επίσης συστήνεται στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, που έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενικό καθαρισμό, ιδίως όταν υπάρχει προσβολή πολλαπλών λεμφαδένων ή διήθηση της κάψας αυτών (Stratigos et al., 2015). Στην περίπτωση μεταστατικής νόσου ο συνδυασμός χειρουργικής και ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης εξασφαλίζει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα, με την 5-ετή επιβίωση να κυμαίνεται στο 70-75% (Burton et al., 2016). Η ΑΚΘ τέλος είναι ιδιαίτερα επιβοηθητική ως παρηγορητική θεραπεία, στην ύφεση του άλγους, την επίσχεση της αιμορραγίας και τον περιορισμό της επέκτασης του όγκου σε παρακείμενες δομές (Stratigos et al., 2015).

### 1.3.1. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η ΑΚΘ αντενδείκνυται αυστηρά σε γενετικές διαταραχές που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, όπως η μελαγχρωματική ξηροδερμία και το σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου, καθώς και σε νόσους του συνδετικού ιστού, όπως το σκληρόδερμα (Stratigos et al., 2015; Bichakjian et al., 2016). Δεν συστήνεται επιπλέον σε περιπτώσεις πολλαπλών όγκων επί εδάφους σοβαρής φωτοδερματοπάθειας από την ηλιακή έκθεση, διότι αναμένεται να επιδεινώσει την προϋπάρχουσα κλινική και υποκλινική καρκινογένεση του πεδίου (Stratigos et al., 2015). Αντενδείκνυται σε προχωρημένες βλάβες που διηθούν οστά, αρθρώσεις ή τένοντες, λόγω του κινδύνου νέκρωσης, καθώς και σε πρόσφατα ακτινοθεραπευθείσες περιοχές (Stratigos et al., 2015; Kallini et al., 2015). Κρίνεται σκόπιμο επίσης να αποφεύγεται στην περίπτωση του μυρμηκιάδους SCC, καθότι έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς αυτούς αυξημένος κίνδυνος μετάστασης μετά την ΑΚΘ, ενώ σε άτομα με ανοσοκαταστολή η χρήση της πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή (Stratigos et al., 2015). Η ηλικία του ασθενούς και το προσδόκιμο επιβίωσης λαμβάνονται σοβαρά υπόψη, λόγω του μελλοντικού κινδύνου εμφάνισης κακοηθιών επαγόμενων από την ιονίζουσα ακτινοβολία, με αποτέλεσμα η χρήση της να περιορίζεται κατά κανόνα σε άτομα >60 ετών (Stratigos et al., 2015; de Sa et al., 2015).

### 1.3.2. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

#### 1.3.2.1. Επιφανειακές (superficial) και Ορθοβολτάζ (orthovoltage) ακτίνες-Χ

Πρόκειται για δύο απλές, καλώς ανεκτές και χαμηλού κόστους πηγές ακτινοβολίας-Χ, που χρησιμοποιούνται για επιφανειακούς όγκους σε όλες τις ανατομικές περιοχές (Rong et al., 2015). Μία ζώνη 5-10mm κλινικά υγιούς δέρματος πέριξ του όγκου εντάσσεται στο πεδίο ακτινοβολήσης (Hernandez et al., 2007; Cognetta et al., 2012; Locke et al., 2001).

Στις επιφανειακές ακτίνες-Χ η ενέργεια του φωτονίου κυμαίνεται στα 50-150 kVp, η πηγή τοποθετείται στα 15-20 cm από την επιφάνεια προς ακτινοθεραπεία και η διάμετρος του πεδίου ακτινοβολήσης ανέρχεται στα 1-5 cm. Λόγω της μειωμένης ικανότητας διείσδυσης των χαμηλής ενέργειας φωτονίων, η τεχνική αυτή εφαρμόζεται σε περίπτωση όγκου με πολύ μικρό βάθος διήθησης, έως 5 mm. Εμπορικά διαθέσιμα μηχανήματα αυτού του είδους ακτινοβολίας είναι τα SRT-100™ (Sensus Healthcare, Boca Raton, FL), Xstrahl 100 και 150 (Xstrahl Medical Solutions, Suwanee, GA) (Rong et al., 2015).

Στις Ορθοβολτάζ ακτίνες-Χ η ενέργεια του φωτονίου είναι υψηλότερη και ανέρχεται στα 150-300 kVp, η απόσταση πηγής-επιφάνειας ορίζεται στα 50 cm και η διάμετρος του πεδίου ακτινοβολήσης στα 4-20 cm. Οι ακτίνες αυτές διαθέτουν ικανότητα βαθύτερης διείσδυσης και φθάνουν τα 2 cm. Τέτοια ακτινοβολία εκπέμπουν τα μηχανήματα Gulmay Orthovoltage Unit (Gulmay Medical Limited, Chertsey, Surrey, UK), Xstrahl 200 και 300 (Xstrahl Medical Solutions, Suwanee, GA) (Rong et al., 2015).

Οι επιφανειακές και ορθοβολτάζ ακτίνες-Χ είναι αποτελεσματικές για BCCs και SCCs, τόσο ως προς τον τοπικό έλεγχο της νόσου, όσο και ως προς το κοσμητικό αποτέλεσμα. Σε μια μεγάλη μελέτη με 896 ασθενείς (467 BCCs, 362 SCCs, 67 μικτά επιθηλιώματα) που αντιμετωπίστηκαν κυρίως με επιφανειακές και ορθοβολτάζ ακτίνες-Χ αναφέρεται τοπικός έλεγχος της νόσου στο

97% και το 96% των ασθενών στην 5-ετία και τη 10-ετία αντίστοιχα, με εξαιρετική αισθητικά αποκατάσταση (Rong et al., 2015).

### **1.3.2.2. Δέσμη ηλεκτρονίων (electron beam radiotherapy – EBRT)**

Η τεχνική αυτή έχει μεγαλύτερη ικανότητα διείσδυσης και ενδείκνυται στην αντιμετώπιση βαθύτερων όγκων. Η ενέργεια των ηλεκτρονίων ανέρχεται στα 4-20 MeV και κατανέμεται ομοιόμορφα σε βάθος 2-6 cm. Δέσμες ηλεκτρονίων παράγονται από γραμμικούς επιταχυντές, που είναι συνήθως διαθέσιμοι μόνο σε μεγάλα ακτινοθεραπευτικά ογκολογικά κέντρα (Rong et al., 2015).

Συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα των επιφανειακών ή ορθοβολτάζ ακτίνων-Χ με αυτή της δέσμης ηλεκτρονίων, παρότι κάποιες μελέτες αναφέρουν υπεροχή της πρώτης τεχνικής, οι περισσότερες πολυπαραγοντικές αναλύσεις συγκλίνουν στο ότι η αποτυχία ελέγχου της νόσου εξαρτάται κυρίως από τη διάμετρο της βλάβης, τον ιστολογικό τύπο και το σχήμα ακτινοβόλησης, με τα μικρά (<2 cm) πρωτοπαθή BCCs να έχουν την καλύτερη ανταπόκριση (Rong et al., 2015; Locke et al., 2001; Lovett et al., 1990). Επιπλέον το άρρεν φύλο, η ηλικία και η εντόπιση σε συγκεκριμένα ανατομικά σημεία, όπως η ρινοπαραρριζική αύλακα και η περιοχή του ωτός, έχουν συσχετισθεί με πτωχότερα αποτελέσματα (Cognetta et al., 2012; Lansbury et al., 2013; Hernandez et al., 2007). Στη σύγκριση των δύο τεχνικών πρέπει επίσης να επισημανθεί η υψηλότερη σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness-RBE) των επιφανειακών ή ορθοβολτάζ ακτίνων-Χ σε σχέση με τις δέσμες ηλεκτρονίων, ιδιότητα που συνεπάγεται την πρόκληση μεγαλύτερης ιστικής βλάβης με την ίδια δόση ακτινοβολίας (Rong et al., 2015). Τέλος, όταν χρησιμοποιείται η δέσμη ηλεκτρονίων απαιτούνται ευρύτερα όρια υγιούς δέρματος πέριξ της κλινικά ορατής βλάβης να συμπεριληφθούν στο πεδίο ακτινοβόλησης, καθώς όρια <1 cm έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (Locke et al., 2001; Bichakjian et al., 2016).

### **1.3.2.3. Υψηλής ενέργειας φωτόνια (megavoltage)**

Η τεχνική αυτή παρέχει την δυνατότητα στόχευσης της ακτινοβολίας ακόμα βαθύτερα εντός του ιστού και συστήνεται σε περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων με μεγάλο βάθος διήθησης ή περινευρική επινέμηση, καθώς και σε λεμφαδενική συμμετοχή (Rong et al., 2015; Kwan et al., 2004). SCCs στη βάση της γλώσσας, περιοχή δυσπρόσιτη και καθοριστικής λειτουργικής σημασίας, αντιμετωπίζονται με αυτή τη μέθοδο με ποσοστά τοπικού ελέγχου και επιβίωσης συγκρίσιμα με τη χειρουργική παρέμβαση, Ωστόσο, όπως οι δέσμες ηλεκτρονίων, έτσι και τα υψηλής ενέργειας φωτόνια, παράγονται από γραμμικούς επιταχυντές που εξοπλίζουν μόνο μεγάλες μονάδες ακτινοθεραπείας (Rong et al., 2015).

### **1.3.2.4. Βραχυθεραπεία**

Τα τελευταία 25 χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες τεχνολογίες για την θεραπεία του δερματικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της υψηλού ρυθμού δόσης (high dose rate-HDR) και της ηλεκτρονικής (electronic brachytherapy-EBT) βραχυθεραπείας (Rong et al., 2015).

Στην HDR τεχνική εισάγεται ένα ραδιενεργό ισότοπο εντός του ιστού, συνηθέστερα ιρίδιο-192 (Ir-192), το οποίο εκπέμπει γ-σωμάτια με μέση ενέργεια 380 keV και βάθος διείσδυσης τα 3-5 mm.

Σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ο περιορισμός της ακτινοβολήσης των παρακείμενων φυσιολογικών δομών, γεγονός που την καθιστά μέθοδο εκλογής για νεότερους ασθενείς, ιδίως σε περιπτώσεις εντόπισης του όγκου στο τριχωτό της κεφαλής, παρέχοντας την ελάχιστη δυνατή επιβάρυνση του υποκείμενου εγκεφάλου. Επιπλέον, όσον αφορά το σχήμα ακτινοβολήσης, συγκριτικά με τη συμβατική ακτινοθεραπεία που αποδίδει 35-65 Gy σε 5-30 συνεδρίες, αναλόγως της εντόπισης και του μεγέθους του όγκου, με τη βραχυθεραπεία επιτυγχάνεται μείωση της συνολικής δόσης σε 30-40 Gy και του αριθμού των συνεδριών σε 6-8, μία ή δύο φορές την εβδομάδα. Εμπορικά διαθέσιμα συστήματα ενδοϊστικής εφαρμογής του ραδιοϊσοτόπου είναι οι Leipzig-style εφαρμοστές από τη Nucletron (Elekta, Stockholm, Sweden) και τη Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) ή οι Valencia εφαρμοστές από τη Nucletron. Στο σύνολο των μελετών που έχει δοκιμαστεί αυτή η τεχνική αναφέρονται εξαιρετικά αποτελέσματα, με τοπικό έλεγχο της νόσου στο 98% των περιστατικών (Rong et al., 2015).

Στην EBT βραχυθεραπεία χρησιμοποιούνται, αντί των ραδιενεργών ισωτόπων, μικροσκοπικές πηγές ακτίνων-X, οι οποίες αποδίδουν φωτόνια χαμηλής ενέργειας, περιορίζοντας τις απαιτήσεις των υποδομών σε ακτινοπροστασία και καθιστώντας προσβάσιμη την τεχνική αυτή στους ασθενείς μικρότερων μονάδων ακτινοθεραπείας. Εμπορικά διαθέσιμες EBT πλατφόρμες είναι οι Axcent eBx<sup>R</sup> (Xoft Inc., Sunnyvale, CA), IntraBEAM<sup>R</sup> (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California) και Esteya<sup>R</sup> (Esteya EBS, Elekta AB-Nucletron, Stockholm, Sweden). Στο μέλλον αναμένεται να αυξηθεί η χρήση αυτής της τεχνικής, λόγω των πολύ καλών αισθητικών και θεραπευτικών αποτελεσμάτων (Rong et al., 2015).

Όσον αφορά τη συνολική δόση ακτινοβολίας και την κλασματοποίησή της, ποικίλα σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί για τα BCCs και τα SCCs, τόσο στα πλαίσια μονοθεραπείας, όσο και ως συμπληρωματική αγωγή. Λίγες αναδρομικές μελέτες αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα τοπικού ελέγχου του όγκου με την αύξηση της βιολογικά ισοδύναμης δόσης, του καθημερινού κλάσματος και/ή της συνολικής δόσης ακτινοβολίας. Ωστόσο, δόσεις >5 Gy, κάθε δύο ημέρες ή δύο φορές την εβδομάδα, παρέχουν καλά θεραπευτικά αλλά πτωχά αισθητικά αποτελέσματα, καθιστώντας το σχήμα αυτό επιλογή για ασθενείς μεγάλης ηλικίας που επιθυμούν μικρό αριθμό επισκέψεων στις μονάδες ΑΚΘ. Αντιθέτως, μικρότερες κλασματοποιημένες δόσεις των 2-5 Gy έχουν καλό προφίλ τοξικότητας και κοσμητικού αποτελέσματος (Strom et al., 2016). Οι οδηγίες του NCCN συνιστούν για BCCs <2 cm συνολική δόση 35-64 Gy σε ποικίλα σχήματα κλάσμάτων και διάρκειας, για BCCs >2cm 55-66 Gy διαιρεμένα σε 20 ή 33 κλάσματα και για BCCs που υποβάλλονται σε μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία 50-60 Gy σε 20 ή 30 κλάσματα αντίστοιχα (Bichakjian et al., 2016). Παρομοίως, συνιστάται για SCCs <2 cm συνολική δόση 45-50 Gy σε κλάσματα των 2.5-3 Gy και για SCCs >2 cm συνολική δόση 60-66 Gy σε κλάσματα των 2 Gy ή 50-60 Gy σε κλάσματα των 2.5 Gy (Stratigos et al., 2015). Σε περίπτωση διήθησης οστού ή χόνδρου ή όγκου πολύ μεγάλης διαμέτρου προτείνεται συνολική δόση 66-76 Gy σε κλάσματα των 2 Gy (Strom et al., 2016).

### 1.3.3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ΑΚΘ διακρίνονται σε οξείες, οι οποίες παρουσιάζονται εντός 3 μηνών από το πέρας της θεραπείας και σε όψιμες, οι οποίες εμφανίζονται μετά τους 3 μήνες από την ολοκλήρωση αυτής (Rong et al., 2015).

Οι πιο συχνές οξείες παρενέργειες της ΑΚΘ είναι το αίσθημα καταβολής και ο ερεθισμός του δέρματος, με τη μορφή ερυθρήματος, ξηρής ή υγρής απολέπισης, σημεία που περιγράφονται με τον όρο οξεία ακτινοδερματίτιδα και θα αναπτυχθούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο. Οι παρενέργειες αυτές συμβαίνουν σχεδόν πάντοτε, ανεξάρτητα από την τεχνική ΑΚΘ που έχει χρησιμοποιηθεί (Rong et al., 2015).

Οι όψιμες επιπλοκές περιλαμβάνουν την εμφάνιση τηλεαγγειεκτασιών, ατροφίας, διαταραχής της μελάγχρωσης, απώλειας τριχών, ιστικής νέκρωσης, ουλοποίησης και παραβλαφθείσας λειτουργικότητας. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες εξαρτώνται από το ανατομικό σημείο, τη συνολική δόση, το σχήμα ακτινοβολήσης και την τεχνική ΑΚΘ που χρησιμοποιήθηκε (Rong et al., 2015; de Sa et al., 2015; Stratigos et al., 2015). Η επιλογή των επιφανειακών ακτίνων-Χ εξασφαλίζει καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα (96%), υπό την έννοια της περιορισμένης ίνωσης και των υποσημεινόμενων μελαγχρωματικών αλλοιώσεων, συγκριτικά με τη δέσμη ηλεκτρονίων (88%) ή τον συνδυασμό αυτών των μεθόδων (81%) (Rong et al., 2015). Η χορήγηση ωστόσο πολλαπλών μικρών καθημερινών κλασμάτων ακτινοβολίας αποτελεί τον κύριο τρόπο πρόληψης αυτών των επιπλοκών (de Sa et al., 2015; Stratigos et al., 2015).



## 1.4. ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Οι επαγόμενες από την ακτινοβολία αλλοιώσεις του δέρματος, που αποδίδονται με τον όρο ακτινοδερματίτιδα, επισημάνθηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα από την ανακάλυψη των ακτίνων-Χ και ήδη αναφέρονται στην επιστημονική βιβλιογραφία από το 1902 ( Yamazaki et al., 2009; Hymes et al., 2006). Ακόμα και όταν το δέρμα δεν είναι αυτό καθ' αυτό ο κύριος στόχος της ακτινοβολίας εμφανίζει επιπτώσεις από την δράση της, σε μοριακό και λειτουργικό επίπεδο, κατόπιν τόσο θεραπευτικών ενεργειών, όσο και επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων (Hymes et al., 2006).

Η ακτινοδερματίτιδα αποτελεί εξαιρετικά συχνή παρενέργεια της ΑΚΘ, με το 85-95% των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτήν να εμφανίζει ήπια έως σοβαρή δερματική αντίδραση, ακόμα και με τις νεότερες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές. Κάθε ανατομικό σημείο του σώματος μπορεί να εκδηλώσει την ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια, με τους ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου, του πνεύμονα ή από σάρκωμα να παρουσιάζουν την υψηλότερη επίπτωση, λόγω των μεγάλων απαιτούμενων δόσεων ακτινοβολίας, με συνέπεια σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής και δυσχέρεια στην ολοκλήρωση της θεραπείας (Salvo et al., 2010; Bray et al., 2016; Hu et al., 2014).

Βάσει του χρόνου εμφάνισης των δερματικών αντιδράσεων, η ακτινοδερματίτιδα διακρίνεται σε οξεία και χρόνια, με την πρώτη να συμβαίνει εντός 30-90 ημερών από την έκθεση στην ακτινοβολία και την δεύτερη να εκδηλώνεται μετά την πάροδο αυτού του διαστήματος, ενώ ξεχωριστή κλινική οντότητα αποτελεί η δερματίτιδα που αναπτύσσεται σε έδαφος προηγουμένως ακτινοθεραπευθείσας περιοχής (Radiation Recall Dermatitis) (Bray et al., 2016; Wong et al., 2013; Kole et al., 2017).

### 1.4.1. ΟΞΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η οξεία ακτινοδερματίτιδα θα περιγραφεί αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

### 1.4.2. ΧΡΟΝΙΑ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η χρόνια ακτινική δερματίτιδα εμφανίζεται εξ' ορισμού μετά τις 90 ημέρες από το πέρας της ΑΚΘ, συνηθέστερα όμως αρκετούς μήνες ή και χρόνια μετά την ολοκλήρωση αυτής. Πρέπει να διακρίνεται από τις όψιμες εκδηλώσεις της οξείας ακτινοδερματίτιδας, οι οποίες προκύπτουν από την επιμονή μη ιαθεισών οξείων αντιδράσεων, και μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς που είχαν αναπτύξει ελάχιστης βαρύτητας ερεθισμό κατά την διάρκεια της θεραπείας, σε έδαφος σχεδόν κλινικά υγιούς δέρματος. Εξαρτάται περισσότερο από το είδος ακτινοβολίας, το ανατομικό σημείο της βλάβης, τις κλασματοποιημένες δόσεις και το σχήμα ακτινοβολήσης, παρά τη συνολική δόση που χορηγήθηκε. Σε αντίθεση με την οξεία ακτινοδερματίτιδα, η χρόνια δεν αναμένεται να υποστρέψει αυτόματα και επιμένει συχνά επ' αόριστον (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006; Singh et al., 2016; Sibaud et al., 2015).

Οι εκδηλώσεις της χρόνιας ακτινοδερματίτιδας είναι ενίοτε παροδικές, όπως η όψη φλοιού πορτοκαλιού, η οποία συνήθως υποστρέφει με την πάροδο των μηνών. Διαταραχές της μελάγχρωσης, με τη μορφή μεταφλεγμονώδους υπο- ή υπερμελάγχρωσης εμφανίζονται ως αποτέλεσμα ρήξης του δερμοεπιδερμικού συνδέσμου και μπορεί, ανάλογα με τον τύπο του δέρματος και την βαρύτητα της αρχικής αντίδρασης, να επιμείνουν ή να αποκατασταθούν με αργό ρυθμό. Η επιδερμίδα και το χόριο προοδευτικά γίνονται λεπτότερα με συνέπεια



Εικόνα 13. Τηλαγγειεκτασίες – εξέλκωση χρόνιας ακτινοδερματίτιδας (Bray et al., 2016)

την ατροφία, προδιαθέτοντας σε διαβρώσεις και επώδυνες εξελκώσεις. Η ανάπτυξη τηλαγγειεκτασιών, λόγω διαστολής των μικρών αγγείων, αποτελεί συχνή μόνιμη επιπλοκή, κυρίως κατόπιν υψηλών δόσεων εφόδου, οξείας ακτινοδερματίτιδας grade 3 και υγρής απολέπισης, ενώ σε συνδυασμό με την ατροφία και τις μελαγχρωματικές αλλοιώσεις συνθέτουν την εικόνα ποικιλοδερμίας (εικ 13). Προοδευτικά εμφανίζεται ίνωση, εστιακή ή περισσότερο εκτεταμένη, με αποτέλεσμα ρίκνωση των ιστών και περιορισμό της κίνησης. Σπάνια, η μη φυσιολογική δραστηριότητα των ινοβλαστών και η εναπόθεση πεπαχυσμένων ινών κολλαγόνου οδηγεί στην ανάπτυξη ακτινοεπαγόμενης μορφεία (radiation-induced morphea-RIM), μιας επώδυνης παραμορφωτικής κατάστασης η οποία, λόγω των μη ειδικών κλινικών χαρακτηριστικών, συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας οδηγούν σε ισχαιμία του δέρματος, συνεπεία απόφραξης των μικρών αγγείων, παρεμποδίζοντας την επούλωση και αυξάνοντας τον κίνδυνο επιμόλυνσης (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006; Singh et al., 2016; Sibaud et al., 2015; Spalek, 2016).

Στα πλαίσια της χρόνιας ακτινοδερματίτιδας παραβλάπτονται επιπλέον τα εξαρτήματα του δέρματος. Καταστροφή των τριχικών θυλάκων μπορεί να προκαλέσει μόνιμη αλωπεκία, ιδίως όταν η χορηγούμενη δόση ΑΚΘ υπερβεί τα 35 Gy, καθώς και μόνιμη απώλεια των ονύχων. Η προσβολή των ιδρωτοποιών αδένων συντελεί σε υποϊδρωσία ή ανιδρωσία, ενώ των σημηματογόνων σε διαταραχές της υφής του δέρματος, με τη μορφή ξηρότητας, υπερκεράτωσης ή απολέπισης (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006; Singh et al., 2016; Sibaud et al., 2015; Spalek, 2016).

Μακροπρόθεσμα, τέλος, επιπλοκή αποτελεί η «καρκινοποίηση του πεδίου», συνεπεία επαγόμενων από την ιονίζουσα ακτινοβολία μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό και πυρηνικό DNA των κυττάρων παραπλεύρως του αρχικού όγκου. Ο όρος αυτός περιγράφει την εμφάνιση προκαρκινικών βλαβών, κλινικά ομοιάζουσων με τις ακτινικές υπερκερατώσεις, ή δερματικών κακοηθειών, κυρίως βασικοκυτταρικού ή ακανθοκυτταρικού τύπου. Η ανάπτυξη μελανώματος ή άλλων μη μελανοκυτταρικών καρκίνων, όπως το αγγειοσάρκωμα, είναι πολύ λιγότερο συχνή και όχι διεξοδικά μελετημένη. Ο κίνδυνος εκδήλωσης των δευτεροπαθών αυτών νεοπλασμάτων είναι δοσοεξαρτώμενος, αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας του ασθενούς, είναι μεγαλύτερος όσο νεότερος ήταν ο ασθενής την περίοδο της ΑΚΘ και συχνά περιλαμβάνει επιθετικούς ασυνήθεις υποτύπους επιθηλιωμάτων (Bray et al., 2016; Singh et al., 2016; Sibaud et al., 2015; Spalek, 2016).

Στην παθογένεια της χρόνιας ακτινοδερματίτιδας συμμετέχουν προφλεγμονώδεις και προϊνωτικές κυτταροκίνες, η δράση των οποίων άρχεται άμεσα μετά την ακτινοβόληση και διαρκεί μήνες ή ακόμα και χρόνια. Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει στην πρόκληση ίνωσης ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα (Transforming Growth Factor Beta - TGF-β),



ενεργοποιώντας τους ινοβλάστες και επάγοντας την σύνθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση υπερέκφρασής του στις ακτινοβοληθείσες ινωτικές περιοχές, σε σχέση με τις μη ακτινοβοληθείσες περιοχές ελέγχου. Σε προκλινικές μελέτες σε knock out μυς που στερούνται τον υποδοχέα του TGF- $\beta$  Smad3 σημειώθηκε περιορισμένη ανάπτυξη ίνωσης και ταχεία επούλωση. Η βλάβη του ενδοθηλίου από την ιονίζουσα ακτινοβολία και η έκκριση αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (platelet-derived growth Factor-PDGF) οδηγούν σε ανώμαλη νεοαγγειογένεση και δημιουργία τηλαγγειεκτασιών. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF- $\alpha$ ), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ευθύνονται για τη συντήρηση της φλεγμονής, την διήθηση από λευκοκύτταρα και την εμφάνιση ατροφίας ή νέκρωσης (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006; Ryan, 2012).

Η χρόνια ακτινοδερματίτιδα δεν θα αναλυθεί περαιτέρω στην παρούσα εργασία.

### **1.4.3. ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (RADIATION RECALL DERMATITIS)**

Πρόκειται για μια οξεία φλεγμονώδη αντίδραση, περιορισμένη σε προηγουμένως ακτινοθεραπευθείσα περιοχή, κατόπιν χορήγησης χημειοθεραπευτικού παράγοντα. Εξ' ορισμού συμβαίνει μετά την πάροδο μίας εβδομάδας από το πέρας της ΑΚΘ, συνηθέστερα όμως εμφανίζεται μήνες ή και χρόνια μετά την ολοκλήρωση αυτής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η συμπληρωματική αγωγή άρχεται εντός διαστήματος 2 μηνών. Η επίπτωσή της ανέρχεται στο 6% των ασθενών που υποβάλλονται σε ΑΚΘ (Bray et al., 2016; Sibaud et al., 2015).

Η μορφή αυτή δερματίτιδας έχει συσχετισθεί κυρίως με τα κλασικά χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, των ταξάνων και των αντιμεταβολιτών. Πρόσφατα έχουν σημειωθεί περιστατικά μετά από νεότερες στοχευμένες θεραπείες (αναστολείς EGFR, αναστολείς BRAF), καθώς και ορμονικούς παράγοντες (ταμοξιφαίνη, λετροζόλη) (Bray et al., 2016; Sibaud et al., 2015).

Κλινικά, παρατηρείται έκχυση κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος και ξηρή απολέπιση, με ποικίλης βαρύτητας συνοδό οίδημα και κνησμό. Σοβαρότερες δερματικές αντιδράσεις ενίοτε μπορεί να εμφανιστούν, με τη μορφή φυσαλίδων, αποκόλλησης της επιδερμίδας, νέκρωσης ή εξέλκωσης (Bray et al., 2016; Sibaud et al., 2015).

Η radiation recall dermatitis δεν θα αναλυθεί περαιτέρω στην παρούσα εργασία.

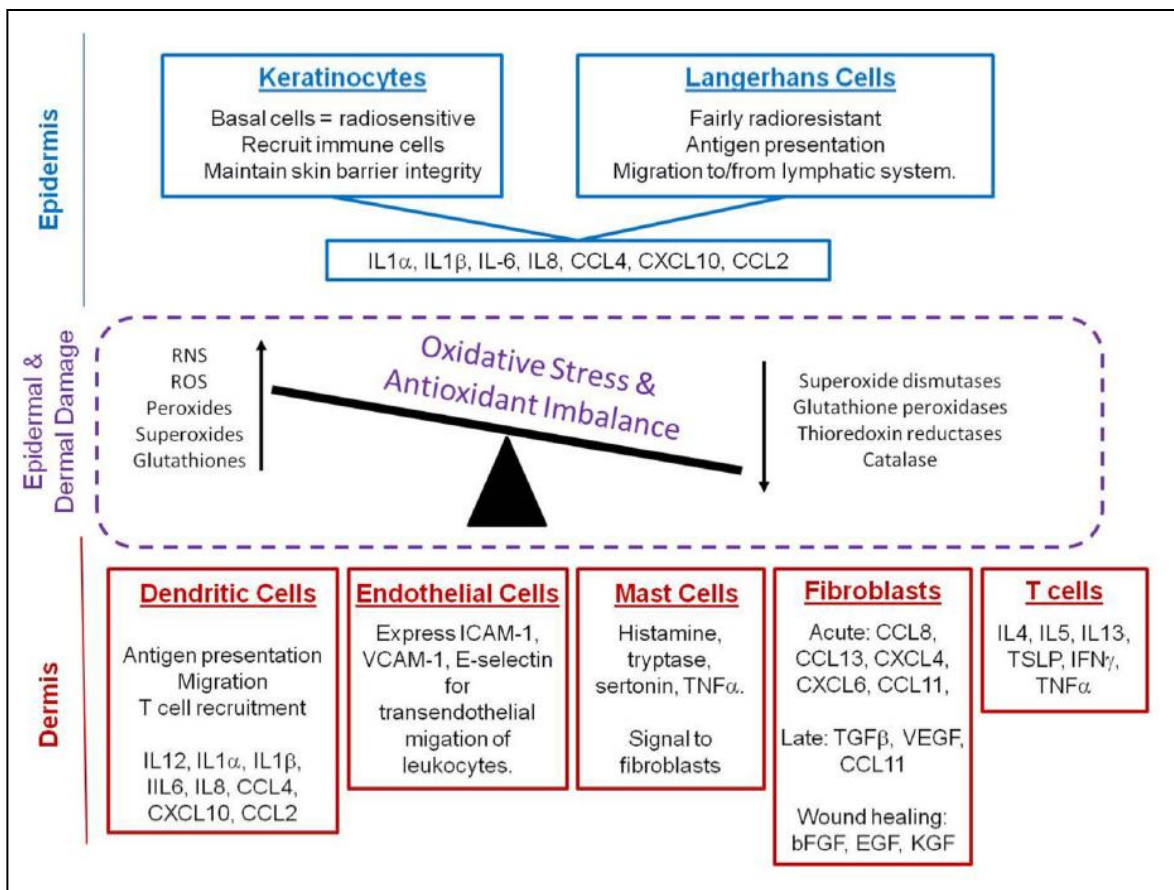


## 1.5. ΟΞΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Οι επαγόμενες από την ΑΚΘ οξείες δερματικές αντιδράσεις ακολουθούν ένα ντετερμινιστικό, δοσοεξαρτώμενο πρότυπο ανάπτυξης και εκδηλώνονται συνήθως εντός 1-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, επιτείνονται κατά τη διάρκειά της και αποδράμουν κατά κανόνα σε διάστημα 2-4 εβδομάδων από το πέρας αυτής (Kole et al., 2017; Salvo et al., 2010).

### 1.5.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ευπάθεια του δέρματος στην δράση της ακτινοβολίας αποδίδεται στον ταχύ ρυθμό διαφοροποίησης και ωρίμανσης των κυττάρων, με αυτά της βασικής στιβάδας και των τριχοσημηματογόνων θυλάκων να είναι τα πιο ευάλωτα (Bray et al., 2016). Η παθογένεια της ακτινοδερματίτιδας περιλαμβάνει συνδυασμό άμεσης και έμμεσης κυτταρικής βλάβης, με επακόλουθη φλεγμονώδη απάντηση, σε επίπεδο επιδερμίδας, δερμίδας και αγγεακού δικτύου (εικ 14) (Singh et al., 2016; Ryan, 2012).

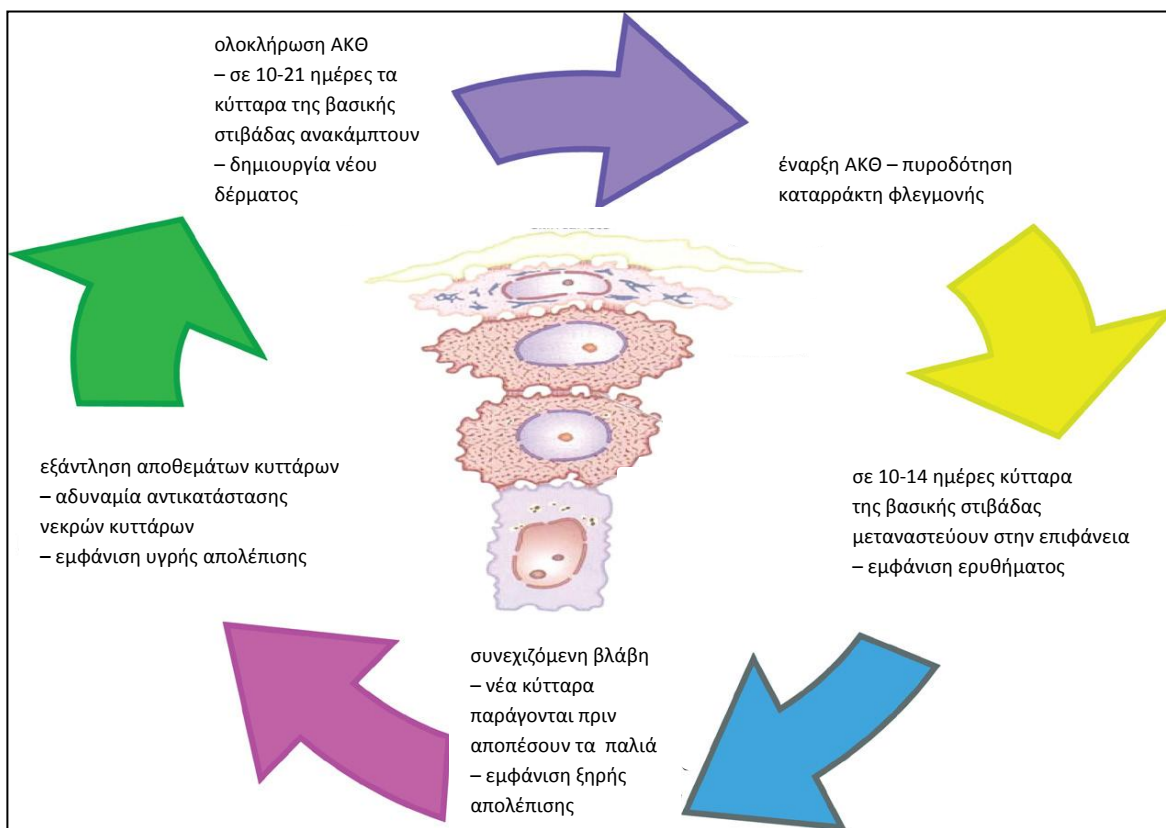


**Εικόνα 14.** Κύτταρα και διαμεσολαβητές φλεγμονής με κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της οξείας ακτινικής δερματίτιδας (Ryan, 2012)

Ο όρος «άμεση βλάβη» αναφέρεται στη μη αναστρέψιμη καταστροφή κρίσιμων ενδοκυττάρων στόχων, όπως το DNA, με τη μορφή θραύσεων μονής και κυρίως διπλής έλικας, από την πρώτη δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ο όρος «έμμεση βλάβη» περιλαμβάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS), ιδίως ριζών υδροξυλίου, από την υδρόλυση του νερού, καθώς τα θηλαστικά αποτελούνται κατά 80% από νερό. Τα ασταθή αυτά μόρια είναι ικανά να σπάζουν χημικούς δεσμούς και να προκαλούν βλάβη σε καίρια κυτταρικά συστατικά, όπως οι πρωτεΐνες, το DNA και τα λιπίδια, σε χρονικό διάστημα νανο- ή μικροδευτερολέπτων, υπερβαίνοντας την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού (Citrin et al., 2010; Hu et al., 2014; Singh et al., 2016).

Παράλληλα πυροδοτείται ένας καταρράκτης φλεγμονώδους αντίδρασης, μέσω απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυταρροκινών (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, TNF-α) και χημειοκινών (IL-8, CCL-4, CXCL-10, CCL-2), ενώ η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο των αγγείων (ICAM-1, VCAM, E-σελεκτίνη) έχει ως αποτέλεσμα τη μετανάστευση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, κυρίως ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων, από την κυκλοφορία στο ακτινοβοληθέν δέρμα (Singh et al., 2016; Bray et al., 2016). Κάθε επόμενη δόση ακτινοβολίας επιτείνει τη φλεγμονή, μην παρέχοντας στο επιθήλιο τον απαραίτητο χρόνο προς επιδιόρθωση και αναγέννηση (Bray et al., 2016).

Αρχικά παρατηρείται ερύθημα, λόγω της έκκρισης ισταμίνης, της αγγειοδιαστολής και της επακόλουθης εξαγγείωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων. Με την πρόοδο της ΑΚΘ τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας αυξάνουν τον ρυθμό μιτώσεων, στην προσπάθειά τους να αντιρροπήσουν



**Εικόνα 15.** Ο κύκλος της επαγόμενης από την ακτινοβολία βλάβης του δέρματος (Bostock και Bryan, 2016)

τη συνεχιζόμενη βλάβη από την ιονίζουσα ακτινοβολία, υπερσκελίζοντας όμως τον ρυθμό απόπτωσης των παλαιών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία πεπαχυσμένου υπερκερατωσικού δέρματος (στάδιο της ξηρής απολέπισης). Σε ακόμα υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας η βασική στιβάδα δεν δύναται πλέον να επανέλθει και αποπίπτει, με συνοδό εκκροή εξιδρώματος (στάδιο της υγρής απολέπισης) (εικ 15) (Singh et al., 2016).

## 1.5.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης οξείας ακτινοδερματίτιδας έχουν επιμελώς μελετηθεί και διακριθεί σε δύο κατηγορίες, τους εξωγενείς, που αφορούν διαδικαστικές παραμέτρους της ΑΚΘ, και τους ενδογενείς, που σχετίζονται με ιδιοσυστασιακά χαρακτηριστικά του ασθενούς (πίνακας 3) (Kole et al., 2017; Hymes et al., 2006; Bray et al., 2016).

### 1.5.2.1. Εξωγενείς παράγοντες

#### *i) Συνολική δόση – κλασματοποίηση της ακτινοβολίας*

Η συνολική δόση αποτελεί αδιαμφισβήτητα επιβαρυντικό παράγοντα, με δόσεις >50 Gy να έχουν συσχετισθεί σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την πρόκληση οξέων δερματικών αντιδράσεων (Sharp et al., 2013). Ωστόσο, το σχήμα ακτινοβολίας διαδραματίζει εξίσου καθοριστικό ρόλο. Για παράδειγμα η χορήγηση εφάπαξ 16-22 Gy επάγει την εμφάνιση τοξικότητας, ενώ η κλασματοποίηση σε δόσεις των 2 Gy επιτρέπει την αύξηση της συνολικής δόσης στα 30-40 Gy προτού παρατηρηθεί αντίστοιχο ερεθιστικό αποτέλεσμα. Η συνολική δόση συνδέεται ανάλογα και με τον χρόνο που απαιτείται για την αποκατάσταση του δέρματος. Η χρήση μεγαλύτερων δόσεων εφόδου αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ακτινοδερματίτιδας (Bray et al., 2016).

#### *ii) Τεχνική ΑΚΘ*

Η τεχνική ΑΚΘ που επιλέγεται κατά περίπτωση επηρεάζει την ανάπτυξη οξέων δερματικών αντιδράσεων, με τις νεότερες μεθόδους να επιτυγχάνουν την ακτινοβολία μικρότερης επιφάνειας υγιούς ιστού. Η τεχνική διαμορφούμενης έντασης (intensity-modulated radiotherapy-IMRT) χορηγεί περισσότερο ομοιογενή ακτινοβολία σε σχέση με τις κλασικές τεχνικές και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την εμφάνιση υγρής απολέπισης κατά 20%, καθώς και την επίπτωση των όψιμων δερματικών επιπλοκών (Bray et al., 2016).

#### *iii) Τύπος ακτινοβολίας*

Ο τύπος σωματιδίου που εκπέμπεται από την πηγή ακτινοβολίας καθορίζει το βάθος διείσδυσης και κατά συνέπεια την έκταση της ιστικής βλάβης. Τα σωματίδια κατατάσσονται κατά αύξουσα σειρά ως προς την επίδραση που ασκούν επί του δέρματος ως εξής: άλφα < βήτα < γάμμα < ακτίνες-X < νετρόνια (Bray et al., 2016).

#### *iv) Ανατομικό σημείο - μέγεθος ακτινοθεραπευόμενης περιοχής*

Το πρόσωπο, το πρόσθιο τμήμα του τραχήλου, ο θώρακας, η κοιλιακή χώρα και τα άκρα εμφανίζουν συχνότερα αντιδράσεις, καθώς και ανατομικά σημεία που περιέχουν πτυχές, όπως η μηροβουβωνική περιοχή, λόγω του φαινομένου «bolus effect», της πρόσληψης δηλαδή υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας και της ευπάθειας σε βακτηριακή επιμόλυνση (Salvo et al., 2010; Ryan, 2012). Ο όγκος και η έκταση του πεδίου ακτινοβολίας συσχετίζονται επίσης ανάλογα με τον κίνδυνο πρόκλησης ακτινοδερματίτιδας, συνεπεία των μεγαλύτερων δόσεων που απαιτούνται για να θεραπεύσουν ευρύτερες περιοχές (Bray et al., 2016).

#### *v) Συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή*

Η συγχωρήγηση συμβατικών χημειοθεραπευτικών (ΧΜΘ) παραγόντων, με συνηθέστερες τις δοξορουβικίνη, μπλεομυκίνη, πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, υδροξουρία, 5-φθοριοουρακίλη, καθώς και των νεότερων στοχευμένων θεραπειών, όπως οι EGFR και οι BRAF αναστολείς, επιτείνουν την κυτταρική βλάβη και παρεμποδίζουν την ιστική επιδιόρθωση. Η δοσολογία και ο χρόνος χορήγησης αυτών των παραγόντων επηρεάζουν επίσης το τελικό αποτέλεσμα, με την ταυτόχρονη υποβολή σε ΑΚΘ και ΧΜΘ να έχει συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο χρόνιων δερματικών αλλοιώσεων, συγκριτικά με την διαδοχική χορήγηση (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006).

### **1.5.2.2. Ενδογενείς παράγοντες**

#### *i) Ηλικία, φύλο και φυλή*

Η επίπτωση της ακτινοδερματίτιδας έχει συσχετισθεί με την προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο και τη μαύρη φυλή, με τις μαύρες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να διατρέχουν, σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη, σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υγρής απολέπισης (Bray et al., 2016; Kole et al., 2017).

#### *ii) Χρόνια ηλιακή έκθεση*

Ο κίνδυνος εμφάνισης ακτινοδερματίτιδας είναι μεγαλύτερος σε έδαφος αλλοιώσεων του δέρματος συνεπεία χρόνιας επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006).

#### *iii) Συννοσηρότητες*

Νόσοι του συνδετικού ιστού, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η σκληροδερμία και ίσως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, προδιαθέτουν στην εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων, πιθανόν λόγω μεγαλύτερης ακτινοευαισθησίας των λεμφοκυττάρων, καθιστώντας τις αυτοάνοσες αυτές παθήσεις σχετική αντένδειξη για την διενέργεια ΑΚΘ (Hymes et al., 2006). Ο σακχαρώδης διαβήτης επιπλέον θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας για την ανάπτυξη οξείας ακτινοδερματίτιδας (Bray et al., 2016).

#### *iv) Διαταραχές της θρέψης*

Η παχυσαρκία αναφέρεται από πλήθος μελετών ως επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων κατόπιν ΑΚΘ σε περιπτώσεις κακοήθειας, τόσο του μαστού, όσο και άλλων ανατομικών σημείων, όπως της κεφαλής, του τραχήλου και της ορθοπρωκτικής περιοχής, καθιστώντας τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI>25) σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ακτινοευαισθησίας (Wells et al., 2004; Pommier et al., 2004; Sharp et al., 2013). Δυσμενώς συμβάλλει και η κακή θρέψη του ασθενούς (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006).

#### *v) Κάπνισμα*

Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης ακτινοδερματίτιδας, με τους πρώην καπνιστές να διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης των συμπτωμάτων (Wells et al., 2004; Sharp et al., 2013; Caetano et al., 2017).

#### *vi) Ανοσοκαταστολή*

Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) εκδηλώνουν χαμηλή ανοχή του δέρματος και των βλεννογόνων στην ΑΚΘ και αναπτύσσουν εντονότερες αντιδράσεις σε μικρότερες δόσεις, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006).

#### *vii) Γενετική προδιάθεση*

Πολυάριθμες μελέτες τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν αναγνωρίσει πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις που εμπλέκονται στην αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στην δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών συμμετέχουν στις διαδικασίες της φλεγμονής, της επιδιόρθωσης του DNA, της απάντησης στο οξειδωτικό stress ή της απόπτωσης (Huang et al., 2017).

Η πυροδότηση φλεγμονωδών μονοπατιών υπεισέρχεται στην παθογένεια τόσο πρώιμων όσο και όψιμων αντιδράσεων, με πολυμορφισμούς στο γονίδιο του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού βήτα-1 (Transforming Growth Factor Beta 1 - TGF-β1) να έχουν συσχετισθεί ισχυρά με την πρόκληση μετακτινικής ίνωσης (Huang et al., 2017).

Όσον αφορά την εγγενή ελλειμματική ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA, χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αταξία-τηλαγγειεκτασία, μια σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή, που προκύπτει από μετάλλαξη και των δύο αλληλίων του γονιδίου ATM. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μία πρωτεϊνική κινάση με κεντρικό ρόλο στην ανίχνευση των θραύσεων διπλής έλικας του DNA, την αναστολή του κυτταρικού κύκλου και την επαγωγή της απόπτωσης (Huang et al., 2017). Ασθενείς που εμφάνισαν απροσδόκητη ακτινοευαισθησία πιθανολογείται ότι είχαν κάποια προηγουμένως άγνωστη διαταραχή στο ATM ή ήταν ετεροζυγώτες ως προς τη μετάλλαξη, καθώς το ποσοστό ετεροζυγωτίας στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 1%. Τροποποίηση του πρωτοκόλλου ΑΚΘ με χαμηλότερες δόσεις μπορεί να συμβάλλει στην αποφυγή των έντονων δερματικών αντιδράσεων στους φορείς της μετάλλαξης. Στην κατηγορία αυτή των κληρονομούμενων νοσημάτων ανήκουν επίσης η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Bloom, η μελαγχρωματική ξηροδερμία, το κληρονομικό κακόηθες μελάνωμα και το σύνδρομο δυσπλαστικών σπίλων (Bray et al., 2016; Hymes et al., 2006).

Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της γλουταθειονικής τρανσφεράσης (GST) εκτιμάται ότι διπλασιάζουν τον κίνδυνο οξείας ακτινοδερματίτιδας, ενώ δυσμενώς έχουν επίσης συσχετισθεί διαταραχές στα γονίδια της υπεροξειδικής δεσμουτάσης (SOD) και της καταλάσης (CAT), λόγω καταστολής της αντιοξειδωτικής ικανότητας (Huang et al., 2017).

Μελέτες αναφορικά με τα γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης, ανέδειξαν αυξημένη έκφραση του γονιδίου του μεταγραφικού παράγοντα activating transcription factor 3 (ATF3) σε ανθρώπινα κερατινοκύτταρα που υπεβλήθησαν σε υψηλές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας. Αντιθέτως το ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53 δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επίπτωση και τη σοβαρότητα της ακτινοδερματίτιδας (Huang et al., 2017).

**Πίνακας 3.** Προδιαθεσικοί παράγοντες οξείας ακτινοδερματίτιδας

Εξωγενείς παράγοντες	συνολική δόση - κλασματοποίηση της ακτινοβολίας
	τεχνική ΑΚΘ
	τύπος ακτινοβολίας
	ανατομικό σημείο - μέγεθος ακτινοθεραπευθείσας περιοχής
	συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή
Ενδογενείς παράγοντες	προχωρημένη ηλικία
	γυναικείο φύλο
	μαύρη φυλή
	χρόνια ηλιακή έκθεση
	συννοσηρότητες (νόσοι συνδετικού ιστού, ΣΔ)
	διαταραχές της θρέψης (παχυσαρκία, υποθρεψία)
	κάπνισμα
	ανοσοκαταστολή
	γενετική προδιάθεση

(Bray et al., 2016)

### 1.5.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ήπιο παροδικό ερύθημα, συχνά μη ανιχνεύσιμο χωρίς τη βοήθεια ειδικού εργαστηριακού εξοπλισμού, μπορεί να εμφανιστεί εντός ωρών από την έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία και να υποχωρήσει σύντομα, σε διάστημα ωρών ή ημερών. Μια δεύτερη φάση περισσότερο επίμονου ερυθήματος άρχεται 10-14 ημέρες από την ακτινοβολία, με προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία. Παρατηρείται εικόνα «δίκην ηλιακού εγκαύματος» που συνίσταται σε οίδημα, ευαισθησία, αίσθημα καύσου ή κνησμού. Η ξηροδερμία και η απώλεια τριχών είναι επακόλουθο της πλήξης των σμηγματογόνων αδένων και των τριχικών θυλάκων αντίστοιχα. Στις 2-3 εβδομάδες παρουσιάζεται υπερμελάγχρωση, ιδίως στους ασθενείς με σκούρο φυτότυπο. Οι δόσεις ακτινοβολίας για να επέλθουν οι αλλοιώσεις αυτές κυμαίνονται στα 6-20 Gy (Kole et al., 2017; Hymes et al., 2006).



**Εικόνα 16.** Grade 1 (Bray et al., 2016)



Ξηρή απολέπιση εμφανίζεται σε δόσεις >20 Gy και χαρακτηρίζεται από ξηρό λεπιδώδες δέρμα, σε έδαφος γενικευμένου ερυθήματος, χωρίς ιδιαίτερα υποκείμενα συμπτώματα (**Grade 1**, εικ 16) (Kole et al., 2017; Hymes et al., 2006; Bray et al., 2016).

Υγρή απολέπιση, περιχαρακωμένη αρχικά στις δερματικές πτυχές, με συνοδό επώδυνο οίδημα, αναπτύσσεται όταν η αθροιστική δόση ακτινοβολίας υπερβεί τα 30 Gy, ως αποτέλεσμα επιδερμικής νέκρωσης και εξόδου ινικής. Τα συμπτώματα αυτά κορυφώνονται σε ένταση 1-2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΘ (**Grade 2**, εικ 17).

Στη φάση αυτή είναι σημαντικό να αναγνωριστούν τυχόν σημεία επιμόλυνσης, ιδίως με μικροοργανισμούς που δρουν ως υπεραντιγόνα, όπως ο *Staphylococcus aureus*, και πυροδοτούν την παραγωγή κυτταροκινών, μέσω ενεργοποίησης αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων, επάγοντας τη φλεγμονή και την περαιτέρω βλάβη του δέρματος (εικ 18) (Kole et al., 2017; Hymes et al., 2006).

Σε πιο προχωρημένο στάδιο ακτινοδερματίτιδας η υγρή απολέπιση επεκτείνεται σε περιοχές εκτός των δερματικών πτυχών (**Grade 3**, εικ 19). Η εμφάνιση έλκους, αιμορραγίας ή νέκρωσης συνιστά τη σοβαρότερη μορφή δερματικής αντίδρασης, με αυξημένη πιθανότητα όψιμων επιπλοκών και βλάβης των υποκείμενων δομών, συμπεριλαμβανομένων των οστών (**Grade 4**, εικ 20) (Hymes et al., 2006; Bray et al., 2016).

Η διαδικασία της επαναεπιθηλιοποίησης άρχεται την 10<sup>η</sup> ημέρα περίπου και ανταγωνίζεται τη συνεχιζόμενη βλάβη από την ΑΚΘ, ενώ μετά την ολοκλήρωσή της η πλειοψηφία των συμπτωμάτων υποχωρεί εντός 2-4 εβδομάδων, με πλήρη συνήθως αποδρομή εντός 1-3 μηνών, με εξαίρεση την υπερμελάγχρωση που μπορεί να επιμείνει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Μια φαγεσωρογόνος αντίδραση, συνιστώμενη τόσο από κλειστούς όσο και από ανοικτούς φαγέσωρες, παρατηρείται συχνά κατόπιν ΑΚΘ δερματικών κακοηθειών ή σε περιπτώσεις ακτινοβόλησης της κεφαλής και του τραχήλου. Επιπλέον βλάβες που ομοιάζουν με τοπική υποτροπή του όγκου μπορεί να εμφανιστούν την άμεση μεταακτινοθεραπευτική περίοδο, με αυτόματη συνήθως υποχώρηση, ενώ η απώλεια τριχών μπορεί να είναι μόνιμη, ως αποτέλεσμα ίνωσης των τριχικών θυλάκων (Hymes et al., 2006; Bray et al., 2016).

Στον πίνακα 4 συνοψίζονται τα στάδια της οξείας ακτινοδερματίτιδας, συναρτήσε του χρόνου εμφάνισης και της απαιτούμενης δόσης ακτινοβολίας.



Εικόνα 17. Grade 2 (Hymes et al., 2006)



Εικόνα 18. Επιμόλυνση από *S. aureus* (Hymes et al., 2006)



Εικόνα 19. Grade 3 (Hymes et al., 2006)



Εικόνα 20. Εξέλκωση-όψιμες επιπλοκές (Hymes et al., 2006)

**Πίνακας 4.** Δοσοεξαρτώμενες δερματικές αντιδράσεις οξείας ακτινοδερματίτιδας

Αντίδραση δέρματος	Έναρξη αντίδρασης	Ουδός (Gy)
παροδικό ερύθημα	ώρες	2
ήπιο ερύθημα, απώλεια τριχών	7-10 ημέρες	6-10
έντονο ερύθημα, υπερμελάγχρωση	2-3 εβδομάδες	12-20
ξηρή απολέπιση	3-4 εβδομάδες	20-25
υγρή απολέπιση	>4 εβδομάδες	30-40
εξέλκωση	>6 εβδομάδες	>40

(Bray et al., 2016)

#### 1.5.4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΘΜΟΥ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

##### 1.5.4.1. Κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό

Αρκετές κλίμακες βαθμονόμησης της οξείας ακτινοδερματίτιδας προτείνονται στη βιβλιογραφία, με στόχο την επίτευξη αναπαραγωγίμων αποτελεσμάτων κλινικής αξιολόγησης. Τα κριτήρια του Ακτινοθεραπευτικού Ογκολογικού Συμβουλίου (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG), του Εθνικού Καρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE ) - έκδοση 4.0 και κατά δεύτερο λόγο του παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization - WHO) αποτελούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια (πίνακας 5). Πρόκειται για κλίμακες από το 0 έως το 4, αυξανόμενης της βαρύτητας κατά 1 βαθμό από επίπεδο σε επίπεδο, με κοινά κύρια σημεία αξιολόγησης την απουσία αλλοιώσεων (grade 0) ή την παρουσία ηπίου ερυθήματος/ξηρής απολέπισης (grade 1), έντονου ερυθήματος/υγρής απολέπισης περιορισμένης στις δερματικές πτυχές (grade 2) ή συρρέουσας εκτός αυτών (grade 3) και εξέλκωσης/αιμορραγίας/νέκρωσης (grade 4) (Kole et al., 2017; Ryan, 2012; Huang et al., 2015; Salvo et al., 2010). Σε ορισμένες μελέτες τα RTOG κριτήρια συναντώνται τροποποιημένα, διακρίνοντας τη δεύτερη βαθμίδα σε δύο υποκατηγορίες, λόγω της διαφορετικής βαρύτητας του ερυθήματος και της υγρής απολέπισης, βαθμολογώντας τα με 2 και 2.5 αντίστοιχα (Huang et al, 2015). Παρομοίως στα CTCAE κριτήρια η βαθμίδα 2 μπορεί να υποδιαιρεθεί σε 3 διακριτές υποκατηγορίες (Kole et al., 2017). Οι νεότερες κλίμακες βαθμονόμησης Oncology Nursing Society (ONS), Douglas & Fowler (D&F) και Radiation Dermatitis Severity (RDS) περιγράφουν με ακριβέστερη διαβάθμιση τις κλινικές εκδηλώσεις της ακτινοδερματίτιδας, αυξανόμενης της βαρύτητας κατά 0.5 ή 0.25 (πίνακας 6) (Ryan, 2012).

##### 1.5.4.2. Κλινική αξιολόγηση από τον ασθενή

Επιπλέον προτείνονται στη βιβλιογραφία ποικίλα συστήματα αξιολόγησης από τον ασθενή, με στόχο την αντιστοίχιση αντικειμενικών ευρημάτων και υποκειμενικών αισθημάτων. Η οπτικοποιημένη κλίμακα πόνου και κνησμού (Visual Analogue Scales - VAS) αποτελεί μια απλή μέθοδο αποτύπωσης σε ευθεία γραμμή μήκους 10cm των αντίστοιχων αισθημάτων, από το 0 έως το 10, αυξανόμενης της βαρύτητας (Sharp et al., 2011). Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Skindex-16, ένα ερωτηματολόγιο με 16 ερωτήσεις που αφορούν την επίδραση των δερματικών αντιδράσεων κατόπιν της ΑΚΘ, όσον αφορά τα συμπτώματα, το συναίσθημα και τη λειτουργικότητα (πίνακας 7) (Chren et al., 2001).

**Πίνακας 5.** Κριτήρια κλινικής αξιολόγησης οξείας ακτινοδερματίτιδας (Huang et al., 2015)

RTOG criteria (original version)				
0	1	2	3	4
No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
RTOG criteria (modified version)				
0	1	2	2.5	3
No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/epilation/dry desquamation/decreased sweating	Tender or bright erythema	Patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema
CTCAE criteria version 4.0				
0	1	2	3	4
None	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated
WHO criteria				
0	1	2	3	4
None	Erythema	Dry desquamation, vesiculation, pruritus	Moist desquamation, ulceration	Exfoliative dermatitis, necrosis requiring surgical intervention

**Πίνακας 6.** Νεότερες κλίμακες κλινικής αξιολόγησης οξείας ακτινοδερματίτιδας (Ryan, 2012)

<b>Oncology Nursing Society (ONS)</b>	
<b>Score</b>	<b>Observation</b>
0	No change
1.0	Faint or dull erythema
1.5	Bright erythema
2.0	Dry desquamation with or without erythema
2.5	Small to moderate amount of moist desquamation
3.0	Confluent moist desquamation
3.5	Ulceration, hemorrhage, or necrosis
<b>Douglas &amp; Fowler</b>	
0	Normal
0.25	50/50 doubtful if any difference from normal
0.5	Very slight reddening
0.75	Definite but slight reddening
1	Severe reddening
1.25	Severe reddening with white scale; "papery" appearance of skin
1.5	Moist breakdown in one very small area with scaly or crusty appearance
1.75	Moist desquamation in more than one small area
2	Moist desquamation in 25% of irradiated area
2.25	Moist desquamation in 33% of irradiated area
2.5	Moist desquamation in 50% of irradiated area
2.75	Moist desquamation in 66% of irradiated area
3	Moist desquamation in most of irradiated area
3.25	Moist desquamation in most of irradiated area with slight moist exudate
3.5	Moist desquamation in most of irradiated area with moist exudates; necrosis
<b>Radiation Dermatitis Severity Scale</b>	
0.0	Normal or None
0.5	Patchy faint/slight follicular erythema; faint hyperpigmentation
1.0	Faint and diffuse erythema; diffuse hyperpigmentation; mild epilation
1.5	Definite erythema; extreme darkening/hyperpigmentation
2.0	Definite erythema/hyperpigmentation with fine dry desquamation; mild edema
2.5	Definite erythema/hyperpigmentation with branny/scaly desquamation
3.0	Deep red erythema with diffuse dry desquamation; peeling in sheets
3.5	Violaceous erythema with early moist desquamation; peeling in sheets; patchy crusting
4.0	Violaceous erythema with diffuse moist desquamation; patchy crusting; ulceration; necrosis

Πίνακας 7. Ερωτηματολόγιο Skindex-16 (Chren et al., 2001).

Items of Skindex-16 <sup>©a</sup>	
1. Your skin condition <b>itching</b>	sx
2. Your skin condition <b>burning</b> or <b>stinging</b>	sx
3. Your skin condition <b>hurting</b>	sx
4. Your skin condition <b>being irritated</b>	sx
5. The <b>persistence/reoccurrence</b> of your skin condition	em
6. <b>Worry</b> about your skin condition (For example: that it will spread, get worse, scar, be unpredictable, etc.)	em
7. The <b>appearance</b> of your skin condition	em
8. <b>Frustration</b> about your skin condition	em
9. <b>Embarrassment</b> about your skin condition	em
10. <b>Being annoyed</b> about your skin condition	em
11. <b>Feeling depressed</b> about your skin condition	em
12. The effects of your skin condition on your <b>interactions with others</b> (For example: interactions with family, friends, close relationships, etc.)	fn
13. The effects of your skin condition on your <b>desire to be with people</b>	fn
14. Your skin condition making it hard to <b>show affection</b>	fn
15. The effects of your skin condition on your <b>daily activities</b>	fn
16. Your skin condition making it hard to <b>work or do what you enjoy</b>	fn

Το εργαλείο Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) και η κλίμακα Radiation Induced Skin Reaction Assessment Scale (RISRAS) αποτελούν συστήματα καταγραφής τόσο των κλινικών σημείων, όσο και των υποκειμενικών ενοχλήσεων, παρέχοντας πληρέστερη εκτίμηση της οξείας ακτινοδερματίτιδας (πίνακας 8) (Noble-Adams, 1999; Berthelet et al., 2004).

**Πίνακας 8.** Radiation Induced Skin Reaction Assessment Scale (RISRAS) ( Noble-Adams, 1999)

<b>PATIENT SYMPTOM SCALE</b>		<b>SYMPTOMS</b>	<b>NOT AT ALL</b>	<b>A LITTLE</b>	<b>QUITE A BIT</b>	<b>VERY MUCH</b>
<p>We are interested in some things about you and your skin which lie within the radiotherapy treatment area.</p> <p>This information will help the doctors, nurses and radiographers who are treating you.</p> <p>Please answer all the questions by circling the number that best applies to you.</p> <p>NAME _____</p> <p>DATE _____</p>		Do you have any tenderness, discomfort or pain of your skin in the treatment area?	1	2	3	4
		Does your skin in the treatment area itch?	1	2	3	4
		Do you have a burning sensation of your skin in the treatment area?	1	2	3	4
		Does the skin in the treatment area feel warm?	1	2	3	4
		To what extent has your skin reaction and your symptoms affected your day-to-day activities?	1	2	3	4

<b>HEALTHCARE PROFESSIONAL ASSESSMENT SCALE</b>		<b>ERYTHEMA (E)</b>	<b>0</b> (Normal skin)	<b>1</b> (Dusky pink)	<b>2</b> (Red)	<b>3</b> (Brilliant red)	<b>4</b> (Deep red-purple)																																																																																																																																				
<p>NAME _____</p> <p>DOB _____</p> <p>HOSPITAL NO. _____</p> <p>DIAGNOSIS _____</p> <p>TREATMENT MACHINE _____</p> <p>TOTAL DOSE _____</p> <p>FRACTION NO. _____</p> <p>DATE FIRST # _____</p> <p>DATE LAST # _____</p> <p>INDICATE TREATMENT AREA</p> <div style="border: 1px solid black; height: 50px; width: 100%;"></div>		DRY DESQUAMATION (DD)	0 (Normal skin)	1 (<25%)	2 (>25-50%)	3 (>50-75%)	4 (>75-100%)																																																																																																																																				
		MOIST DESQUAMATION (MD)	0 (Normal skin)	1.5 (<25%)	2.5 (>25-50%)	3.5 (>50-75%)	4.5 (>75-100%)																																																																																																																																				
		NECROSIS (N)	0 (Normal skin)	2 (<25%)	3 (>25-50%)	4 (>50-75%)	5 (>75-100%)																																																																																																																																				
		<p><b>ONGOING ASSESSMENT SCALE</b> (Key: E, DD, MD, N as table above, ADL=Activities of daily living)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DATE</th> <th># No.</th> <th>E</th> <th>DD</th> <th>MD</th> <th>N</th> <th>PAIN</th> <th>ITCH</th> <th>BURN</th> <th>WARM</th> <th>ADL'S</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>							DATE	# No.	E	DD	MD	N	PAIN	ITCH	BURN	WARM	ADL'S	TOTAL																																																																																																																							
DATE	# No.	E	DD	MD	N	PAIN	ITCH	BURN	WARM	ADL'S	TOTAL																																																																																																																																

### 1.5.4.3. Εμβιομηχανική αξιολόγηση

Στην προσπάθεια «αντικειμενικής» αξιολόγησης και εξάλειψης της διατομικής μεταβλητότητας στην εκτίμηση της δερματικής αντίδρασης, χρησιμοποιούνται μη επεμβατικές εμβιομηχανικές μετρήσεις των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος (Singh et al., 2016; Hu et al. 2014).

#### *i) Μέτρηση ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας*

Η διατήρηση ενυδατωμένης επιδερμίδας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ύπαρξη φυσικών ενυδατικών παραγόντων (Natural Moisturizing Factor-NMF), ένα μίγμα υγροσκοπικών ουσιών μέσα στα κερατινοκύτταρα, αποτελούμενο κυρίως από αμινοξέα από την πρωτεόλυση της φιλαγγρίνης, με κύριους αντιπροσώπους την ουρία και το γαλακτικό οξύ. Επιπλέον τα διακυττάρια λιπίδια της κεράτινης στιβάδας (κεραμίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα, χοληστερόλη), προερχόμενα από κυτταροπλασματικά έγκλειστα (lamellar bodies) της κοκκιώδους στιβάδας, παρεμποδίζουν τη διαδερμική απώλεια ύδατος. Η παρουσία του φραγμού των στενοσυνδέσμων, τέλος, συνεισφέρει στην ακεραιότητα του επιδερμικού φραγμού. Η ιονίζουσα ακτινοβολία παραβλάπτει όλους αυτούς παράγοντες, καταλήγοντας, σε συνδυασμό με την καταστολή της εφίδρωσης, σε μείωση της ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας (Hu et al. 2014; Sekiguchi et al.,

2015; Huang et al., 2015). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η ανεύρεση χαμηλών τιμών ακόμα και ένα χρόνο μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΘ (Yamazaki et al., 2009, Yoshida et al., 2010).

### **ii) Μέτρηση διαδερμικής απώλειας ύδατος (TEWL)**

Αντιστρόφως ανάλογα με την ενυδάτωση επηρεάζεται η διαδερμική απώλεια ύδατος, η παθητική δηλαδή διάχυση ύδατος διαμέσου της επιδερμίδας, με μια μελέτη να καταγράφει αρχόμενη αυξητική τάση των τιμών κατά μέσο όρο στις 11 ημέρες από την χορήγηση της πρώτης δόσης ΑΚΘ (διάμεσος 8 ημέρες, εύρος 4-26 ημέρες), μεγιστοποίηση αυτών περίξ της 27<sup>ης</sup> ημέρας (διάμεσος 25 ημέρες, εύρος 13-75 ημέρες) και επιστροφή στις φυσιολογικές τιμές εντός 66 ημερών (διάμεσος 62 ημέρες, εύρος 34-86 ημέρες). Κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο την 22<sup>η</sup> ημέρα, 11 ημέρες δηλαδή αργότερα από την αύξηση της TEWL, καταδεικνύοντας το γεγονός ότι η μέτρησή της αποτελεί δείκτη πρώιμης ανίχνευσης των δερματικών αντιδράσεων (Schmuth et al. 2001).

### **iii) Μέτρηση pH**

Η επιφάνεια του δέρματος διατηρεί υπό φυσιολογικές συνθήκες όξινο pH, εντός του εύρους 4-7, χάρη σε προϊόντα αποδόμησης της φλογγγίνης (ουροκανικό, πυρρολιδινοκαρβοξυλικό οξύ), α-υδροξυ οξέα παρόντα στον ιδρώτα (γαλακτινό, υδροξυβουτυρικό οξύ) και λιπίδια περιεχόμενα στο σμήγμα (χοληστερόλη, ελεύθερα λιπαρά οξέα). Η ιονίζουσα ακτινοβολία, μέσω καταστροφής των κερατινοκυττάρων και των εξαρτημάτων του δέρματος, οδηγεί σε αύξηση του pH της επιδερμίδας παραβιάζοντας τη λειτουργία του φραγμού, καθώς ένζυμα - κλειδιά για τη σύνθεση των κεραμιδίων απαιτούν την παρουσία χαμηλών τιμών pH. Η αλκαλοποίηση επιπλέον καθυστερεί την επούλωση και προδιαθέτει τόσο σε βακτηριακές (ιδίως από *Staphylococcus aureus*), όσο και μυκητιασικές λοιμώξεις (*Candida albicans*) (Hu et al. 2014; Huang et al., 2015).

### **iv) Μέτρηση σμήγματος**

Η έκκριση σμήγματος στην ακτινοβοληθείσα περιοχή παραβλάπτεται, λόγω πλήξης των σμηγματογόνων αδένων, με αποτέλεσμα μείωση στις μετρούμενες τιμές, ακόμα και ένα έτος μετά το πέρας της ΑΚΘ (Sekiguchi et al., 2015).

### **v) Μέτρηση ερυθρότητας - μελανίνης**

Η εμφάνιση ερυθρότητας και υπερμελάγχρωσης στο σημείο ΑΚΘ αποτυπώνεται με την ανεύρεση υψηλών τιμών στο φάσμα του κόκκινου και του μαύρου, με τη χρήση ειδικών χρωματομετρικών συσκευών (Hu et al. 2014; Huang et al., 2015; Primavera et al., 2008). Ενδιαφέρουσα παρατήρηση αποτελεί η μεγιστοποίηση των αλλοιώσεων της μελανίνης ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της ΑΚΘ, ενώ οι αντίστοιχες τιμές της ερυθρότητας έχουν ήδη υποχωρήσει και οδεύουν προς αποκατάσταση, γεγονός που καταδεικνύει την επιμονή και αργή αποδρομή της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης (Yamazaki et al., 2009, Yoshida et al., 2010). Η μέτρηση επιπλέον αυξημένης αιματικής ροής, συνεπεία της αγγειοδιαστολής και της νεοαγγειογένεσης, με τη χρήση laser Doppler, και δη πριν την εκδήλωση οποιουδήποτε κλινικού σημείου τοξικότητας, συνιστά χρήσιμο εργαλείο για την πρώιμη ανίχνευση της οξείας ακτινοδερματίτιδας (Hu et al. 2014; Huang et al., 2015; Gonzalez-Sanchis et al., 2014).

### 1.5.5. ΠΡΟΛΗΨΗ

Οι προσπάθειες ελέγχου των ακτινοεπαγόμενων δερματικών αντιδράσεων ξεκίνησαν από πολύ νωρίς, με μια από τις πρώτες πρακτικές να δημοσιεύεται το 1909 από τον Gottwald Schwarz και να συνίσταται στην εφαρμογή άμεσης συμπίεσης επί της ακτινοθεραπευόμενης περιοχής (Kole et al., 2017). Όλες οι ανασκοπήσεις στη βιβλιογραφία συγκλίνουν στην ύπαρξη σημαντικής ετερογένειας στη διαχείριση της ακτινοδερματίτιδας μεταξύ των θεραπευόντων, τόσο σε ατομικό, όσο και σε εθνικό επίπεδο, λόγω έλλειψης υψηλής ποιότητας επιστημονικών δεδομένων, που να υποστηρίζουν συγκεκριμένη στρατηγική προσέγγισης (Nystedt et al., 2005; Hymes et al., 2006; Bolderston et al., 2006; Salvo et al., 2010; D'haese et al., 2010; Mcquestion, 2011; Harris et al., 2012; Ryan et al., 2012; Wong et al., 2013; Meghrajani et al, 2013; Chan et al., 2014; Amber et al., 2014; Kodiyan και Amber, 2015; Bray et al., 2016; Adis, 2016; Singh et al., 2016; Kole et al., 2017;).

#### 1.5.5.1. Γενικά μέτρα

Γενικά μέτρα προσωπικής υγιεινής και τοπικής περιποίησης που συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς περιλαμβάνουν:

- πλύσιμο της ακτινοθεραπευόμενης περιοχής με χλιαρό νερό και ήπιο σαπούνι
- ελεύθερη χρήση αποσμητικού
- χρήση άοσμων ενυδατικών προϊόντων με βάση το νερό
- αποφυγή αρωμάτων και προϊόντων μακιγιάζ επί του πεδίου
- αποφυγή τοπικών προϊόντων με μεταλλικά ιόντα (όπως κρέμες με οξείδιο του ψευδαργύρου ή αποσμητικά με άλατα αλουμινίου), λόγω επαύξησης της δόσης ακτινοβολίας
- αποφυγή σκευασμάτων με άμυλο, ιδίως στις δερματικές πτυχές, λόγω του κινδύνου επιμόλυνσης
- αποφυγή τοπικών αντιβιοτικών, απουσία αποδεδειγμένης λοίμωξης
- προτίμηση ξυριστικής μηχανής έναντι των ξυραφιών για αποτρίχωση της περιοχής
- επιλογή χαλαρού ρουχισμού, από βαμβάκι, προς περιορισμό της τριβής
- προστασία από ακραίες θερμοκρασίες και υπέρμετρη ηλιακή έκθεση
- αποφυγή καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ (Salvo et al., 2010; Mcquestion, 2011; Harris et al., 2012; Wong et al., 2013; Bray et al., 2016; Singh et al., 2016)

#### 1.5.5.2. Τοπική προφυλακτική αγωγή

Ως προς τη χρήση επιπλέον εξειδικευμένων σκευασμάτων με στόχο την πρόληψη της οξείας ακτινοδερματίτιδας, έχει διεξαχθεί πλήθος τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων και μη, μελετών, με αποτελέσματα αντικρουόμενα ή ανεπαρκούς ισχύος (πίνακας 9). Η Πολυεθνική Ένωση για την Υποστηρικτική Φροντίδα στον Καρκίνο (Multinational Association for Supportive Care in Cancer- MASCC), ένας διεθνής διεπιστημονικός οργανισμός αφιερωμένος στην έρευνα και την εκπαίδευση ασθενών με κακοήθεια, στελεχωμένος από ομάδα ειδικών στη δερματολογία, την ογκολογία και τη φαρμακοεπαγρύπνηση, εξέδωσαν το 2013 κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των παρενεργειών της ΑΚΘ, βάσει της υπάρχουσας καλά τεκμηριωμένης βιβλιογραφίας (πίνακας 10) (Wong et al., 2013).



Prophylaxis **Πίνακας 9. Μελέτες πρόληψης ακτινοδερματίτιδας (Wong et al., 2013)**

	Type of pts	Intervention	N	Scale	Category	Proportion or scores	P value
<b>Topical</b>							
<b>Washing practices</b>							
Roy	2001 Breast	Study washing Control No washing	50	RTOG	>Gd 2	18/50 (36 %) 28/50 (56 %)	$p=0.04$
Westbury	2000 Brain	Study Washing Control No washing	54 55	Mod RTOG	gd 4 at wk 6	1/54 (2 %) 1/55 (2 %)	ns
Campbell	1992 Breast (with no bolus)	Study 1 Washing with soap and water Study 2 Washing with water Control No washing	16 21 14	Mod RTOG	Gd 4 at week 8	$\bar{X}=0.45$ (SD n/a) $\bar{X}=0.45$ (SD n/a) $\bar{X}=1.1$ (SD n/a)	$P<0.05$ (study 1 vs control)
Campbell	1992 Breast (with bolus)	Study 1 Washing with soap and water Study 2 washing with water Control no washing	16 14 14	Mod RTOG	Gd 4 at week 8	$\bar{X}=0.45$ (SD n/a) $\bar{X}=0.8$ (SD n/a) $\bar{X}=1.45$ (SD n/a)	$p<0.05$ (study 1 vs control)
<b>Antiperspirant use</b>							
Watson	2011 Breast	Study Aluminum-based antiperspirant Control Standard care without antiperspirant	100 98	NCI CTCAE	$\geq$ Gd 2 at week 5	40/100 (40 %) 39/98 (40 %)	ns
Théberge	2009 Breast	Study Non-aluminum-based antiperspirant Control No antiperspirant	40 44	RTOG	$\geq$ Gd 2 at week 5 (axilla)	9/40 (23 %) 13/44 (30 %)	$p=0.5$
Bennett	2009 Breast	Study Non-aluminum-based antiperspirant Control No antiperspirant	91 99	RTOG	$\geq$ Gd 2 at week 5 (axilla)	4/91 (4 %) 14/91 (15 %)	n/a
Gee	2000 Breast	Study Non-aluminum-based antiperspirant Control No antiperspirant	20 16	ONS		n/a n/a	ns
<b>Topical steroids</b>							
Omidvari	2007 Breast orthovoltage	Study Betamethasone 0.1 % Control I Petrolatum Control 2 none	19 17 15	RTOG	>Gd2	17/19 (89 %) 17/17 (100 %) 14/15 (93 %)	n/a
Shukla	2006 Breast	Study Beclomethasone spray 200 µg bid Control None	30 30	RTOG	>Gd 2	4/30 (13 %) 11/30 (37 %)	$p=0.04$
Boström	2001 Breast	Study Mometasone + emollient (dipbase)	24	Likert scale 1-6	Max erythema score (median)	3 (range 2-6)	$p=0.011$ for trend over time
Schmuth	2002	Control Placebo + emollient (dipbase) Study 1 0.5 % dexpathenol Study 2 0.1 % methylprednisolone	25 11 10	Likert scale 0-15	For pts with score $\neq$ 4	4 (range 2-6) Data not shown	$p<0.05$

Prophylaxis **Πίνακας 9. Μελέτες πρόληψης ακτινοδερματίτιδας (συνέχεια) (Wong et al., 2013)**

	Type of pts	Intervention	N	Scale	Category	Proportion or scores	P value
Trolamine Fenig	2000 Breast	Study Trolamine	25	RTOG	Gd 3-4 (nurse's impression)	6 (25 %)	p=0.98
		Control1 Lipiderm	24			5 (23 %)	
		Control 2 No treatment	25			6 (25 %)	
Fisher	2000 Breast	Study Trolamine	83	RTOG	≥Gd 2	27 (41 %)	p=0.77
		Control Best supportive care	89			26 (35 %)	
Elliott	2006 H+N	Study 1 Prevention	166	RTOG	≥Gd 2	131/166 (79 %)	ns
		Study 2 Intervention	175			135/175 (77 %)	
Pommier	2004 Breast	Control Institutional preference	165	RTOG	≥Gd 2	130/165 (79 %)	p<0.001
		Study 1 Trolamine	128			63 %	
		Study 2 Calendula	126			42 %	
Abbas	2012 Head and neck	Study Trolamine	15	RTOG	Gd3-4	3/15 (20 %)	p<0.01
		Control Best supportive care	15			8/15 (53 %)	
Aloe vera Williams Trial 1	1996 Breast	Study Aloe vera	97	0-3		20 %	p=0.36
		Control Placebo	97			20 %	
Williams Trial 2	1996 Breast	Study Aloe vera	54			28 %	p=0.31
		Control No treatment	53			32 %	
Olsen	2001 Misc	Study Aloe vera + mild soap	33	0-4		n/a	p=0.95
		Control Mild soap	40			n/a	
Heggie	2002 Breast	Study Aloe vera cream	107	Descriptors	≥1 % irradiated surface moist desquamation	35/107 (33 %)	p=0.35
		Control Aqueous cream	101			27/101 (27 %)	
Sucralfate Maiche	1994 Breast	Study Sucralfate cream (7 % base cream)	50	Likert scale 0-4 scale	Gd 2 week 5	17/50 (34 %)	p<0.05
		Control Topical Na sucrose octasulfate to skin and oral rinse	60	Mod RTOG	35/50 (70 %)	1. 19/60 (31 %)	0.02
		Control placebo				2. X=0.82 (SD 0.47)	
Evensen	2001 H+N	Study Sucralfate cream	122	Mod RTOG	1. ≥Gd 3 2. mean desquamation score	1. 10/60 (27 %)	
		Control Misc (H+N, breast, anorectum)				2. X=0.70 (SD 0.46)	
Wells	2004 Misc	Study Sucralfate cream	122	Mod RTOG		X=1.24 (SD n/a)	p=0.41
		Control 1 Aqueous cream			120	X=1.29 (SD n/a)	
		Control 2 No cream			124	X=1.31 (SD n/a)	

Prophylaxis **Πίνακας 9.** Μελέτες πρόληψης ακτινοδερματίτιδας (συνέχεια) (Wong et al., 2013)

	Type of pts	Intervention	N	Scale	Category	Proportion or scores	P value
Hyaluronic acid alone or combination							
Liguori	1997 Misc (H+N, breast, pelvis)	Hyaluronic acid 0.2 %	70	0-5 scale	≥3	3/70 (4.1 %)	0.035
Primavera	2006 Breast	Control	64	NCI CTCAE		10/64 (15 %)	ns
		Study	20			n/a	
Leonardi	2008 Breast	Control	22	NCI CTCAE	≥Gd 2	2/22 (9 %)	p<0.0001
		Study	18			16/18 (89 %)	
Kirova	2011 Breast	Control	99	Interruption of RT due to erythema		27/99 (27 %)	p=0.12
		Study	101			38/101 (38 %)	
Silver leaf dressing							
Aquino-Parsons	2010 Breast	Control	93	RTOG	≥Gd2	30 %	ns
		Study	101			33 %	
Diggelman	2010 Breast	Control	34 area, divided into 2 halves (in 24 pts)	Med Radiation –induced Skin reaction Assesmsnet Scale (RISRAS) (0-16 MAX)		X=1.6 (1.2–2.1)	<0.001
		Study	51			X=2.4 (1.9-3)	
Silver sulfadiazine							
Hemati	2012 Breast	Control	51	Total skin injury score RTOG×6weekly evaluations (max 18)	Gd 4	X=5.5 (SD=1)	p<0.001
		Study	53			X=7.2 (SD=1.8)	
Dexpanthenol							
Lökkevik	1996	Control	79	Mod RTOG		10/79 (13 %)	ns
		Study	79			14/79 (18 %)	
Schmuth	2002 See steroids	Control	84	0–4	n/a	n/a	p=0.1
		Study	84			n/a	
Röper	2004 See thetcream	Control	15	Unclear	n/a	n/a	ns
		Study	15			n/a	
Ascorbic acid							
Halperin	1993 Brain	Control	15	Unclear	n/a	n/a	ns
		Study	15			n/a	
Raygel							
Enomoto	2005 Breast	Control	15	Unclear	n/a	n/a	ns
		Study	15			n/a	

Prophylaxis **Πίνακας 9.** Μελέτες πρόληψης ακτινοδερματίτιδας (συνέχεια) (Wong et al., 2013)

	Type of pts	Intervention	N	Scale	Category	Proportion or scores	P value
<b>Thetacream</b>							
Rôper	2004 Breast	Study C M Glucan, Hydroxypropylsilsilan C Matrixyl	10	Unclear	n/a	n/a	ns
		Control Dexpanthenol	10		n/a	n/a	
<b>Almond oil and chamomile cream</b>							
Matche	1991 Breast	Study Chamomile cream	50	0-3	Gd 3	8 %	ns
		Control Almond oil				6 %	
<b>Oil-in-water emulsion</b>							
Jensen	2011 Breast	Study Oil-in-water emulsion (German WO 1932)	34	0-3 erythema	(ONS) $\geq 2$ at 6-8wks	0/32 (0 %)	ns
		Control untreated	32			0/34 (0 %)	
Calendula							
Pommier	2004 See trolamine section						
<b>Systemic</b>							
<b>Oral proteolytic enzymes</b>							
Kaul	1999 H+N	Study WM enzymes	25	EORTC 0-4	$\geq$ Gd 2	28 %	n/a
		Control No treatment	25			84 %	
Gujral	2001 H+N	Study WM enzymes	53	RTOG	Mean max toxicity	$\bar{X}=1.23$ (SD 0.75)	<0.0001
		Control No treatment	47			$\bar{X}=2.39$ (SD 1.1)	
Dale	2001 Cervix	Study WM enzymes	60	RTOG	Mean max toxicity	$\bar{X}=0.97$ (SD 0.82)	<0.001
		Control No treatment	60			$\bar{X}=1.68$ (SD 0.87)	
<b>Sucralfate</b>							
Lievens	1998 H+N	Study Sucralfate 1 g x6/d	50	Likert Scale0-6	Mean	$\bar{X}=2.5$ (SD 1.2)	ns
		Control placebo	38			$\bar{X}=2.3$ (SD 1.3)	
<b>Zinc</b>							
Lin	2006 H+N	Study Zinc 25 mg x3/day	49	RTOG	Severity of dermatitis (data as time curves only)	0.003	
		Control Placebo	48				
<b>Pentoxifylline</b>							
Aygenic	2004 H+N	Study Pentoxifylline 400 mg tid	40	Likert scale 1-5	$\bar{X}=2.6$ (SD 0.7)	>0.05	
		Control Placebo	38			$\bar{X}=2.55$ (SD 0.6)	

ns not significant, n/a not available, RTOG Radiation Therapy Oncology Group, Mod RTOG Modified Radiation Therapy Oncology Group, Gd grade, NCIC CTC National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events, H+N head and neck cancer, RT radiotherapy, ONS Oncology Nursing Society, RIASAS radiation-induced skin reaction assessment scale, EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer, X mean, SD standard deviation

### *i) Τοπικά κορτικοστεροειδή*

Η επιτροπή τίθεται σαφώς υπέρ της προφυλακτικής εφαρμογής τοπικών κορτικοστεροειδών στην ακτινοθεραπευόμενη περιοχή, αποσκοπώντας στη μείωση πρωτίστως του αισθήματος τοπικής δυσφορίας, καύσου ή κνησμού και δευτερευόντως της σοβαρότητας της δερματικής αντίδρασης (Wong et al., 2013). Η ευεργετική δράση τους αποδίδεται στην καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης που πυροδοτείται από την ιονίζουσα ακτινοβολία, και κυρίως των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1b, TNF-α, TGF-b1 και IL-6. Σε προκλινικές in vitro και in vivo μελέτες αναφέρεται αύξηση των μεσολαβητών αυτών τις πρώτες 24 ώρες από την έκθεση στην ακτινοβολία, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη εφαρμογής των σκευασμάτων την πρώτη ημέρα της ΑΚΘ, ακόμα και ελλείψει κλινικών σημείων ερεθισμού. Επιπλέον τα κορτικοστεροειδή συντελούν στη μείωση του αριθμού των μαστοκυττάρων στην ακτινοβοληθείσα περιοχή και της επακόλουθης έκκρισης ισταμίνης, ουσία που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ακτινοδερματίτιδας (Meghrajani et al, 2013). Ωστόσο, το ενδεχόμενο εμφάνισης επιλοίμωσης, τηλαγγειεκτασιών ή ατροφίας, που συνιστούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί (Hymes et al., 2006; Bray et al., 2016).

### *ii) Κρέμα αργυροσουλφαδιαζίνης*

Μεταξύ της πληθώρας των σκευασμάτων που έχουν δοκιμασθεί, η MASCC συνιστά, λιγότερο σθεναρά, την προληπτική χρήση κρέμας αργυροσουλφαδιαζίνης, η οποία σε μελέτη συσχέτισθηκε με την επίτευξη λιγότερο σοβαρής ακτινοδερματίτιδας (Wong et al., 2013).

### *iii) Trolamine (κρέμα Biafine)*

Αντιθέτως, δηλώνει έντονη αντίρρηση ως προς τη χρήση κρέμας με trolamine, μια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ουσία, που ασκεί τη δράση της μέσω χημειοταξίας των μακροφάγων και διέγερσης του συνδετικού ιστού, θεωρώντας ανεπαρκείς και με μεθοδολογικά λάθη τις μελέτες που την υποστηρίζουν (Wong et al., 2013).

### *iv) Aloe vera*

Παρομοίως αποδοκιμάζει τη χρήση aloe vera, λόγω μη αποδεδειγμένου στατιστικά σημαντικού οφέλους (Wong et al., 2013).

### *v) Επιθεμάτα φύλλων αργύρου*

Λιγότερο ισχυρή αντίθεση εκφράζει ως προς την εφαρμογή επιθεμάτων φύλλων αργύρου, τα οποία σε μια μελέτη δεν φάνηκε να συνεισφέρουν στην πρόληψη της υγρής απολέπισης, ενώ σε μια άλλη η φαινομενική υπεροχή τους αποδόθηκε σε συστηματικό σφάλμα (bias) των συγγραφέων (Wong et al., 2013).

Η MASCC δηλώνει αδυναμία εξαγωγής οριστικού συμπεράσματος υπέρ ή κατά της χρήσης των παρακάτω παραγόντων, ελλείψει επαρκών δεδομένων:

### *vi) Σουκραλφάτη και παράγωγά της*

Αποτελεί ουσία με γνωστή γαστροπροστατευτική δράση, η οποία, μέσω διέγερσης της αγγειογένεσης, πιθανολογείται ότι προάγει την ανανέωση της επιδερμίδας. Ωστόσο στις περισσότερες μελέτες δεν σημειώθηκε διαφορά συγκριτικά με τα σκευάσματα ελέγχου, ως προς την πρόληψη των δερματικών αντιδράσεων από την ιονίζουσα ακτινοβολία (Wong et al., 2013).

### *vii) Υαλουρονικό οξύ*

Πρόκειται για φυσικό πολυμερές της τάξης των γλυκοζαμινογλυκανών, συνιστά βασικό συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και συμμετέχει στην επουλωτική διαδικασία, διεγείροντας την ανάπτυξη ινών, τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών. Οι μελέτες που διερεύνησαν την συμβολή κρέμας με κύρια δραστική ουσία το υαλουρονικό οξύ (MAS065D: Xclair) στην πρόληψη της ακτινοδερματίτιδας συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Wong et al., 2013).

### *viii) Άλλοι παράγοντες*

Σε μεμονωμένες μελέτες έχει δοκιμασθεί πλήθος άλλων παραγόντων, μεταξύ των οποίων η βαζελινούχος αλοιφή Aquaphor, σκευάσματα με δραστικές ουσίες όπως η δεξπανθενόλη (προβιταμίνη B5), η καλέντουλα, το ασκορβικό οξύ, το αμυγδαλέλαιο, το χαμομήλι, ή προϊόντα με συνδυασμό δραστικών, όπως η Theta-Cream (με CM Gulcan, hydroxyprolisilan C, Matrixyl) και η γέλη Raygel (με γλουταθειόνη, ανθοκυανίνες), καθώς και το διοδικό laser LED (light-emitting diode laser), με ανεπαρκή στοιχεία για την αποδοχή ή την απόρριψη της δράσης τους (Wong et al., 2013). Ενθαρρυντικά αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν πρόσφατα με την τοπική χρήση ελαιολάδου, που οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της βαρύτητας των δερματικών αντιδράσεων, καθώς και γαλακτώματος μελατονίνης, από το οποίο επωφελήθηκαν ιδιαίτερα οι γυναίκες άνω των 50 ετών (Cui et al., 2015; Ben-David et al., 2016).

Πολλές από τις ουσίες που προαναφέρθηκαν ανήκουν στην κατηγορία των τοπικών αντιοξειδωτικών παραγόντων, και παρότι, βάσει του παθοφυσιολογικού μηχανισμού ανάπτυξης της ακτινοδερματίτιδας, ανεμένετο να συνεισφέρουν στην πρόληψή της, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών απέχουν από την επιβεβαίωση αυτής της θεωρίας (Kodiyar και Amber, 2015). Ίσως η συστηματική οδός χορήγησης να είναι πιο δραστική εναλλακτική προσέγγιση, καθώς σε προκλινικά πειράματα σε μύς με αυτή την παρέμβαση αναφέρεται αύξηση του ουδού πρόκλησης απολέπισης (Hymes et al., 2006). Επιπλέον, ορισμένα αντιοξειδωτικά φαίνεται να ενισχύουν την δράση της αντινεοπλασματικής αγωγής. Σε κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη κατεδείχθη ότι οι ισοφλαβόνες της σόγια αυξάνουν την ευαισθησία των προστατικών κυττάρων στην ΑΚΘ, μειώνοντας παράλληλα την τοξικότητα (Ahmad et al., 2010). Εγείρονται ωστόσο ορισμένα ζητήματα ασφαλείας με τη χρήση τους. Μολονότι πιστεύεται ότι έχουν χημειοπροφυλακτική δράση στην ανάπτυξη του καρκίνου, μπορεί να τροποποιήσουν τη θεραπευτική διαδικασία απόπτωσης του όγκου, σε έδαφος υπάρχουσας κακοήθειας, παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό ενεργών μορφών οξυγόνου εντός αυτής. Το ενδεχόμενο αυτό έχει συσχετισθεί με τη συστηματική χορήγηση και είναι αμφίβολο εάν η τοπική εφαρμογή τους μετά την ΑΚΘ οδηγεί σε παρόμοιο αποτέλεσμα. Παρ' όλα αυτά, κάποιοι ερευνητές είναι επιφυλακτικοί στη χρήση τους στην περίπτωση πρωτοπαθούς δερματικού καρκινώματος (Amber et al., 2014). Περαιτέρω διευκρινήσεις ως προς την αλληλεπίδραση των υγιών ιστών και των

κακοήθων κυττάρων με την ιονίζουσα ακτινοβολία και τα αντιοξειδωτικά είναι απαραίτητες, καθώς και πιο αυστηρές διαδικασίες τυποποίησης της επεξεργασίας τους, ώστε να απομονωθούν τα μόρια με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (Ryan, 2012; Amber et al., 2014).

Πρόσφατα, αρκετοί αυξητικοί παράγοντες έχουν αναδειχθεί ως πολλά υποσχόμενες τοπικές δρώντες ουσίες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της ακτινοδερματίτιδας, όπως ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων και των μακροφάγων (GM-CSF) και ο επιθηλιακός αυξητικός παράγοντας (EGF). Τα μόρια αυτά συνδέονται σε συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων και επάγουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται ώστε να διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητά τους και να ενταχθούν ενδεχομένως στη θεραπευτική φαρέτρα (Kouvaris et al., 2001; Zhang et al., 2013; Kong και Hong, 2013).

### **1.5.5.3. Συστηματική προφυλακτική αγωγή**

#### *1) Από του στόματος πρωτεολυτικά ένζυμα*

Το σκεύασμα Wobe-Mugos περιέχει συνδυασμό πρωτεολυτικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων της παπαΐνης, της θρυψίνης και της χυμοθρυψίνης, με αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Σε τρεις μελέτες αναφέρεται μικρότερη δερματική τοξικότητα συγκριτικά με την ομάδα χωρίς παρέμβαση. Ωστόσο και οι τρεις διενεργήθηκαν από το ίδιο ινστιτούτο, καμία δεν ήταν τυφλή και αφορούσαν περιορισμένο δείγμα ασθενών, καθιστώντας σαφή την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης και αυστηρότερης μεθοδολογίας προς εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων υπέρ ή κατά της χρήσης τους (Wong et al., 2013).

#### *2) Άλλοι παράγοντες*

Μεμονωμένες μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα από του στόματος σουκραλφάτης, ψευδαργύρου και πεντοξυφυλλίνης, με τα δύο τελευταία δραστικά συστατικά να φαίνονται τα πλέον υποσχόμενα, αν και προς το παρόν τα δεδομένα θεωρούνται από τη MASCC ανεπαρκή προς διατύπωση θετικής ή αρνητικής σύστασης (Wong et al., 2013).

### **1.5.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Παρόμοια ετερογένεια παρατηρείται ως προς τη διαχείριση της εγκατεστημένης οξείας ακτινοδερματίτιδας, με τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί να αφορούν διαφορετικά κάθε φορά σκευάσματα, περιορίζοντας τη δυνατότητα εξαγωγής αξιόπιστων συγκρίσιμων αποτελεσμάτων (Bolderston et al., 2006; Salvo et al., 2010). Η θεραπευτική παρέμβαση εξαρτάται κατά κανόνα από τη βαρύτητα των δερματικών εκδηλώσεων (Bray et al., 2016).

Η εμφάνιση ηπίου βαθμού αντίδρασης (grade 1) αντιμετωπίζεται με τα γενικά μέτρα τοπικής περιποίησης που προαναφέρθηκαν, ενώ για την ξηρή απολέπιση έχουν χρησιμοποιηθεί υδρόφιλα ενυδατικά προϊόντα, ενίοτε σε συνδυασμό με μικρής έως μέτριας ισχύος κορτικοστεροειδή, προς βελτίωση του αισθήματος κνησμού (Bray et al., 2016).

**Πίνακας 10.** Συστάσεις της MASCC για την πρόληψη της ακτινοδερματίτιδας (Wong et al., 2013)

	Θετική σύσταση	Αρνητική σύσταση	Ανεπαρκή στοιχεία για θετική / αρνητική σύσταση	Βαθμός σύστασης
<b>Τοπική προφυλακτική αγωγή</b>				
Πλύσιμο ± ήπιο σαπούνι	X			B
Χρήση αποσμητικού	X			A
Τοπικά κορτικοστεροειδή	X			B
Trolamine (Biafine)		X		A
Aloe vera		X		A
Σουκραλφάτη			X	C
Υαλουρονικό οξύ			X	C
Επιθέματα φύλλων αργύρου		X		C
Αργυροσουλφαδιαζίνη	X			C
Βαζελινούχος αλοιφή (Aquaphor)			X	C
Theta-cream, raygel, ασκορβικό οξύ, χαμομήλι, αμυγδαλέλαιο, δεξπανθενόλη, καλέντουλα, LED			X	C
<b>Συστηματική προφυλακτική αγωγή</b>				
p.os πρωτεολυτικά ένζυμα			X	B
p.os σουκραλφάτη, Zn, πεντοξυφυλλίνη			X	C

Σοβαρότερου βαθμού αντίδραση (grade 2 και 3), χρήζει περαιτέρω αντιμετώπισης, με κύριους στόχους την πρόληψη της δευτερογενούς επιμόλυνσης και την προώθηση της επαναεπιθηλιοποίησης (Bray et al., 2016). Από τις αρχές του 1960 η επιστημονική έρευνα ανακαλύπτει τα οφέλη της υγρής επούλωσης των ελκών, μέσω κάλυψής τους με επιθέματα, που, δι' εμφράξεως, διευκολύνουν τη μετανάστευση των νέων επιθηλιακών κυττάρων από την περιφέρεια προς την επιφάνεια του έλκους. Αντιθέτως, η παραμονή ανοικτού τραύματος οδηγεί, συνεπεία της επίδρασης του αέρα, στο σχηματισμό εσχάρας και η ανάγκη μετακίνησης των επιδερμικών κυττάρων κάτωθεν αυτής, προς αναζήτηση αγγειοβριθούς υγρού στρώματος, καθυστερεί την επουλωτική διαδικασία (Wickline, 2004). Δύο τύποι επιθεμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση της υγρής απολέπισης κατόπιν ΑΚΘ, με υδρογέλη ή υδροκολλοειδή, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα ως προς την ουσιαστική συμβολή τους στη βελτίωση της κλινικής κατάστασης (Bray et al., 2016). Η MASCC, βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, δηλώνει αδυναμία να τεθεί υπέρ ή κατά της χρήσης τόσο των επιθεμάτων, όσο και άλλων τοπικών σκευασμάτων, όπως κρέμες με σουκραλφάτη, υδροκορτιζόνη, μέλι ή trolamine, λόγω του μικρού αριθμού δειγμάτων και της μη ανεύρεσης στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου στις σχετικές μελέτες (Wong et al., 2013).

Η εμφάνιση δερματικής νέκρωσης, στο πλαίσιο του πλέον σοβαρού βαθμού αντίδρασης στην ιονίζουσα ακτινοβολία (grade 4), απαιτεί διακοπή της ΑΚΘ, χειρουργικό καθαρισμό της περιοχής και αποκατάσταση του ελλείμματος με κρημνό ή ολικού πάχους μόσχευμα, ενώ παράλληλα αυξάνεται ο κίνδυνος μακροπρόθεσμων επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των τηλαγγει-



εκτασιών και της ίνωσης (Bray et al., 2016). Στην περίπτωση αυτή, η MASCC διατυπώνει ασθενή σύσταση υπέρ της χρήσης, αντίστοιχα, λέιζερ χρωστικής (long-pulsed dye laser-LPDL) και πεντοξυφυλλίνης, σε συνδυασμό ή μη με βιταμίνη E (Wong et al., 2013). Όσον αφορά την ίνωση, ενδομυϊκή έγχυση υπεροξειδικής δεσμουτάσης, ιντερφερόνη-γ, υπερβαρικό οξυγόνο και pulsed dye ή fractional laser με επιδερμικά μοσχεύματα αποτελούν επιπρόσθετες προσεγγίσεις με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης προς εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων (Bray et al., 2016).

Η μελλοντική επιστημονική έρευνα κρίνεται σκόπιμο να διεξαχθεί σε ένα περισσότερο συστηματικό πλαίσιο, λαμβάνοντας υπόψη την εξελισσόμενη γνώση γύρω από τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης της ακτινοδερματίτιδας. Αυστηρά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, επικεντρωμένες στις αναφερθείσες από τον ασθενή εκβάσεις (patient-reported outcomes) και την επίδραση στην ποιότητα ζωής είναι απαραίτητες, προκειμένου να αναπτυχθούν σκευάσματα με καλά τεκμηριωμένη προφυλακτική ή θεραπευτική δράση και να διαμορφωθούν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης των ακτινοεπαγόμενων δερματικών αντιδράσεων (Salvo et al., 2010; Wong et al., 2013; Singh et al., 2016).



## **2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος είναι ο συχνότερος καρκίνος του ανθρώπινου σώματος, με τον βασικοκυτταρικό τύπο να αντιπροσωπεύει το 70-80% του συνόλου των κακοηθειών, ενώ η συχνότητα του ακανθοκυτταρικού τύπου έχει αυξηθεί κατά 50-200%. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις όπου η χειρουργική αφαίρεση δεν μπορεί να εφαρμοσθεί, λόγω συνήθως του ανατομικού σημείου του όγκου ή της συννοσηρότητας του ασθενή. Η ακτινοδερματίτιδα αποτελεί μια εξαιρετικά συχνή παρενέργεια της ακτινοθεραπείας, με συχνότητα που υπερβαίνει το 85%, επιβαρύνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών και δυσχεραίνοντας τη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία. Μέχρι σήμερα, παρά το πλήθος κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί, δεν έχει βρεθεί σκεύασμα με ικανοποιητική δράση ως προς την πρόληψη αυτής της σημαντικής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Το εργαστήριο μικρών πειραματοζώων του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών ελέγχει τη φαρμακολογική δράση και την τοξικότητα του εκχυλίσματος φλοιού του φυτού *Pinus halepensis*, καθώς και του συγγενικού του είδους *Pinus maritima*, παρόμοιας σύστασης, με σειρά πειραμάτων για δεκαπέντε και πλέον έτη.

Το *Pinus halepensis* ανήκει στην οικογένεια των πεύκων, φύεται πέριξ της Μεσογείου και έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές για τις αντιοξειδωτικές του ιδιότητες. Το εκχύλισμά του είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες, μόρια τα οποία έχουν την ικανότητα σάρωσης ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNS), ενώ επιπλέον δρουν ως χηλικοί παράγοντες για το Fe και το Cu, εμποδίζοντας έτσι την εκκίνηση αντιδράσεων οξειδοαναγωγής (Gouri et al, 2006). Διαθέτουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλοντας τα ένζυμα κυκλοοξυγενάση και λιπooξυγενάση, ενώ παράλληλα ασκούν ρυθμιστική δράση και στον παράγοντα NF-κΒ.

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας έρευνας στο εργαστήριο μικρών πειραματοζώων το εκχύλισμα του *Pinus halepensis* έχει δοκιμαστεί σε τοπικά κυρίως σκευάσματα, με τη μορφή διαλύματος 10-15% ή γαλακτώματος-γέλης 1-5%, αλλά και ως συμπλήρωμα στη δίαιτα των ζώων (στο νερό τους), καθώς και ενδοπεριτοναϊκά. Έχει καταδειχθεί η προστατευτική του δράση όσον αφορά τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress από την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, καπνό τσιγάρου και το οργανοφωσφορικό εντομοκτόνο Chlorpyrifos σε άτριχους μύς, το δέρμα των οποίων προσομοιάζει περισσότερο από όλους τους τύπους μυών στο ανθρώπινο, καθώς και σε διαβητικούς άτριχους μύς, των οποίων το δέρμα παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία (Zoumpriou et al., 2014; Dimaki et al., 2017). Έχει δημοσιευθεί μελέτη όπου το εκχύλισμα ενιόταν ενδοβλαβικά για την πρόληψη της φωτοευαισθησίας από τη φωτοδυναμική θεραπεία σε ανοσοκατεσταλμένους μύς, στους οποίους είχε προηγηθεί υποδόρια έγχυση ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων προστάτη, με αποτέλεσμα την ολοκληρωτική εξάλειψη της φωτοευαισθησίας (Petri et al., 2012). Έχει επίσης εκπονηθεί μελέτη της προφυλακτικής δράσης διαλύματος του εκχυλίσματος του *Pinus maritima* ως συμπλήρωμα στο νερό άτριχων μυών, σε πειραματικό μοντέλο καρκινογένεσης με υπεριώδη ακτινοβολία, μόνη και σε συνδυασμό με τον καρκινογόνο παράγοντα DMBA, διάρκειας ενός έτους, διάστημα κατά το οποίο παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας εμφάνισης και του αριθμού των όγκων ανά μυ, χωρίς σημεία τοξικότητας για τα ζώα (Kyriazi et al., 2006). Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μελέτη με άτριχους μύς που υποβλήθηκαν σε orthovoltage x-rays σε σχήμα ακτινοβολήσης παρόμοιο με αυτό που εφαρμόζεται στην κλινική πρακτική (43 Gy, 20 συνεδρίες, 5 ακτινοβολήσεις την εβδομάδα, για διάστημα ενός μήνα), με τον συνδυασμό ενός γαλακτώματος και μιας γέλης εκχυλίσματος *Pinus halepensis* με μια αλοιφή εκχυλίσματος ισοπόδου *Ceratothoa oestroides*, να καταφέρνει

καλύτερα αποτελέσματα ως προς την πρόληψη της χρόνιας φλεγμονής σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς (Radiogel) (Meimeti et al., 2018).

Την περίοδο αυτή βρίσκεται σε εξέλιξη κλινική αξιολόγηση του σκευάσματος σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, που υποβάλλονται σε συμπληρωματική ακτινοθεραπεία κατόπιν ογκεκτομής, στο «251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας», στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής της Μείμηση Ευαγγελίας με τίτλο «Θεραπεία διαβητικού ποδιού και ακτινικής δερματίτιδας σε καρκίνο μαστού με εκχυλίσματα *Ceratothoa oestroides* και *Pinus halepensis*». Μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα της αξιολόγησης βάσει των κλινικών παραμέτρων που έχουν τεθεί, καθώς και των εμβιομηχανικών μετρήσεων, ευνοούν το υπό δοκιμή σκεύασμα σε σχέση με το προϊόν αναφοράς (Beranthol), χωρίς σημεία τοξικότητας στις ασθενείς.

## 2.2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας τυχαιοποιημένης, παράλληλων ομάδων κλινικής μελέτης είναι η εξέταση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του υπό δοκιμή σκευάσματος, με στόχο την πρόληψη της οξείας ακτινοδερματίτιδας, σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος που υποβάλλονται σε ΑΚΘ και η σύγκριση της δράσης του με ιατροτεχνολογικό προϊόν του εμπορίου.

## 2.3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 2.3.1. Σκευάσματα

#### 2.3.1.1. Υπό εξέταση σκεύασμα (Test - T)

Τα κύρια δραστικά συστατικά του υπό εξέταση σκευάσματος είναι το ξηρό λυοφιλοποιημένο εκχύλισμα του φυτού *Pinus halepensis* και η ακετυλοκυστεΐνη, σε συγκέντρωση 1% και 1.5% αντίστοιχα, ενώ στην αντιοξειδωτική δράση συνεισφέρει το φερουλικό οξύ και στην επουλωτική η αλλαντοΐνη. Η πλήρης συνταγή του σκευάσματος αναγράφεται στον πίνακα 11.

**Πίνακας 11.** Σύσταση του υπό εξέταση σκευάσματος

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ %w/w	ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
Ξηρό λυοφιλοποιημένο εκχύλισμα <i>Pinus halepensis</i>	1	g
Ακετυλοκυστεΐνη	1.5	g
Φερουλικό οξύ	1	g
Αλλαντοΐνη	1	g
Αλγινικό νάτριο	3	g
Λανολίνη	6	g
Linseed oil	4	g
Σορβικό κάλιο	0.4	g
Tapioca maltodextrin (zorbit)	1	g
Γλυκερίνη	32.6	g
Απιονισμένο νερό	48.4	g
ΚΟΗ 50% solution	.qb ad pH 6.5 (30-32)	goutt

Το σκεύασμα παρασκευάζεται σε θάλαμο νηματικής ροής (laminar air flow), υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Στο τέλος κάθε παρασκευής ελέγχονται τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του (χρώμα, οσμή, pH), γίνεται μικροσκοπική παρατήρηση της κατανομής των σταγονιδίων, καθώς και μικροβιολογικός έλεγχος, ώστε να επιβεβαιώνεται ότι πληροί τις προδιαγραφές.

### **2.3.1.2. Σκεύασμα αναφοράς (Reference - R)**

Πρόκειται για το ιατροτεχνολογικό προϊόν του εμπορίου Xcare, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των δερματικών αλλοιώσεων από την ΑΚΘ, με δραστικά συστατικά την ουρία, το υαλουρονικό οξύ, την πολιδοκανόλη, τη βιταμίνη Ε, την αλόη και την πανθενόλη, καθώς και εκχυλίσματα χαμομηλιού, καλέντουλας και σπαθόχορτου.

### **2.3.2. Χώρος**

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στο Ακτινοθεραπευτικό Ογκολογικό τμήμα του Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», υπό την εποπτεία του ιατρού, Διευθυντή Ε.Σ.Υ., Δρ. Κολιάρáκη Νικολάου, κατόπιν εγκρίσεως από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου.

### **2.3.3. Μέγεθος δείγματος**

Η έρευνα διεξήχθη σε 22 εθελοντές ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, 10 με βασικοκυτταρικό τύπο και 12 με ακανθοκυτταρικό ή μικτό, οι οποίοι προσήλθαν στο Ακτινοθεραπευτικό Ογκολογικό τμήμα του Νοσοκομείου, από τον Νοέμβριο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2018.

### **2.3.4. Επιλογή ασθενών**

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν:

1. Ηλικία  $\geq 18$  ετών
2. Ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση επιθηλιώματος
3. Γραπτή συναίνεση των ασθενών, μετά από λεπτομερή ενημέρωση σχετικά με τη μελέτη
4. Ασθενείς πρόθυμοι να ακολουθήσουν το πρωτόκολλο

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

1. Γνωστή υπερευαισθησία στα συστατικά του προϊόντος
2. Έγκυες, θηλάζουσες γυναίκες ή γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της μελέτης
3. Αντενδείξεις ακτινοθεραπείας (νόσος του συνδετικού ιστού, γενετικά σύνδρομα με προδιάθεση για καρκίνο του δέρματος, σοβαρή βλάβη από φωτοέκθεση, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία εντός διαιτίας, διήθηση οστών-αρθρώσεων-τενόντων)
4. Λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής
5. Συγχρηγούμενη χημειοθεραπεία

### 2.3.5. Τυχαιοποίηση - Ομάδες - Υποομάδες

Η τυχαιοποίηση είχε ως κύριο μέλημα την ισοκατανομή των ασθενών στις δύο ομάδες σκευασμάτων, δεδομένου ότι στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της δράσης τους. Οπότε, έγινε ως εξής: ο πρώτος ασθενής με βασικοκυτταρικό τύπο καρκίνου (BCC) έλαβε το υπό δοκιμή σκεύασμα. Ο δεύτερος ασθενής με BCC έλαβε το σκεύασμα του εμπορίου. Οι επόμενοι ασθενείς με BCC εντάχθηκαν διαδοχικά και εναλλάξ στις δύο υποομάδες. Αντίστοιχη διαδικασία ακολουθήθηκε για τους ασθενείς με ακανθοκυτταρικό τύπο καρκίνου (SCC). Ο μικτός τύπος επιθηλιώματος (βασικοκυτταρικό με ακανθοκυτταρική τροπή) συμπεριλήφθηκε στα SCC. Επομένως διαμορφώθηκαν τέσσερις υποομάδες ασθενών, ανάλογα με την επέμβαση (το σκεύασμα) και τον τύπο επιθηλιώματος.

### 2.3.6. Διαδικασία

Οι εθελοντές, κατόπιν τυχαιοποίησης, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (με δύο υποομάδες η καθεμία, ανάλογα με τον τύπο του επιθηλιώματος). Στη μια ομάδα χορηγήθηκε το υπό εξέταση σκεύασμα και στην άλλη το προϊόν αναφοράς του εμπορίου. Η εφαρμογή τους ξεκίνησε με την έναρξη της ακτινοθεραπείας και συνεχίστηκε έως και έναν μήνα (4 εβδομάδες) μετά το τέλος αυτής. Η επάλειψη γινόταν καθημερινά πρωί - βράδυ, κατόπιν πλυσίματος της υπό ΑΚΘ περιοχής με ήπιο σαπούνι και στεγνώματος με αποστειρωμένη γάζα, ώστε να δημιουργείται ένα λεπτό στρώμα προϊόντος. Οι οδηγίες χρήσης αναγράφονται αναλυτικά στο Έντυπο Ενημέρωσης Ασθενή, που παρεχόταν μαζί με το Έντυπο Συγκατάθεσης Ασθενή. Επιπλέον χορηγείτο Ημερολόγιο Ασθενή, όπου ο εθελοντής σημείωνε τις καθημερινές επαλείψεις, ώστε να αξιολογείται η συμμόρφωση στη χορηγούμενη αγωγή.

Στο Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF) κατά την έναρξη της μελέτης καταχωρήθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς (φύλο, ηλικία), τα σωματομετρικά του χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, BMI), η έκθεση στο κάπνισμα, ο φωτότυπος του δέρματος, τα συνοδά νοσήματα, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής και η ενδεχόμενη ύπαρξη αλλεργίας.

Στο τέλος κάθε εβδομάδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, καθώς και στον 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, συμπληρώνονταν το αντίστοιχο CRF. Τα έντυπα αυτά φυλάσσονταν σε χώρο όπου είχαν πρόσβαση μόνο οι υπεύθυνοι ιατροί της μελέτης, ενώ μετά την ολοκλήρωσή της τα δεδομένα για κάθε ασθενή μεταφέρθηκαν σε ένα Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (πίνακας 12).

Στα CRFs καταγράφονταν επίσης τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, που είτε παρατηρήθηκαν από το προσωπικό, είτε αναφέρθηκαν από τον ασθενή, ώστε να ελεγχθεί η σχέση τους με την αγωγή.

Η αξιολόγηση του σκευάσματος έγινε, όπως περιγράφεται παρακάτω, βάσει των κλινικών κριτηρίων και των εμβιομηχανικών παραμέτρων, τις δεδομένες χρονικές στιγμές. Όταν ολοκληρώθηκε το διάστημα της μελέτης, ή αν για οποιονδήποτε λόγο διεκόπη η συμμετοχή ενός ασθενή νωρίτερα, συμπληρώνονταν το Έντυπο Τέλους Μελέτης.



**Πίνακας 12.** Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής περιστατικού

<b>Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας</b>		
<i>Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος εκχύλισμα <i>Pinus halepensis</i></i>		
<b>Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)<sub>1</sub></b>		
Κωδικός Ασθενή: _____	Αρχικά Ασθενή: _____	Ημερομηνία: __/__/__
Ημερομηνία έναρξης ΑΚΘ: __/__/__	Ημερομηνία ολοκλήρωσης ΑΚΘ: __/__/__	
<b>Δημογραφικά στοιχεία/ Ιστορικό ασθενή</b>	<b>Παρούσα νόσος</b>	
- Φύλο: Άρρεν <input type="checkbox"/> Θήλυ <input type="checkbox"/>	- Τύπος επιθηλιώματος: BCC <input type="checkbox"/> SCC <input type="checkbox"/> μικτός <input type="checkbox"/>	
- Ηλικία: ..... έτη	.....	
- Ύψος: ..... cm	- Ανατομικό σημείο: .....	
- Βάρος: ..... kg	- Έκταση βλάβης: ..... cm <sup>2</sup>	
- BMI: .....	- Πρωτοπαθής βλάβη: <input type="checkbox"/> Από υποτροπή: <input type="checkbox"/>	
- Καπνιστής: Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/> Πρώην <input type="checkbox"/>	- Προηγούμενη θεραπεία: .....	
- Pack/years: .....	.....	
- Φωτότυπος δέρματος: .....		
- Συνοδά νοσήματα: .....	<b>Ακτινοθεραπεία</b>	
.....	- Συνολική δόση: ..... Gy	
- Φαρμακευτική αγωγή: .....	- Κλασματοποίηση: ..... Gy	
.....	- Αριθμός συνεδριών: .....	
- Υπαρξη αλλεργίας: .....		
<b>Κλινική Αξιολόγηση βάσει των κριτηρίων RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)</b>		
G0: καμία αλλαγή	G3: συρρέουσα υγρή απολέπιση/ ζυμώδες οίδημα	
G1: ήπιο ερύθημα/ ξηρή απολέπιση	G4: εξέλκωση/ αιμορραγία/ νέκρωση	
G2: έντονο ερύθημα/ κατά τόπους υγρή απολέπιση/ ήπιο οίδημα		
<b>1<sup>η</sup> εβδομάδα:</b> .....		
<b>2<sup>η</sup> εβδομάδα – μέσο ΑΚΘ:</b> .....		
<b>3<sup>η</sup> εβδομάδα:</b> .....		
<b>4<sup>η</sup> εβδομάδα – τέλος ΑΚΘ:</b> .....		
<b>1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ:</b> .....		

**Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας**

*Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος εκχύλισμα *Pinus halepensis**

**Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)<sub>2</sub>**

Κωδικός Ασθενή: \_\_\_\_\_ Αρχικά Ασθενή: \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Υποκειμενική Αξιολόγηση από τον ασθενή με την κλίμακα Visual Analogue Scale (VAS)**

- **του πόνου:** [0: ΟΧΙ πόνος, 10: μέγιστος πόνος]

1<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

σε 1 μήνα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας

*Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος εκγόλιωμα Pinus halepensis*

**Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)<sub>3</sub>**

Κωδικός Ασθενή: \_\_\_\_\_ Αρχικά Ασθενή: \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Υποκειμενική Αξιολόγηση από τον ασθενή με την κλίμακα Visual Analogue Scale (VAS)

- του κνησμού: [0: ΟΧΙ κνησμός, 10: μέγιστος κνησμός]

1<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4<sup>η</sup> εβδομάδα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

σε 1 μήνα: .....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας

Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος εκχόλισμα *Pinus halepensis*

Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)<sub>4</sub>

Κωδικός Ασθενή: \_\_\_\_\_ Αρχικά Ασθενή: \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Αξιολόγηση βιοφυσικών παραμέτρων

- θερμοκρασίας (θ): με το microlife
- ενυδάτωσης: με το Corneometer CM 820
- άδηλης απώλειας νερού (TEWL): με το Tewameter TM 210
- ερυθρότητας - μελανίνης: με το Mexameter MX18
- χρώματος: με το Color reader CR-13 (Konica-Minolta Holdings)

Περιοχή υπό ΑΚΘ:

	θ	ενυδάτωση	TEWL	ερυθρότητα - μελανίνη	χρώμα
αρχή ΑΚΘ					L a b
μέση ΑΚΘ					L a b
τέλος ΑΚΘ					L a b
σε 1 μήνα					L a b

Συμμετρικό σημείο (control):



	θ	ενυδάτωση	TEWL	ερυθρότητα - μελανίνη	χρώμα
αρχή ΑΚΘ					L a b
μέση ΑΚΘ					L a b
τέλος ΑΚΘ					L a b
σε 1 μήνα					L a b

Φωτοτεκμηρίωση

- αρχή ΑΚΘ: Ναι  Όχι
- μέση ΑΚΘ: Ναι  Όχι
- τέλος ΑΚΘ: Ναι  Όχι
- σε 1 μήνα: Ναι  Όχι

Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας

Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος εκχόλωμα *Pinus halepensis*

Συνοπτικό Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)<sub>5</sub>

Κωδικός Ασθενή: \_\_\_\_\_ Αρχικά Ασθενή: \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Αξιολόγηση συμμόρφωσης του ασθενή στην εφαρμογή του σκευάσματος

	2 φορές/ημ	2 φορές/ημ τις περισσότερες ημέρες	1 φορά/ημ τις περισσότερες ημέρες	1 φορά/ημ	καμία φορά/ημ τις περισσότερες ημέρες
1 <sup>η</sup> εβδομάδα					
2 <sup>η</sup> εβδομάδα					
3 <sup>η</sup> εβδομάδα					
4 <sup>η</sup> εβδομάδα					
5 <sup>η</sup> εβδομάδα					
1 μήνα μετά					

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ΑΕ	Συσχέτιση με σκεύασμα μελέτης	Ημερομηνία εμφάνισης	Εξέλιξη/ επιπρόσθετα μέτρα	Απόσυρση από μελέτη λόγω ΑΕ
	Ήπια <input type="checkbox"/> Μέτρια <input type="checkbox"/> Σοβαρή <input type="checkbox"/>	Μη συσχετιζόμενη <input type="checkbox"/> Απίθανη <input type="checkbox"/> Πιθανή <input type="checkbox"/> Πολύ πιθανή <input type="checkbox"/> Βέβαιη <input type="checkbox"/>	__/__/20__		Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>
	Ήπια <input type="checkbox"/> Μέτρια <input type="checkbox"/> Σοβαρή <input type="checkbox"/>	Μη συσχετιζόμενη <input type="checkbox"/> Απίθανη <input type="checkbox"/> Πιθανή <input type="checkbox"/> Πολύ πιθανή <input type="checkbox"/> Βέβαιη <input type="checkbox"/>	__/__/20__		Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>
	Ήπια <input type="checkbox"/> Μέτρια <input type="checkbox"/> Σοβαρή <input type="checkbox"/>	Μη συσχετιζόμενη <input type="checkbox"/> Απίθανη <input type="checkbox"/> Πιθανή <input type="checkbox"/> Πολύ πιθανή <input type="checkbox"/> Βέβαιη <input type="checkbox"/>	__/__/20__		Ναι <input type="checkbox"/> Όχι <input type="checkbox"/>

### 2.3.7. Μέθοδος αξιολόγησης σκευάσματος

#### 2.3.7.1. Κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό

Κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ πραγματοποιείται εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό της περιοχής, όπως επίσης και σε 1 μήνα μετά την ολοκλήρωσή της, βάσει των κριτηρίων εκτίμησης της ακτινοδερματίτιδας **RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)**, σύμφωνα με την εξής κλίμακα:

- G0: καμία αλλαγή από έναρξη ΑΚΘ
- G1: ήπιο ερύθημα/ ξηρή απολέπιση/ απώλεια τριχών/ μείωση εφίδρωσης
- G2: έντονο ερύθημα/ ευαισθησία/ κατά τόπους υγρή απολέπιση, ιδίως στις δερματικές πτυχές/ ήπιο οίδημα
- G3: συρρέουσα υγρή απολέπιση, εκτός των δερματικών πτυχών/ ζυμώδες οίδημα
- G4: εξέλκωση/ αιμορραγία/ νέκρωση

Στην αρχή, το μέσο, το τέλος της ΑΚΘ, καθώς και 1 μήνα μετά την ολοκλήρωσή της, πραγματοποιήθηκε φωτοτεκμηρίωση. Ως μέσο της ΑΚΘ ορίζεται το τέλος της 2<sup>ης</sup> εβδομάδας.

#### 2.3.7.2. Κλινική αξιολόγηση από τον ασθενή

Κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ θα πραγματοποιείται εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου και του κνησμού στην περιοχή, όπως επίσης και σε 1 μήνα μετά την ολοκλήρωσή της, βάσει της κλίμακας **VAS (Visual Analogue Scale)**, όπου σημειωνόταν, για το αντίστοιχο διάστημα, το υποκειμενικό αίσθημα:

- του πόνου [0: ΟΧΙ πόνος, 10: μέγιστος πόνος]:

.....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- του κνησμού [0: ΟΧΙ κνησμός, 10: μέγιστος κνησμός]:

.....  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Στο τέλος της μελέτης ο ασθενής συμπλήρωσε ερωτηματολόγιο για την περαιτέρω αξιολόγηση του υπό δοκιμή σκευάσματος, βασισμένο σε αντίστοιχο του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (πίνακας 13). (WHO 2009).

#### 2.3.7.3. Εμβιομηχανική αξιολόγηση

Στην αρχή, το μέσο, το τέλος της ΑΚΘ, καθώς και σε 1 μήνα μετά την ολοκλήρωσή της, πραγματοποιήθηκαν στην περιοχή που ακτινοθεραπεύετο και σε υγιές συμμετρικό σημείο (control) μετρήσεις:

- θερμοκρασίας
- ενυδάτωσης κεράτινης στιβάδας

- άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)
- ερυθρότητας- μελανίνης
- παραμέτρων χρώματος

Οι μετρήσεις έγιναν σε θερμοκρασία δωματίου 20-23°C και σε σχετική υγρασία 35-40%, μετά από παραμονή των εθελοντών στον χώρο του εργαστηρίου για τουλάχιστον 20 λεπτά, για λόγους εγκλιματισμού. Στον πίνακα 14 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της μελέτης.

### 2.3.8. Εργαλεία μέτρησης

- Microlife: μέτρηση θερμοκρασίας
- Corneometer CM 820: μέτρηση ενυδάτωσης κεράτινης στιβάδας
- Tewameter TM 210: μέτρηση άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)
- Mexameter MX 18: μέτρηση ερυθρότητας - μελανίνης
- Color reader CR-13 (Konica-Minolta Holdings): μέτρηση παραμέτρων χρώματος

### 2.3.9. Καταληκτικά σημεία

- **Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ακτινοδερματίτιδας, βάσει των κριτηρίων RTOG, έως και 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ
- **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** σύγκριση των δύο ομάδων, στις προκαθορισμένες χρονικές στιγμές, ως προς:
  - το αίσθημα πόνου και κνησμού του ασθενή, βάσει της κλίμακας VAS
  - τις εμβιομηχανικές παραμέτρους

## 2.4. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα εργασία συγκρίθηκε η δράση των δύο σκευασμάτων βάσει των παραμέτρων αξιολόγησης, όπως έχει περιγραφεί, ενώ επιπλέον διερευνήθηκε ενδεχόμενη συσχέτιση με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας των εξής παραγόντων: τύπος του επιθηλιώματος, ανατομικό σημείο του όγκου, ηλικία, φύλο, κάπνισμα, δείκτης μάζας σώματος και συνολική δόση ακτινοβολίας.

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων έγινε χρησιμοποιώντας γραφήματα και περιγραφικές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης. Στην περίπτωση των γραφημάτων δημιουργήθηκε μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που, είτε αφορούν δεδομένα σε ονομαστική (πχ. ραβδογράμματα, στατιστικές πίτες), είτε σε συνεχή (πχ. ιστογράμματα) κλίμακα. Η περιγραφική στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει τον υπολογισμό κριτηρίων κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή) καθώς και κριτηρίων διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, συντελεστής μεταβλητότητας). Στην περίπτωση δεδομένων σε συνεχή κλίμακα, εφαρμόστηκε έλεγχος κανονικής κατανομής και στη συνέχεια επιλέχθηκαν οι κατάλληλες παραμετρικές ή μη μέθοδοι ανάλυσης. Για τη διαχείριση και

στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS 25.0.

## 2.5. ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ

Τα προσωπικά δεδομένα αντιμετωπίστηκαν εμπιστευτικά, όπως ορίζει η ισχύουσα νομοθεσία (Νόμος περί προστασίας προσωπικών δεδομένων Ν. 2472/1997 και τροποποιήσεις βάσει του Ν.3783/2009). Στα αρχεία του εθελοντή έχει πρόσβαση μόνο η ιατρική ομάδα που τον/την παρακολουθεί, οι ερευνητές, τα μέλη της Επιτροπής Δεοντολογίας και οι Υγειονομικές Αρχές, αλλά η ταυτότητά του παραμένει εμπιστευτική, καθώς τα δεδομένα δεν προσδιορίζονται από το όνομά του, παρά μόνο από έναν μοναδικό κωδικό.

## 2.6. ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Το παρόν πρωτόκολλο εκτελέστηκε σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP), την Οδηγία 2001/20/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τον Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών των Η.Π.Α. (21 CFR Part 312), τη Διεθνή Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH), και τις αρχές που διέπουν τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Directive 2001/83/EC; ICH Topic E9 1996; Directive 2001/20/EC; Directive 2002/98/EC; Directive 2003/63/EC; ICH E(6) R1; 21 CFR Part 312; WHO 2008).

Οι ασθενείς και το νοσηλευτικό προσωπικό ενημερώθηκαν επαρκώς:

- για τη φύση και το σκοπό της μελέτης
- τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων
- τη διασφάλιση της ανωνυμίας
- τη χρήση των ευρημάτων της μελέτης και τα οφέλη που θα προκύψουν από την έρευνα
- το δικαίωμα άρνησης να συμμετάσχουν στη μελέτη

Στο Έντυπο Ενημέρωσης Ασθενή επισημαίνεται ότι η συμμετοχή στη μελέτη είναι απολύτως εθελοντική και κάθε εθελοντής έχει το δικαίωμα να αποσυρθεί όποτε το επιθυμεί, χωρίς υποχρέωση να εξηγήσει τον λόγο και χωρίς συνέπειες για την περαιτέρω φροντίδα και θεραπευτική αντιμετώπιση.



**Πίνακας 13. Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης σκευάσματος**

**Πρόληψη Ακτινοδερματίτιδας**

*Κλινική αξιολόγηση σκευάσματος περιέχοντος εκχύλισμα *Pinus halepensis**

Κωδικός Ασθενή: \_\_\_\_\_ Αρχικά Ασθενή: \_\_\_\_\_ Ημερομηνία: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Σκευάσματος**

Πόσο ικανοποιημένοι είστε από το σκεύασμα της μελέτης ως προς:

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	καθόλου	λίγο	μέτρια	πολύ	πάρα πολύ
το χρώμα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
την οσμή	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
την υφή	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
την εφαρμογή	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
την ευκολία χρήσης	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
την ευκολία απορρόφησης	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
την έλλειψη ερεθιστικότητας	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	πολύ κακή	κακή	μέτρια	καλή	πολύ καλή
Γενική αξιολόγηση του σκευάσματος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Παρατηρήσεις: .....

.....

.....

.....

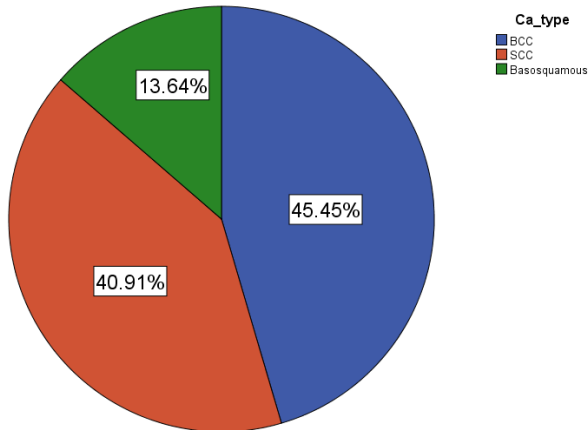
**Πίνακας 14.** Διάγραμμα ροής της μελέτης

Διαδικασία	έναρξη ΑΚΘ*	1 <sup>η*</sup> εβδομάδα	2 <sup>η</sup> εβδομάδα	3 <sup>η</sup> εβδομάδα	4 <sup>η</sup> εβδομάδα	1 μήνας μετά ΑΚΘ
Έγγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	x					
Λήψη ιστορικού	x					
Κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού	x					
Τυχαιοποίηση ασθενών	x					
Χορήγηση σκευάσματος	x	x	x	x	x	x
Έλεγχος συμμόρφωσης		x	x	x	x	x
Κλινική αξιολόγηση (κριτήρια RTOG)		x	x	x	x	x
Αξιολόγηση πόνου-κνησμού (VAS scale)		x	x	x	x	x
Μέτρηση θερμοκρασίας	x			x	x	x
Μέτρηση ενυδάτωσης	x			x	x	x
Μέτρηση TEWL	x			x	x	x
Μέτρηση ερυθρότητας-μελανίνης	x			x	x	x
Αξιολόγηση χρώματος	x			x	x	x
Φωτοτεκμηρίωση	x			x	x	x
Καταγραφή ΑΕ		x	x	x	x	x

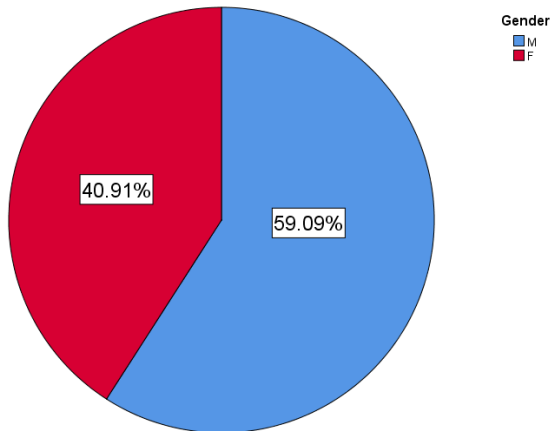
\*την 1<sup>η</sup> εβδομάδα της θεραπείας συμπληρώνεται το έντυπο καταγραφής περιστατικού «έναρξη ΑΚΘ» την 1<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας και το έντυπο καταγραφής περιστατικού «1<sup>η</sup> εβδομάδα» στο τέλος της 1<sup>ης</sup> εβδομάδας της θεραπείας

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

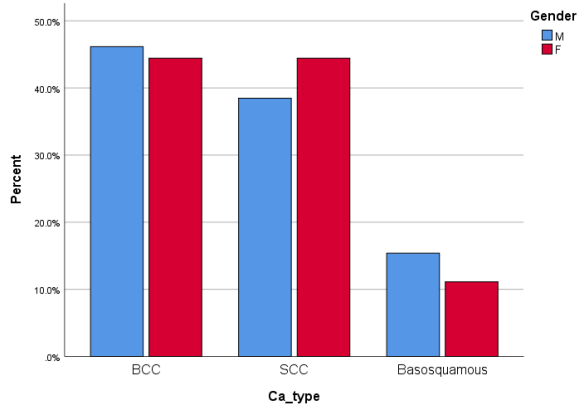
#### 3.1. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ



Σχήμα 1. Τύπος δερματικού καρκίνου των ασθενών



Σχήμα 2. Φύλο των ασθενών

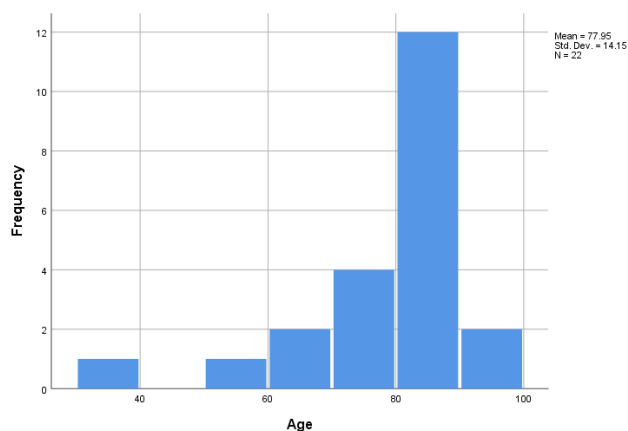


Σχήμα 3. Τύπος δερματικού καρκίνου, στρωματοποιημένος ως προς το φύλο

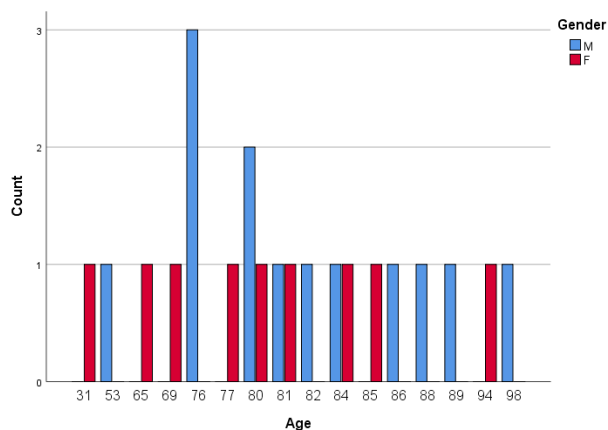
Η μελέτη διεξήχθη σε 22 εθελοντές ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, 10 με βασικοκυτταρικό (45.55%), 9 με ακανθοκυτταρικό (40.91%) και 3 με μικτό τύπο (13.64%). Το 59.09% αυτών ήταν άντρες και το 40.91% γυναίκες.

**Πίνακας 1.** Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για την ηλικία των ασθενών.

Mean	77.95	M	80.69	F	74.00
Median	80.50		81.00		80.00
Mode	76 <sup>a</sup>		76		31 <sup>a</sup>
Std. Deviation	14.150		10.395		18.269
Variance	200.236		108.064		333.750
Range	67		45		63
Minimum	31		53		31
Maximum	98		98		94

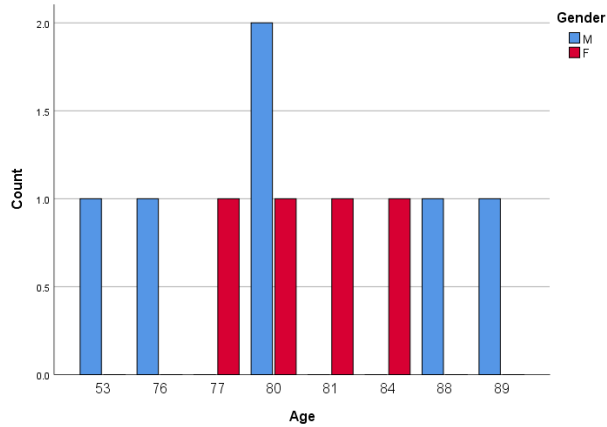


**Σχήμα 4.** Ηλικία των ασθενών

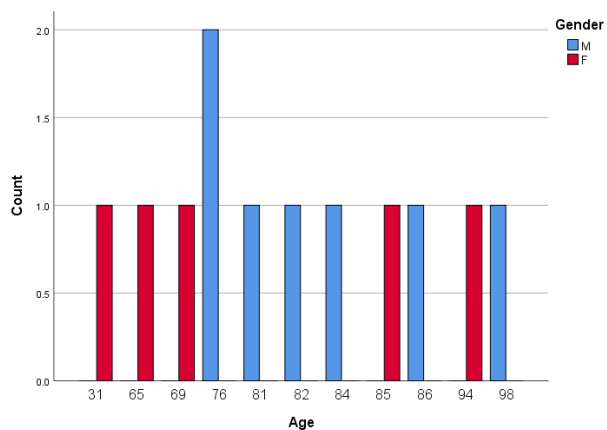


**Σχήμα 5.** Ηλικία, στρωματοποιημένη ως προς το φύλο των ασθενών

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 31-98 έτη, με μέσο όρο τα 78 περίπου έτη για το σύνολο, ενώ στην περίπτωση των γυναικών παρατηρείται μικρότερος μέσος όρος ηλικίας κατά 6.7 έτη και μεγαλύτερο εύρος ηλικιών (31-94 για τις Γ, 53-98 για τους Α). Το 54.55% των ασθενών διένυε την ένατη δεκαετία της ζωής του.

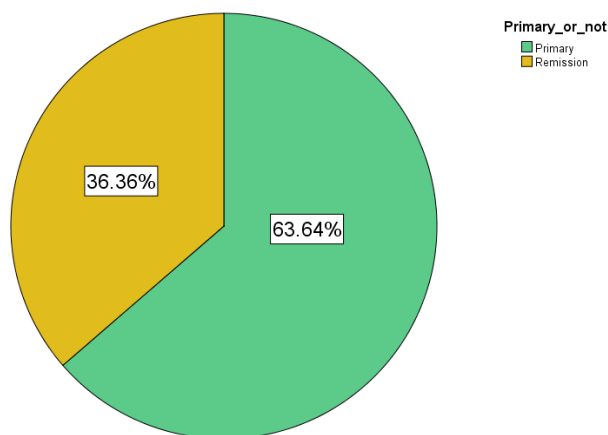


**Σχήμα 6.** Ηλικία, στρωματοποιημένη ως προς το φύλο, για τους ασθενείς με BCC

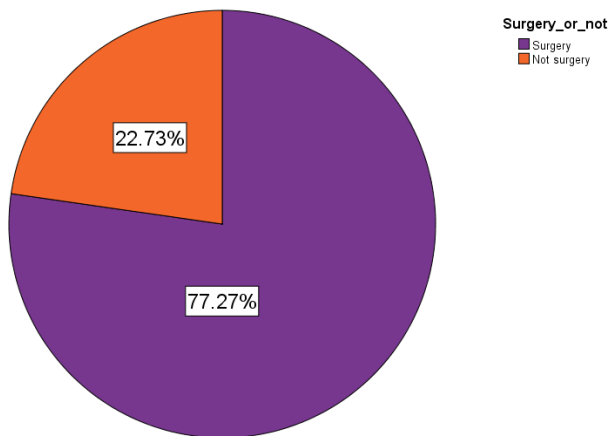


**Σχήμα 7.** Ηλικία, στρωματοποιημένη ως προς το φύλο, για τους ασθενείς με SCC

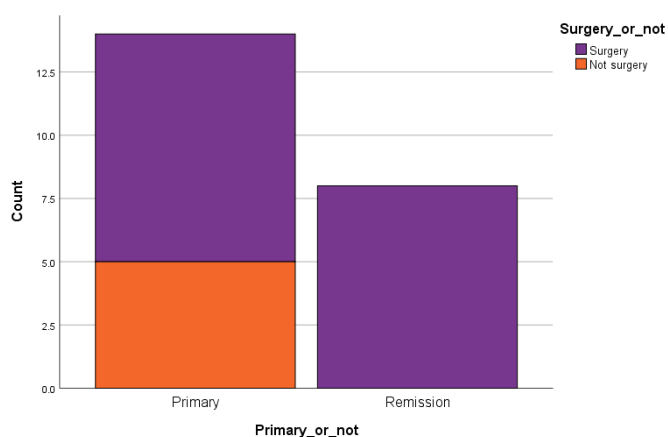
Η μέγιστη ηλικία των ασθενών με SCC ήταν τα 98 έτη, ενώ για τους ασθενείς με BCC τα 89 έτη. Παρατηρείται επιπλέον περισσότερο κεντρική κατανομή, ως προς την ηλικία, στην περίπτωση των γυναικών με BCC, σε σύγκριση με τις γυναίκες με SCC που καταλαμβάνουν περισσότερο ακραίες θέσεις.



**Σχήμα 8.** Είδος καρκίνου, πρωτοπαθής ή από υποτροπή

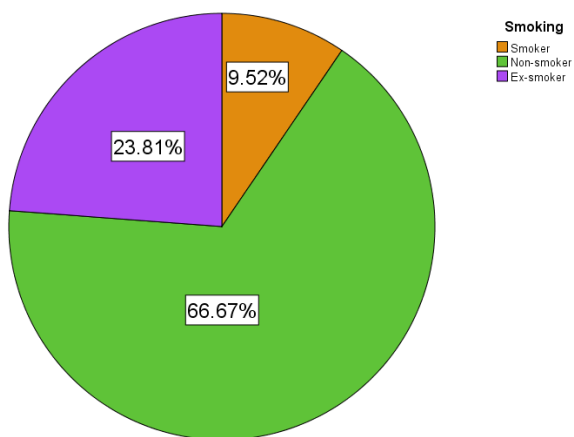


**Σχήμα 9.** Προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση

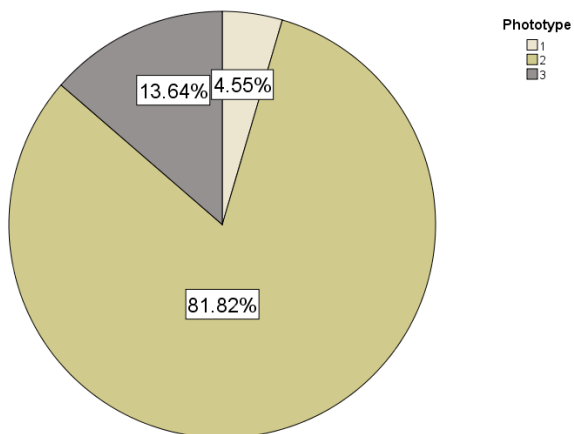


**Σχήμα 10.** Είδος καρκίνου, πρωτοπαθής ή από υποτροπή, στρωματοποιημένο ως προς την προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση

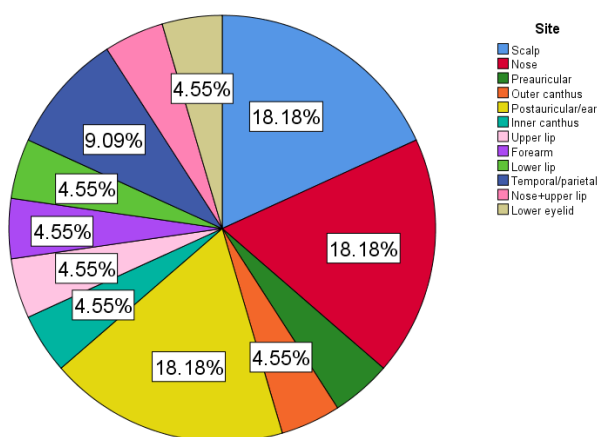
Το 63.64% των ασθενών είχε πρωτοπαθή όγκο, εκ των οποίων το 35.71% δεν είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, σε αντίθεση με το σύνολο των όγκων από υποτροπή.



**Σχήμα 11.** Κάπνισμα των ασθενών



**Σχήμα 12.** Φωτότυπος των ασθενών

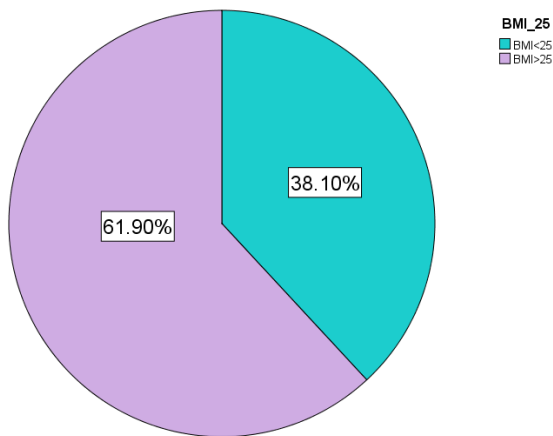


**Σχήμα 13.** Ανατομικό σημείο καρκίνου των ασθενών

Το 9.52% των ασθενών ήταν καπνιστές, ενώ το 23.81% πρώην καπνιστές. Η μεγάλη πλειοψηφία (81.82%) είχε φωτότυπο II κατά Fitzpatrick, ακολουθούμενη από τον φωτότυπο III (13.64%). Τα συχνότερα ανατομικά σημεία εντόπισης του καρκίνου ήταν το τριχωτό της κεφαλής, η μύτη και η οπισθοωτιαία περιοχή (18.18% αντίστοιχα).

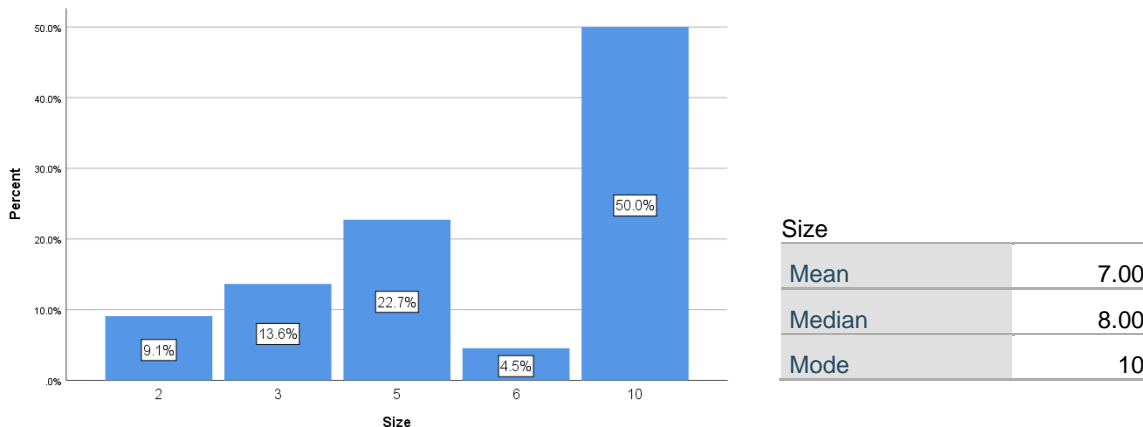
**Πίνακας 2.** Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για το ύψος, το βάρος και τον δείκτη μάζας σώματος.

	Height	Weight	BMI
Mean	1.6619	74.62	26.8486
Median	1.6500	75.00	27.3400
Mode	1.60	70	27.34
Std. Deviation	.08195	15.256	5.29038
Variance	.007	232.748	27.988
Range	.30	58	20.23
Minimum	1.50	47	18.83
Maximum	1.80	105	39.06



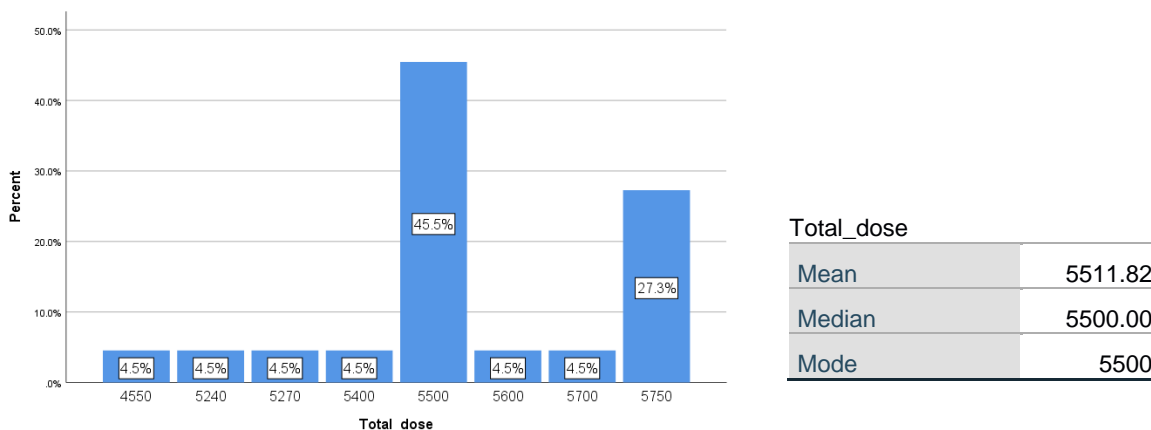
**Σχήμα 14.** Δείκτης μάζας σώματος των ασθενών

Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 26.85, με το 61.9% να ανήκει στην κατηγορία των υπέρβαρων ασθενών, βάσει της ανεύρεσης BMI>25.



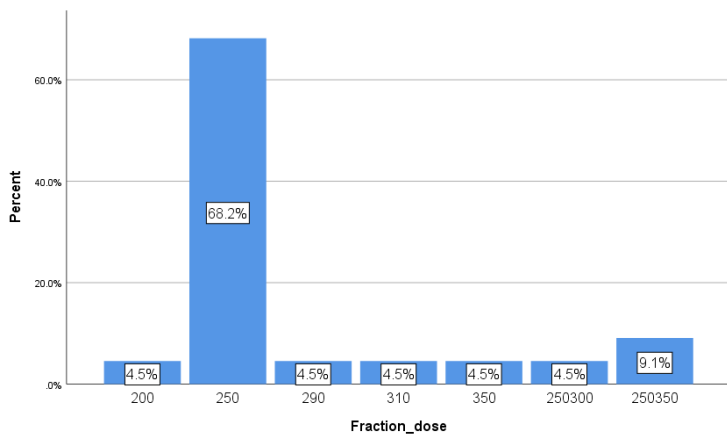
**Σχήμα 15.** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων και περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τη μέγιστη διάσταση του πεδίου ΑΚΘ (cm) των ασθενών.

Στους μισούς ασθενείς η μέγιστη διάσταση του πεδίου ΑΚΘ ήταν 10cm.

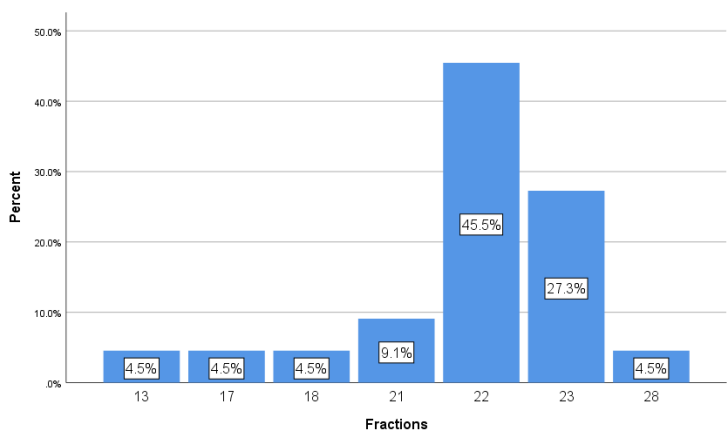


**Σχήμα 16.** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων και περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τη συνολική δόση ακτινοβολίας (cGy) των ασθενών.

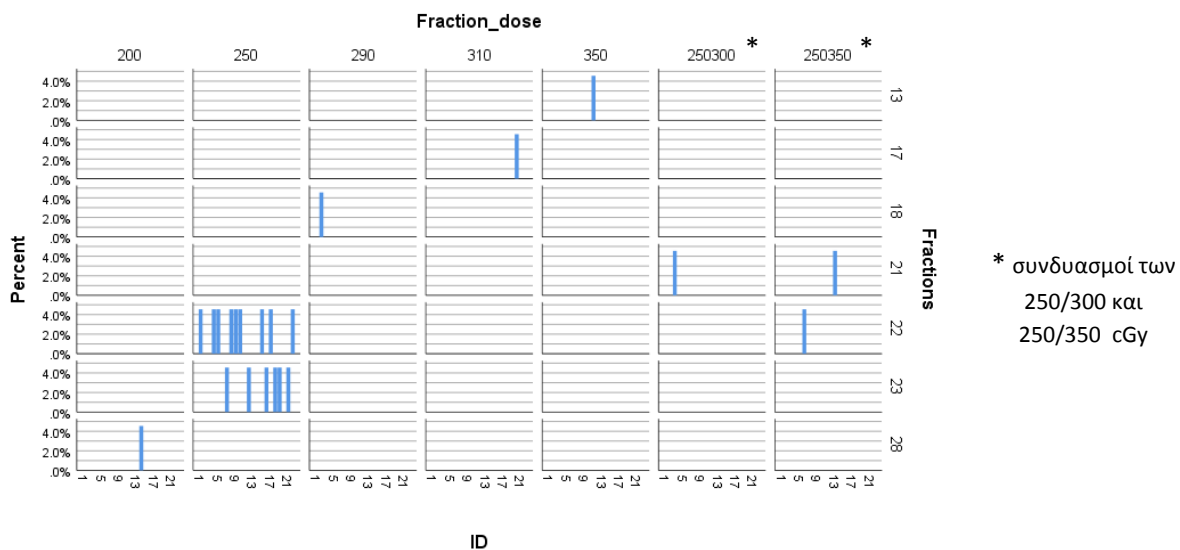




Σχήμα 17. Ημερήσια δόση ακτινοβολίας (cGy) των ασθενών



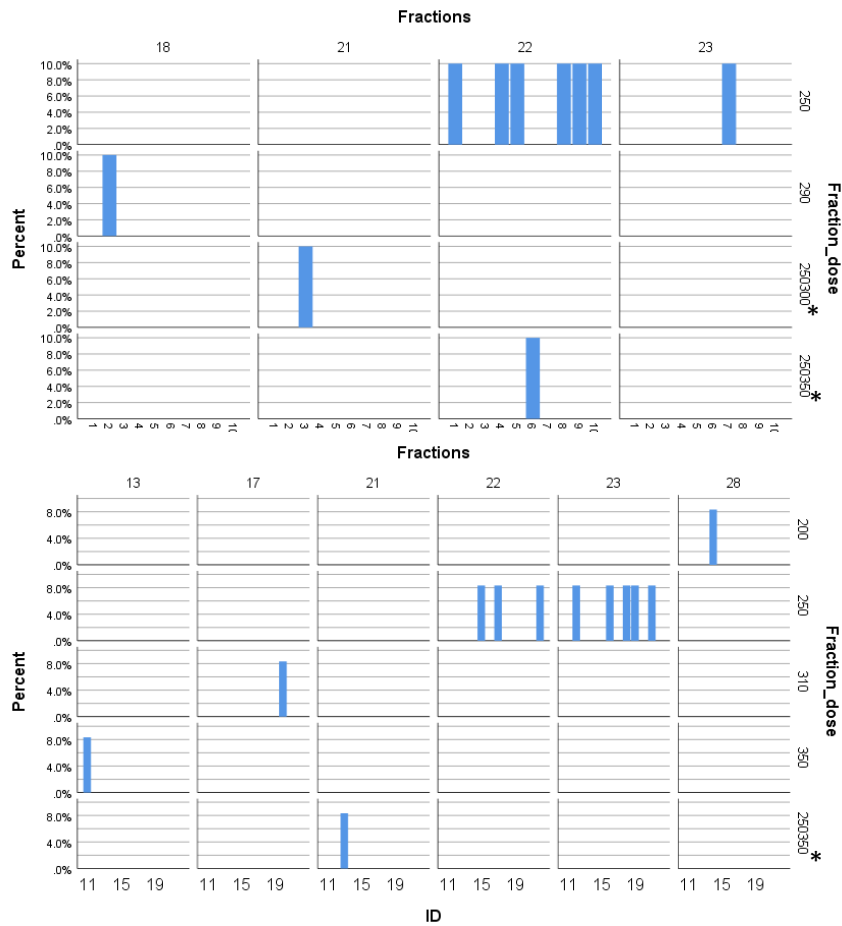
Σχήμα 18. Αριθμός των συνεδριών ΑΚΘ των ασθενών



ID

Σχήμα 19. Αριθμός των συνεδριών ΑΚΘ συναρτήσει της ημερήσιας δόσης ακτινοβολίας (cGy)

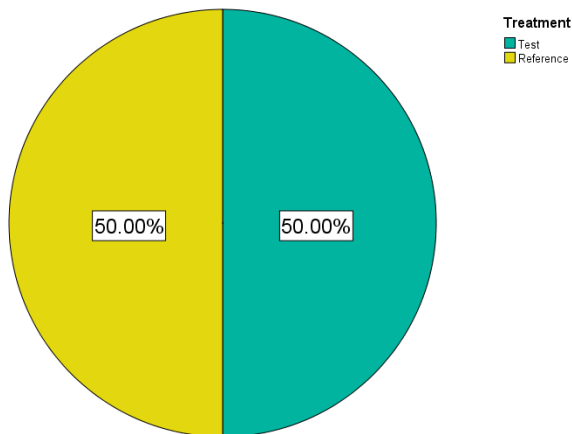
Το 45.5% των ασθενών έλαβε συνολική δόση ακτινοβολίας 5500 cGy, σε σχήμα 22 ημερησίων δόσεων των 250 cGy, ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν συνολικά από 4550 έως 5750 cGy, σε ποικίλους συνδυασμούς ημερησίων δόσεων.



\* συνδυασμοί των 250/300 και 250/350 cGy

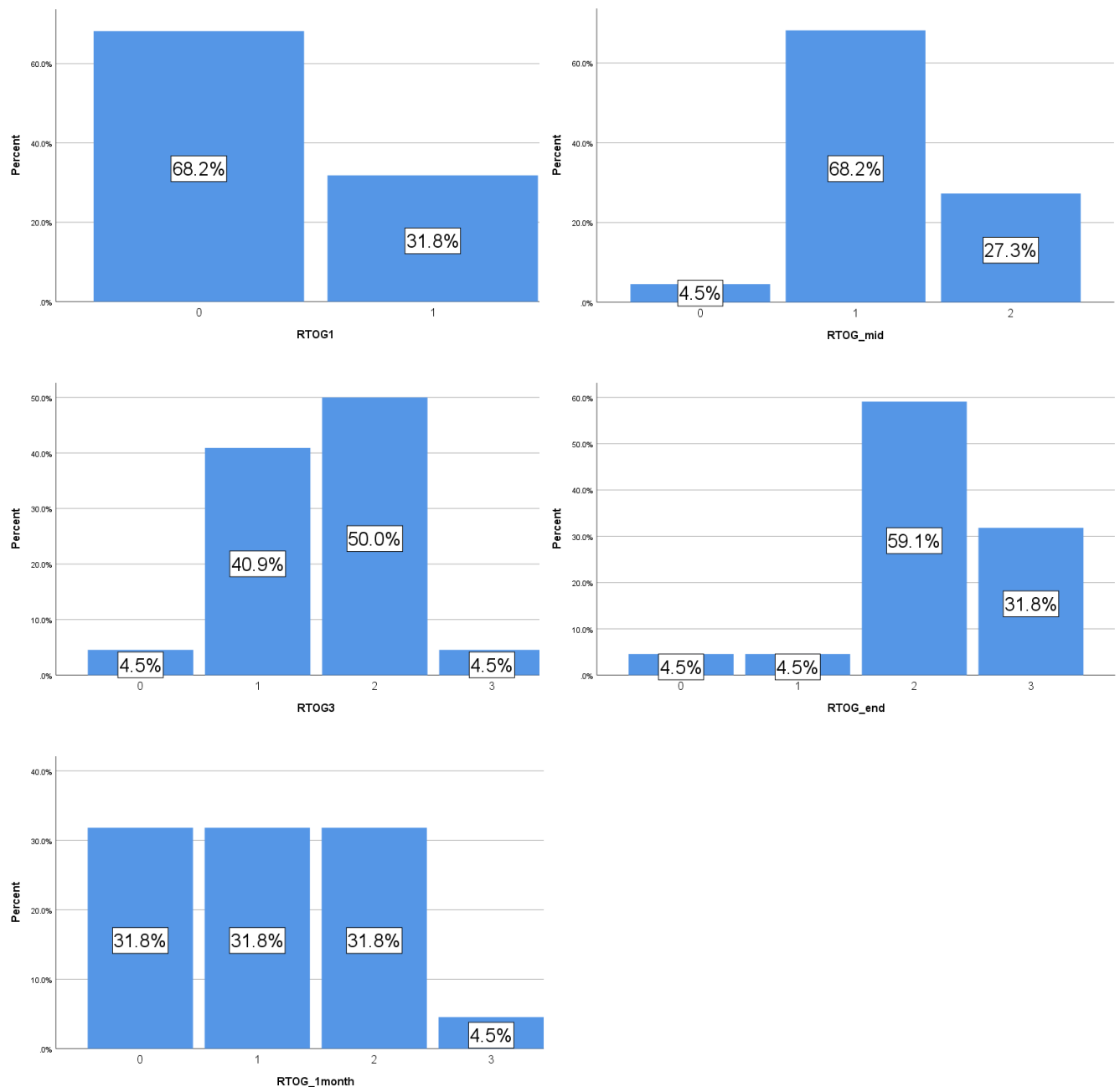
**Σχήμα 20.** Αριθμός των συνεδριών ΑΚΘ συναρτήσει της ημερήσιας δόσης ακτινοβολίας (cGy) των ασθενών με BCC (πάνω) και SCC (κάτω)

Η πλειοψηφία των ασθενών με BCC (60%) και SCC (41.67%) έλαβε συνολική δόση ακτινοβολίας 5500 και 5750 cGy, σε σχήμα 22 και 23 ημερησίων δόσεων των 250 cGy αντίστοιχα.



**Σχήμα 21.** Είδος της επέμβασης (αγωγής) των ασθενών.

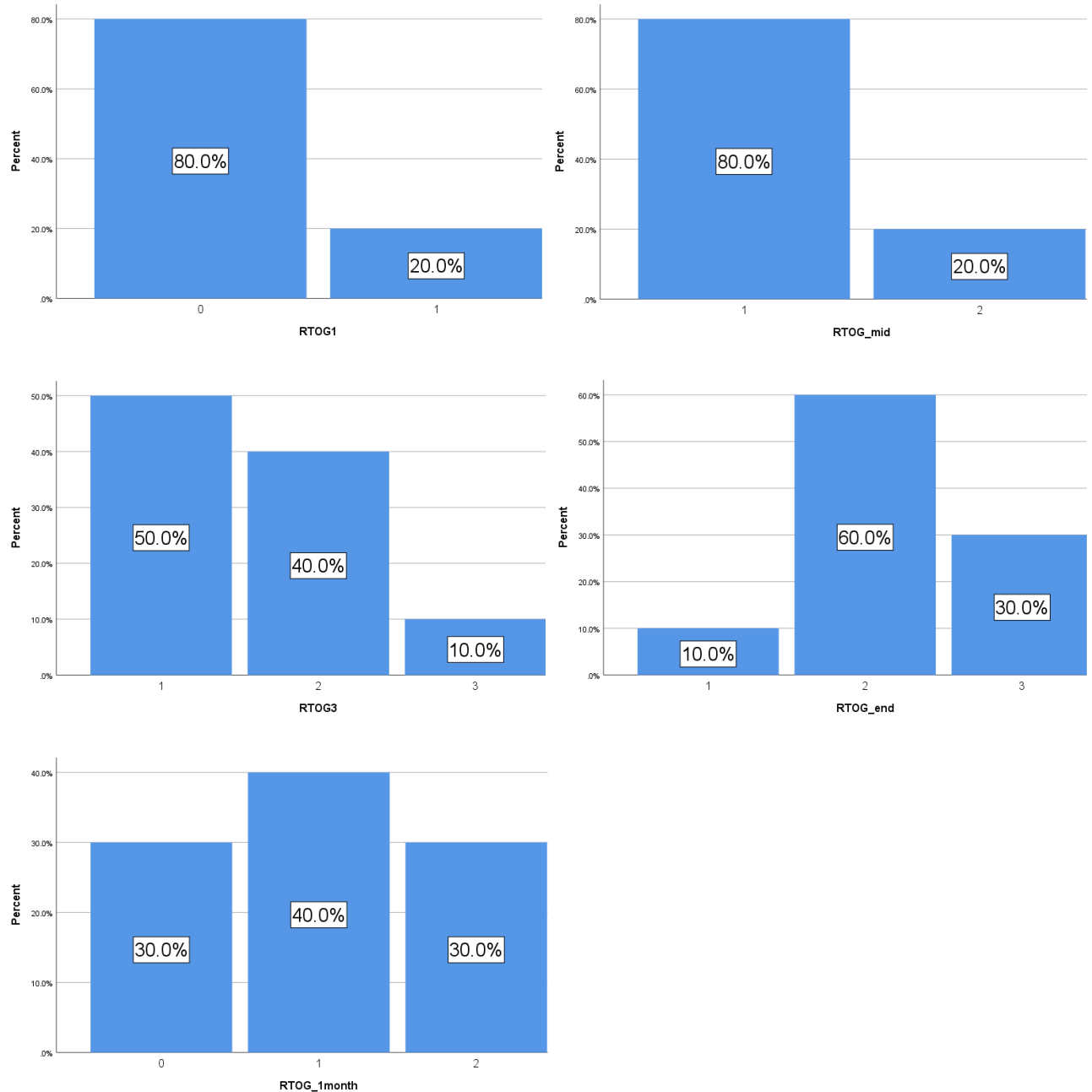
Στους μισούς ασθενείς χορηγήθηκε το υπό εξέταση σκεύασμα και στους άλλους μισούς το σκεύασμα αναφοράς του εμπορίου.



**Σχήμα 22.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, του συνόλου των ασθενών

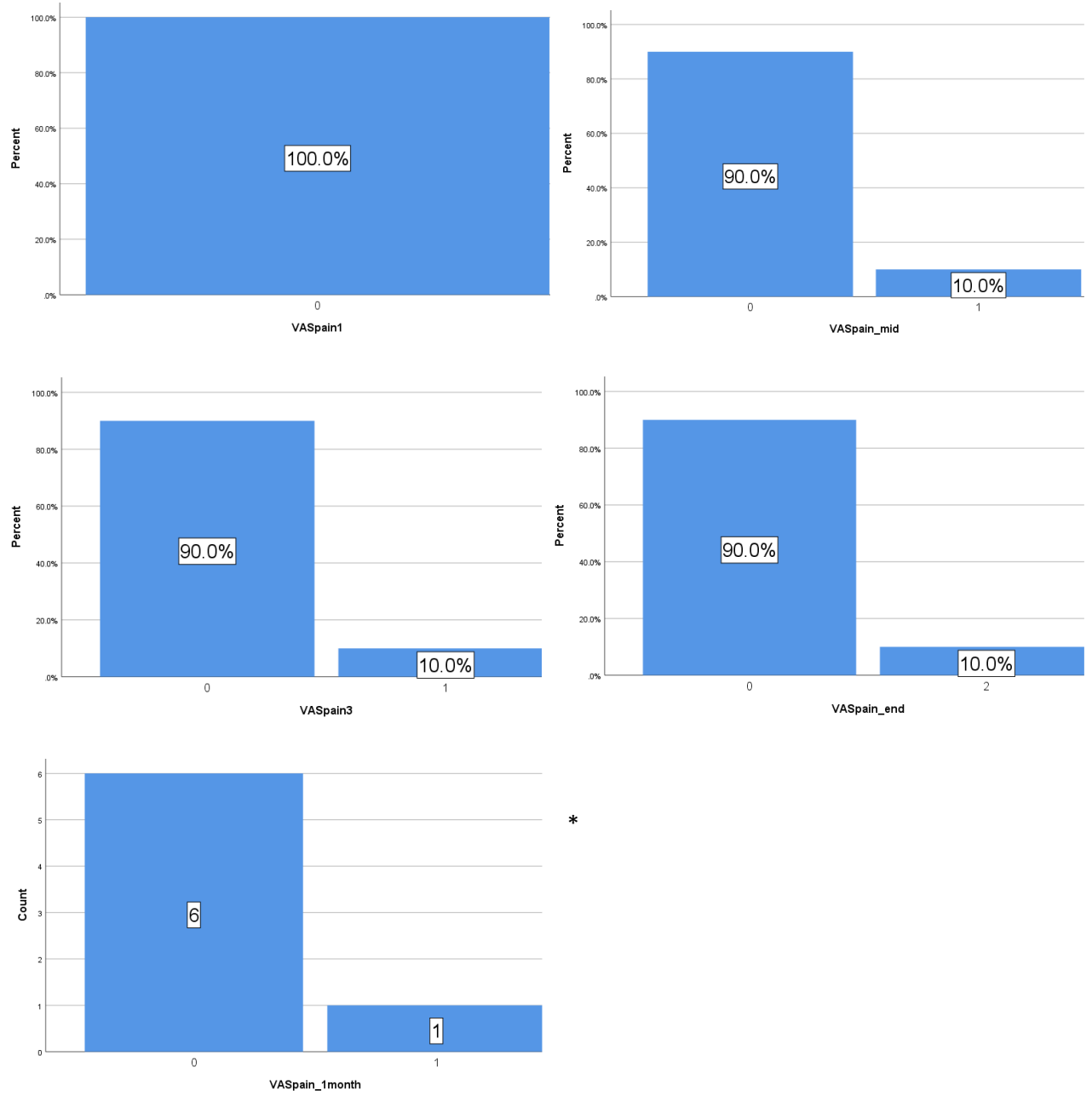
Από το μέσο της ΑΚΘ η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, αυξανόμενη προοδευτικά της βαρύτητας, με το 59.1% να ολοκληρώνει τη θεραπεία με βαθμό ερεθισμού G2 και το 31.8% G3. Στην επανεξέταση μετά από 1 μήνα το 4.5% εξακολουθεί να παρουσιάζει τον μέγιστο βαθμό ερεθισμού (G3), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς ισοκατανέμονται στους βαθμούς G0, G1 και G2.

### 3.2. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒCC

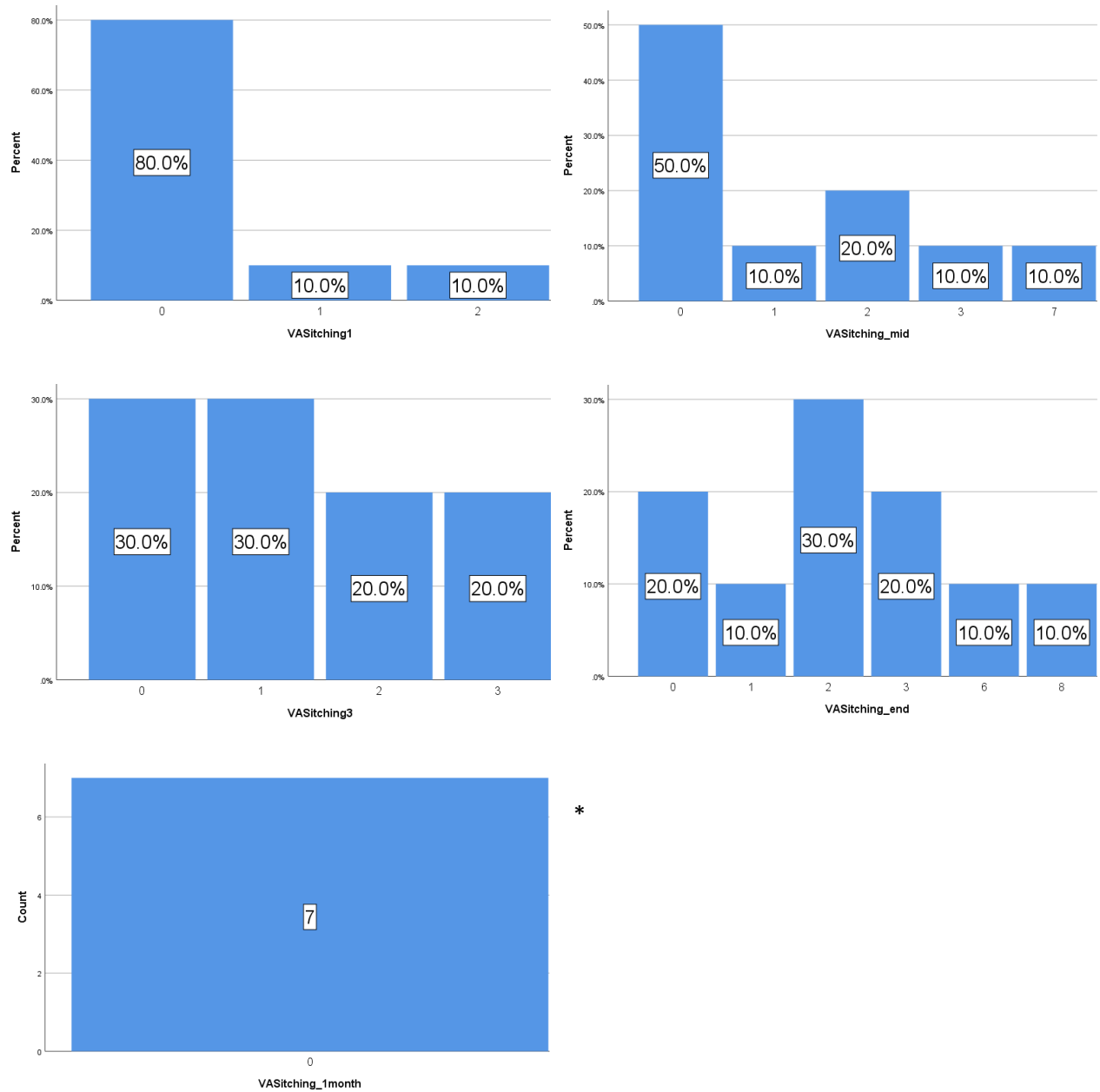


**Σχήμα 23.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με ΒCC

Από το μέσο της ΑΚΘ το σύνολο το ασθενών με ΒCC εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, αυξανόμενης προοδευτικά της βαρύτητας, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής στο 70% δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως η εικόνα του δέρματος.



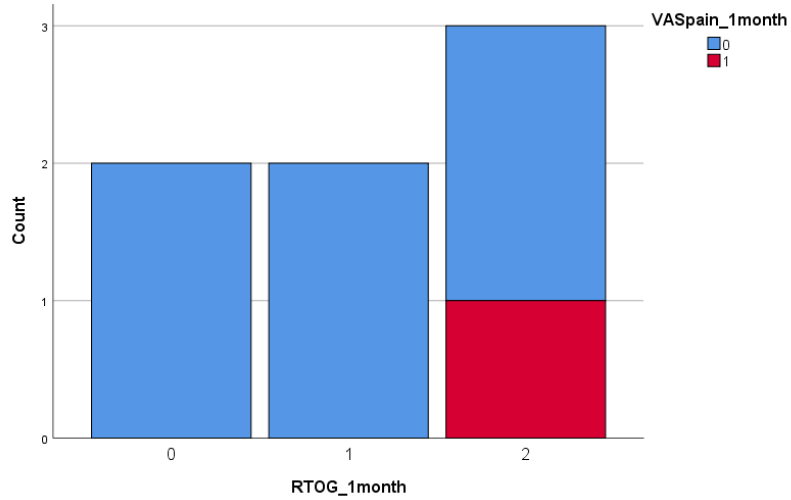
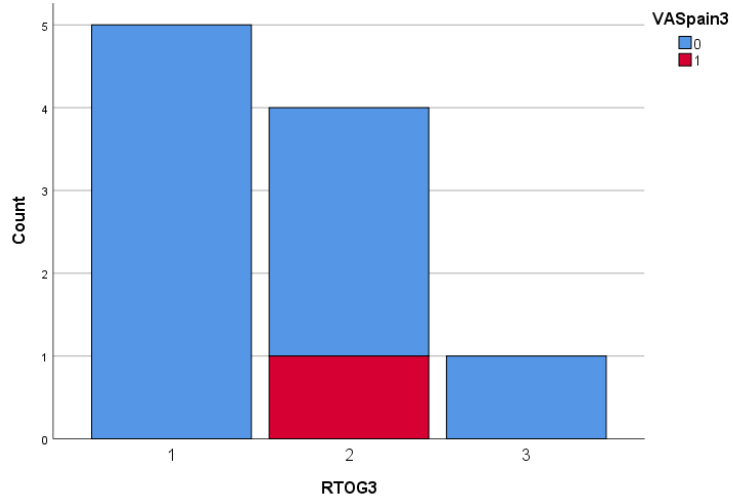
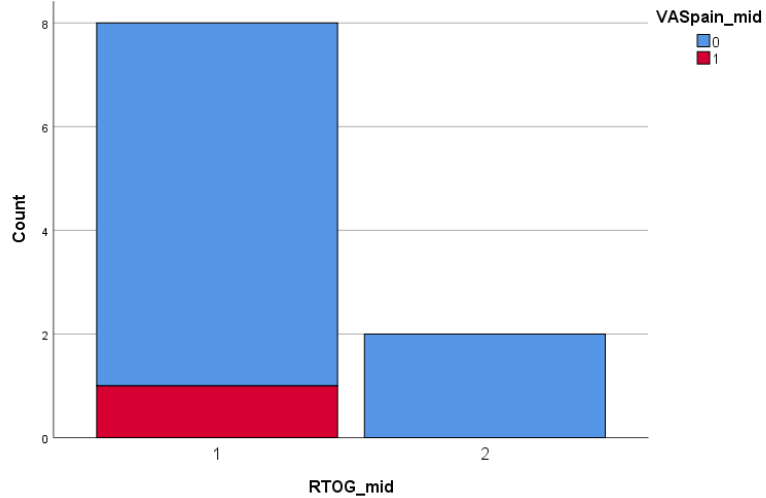
**Σχήμα 24.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC



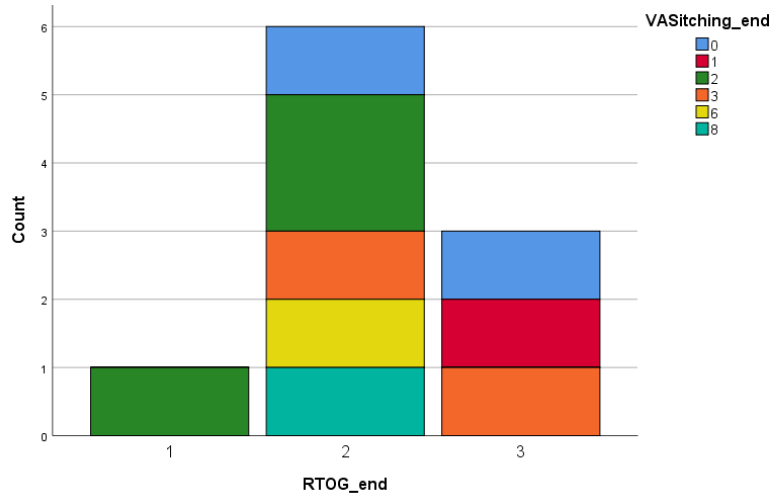
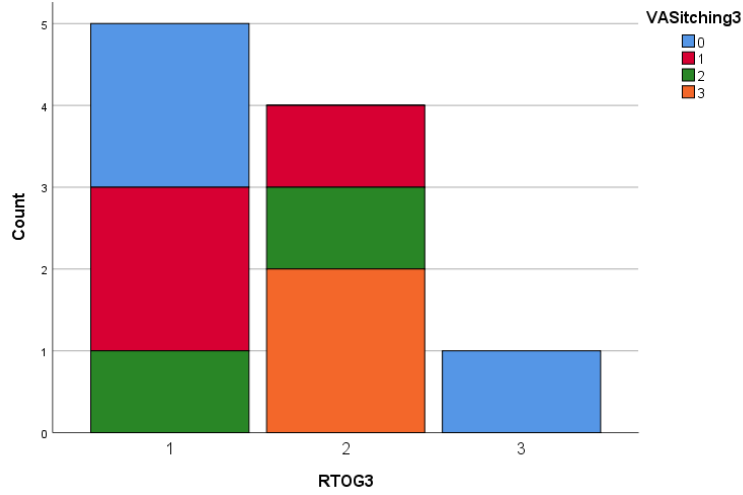
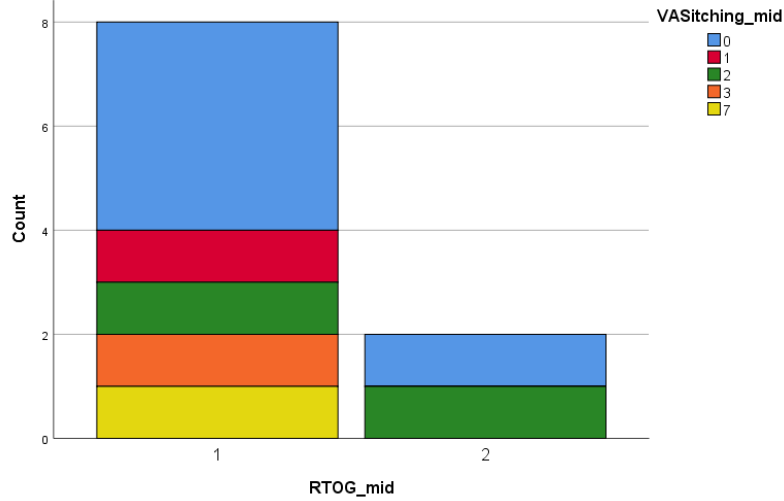
**Σχήμα 25.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC

Από τα ραβδογράμματα αξιολόγησης των υποκειμενικών συμπτωμάτων από τον ασθενή παρατηρείται εντονότερη ενόχληση και μεγαλύτερη ετερογένεια όσον αφορά το αίσθημα του κνησμού συγκριτικά με το αντίστοιχο του πόνου.

\* Τα ραβδογράμματα 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ παρουσιάζονται κατ' αριθμό περιστατικών και όχι σε ποσοστιαία αναλογία λόγω ελλείψεως δεδομένων για το σύνολο των ασθενών.



**Σχήμα 26.** Αξιολόγηση του πόνου από τους ασθενείς με BCC συναρτήσει της κλινικής αξιολόγησης του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ

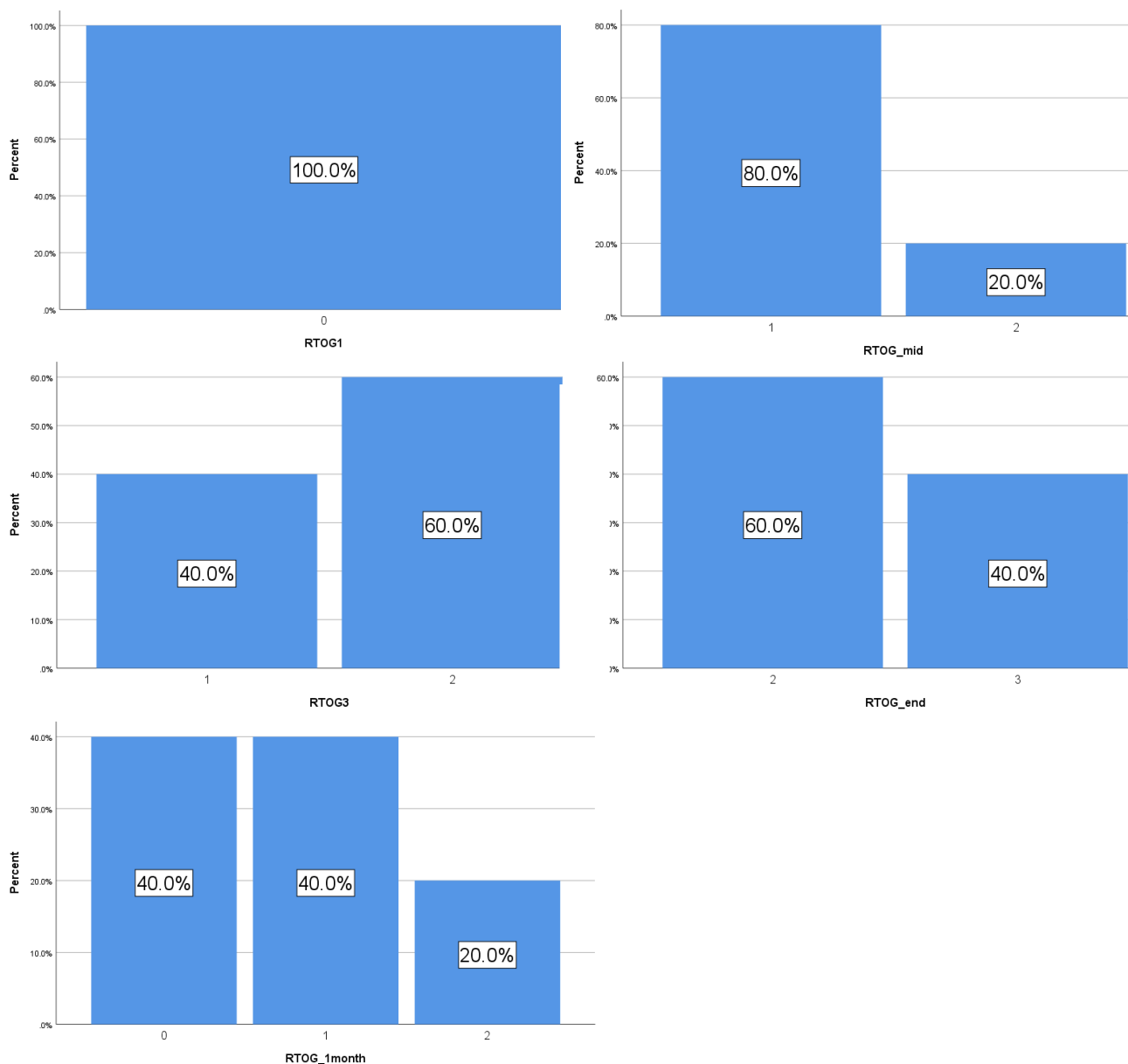


**Σχήμα 27.** Αξιολόγηση του κνησμού από τους ασθενείς με BCC συναρτήσει της κλινικής αξιολόγησης του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ

Από τα ανωτέρω διαγράμματα παρατηρείται διαφορετικό υποκειμενικό αίσθημα πόνου και ιδίως κνησμού για τον ίδιο βαθμό ακτινοδερματίτιδας.

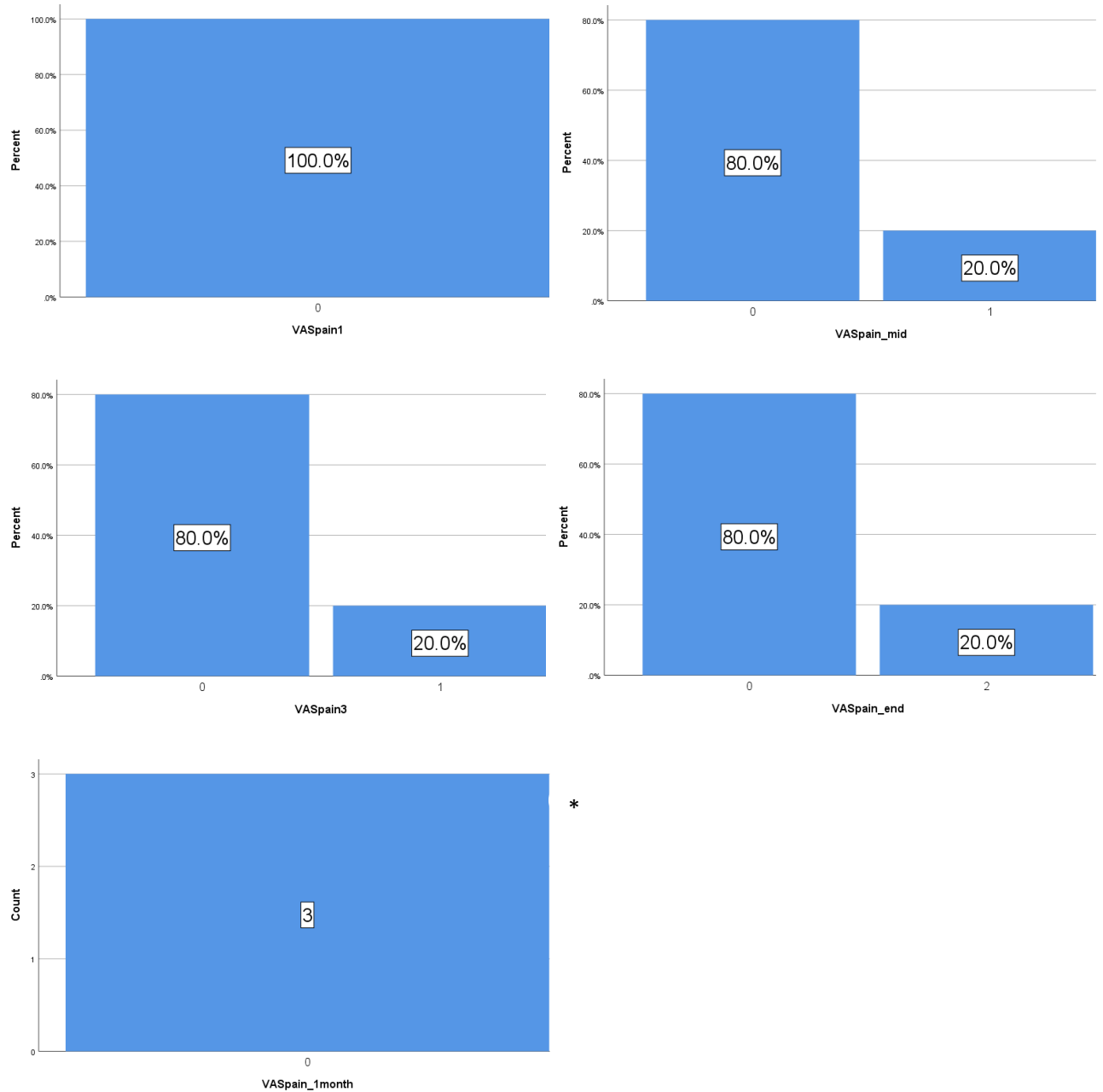


### 3.2.1. Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με BCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα



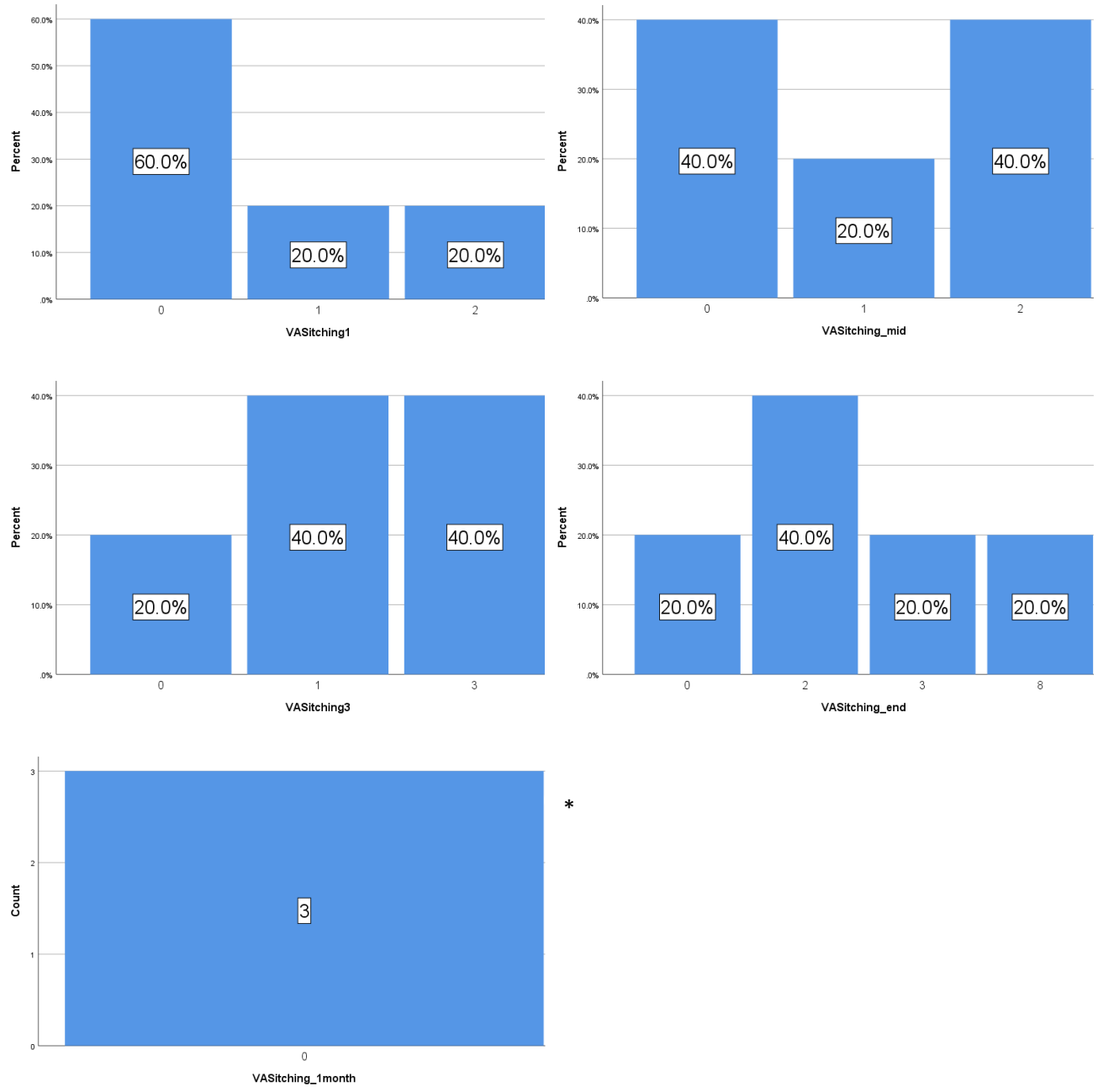
**Σχήμα 28.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα

Από το μέσο της ΑΚΘ το σύνολο το ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, με το 40% να ολοκληρώνει τη θεραπεία με βαθμό G3, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής στο 60% δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως η εικόνα του δέρματος και το 20% παρουσιάζει βαθμού G2 ακτινοδερματίτιδα.



**Σχήμα 29.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του πόνου το 20% των ασθενών με BCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα ανέφερε ήπια ενόχληση (1-2 στην κλίμακας VAS), που αποκαταστάθηκε 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ.



**Σχήμα 30.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του κνησμού παρατηρείται μεγαλύτερη ετερογένεια συγκριτικά με το αντίστοιχο του πόνου, με το 80% των ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα να αναφέρει ενόχληση 2-8 στην κλίμακας VAS στο τέλος της ΑΚΘ, η οποία αποκαταστάθηκε 1 μήνα μετά το πέρας αυτής.

\* Τα ραβδογράμματα 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ παρουσιάζονται κατ' αριθμό περιστατικών και όχι σε ποσοστιαία αναλογία λόγω ελλείψεως δεδομένων για το σύνολο των ασθενών.

**Πίνακας 3.** Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τις μετρήσεις θερμοκρασίας, ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας, άδηλης απώλειας ύδατος, ερυθρότητας, μελανίνης, της παραμέτρου του μαύρου και του ερυθρού χρώματος στην αρχή, τη μέση, το τέλος της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής των ασθενών με ΒCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα.

	Temp1	Temp2	Temp3	Temp4	WC1	WC2	WC3	WC4
Mean	36.760	36.620	37.075	36.267	64.46	114.00	108.00	83.33
Median	36.900	36.500	37.050	36.300	68.00	115.00	118.50	63.00
Mode	36.1 <sup>a</sup>	36.4 <sup>a</sup>	36.9 <sup>a</sup>	36.1 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	46 <sup>a</sup>	52 <sup>a</sup>
Std. Deviation	.4669	.2588	.1708	.1528	14.608	14.124	44.083	45.081
Variance	.218	.067	.029	.023	213.408	199.500	1943.333	2032.333
Minimum	36.1	36.4	36.9	36.1	45	100	46	52
Maximum	37.3	36.9	37.3	36.4	81	135	149	135

	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	Redness1	Redness2	Redness3	Redness4
Mean	10.725	17.680	36.900	12.050	616.20	636.00	660.50	607.00
Median	11.200	17.800	32.750	12.050	607.00	646.00	668.00	595.00
Mode	4.0 <sup>a</sup>	5.6 <sup>a</sup>	24.5 <sup>a</sup>	9.8 <sup>a</sup>	547 <sup>a</sup>	590 <sup>a</sup>	607 <sup>a</sup>	567 <sup>a</sup>
Std. Deviation	5.1331	9.2945	15.7385	3.1820	50.869	42.562	39.770	47.159
Variance	26.349	86.387	247.700	10.125	2587.700	1811.500	1581.667	2224.000
Minimum	4.0	5.6	24.5	9.8	547	590	607	567
Maximum	16.5	31.6	57.6	14.3	680	681	699	659

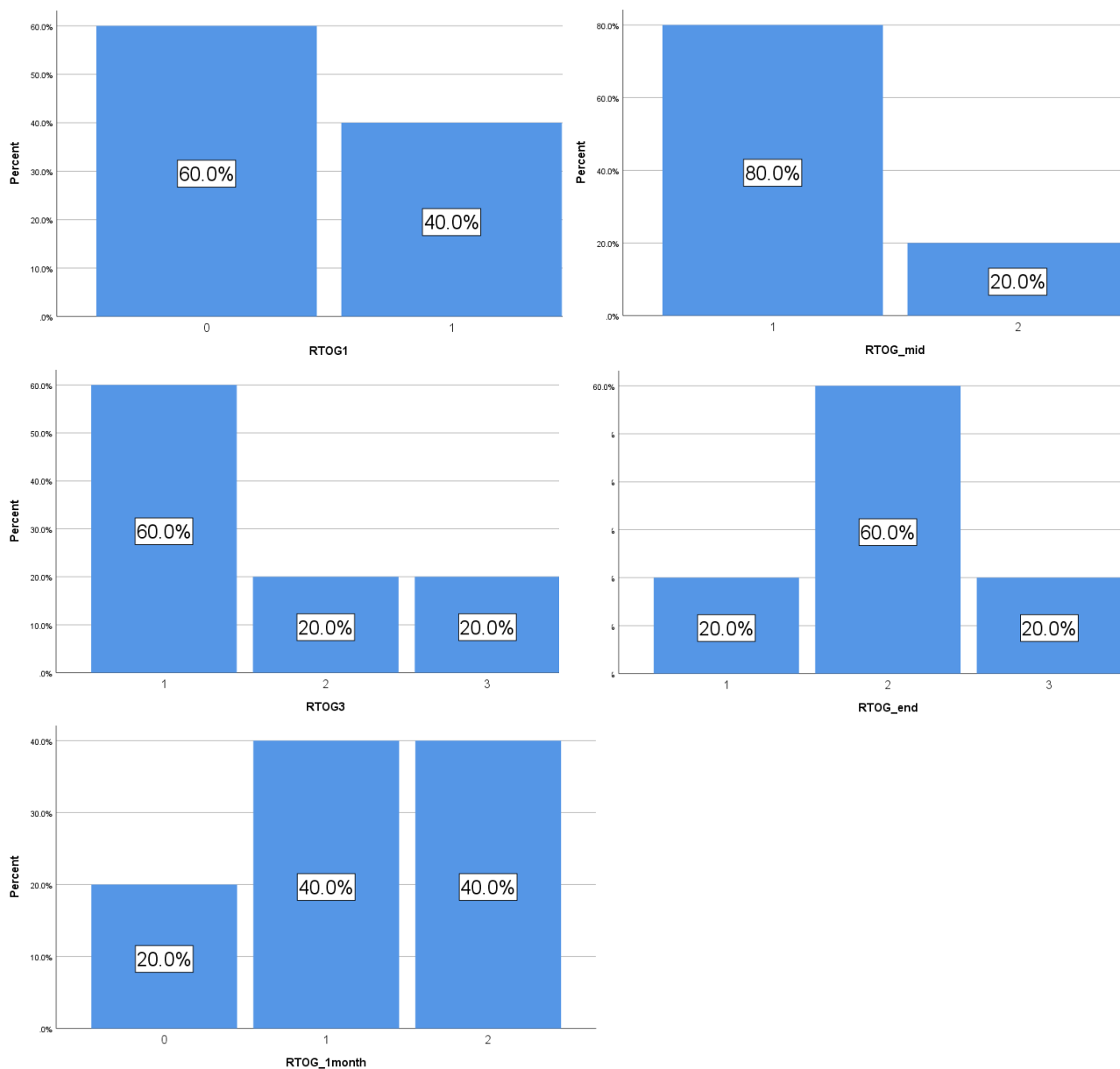
  

	Melanin1	Melanin2	Melanin3	Melanin4	L1	L2	L3	L4
Mean	488.40	462.80	455.00	482.67	52.9375	52.1750	44.1467	57.9367
Median	485.00	456.00	451.50	479.00	52.5700	52.2500	42.5200	60.2400
Mode	467 <sup>a</sup>	428 <sup>a</sup>	430 <sup>a</sup>	453 <sup>a</sup>	46.77 <sup>a</sup>	49.20 <sup>a</sup>	39.28 <sup>a</sup>	52.54 <sup>a</sup>
Std. Deviation	21.559	25.213	24.860	31.660	6.06775	3.15963	5.85209	4.69031
Variance	464.800	635.700	618.000	1002.333	36.818	9.983	34.247	21.999
Minimum	467	428	430	453	46.77	49.20	39.28	52.54
Maximum	523	489	487	516	59.84	55.00	50.64	61.03

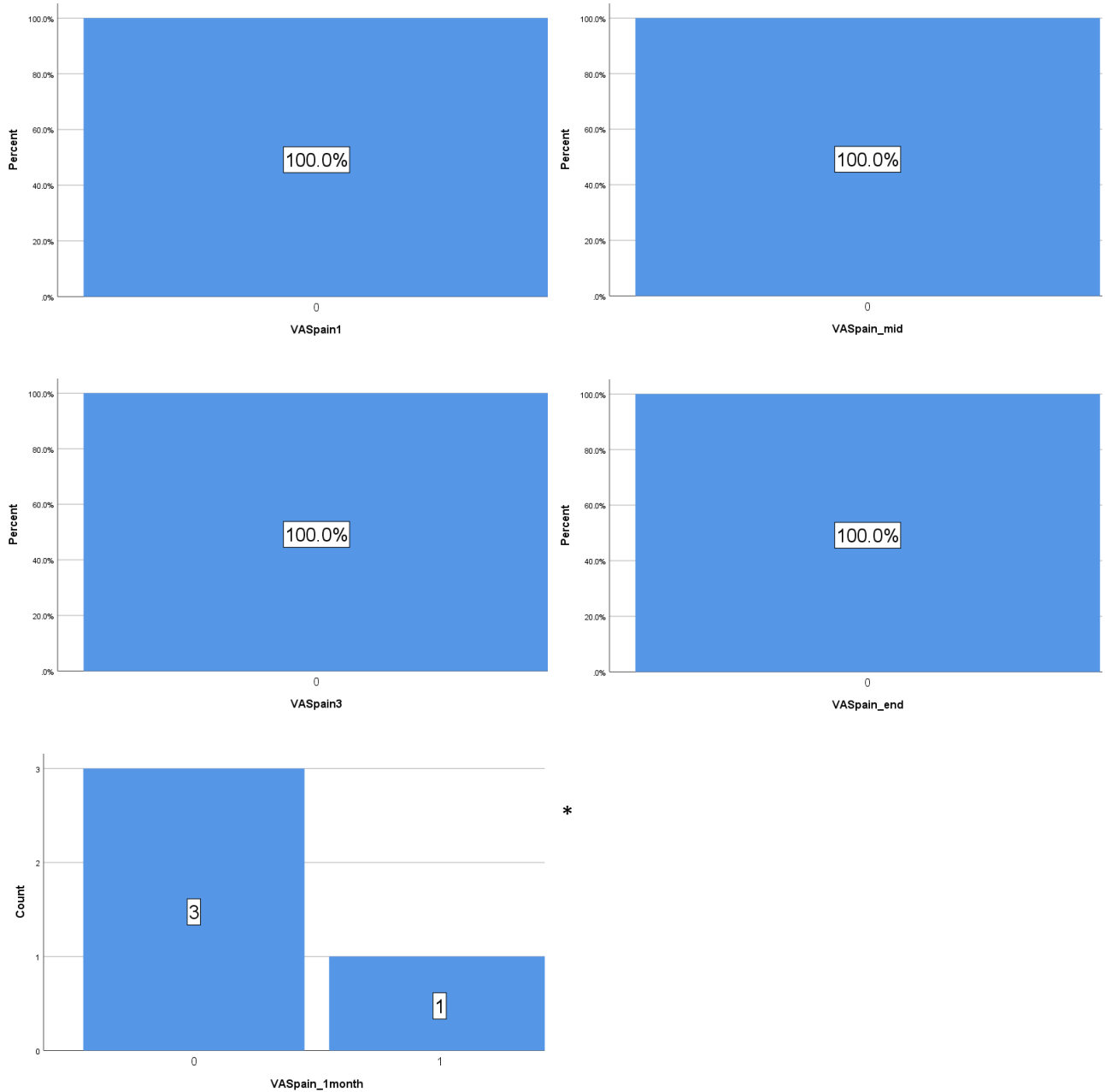
	a1	a2	a3	a4
Mean	14.8750	18.2750	21.7600	16.0200
Median	14.8400	19.0500	23.3800	13.7000
Mode	12.47 <sup>a</sup>	13.42 <sup>a</sup>	18.03 <sup>a</sup>	13.59 <sup>a</sup>
Std. Deviation	2.57631	3.46723	3.23955	4.11399
Variance	6.637	12.022	10.495	16.925
Minimum	12.47	13.42	18.03	13.59
Maximum	17.35	21.58	23.87	20.77

### 3.2.2. Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με BCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς



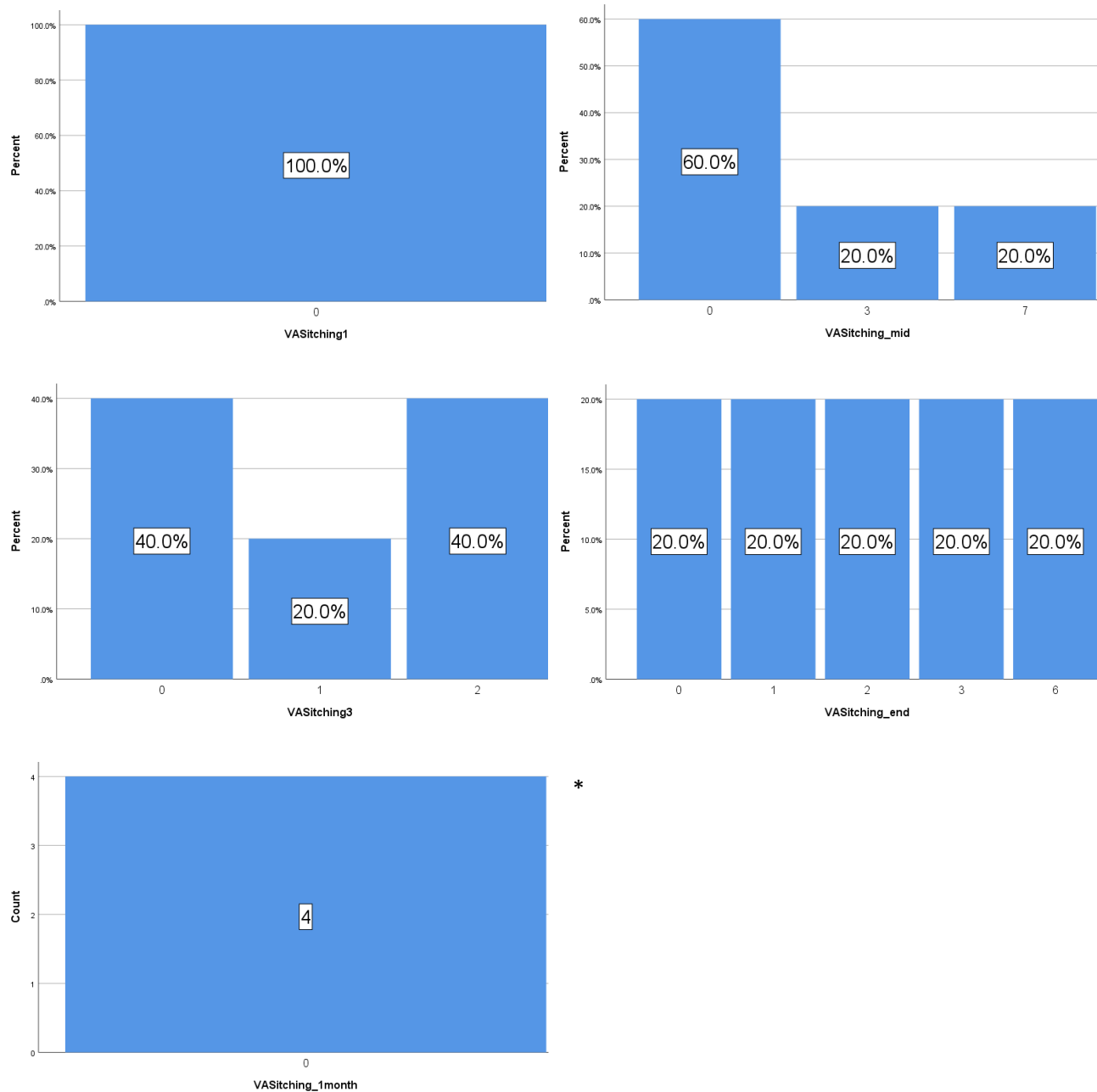
**Σχήμα 31.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς

Από το μέσο της ΑΚΘ το σύνολο το ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, με το 20% να ολοκληρώνει τη θεραπεία με βαθμό G3, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής στο 80% δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως η εικόνα του δέρματος και το 40% παρουσιάζει βαθμού G2 ακτινοδερματίτιδα.



**Σχήμα 32.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του πόνου το σύνολο των ασθενών με BCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς ολοκλήρωσε ανώδυνα την ΑΚΘ, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής αναφέρθηκε από έναν ασθενή ήπια ενόχληση (1 στην κλίμακα VAS) στην ακτινοθεραπευθείσα περιοχή.



**Σχήμα 33.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του κνησμού παρατηρείται ετερογένεια, με το 80% των ασθενών με BCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς να αναφέρει ενόχληση 1-6 στην κλίμακα VAS στο τέλος της ΑΚΘ, η οποία αποκαταστάθηκε 1 μήνα μετά το πέρας αυτής.

\* Τα ραβδογράμματα 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ παρουσιάζονται κατ' αριθμό περιστατικών και όχι σε ποσοστιαία αναλογία λόγω ελλείψεως δεδομένων για το σύνολο των ασθενών.

**Πίνακας 4.** Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τις μετρήσεις θερμοκρασίας, ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας, άδηλης απώλειας ύδατος, ερυθρότητας, μελανίνης, της παραμέτρου του μαύρου και του ερυθρού χρώματος στην αρχή, τη μέση, το τέλος της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής των ασθενών με ΒCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς.

	Temp1	Temp2	Temp3	Temp4	WC1	WC2	WC3	WC4
Mean	36.220	36.660	36.880	36.400	86.60	119.20	102.20	87.25
Median	36.000	36.600	36.900	36.450	88.00	108.00	115.00	81.00
Mode	35.5 <sup>a</sup>	37.1	36.4 <sup>a</sup>	37.2	69 <sup>a</sup>	95 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	70 <sup>a</sup>
Std. Deviation	.6301	.4278	.4207	.9274	10.668	23.210	40.002	20.565
Variance	.397	.183	.177	.860	113.800	538.700	1600.200	422.917
Minimum	35.5	36.2	36.4	35.5	69	95	32	70
Maximum	37.1	37.1	37.5	37.2	96	152	130	117

	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	Redness1	Redness2	Redness3	Redness4
Mean	8.100	17.480	42.180	20.950	621.80	638.00	660.40	638.75
Median	8.100	14.400	16.800	19.300	613.00	634.00	642.00	633.50
Mode	5.0 <sup>a</sup>	7.8 <sup>a</sup>	11.5 <sup>a</sup>	7.1 <sup>a</sup>	602 <sup>a</sup>	594 <sup>a</sup>	627 <sup>a</sup>	605 <sup>a</sup>
Std. Deviation	2.4850	11.8763	42.3267	13.8240	22.061	31.241	38.253	35.425
Variance	6.175	141.047	1791.552	191.103	486.700	976.000	1463.300	1254.917
Minimum	5.0	7.8	11.5	7.1	602	594	627	605
Maximum	11.9	37.3	109.0	38.1	646	670	716	683

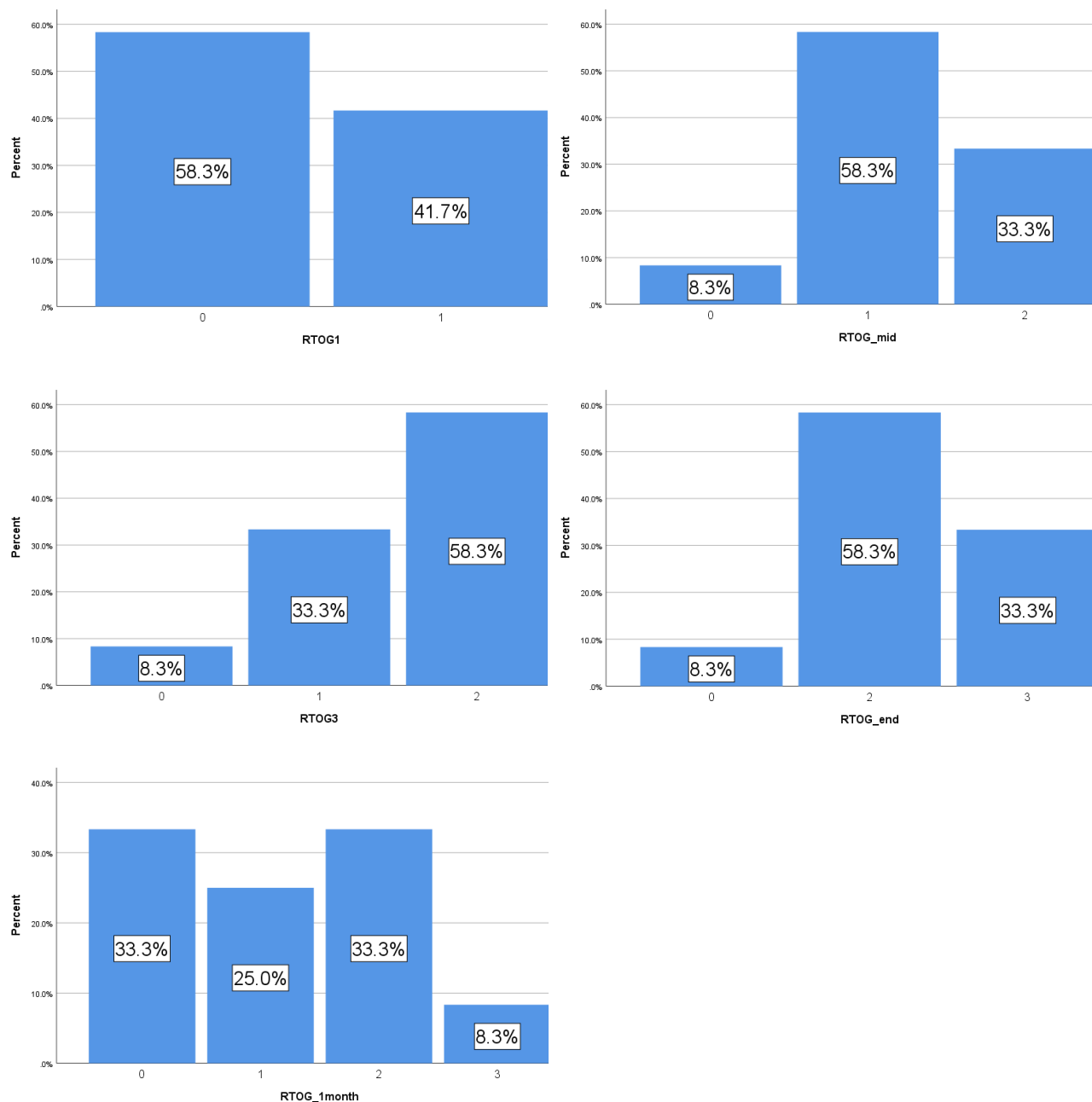
	Melanin1	Melanin2	Melanin3	Melanin4	L1	L2	L3	L4
Mean	455.20	456.20	461.80	482.75	56.7440	52.3900	47.0740	52.3975
Median	467.00	451.00	467.00	475.50	58.3900	52.1400	45.7500	49.8300
Mode	422 <sup>a</sup>	426 <sup>a</sup>	415 <sup>a</sup>	465 <sup>a</sup>	46.44 <sup>a</sup>	49.08 <sup>a</sup>	41.35 <sup>a</sup>	46.75 <sup>a</sup>
Std. Deviation	28.718	28.752	29.693	22.096	6.19735	3.28970	5.18554	7.37441
Variance	824.700	826.700	881.700	488.250	38.407	10.822	26.890	54.382
Minimum	422	426	415	465	46.44	49.08	41.35	46.75
Maximum	484	493	496	515	61.83	57.02	55.36	63.18

	a1	a2	a3	a4
Mean	14.9660	18.3020	18.9260	16.0150
Median	15.0100	18.9200	19.2600	17.1900
Mode	10.99 <sup>a</sup>	13.56 <sup>a</sup>	16.79 <sup>a</sup>	10.97 <sup>a</sup>
Std. Deviation	3.22728	3.96397	2.01426	3.44439
Variance	10.415	15.713	4.057	11.864
Minimum	10.99	13.56	16.79	10.97
Maximum	18.34	23.74	21.41	18.71

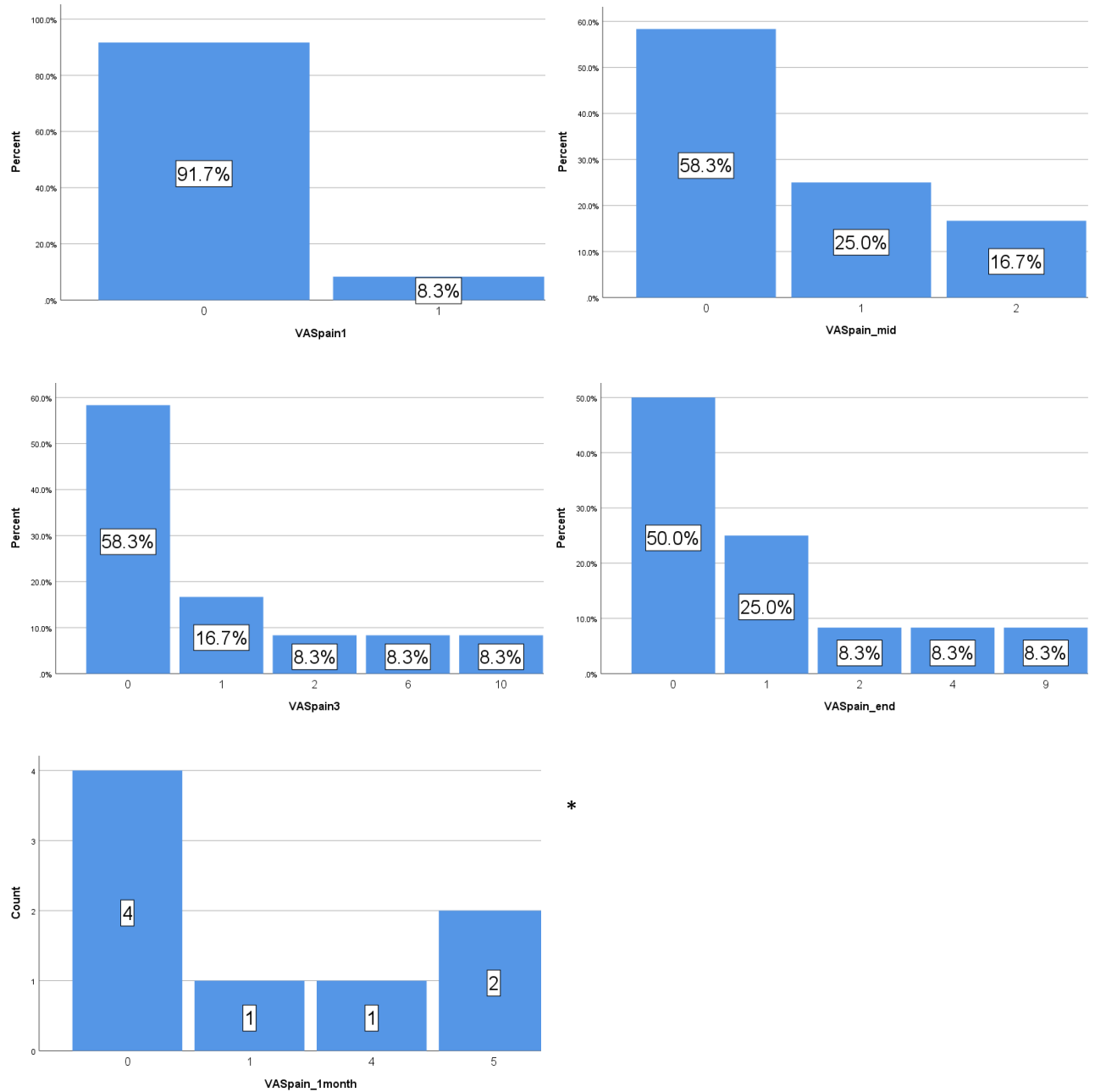


### 3.3. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SCC

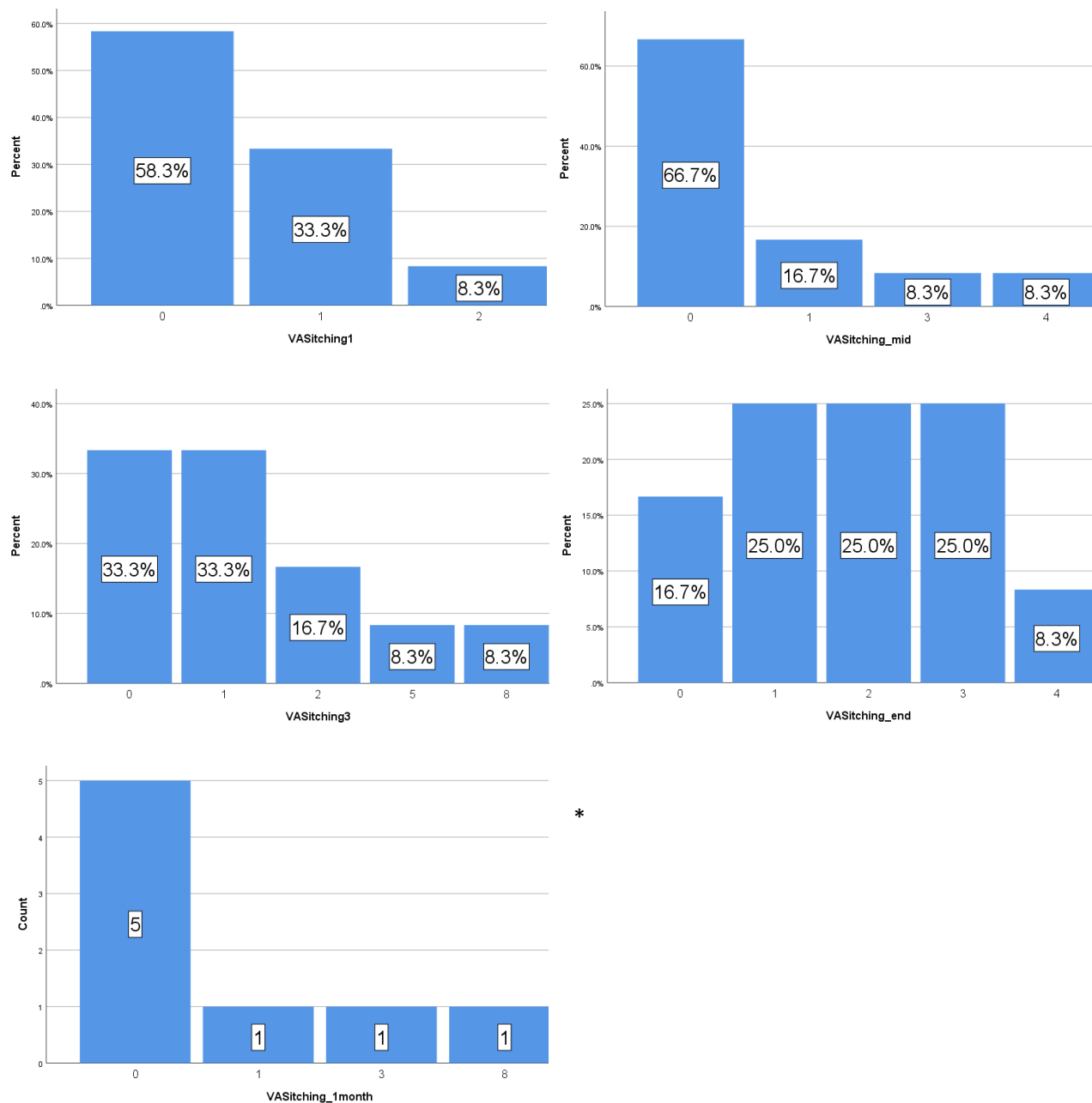


**Σχήμα 34.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με SCC

Από το μέσο της ΑΚΘ η πλειοψηφία το ασθενών με SCC εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, αυξανομένης προοδευτικά της βαρύτητας, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής στο 66.7% δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως η εικόνα του δέρματος.



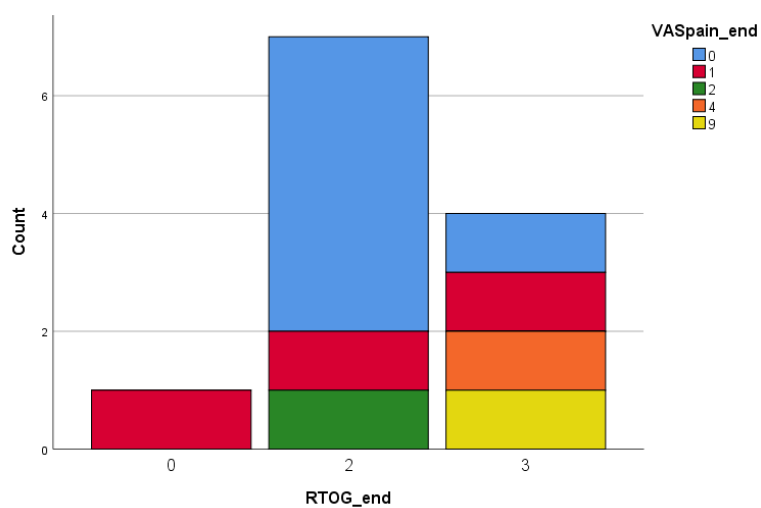
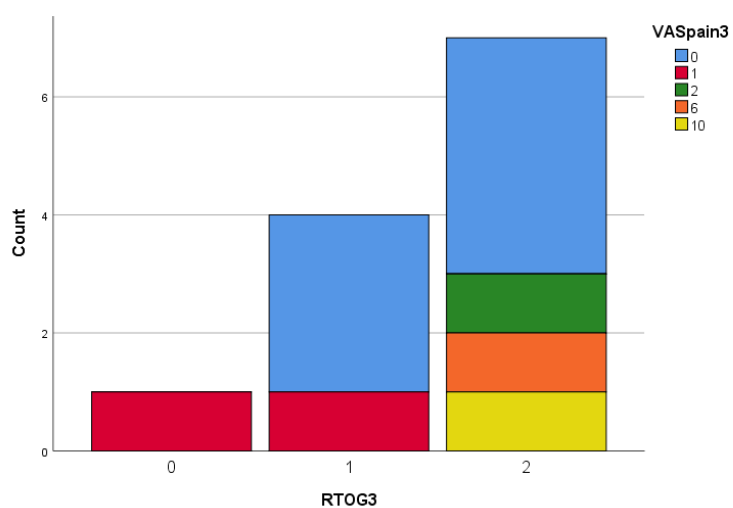
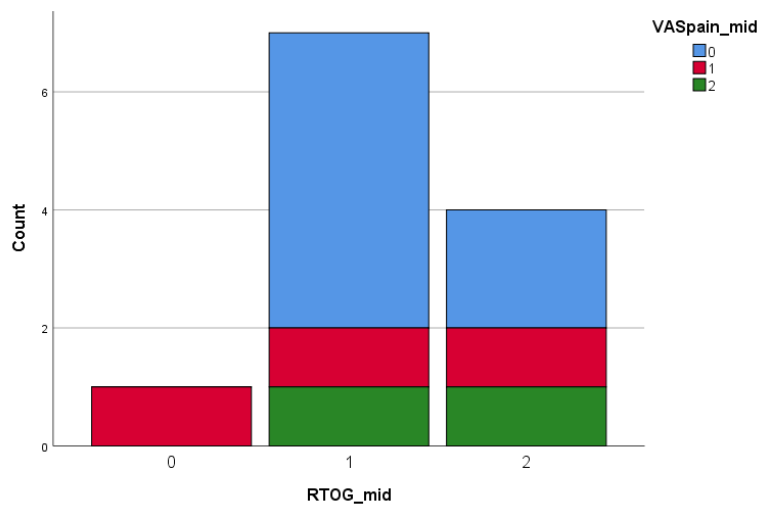
**Σχήμα 35.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC



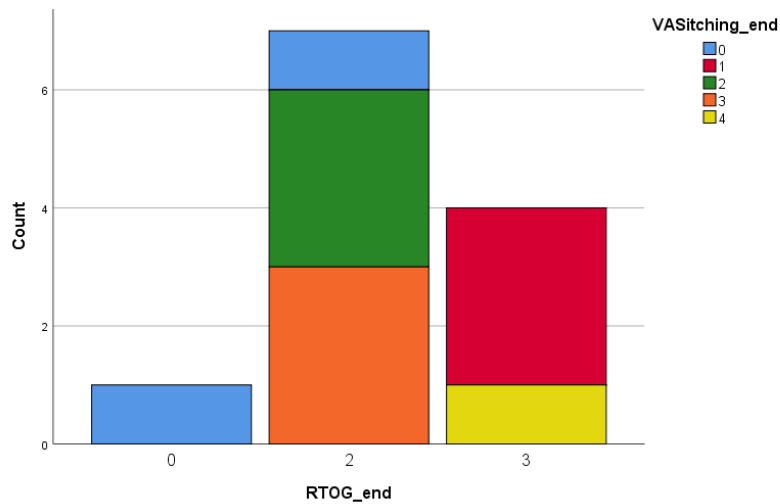
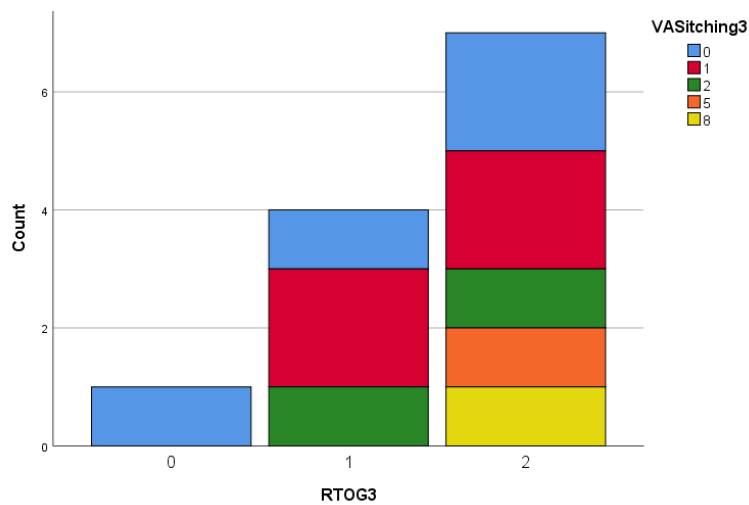
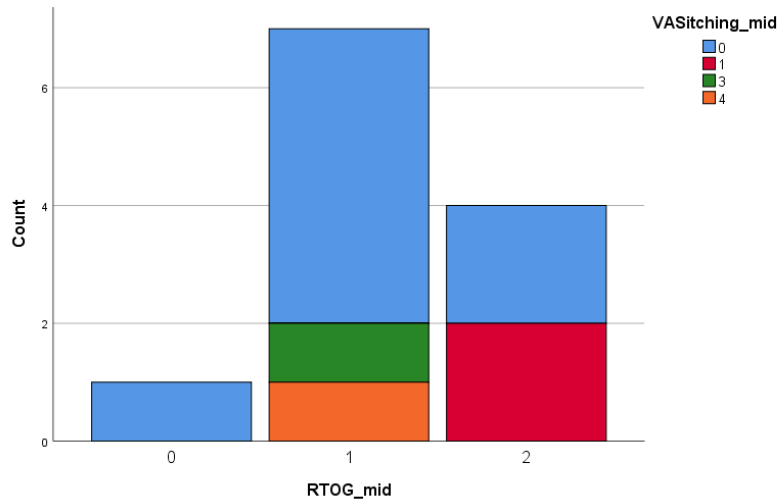
**Σχήμα 36.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC

Από τα ραβδογράμματα αξιολόγησης των υποκειμενικών συμπτωμάτων από τον ασθενή παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τόσο το αίσθημα του κνησμού όσο και του πόνου.

\* Τα ραβδογράμματα 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ παρουσιάζονται κατ' αριθμό περιστατικών και όχι σε ποσοστιαία αναλογία λόγω ελλείψεως δεδομένων για το σύνολο των ασθενών.



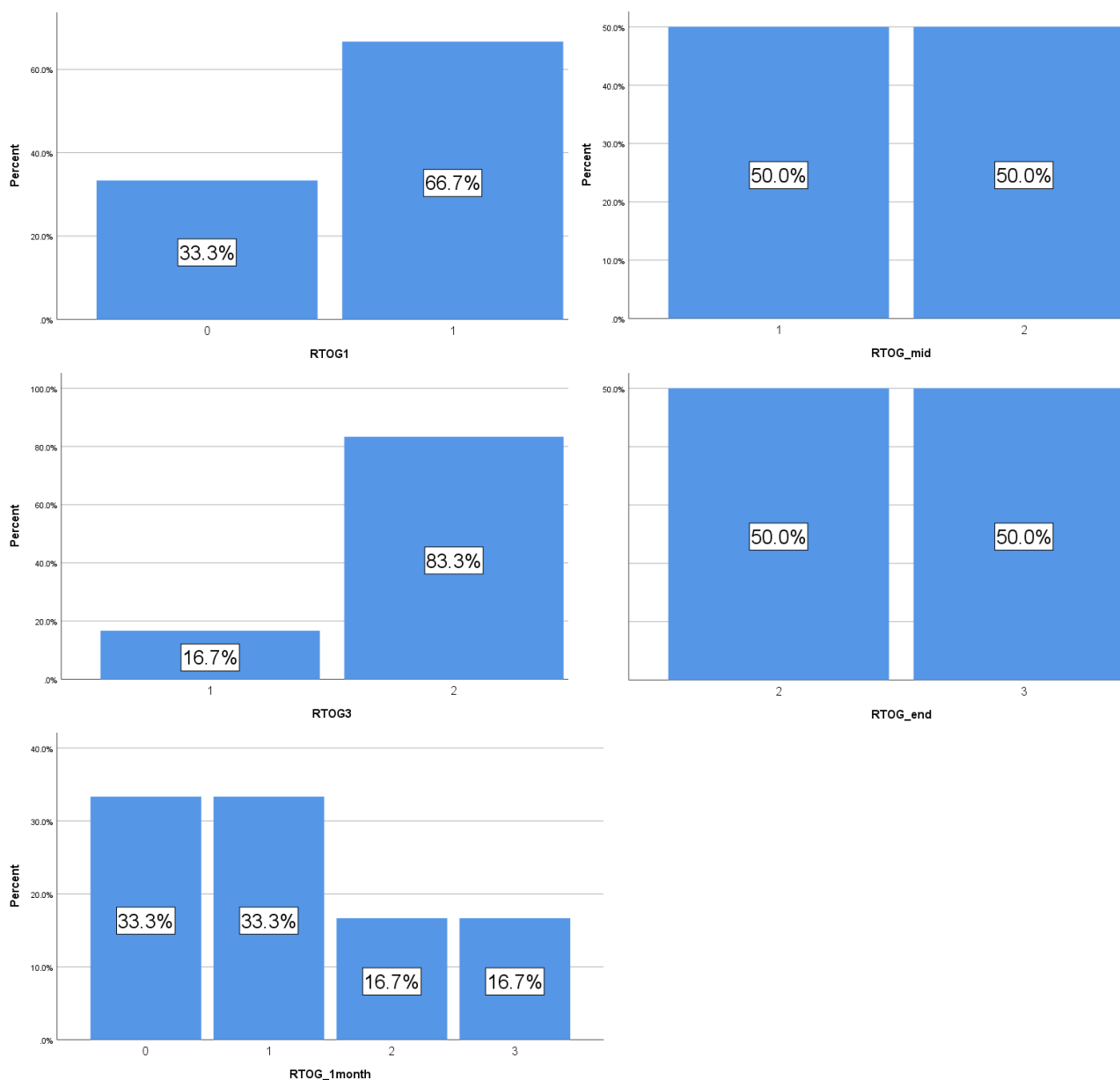
**Σχήμα 37.** Αξιολόγηση του πόνου από τους ασθενείς με SCC συναρτήσει της κλινικής αξιολόγησης του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ



**Σχήμα 38.** Αξιολόγηση του πόνου από τους ασθενείς με SCC συναρτήσει της κλινικής αξιολόγησης του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ

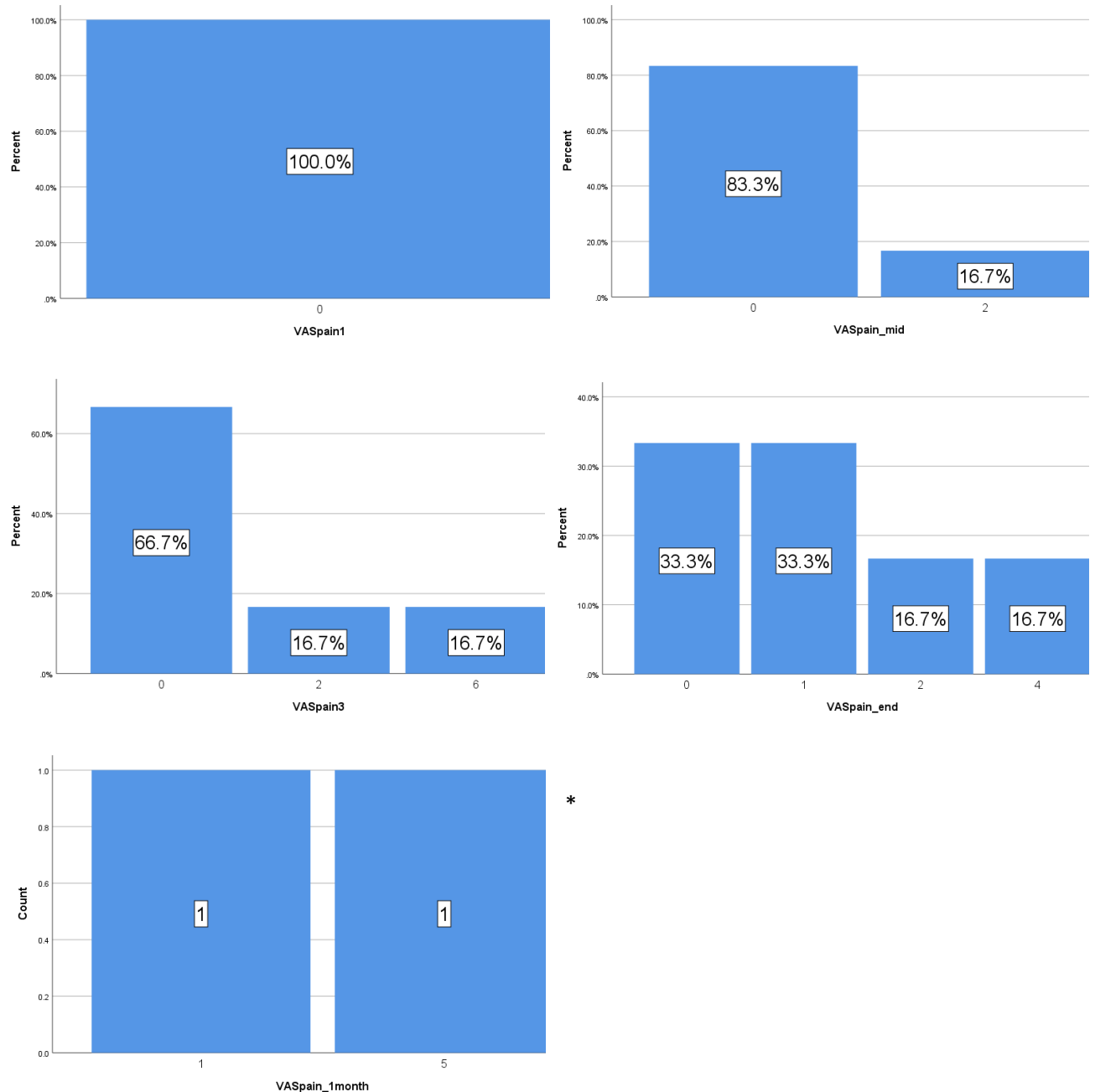
Από τα ανωτέρω διαγράμματα παρατηρείται διαφορετικό υποκειμενικό αίσθημα πόνου και κνησμού για τον ίδιο βαθμό ακτινοδερματίτιδας.

### 3.3.1. Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με SCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα



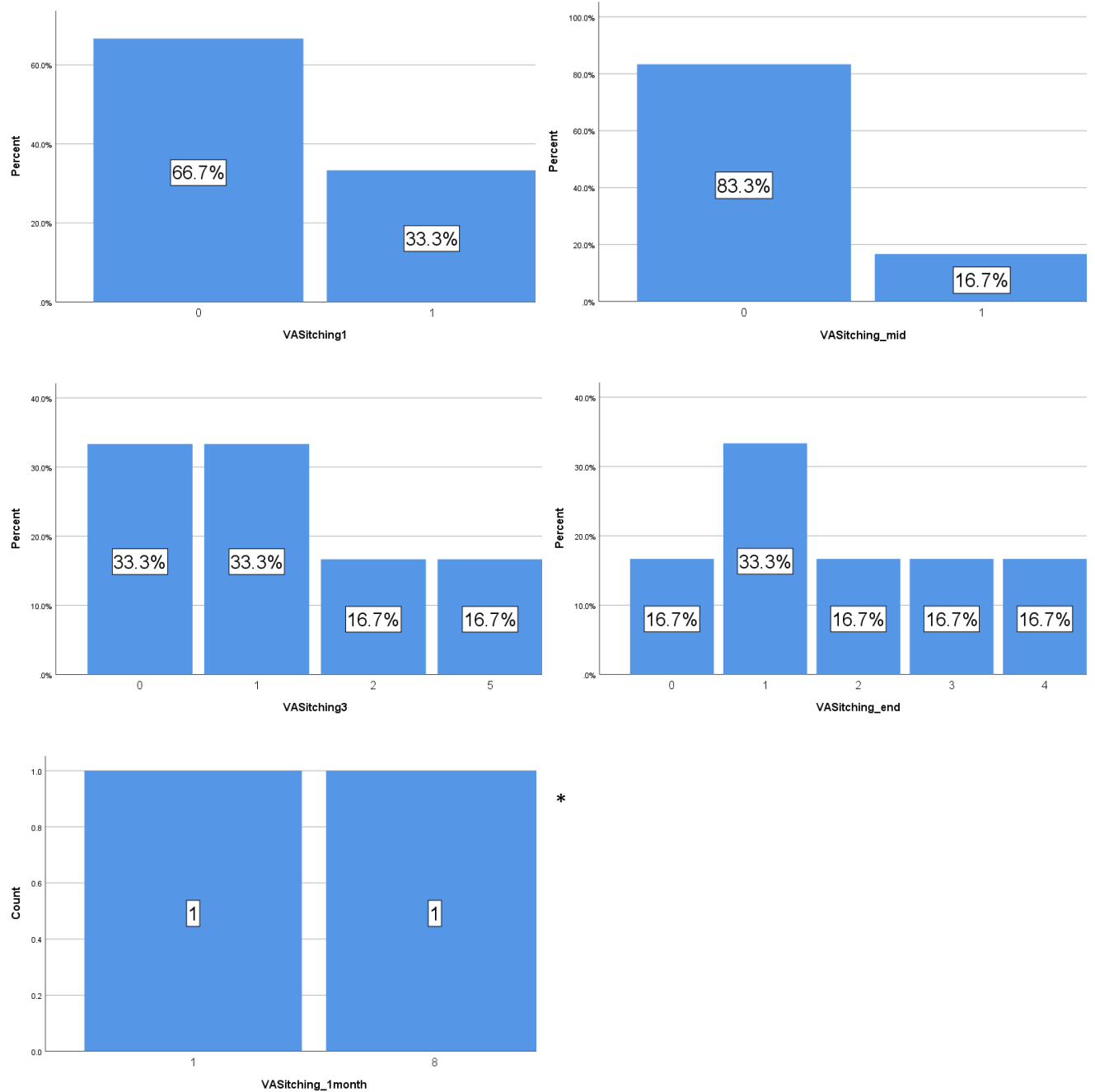
**Σχήμα 39.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα

Από το μέσο της ΑΚΘ το σύνολο το ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, με το 50% να ολοκληρώνει τη θεραπεία με βαθμό G3, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής στο 66.7% δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως η εικόνα του δέρματος και το 16.7% εξακολουθεί να παρουσιάζει βαθμού G3 ακτινοδερματίτιδα.



**Σχήμα 40.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του πόνου το 33.3% των ασθενών με SCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα ολοκλήρωσε ανώδυνα την ΑΚΘ και το υπόλοιπο 66.7% με ενόχληση 1-4 στην κλίμακας VAS, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής αναφέρθηκε από έναν ασθενή μέτριος πόνος (5 στην κλίμακα VAS), που αποδόθηκε σε επιμόλυνση της περιοχής.



**Σχήμα 41.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του κνησμού η πλειοψηφία των ασθενών με SCC που εφαρμόζαν το υπό εξέταση σκεύασμα ολοκλήρωσε την ΑΚΘ σημειώνοντας ήπια-μέτρια ενόχληση (1-4 στην κλίμακα VAS), ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής αναφέρθηκε από έναν ασθενή έντονος κνησμός (8 στην κλίμακα VAS), που αποδόθηκε, σε επιμόλυνση της περιοχής.

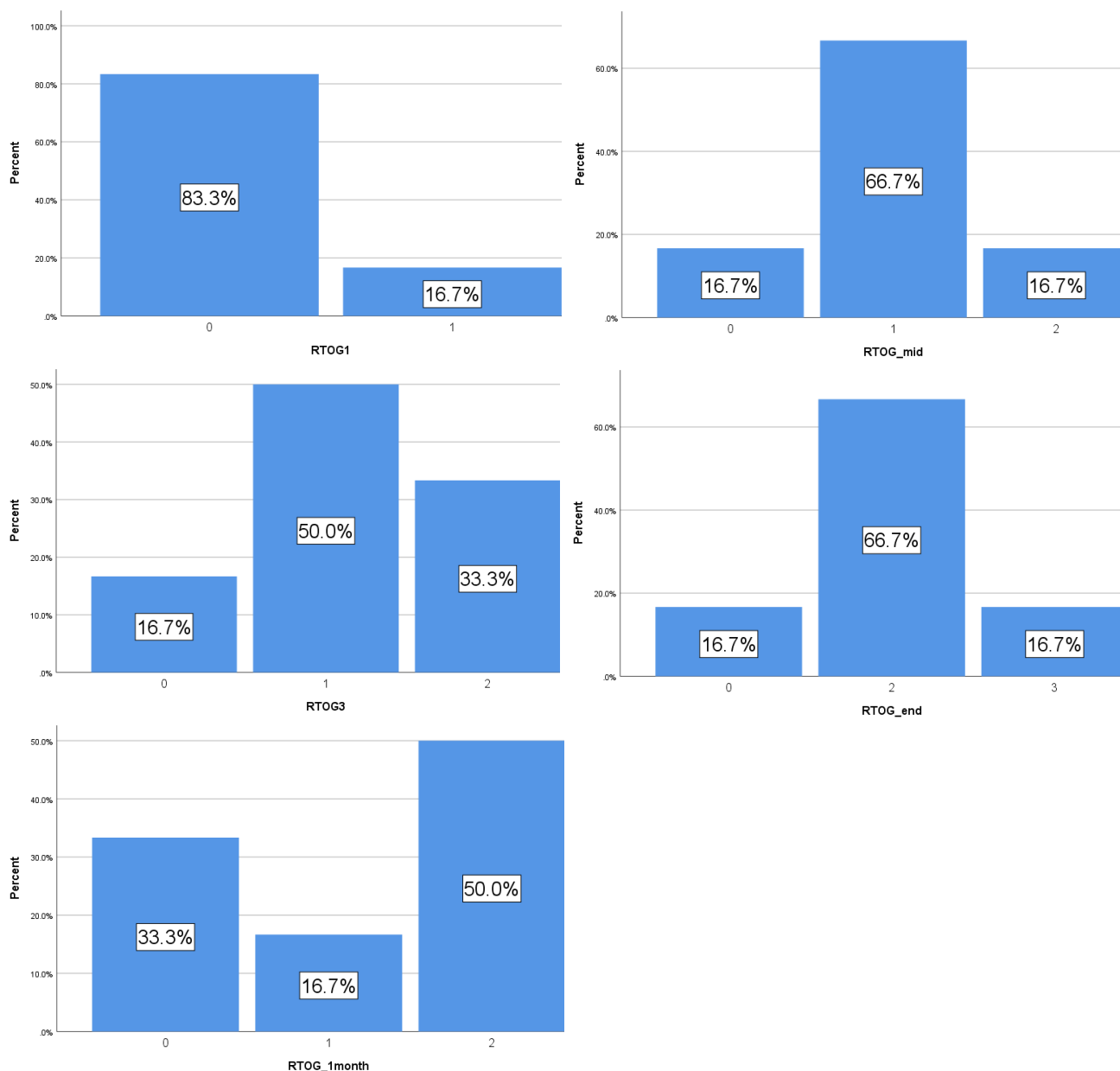
\* Τα ραβδογράμματα 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ παρουσιάζονται κατ' αριθμό περιστατικών και όχι σε ποσοστιαία αναλογία λόγω ελλείψεως δεδομένων για το σύνολο των ασθενών.



**Πίνακας 5.** Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τις μετρήσεις θερμοκρασίας, ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας, άδηλης απώλειας ύδατος, ερυθρότητας, μελανίνης, της παραμέτρου του μαύρου και του ερυθρού χρώματος στην αρχή, τη μέση, το τέλος της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα.

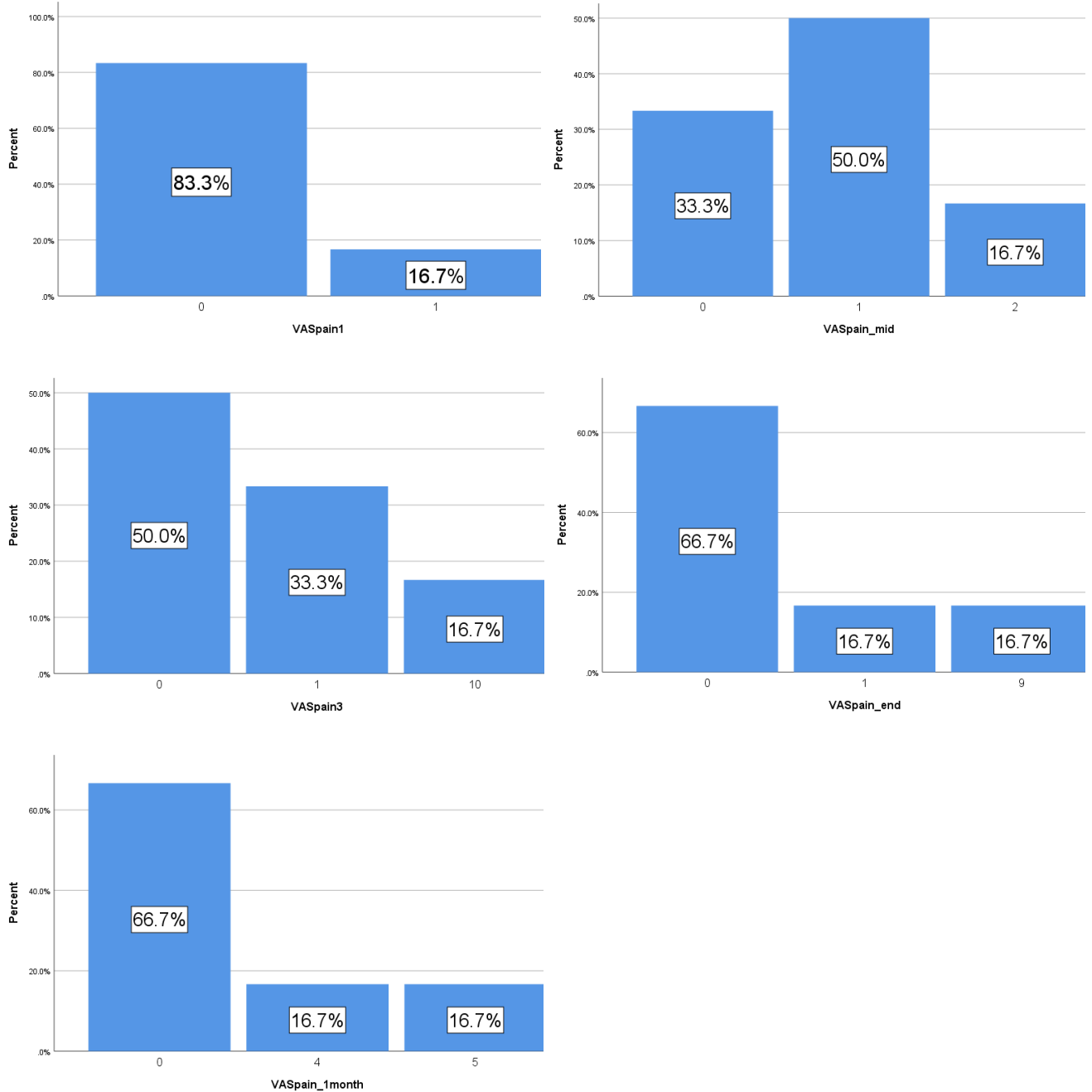
	Temp1	Temp2	Temp3	Temp4	WC1	WC2	WC3	WC4
Mean	36.650	36.750	37.100	37.300	93.50	108.00	90.33	80.50
Median	36.750	36.750	37.300	37.300	99.50	105.00	93.50	80.50
Mode	36.8	36.6	36.1 <sup>a</sup>	37.0 <sup>a</sup>	49 <sup>a</sup>	77 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	71 <sup>a</sup>
Std. Deviation	.3146	.3017	.5657	.4243	22.705	22.574	40.550	13.435
Variance	.099	.091	.320	.180	515.500	509.600	1644.267	180.500
Minimum	36.1	36.3	36.1	37.0	49	77	30	71
Maximum	37.0	37.1	37.6	37.6	112	138	142	90
	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	Redness1	Redness2	Redness3	Redness4
Mean	20.883	31.450	51.583	36.150	634.00	653.67	669.50	653.00
Median	18.950	36.000	51.900	36.150	638.00	653.00	666.00	653.00
Mode	7.8 <sup>a</sup>	11.6 <sup>a</sup>	51.9	7.8 <sup>a</sup>	589 <sup>a</sup>	653	616 <sup>a</sup>	627 <sup>a</sup>
Std. Deviation	12.6262	15.2602	20.5680	40.0930	29.651	32.172	32.513	36.770
Variance	159.422	232.875	423.042	1607.445	879.200	1035.067	1057.100	1352.000
Minimum	7.8	11.6	17.8	7.8	589	598	616	627
Maximum	43.1	46.5	82.7	64.5	675	687	706	679
	Melanin1	Melanin2	Melanin3	Melanin4	L1	L2	L3	L4
Mean	493.83	469.50	481.67	441.00	54.2675	50.2780	46.6875	51.2150
Median	496.00	460.00	471.00	441.00	54.2100	50.3300	46.4050	51.2150
Mode	504	446 <sup>a</sup>	431 <sup>a</sup>	416 <sup>a</sup>	49.93 <sup>a</sup>	43.85 <sup>a</sup>	42.96 <sup>a</sup>	51.05 <sup>a</sup>
Std. Deviation	11.686	24.247	55.709	35.355	3.77679	5.21346	3.38722	.23335
Variance	136.567	587.900	3103.467	1250.000	14.264	27.180	11.473	.054
Minimum	473	446	431	416	49.93	43.85	42.96	51.05
Maximum	504	501	581	466	58.72	56.60	50.98	51.38
	a1	a2	a3	a4				
Mean	16.1375	18.2100	20.5525	20.6350				
Median	16.0650	19.0700	19.9650	20.6350				
Mode	13.29 <sup>a</sup>	12.53 <sup>a</sup>	19.12 <sup>a</sup>	18.67 <sup>a</sup>				
Std. Deviation	2.92132	4.24437	1.78679	2.77893				
Variance	8.534	18.015	3.193	7.722				
Minimum	13.29	12.53	19.12	18.67				
Maximum	19.13	22.17	23.16	22.60				

### 3.3.2. Γραφήματα και περιγραφική στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς



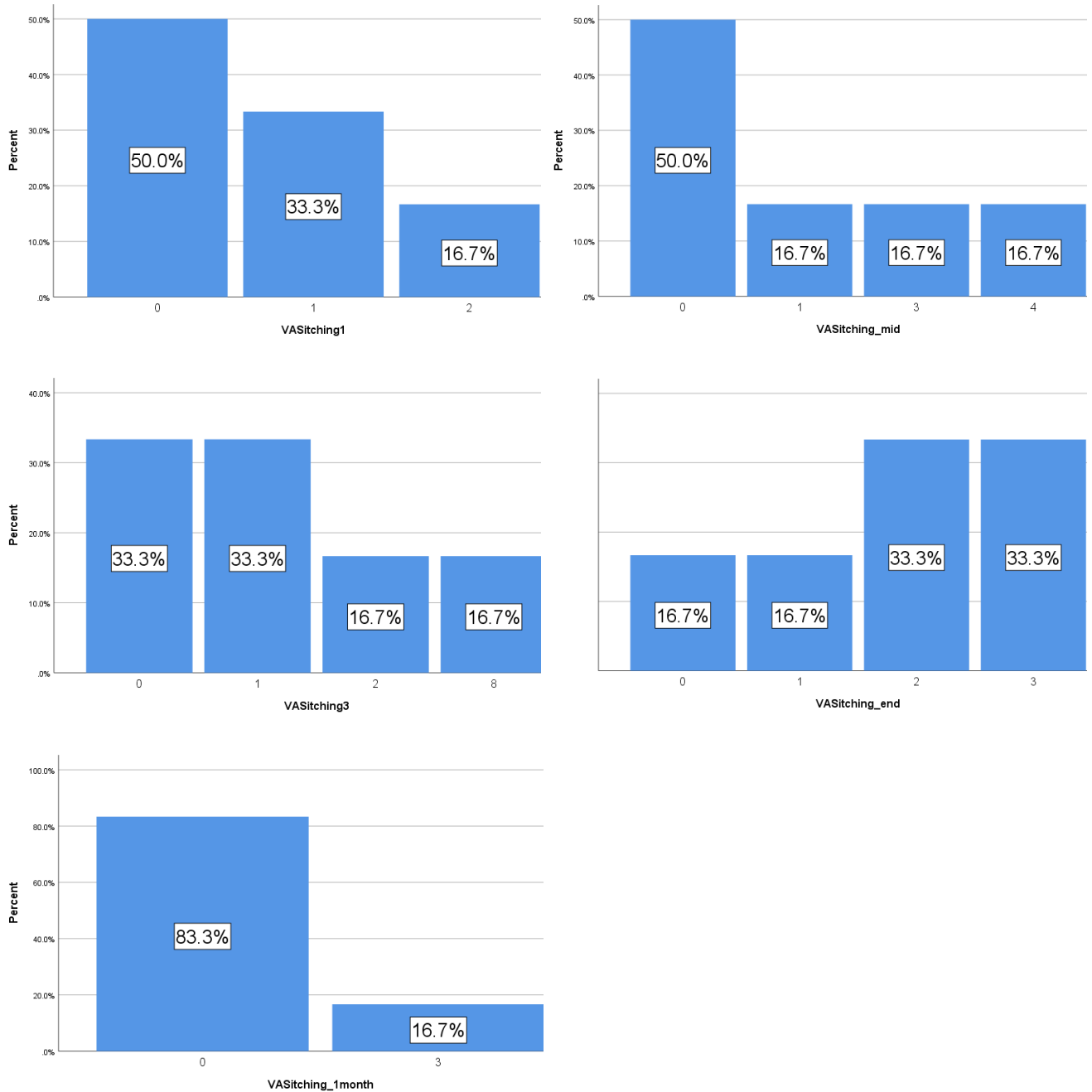
**Σχήμα 42.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς

Από το μέσο της ΑΚΘ το 83.3% των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς εμφάνισε κλινικά σημεία ακτινοδερματίτιδας, με το 16.7% να ολοκληρώνει τη θεραπεία με βαθμό G3, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής στο 66.7% δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως η εικόνα του δέρματος και το 50% παρουσιάζει βαθμού G2 ακτινοδερματίτιδα.



**Σχήμα 43.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του πόνου το 66.7% των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς ολοκλήρωσε ανώδυνα την ΑΚΘ, ενώ το 16.7% ανέφερε έντονη ενόχληση (9-10 στην κλίμακας VAS), η οποία βελτιώθηκε σημαντικά 1 μήνα μετά το πέρας αυτής.



**Σχήμα 44.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς

Όσον αφορά το υποκειμενικό αίσθημα του κνησμού η πλειοψηφία των ασθενών με SCC που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς ολοκλήρωσε την ΑΚΘ με ήπια ενόχληση 1-3 στην κλίμακα VAS, ενώ 1 μήνα μετά το πέρας αυτής το 83.3% ήταν ελεύθερο συμπτωμάτων.

**Πίνακας 6.** Περιγραφικά στατιστικά μεγέθη για τις μετρήσεις θερμοκρασίας, ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας, άδηλης απώλειας ύδατος, ερυθρότητας, μελανίνης, της παραμέτρου του μαύρου και του ερυθρού χρώματος στην αρχή, τη μέση, το τέλος της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής των ασθενών με SCC που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς.

	Temp1	Temp2	Temp3	Temp4	WC1	WC2	WC3	WC4
Mean	36.283	36.680	36.717	36.583	70.50	83.00	90.50	113.67
Median	36.300	36.840	36.950	36.550	62.00	83.00	95.00	106.00
Mode	35.5	35.6 <sup>a</sup>	37.0	36.4 <sup>a</sup>	39 <sup>a</sup>	55 <sup>a</sup>	46 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>
Std. Deviation	.7387	.5664	.6369	.3920	27.537	19.380	30.455	30.696
Variance	.546	.321	.406	.154	758.300	375.600	927.500	942.267
Minimum	35.5	35.6	35.5	36.0	39	55	46	86
Maximum	37.1	37.2	37.3	37.0	109	109	130	171
	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	Redness1	Redness2	Redness3	Redness4
Mean	13.933	18.667	35.140	41.933	603.83	611.33	613.83	632.67
Median	13.900	17.000	21.300	24.950	603.50	611.50	606.50	639.50
Mode	9.4 <sup>a</sup>	10.1 <sup>a</sup>	11.5 <sup>a</sup>	13.0 <sup>a</sup>	582 <sup>a</sup>	614	602	552 <sup>a</sup>
Std. Deviation	3.3417	8.4353	35.1646	34.6067	19.374	10.985	23.718	53.125
Variance	11.167	71.155	1236.548	1197.623	375.367	120.667	562.567	2822.267
Minimum	9.4	10.1	11.5	13.0	582	600	594	552
Maximum	17.5	30.1	97.3	89.8	628	630	660	713
	Melanin1	Melanin2	Melanin3	Melanin4	L1	L2	L3	L4
Mean	476.67	462.50	460.33	444.33	59.3717	58.0267	52.7567	55.4683
Median	473.50	464.00	449.50	437.00	59.0300	58.0100	52.4100	56.2350
Mode	456 <sup>a</sup>	451	435 <sup>a</sup>	413 <sup>a</sup>	55.64 <sup>a</sup>	53.94 <sup>a</sup>	45.17 <sup>a</sup>	47.87 <sup>a</sup>
Std. Deviation	20.695	9.813	27.703	28.584	3.83438	3.32493	5.18110	4.74443
Variance	428.267	96.300	767.467	817.067	14.702	11.055	26.844	22.510
Minimum	456	451	435	413	55.64	53.94	45.17	47.87
Maximum	505	474	498	479	65.78	61.65	60.09	61.04
	a1	a2	a3	a4				
Mean	11.9350	14.9767	17.3300	19.3783				
Median	11.6700	14.1150	16.8100	20.2950				
Mode	9.49 <sup>a</sup>	12.76 <sup>a</sup>	14.00 <sup>a</sup>	13.30 <sup>a</sup>				
Std. Deviation	1.79557	2.30875	2.63819	3.54392				
Variance	3.224	5.330	6.960	12.559				
Minimum	9.49	12.76	14.00	13.30				
Maximum	14.35	18.96	21.49	22.95				

### 3.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΚΤΙΝΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

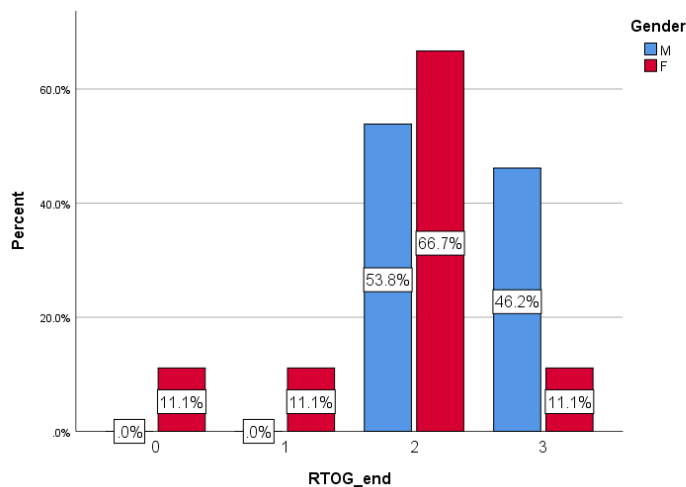
Παρατίθενται τα αποτελέσματα του στατιστικού ελέγχου, με μη παραμετρικές μεθόδους ανάλυσης, λόγω σύγκρισης ονομαστικών και συνεχών μεταβλητών με μη κανονική κατανομή, της ενδεχόμενης συσχέτισης με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας τις δεδομένες χρονικές στιγμές των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών, των χαρακτηριστικών του όγκου και των χαρακτηριστικών της ΑΚΘ.

**Πίνακας 7.** Έλεγχος ενδεχόμενης συσχέτισης με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών.

		RTOG1	RTOG_mid	RTOG3	RTOG_end	RTOG_1month
Gender <sup>1</sup>		.432	.436	.281	.036	.343
Age <sup>2</sup>		.786	.398	.403	.805	.466
BMI_25 <sup>1</sup>		.488	.582	.092	.256	.074
Smoking <sup>1</sup>	Smoker / Non-smoker	.398	.675	.366	.175	.933
	Smoker / Ex-smoker	.823	.327	.031	.052	.838
	Non-smoker / Ex-smoker	.431	.363	.018	.010	.734
Phototype <sup>1</sup>	I / II	.497	.654	.309	.679	.179
	I / III	.564	.564	.564	.564	.564
	II / III	1.000	.761	.432	.820	.091

1. Two Independent-Samples Mann-Whitney U 2. Spearman's test

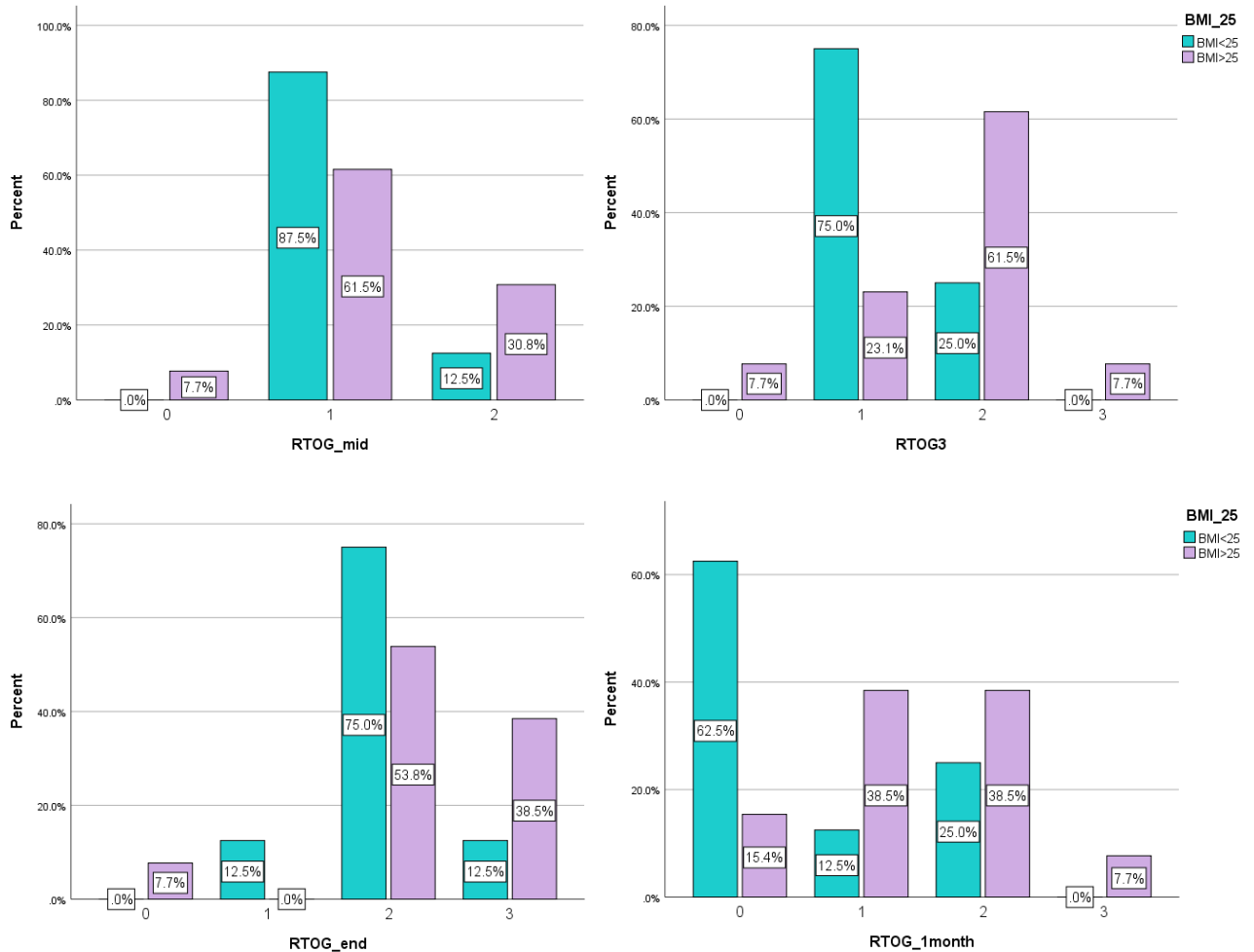
Το φύλο των ασθενών φαίνεται να συσχετίζεται με βαθμό στατιστικής σημαντικότητας  $p = 0.036$  με τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας που παρατηρείται στο τέλος της ΑΚΘ. Όπως προκύπτει από το ραβδόγραμμα που ακολουθεί, το 46.2% των ανδρών ασθενών παρουσιάζει τη δεδομένη χρονική στιγμή τον μέγιστο βαθμό δερματικού ερεθισμού (G3), ενώ για τις γυναίκες το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται στο 11.1%.



**Σχήμα 45.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας στο τέλος της ΑΚΘ, στρωματοποιημένη ως προς το φύλο των ασθενών

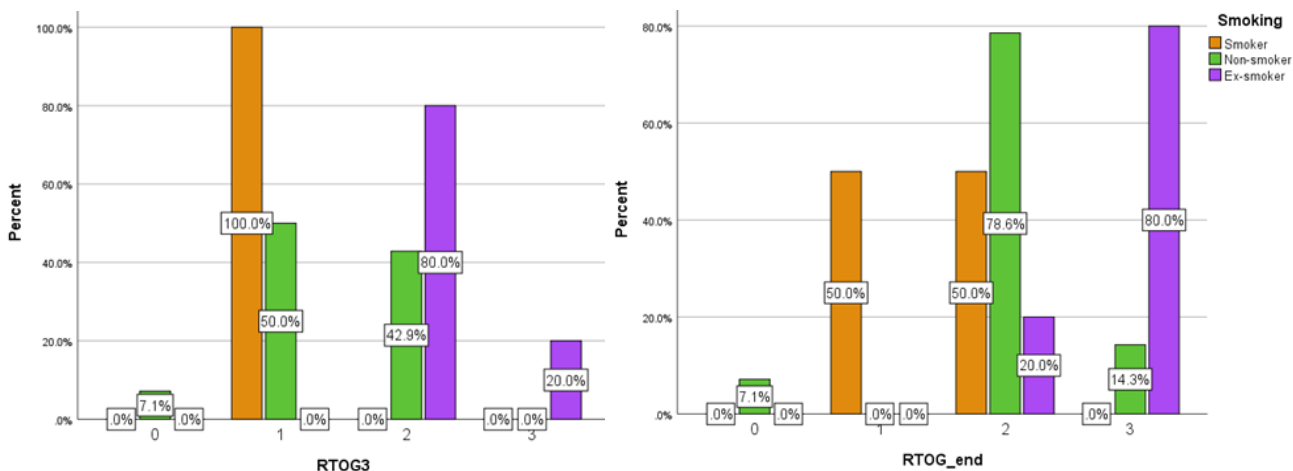
Η ηλικία δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας σε καμία χρονική στιγμή αξιολόγησης.

Αναφορικά με τον δείκτη μάζας σώματος, διακρίθηκαν δύο υποομάδες ασθενών, βάσει του BMI>25 ή <25, αντιστοιχώντας σε υπέρβαρα ή μη άτομα. Από τα παρακάτω ραβδογράμματα φαίνεται προοδευτικά, από την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ έως και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, ο μέγιστος βαθμός ακτινοδερματίτιδας και το ποσοστό των ασθενών που τον εμφανίζουν να είναι υψηλότερα στην υποομάδα με BMI>25. Από τον στατιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε η διαφορά αυτή δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική.



**Σχήμα 46.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας, στρωματοποιημένη ως προς τον δείκτη μάζας σώματος των ασθενών

Όσον αφορά το κάπνισμα, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ και τάση για σημαντική διαφορά στο τέλος αυτής, τόσο μεταξύ καπνιστών και πρώην καπνιστών σε επίπεδο  $p = 0.031$  και  $p = 0.052$  αντίστοιχα, όσο και μεταξύ μη καπνιστών και πρώην καπνιστών σε επίπεδο  $p = 0.018$  και  $p = 0.010$  αντίστοιχα. Όπως φαίνεται στα ακόλουθα ραβδογράμματα, οι πρώην καπνιστές παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ερεθισμού, με το 80% αυτών να εμφανίζει βαθμό G2 και το 20% G3 την 3<sup>η</sup> εβδομάδα, ποσοστά που αντιστρέφονται στο τέλος της θεραπείας.



**Σχήμα 47.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ και στο τέλος αυτής, στρωματοποιημένη ως προς το κάπνισμα

Από τη σύγκριση των ασθενών ως προς τον φωτότυπο, ανά δύο υποομάδες μεταξύ τους, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κλινική εικόνα της ακτινοδερματίτιδας.

**Πίνακας 8.** Έλεγχος ενδεχόμενης συσχέτισης με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας των χαρακτηριστικών του όγκου.

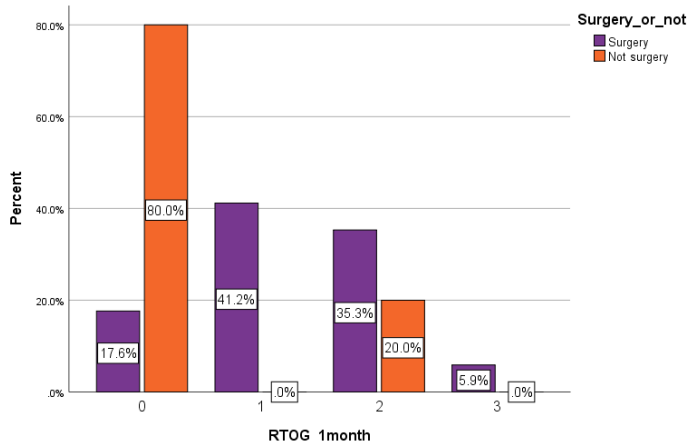
		RTOG1	RTOG_mid	RTOG3	RTOG_end	RTOG_1month
Ca_type	BCC / SCC	.521	.841	.856	.649	.668
	SCC / Basosquamous	.332	.833	.461	.343	.772
	BCC / Basosquamous	.140	.644	.569	.532	1.000
Primary_or_not		.176	.335	.095	.118	.616
Surgery_or_not		.528	.848	.513	.501	<b>.053</b>

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Ο τύπος δερματικού καρκίνου (BCC, SCC ή βασικοκυτταρικό με ακανθοκυτταρική τροπή) και το είδος του όγκου (πρωτοπαθής ή κατόπιν υποτροπής) δεν φαίνεται να συσχετίζονται με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας σε καμία χρονική στιγμή.

Αντίθετα, παρατηρείται τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p = 0.53$  ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση προ της ΑΚΘ και σε αυτούς που υπεβλήθησαν απευθείας σε αυτήν, ως προς τον βαθμό ερεθισμού που καταγράφηκε 1 μήνα μετά το πέρας της θεραπείας. Σύμφωνα με το ραβδόγραμμα που ακολουθεί, στο 80% των ασθενών όπου εφαρμόστηκε η ΑΚΘ ως μονοθεραπεία είχε αποκατασταθεί η εικόνα του δέρματος στον επανέλεγχο του ενός μήνα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς που είχε προηγηθεί χειρουργική παρέμβαση ήταν 17.8%.





**Σχήμα 48.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ, στρωματοποιημένη ως προς την προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση

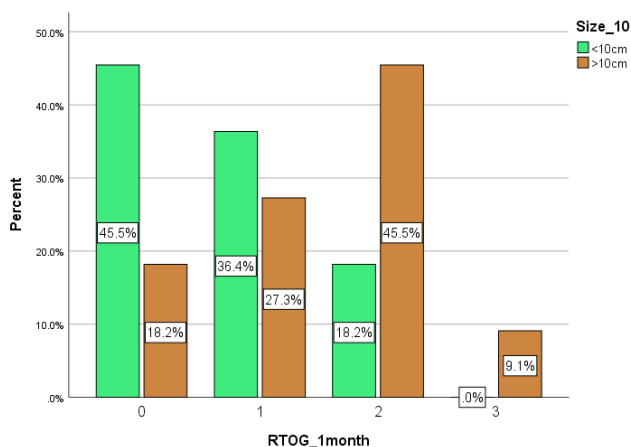
**Πίνακας 9.** Έλεγχος ενδεχόμενης συσχέτισης με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας των χαρακτηριστικών της ΑΚΘ

	RTOG1	RTOG_mid	RTOG3	RTOG_end	RTOG_1month
Total_dose	-	-	-	.968	.926
Size	.681	.620	1.000	.655	<b>.053</b>

Spearman's test

Από τον στατιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε δεν προκύπτει η συνολική χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας να διαδραματίζει ρόλο στον βαθμό ερεθισμού που εμφάνισαν οι ασθενείς στο τέλος της θεραπείας και 1 μήνα μετά από αυτή.

Αντιθέτως φαίνεται τάση στατιστικής συσχέτισης του μεγέθους της ακτινοθεραπευόμενης περιοχής με τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας που παρουσιάζεται 1 μήνα μετά το τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p < 0.053$ . Στο παρακάτω ραβδόγραμμα παρατηρείται ο μέγιστος βαθμός ερεθισμού και το ποσοστό των ασθενών που τον εμφανίζουν να είναι υψηλότερα στην υποομάδα με μέγιστη διάσταση πεδίου  $\geq 10\text{cm}$  τη δεδομένη χρονική στιγμή (Στο 50% του συνόλου των ασθενών η μέγιστη διάσταση πεδίου ήταν  $10\text{cm}$  και στο υπόλοιπο 50%  $<10\text{cm}$ ).



**Σχήμα 49.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ, στρωματοποιημένη ως προς τη μέγιστη διάσταση του πεδίου ΑΚΘ

### 3.4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

#### Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο έχει ορισθεί η σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ακτινοδερματίτιδας, βάσει των κριτηρίων RTOG, σε εβδομαδιαία βάση κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, καθώς και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής.

#### Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία έχουν ορισθεί:

i) η σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς το αίσθημα πόνου και κνησμού του ασθενή, βάσει της κλίμακας VAS, σε εβδομαδιαία βάση κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, καθώς και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής.

ii) η σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων βάσει των εμβιομηχανικών μετρήσεων στην αρχή, το μέσο, το τέλος της ΑΚΘ, καθώς και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, ως προς τις τιμές:

- θερμοκρασίας
- ενυδάτωσης κεράτινης στιβάδας
- άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)
- ερυθρότητας
- μελανίνης
- παραμέτρων χρώματος (μαύρου και ερυθρού)

#### 3.4.1. Σύγκριση αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με BCC

Λόγω σύγκρισης διατεταγμένων και συνεχών μεταβλητών με μη κανονική κατανομή εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης για τη σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων μεταξύ τους.

**Πίνακας 10.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών με BCC ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους.

	Gender	Age	BMI	Smoking	Phototype
Asymp. Sig. (2-tailed)	.221	.341	.917	.343	.134

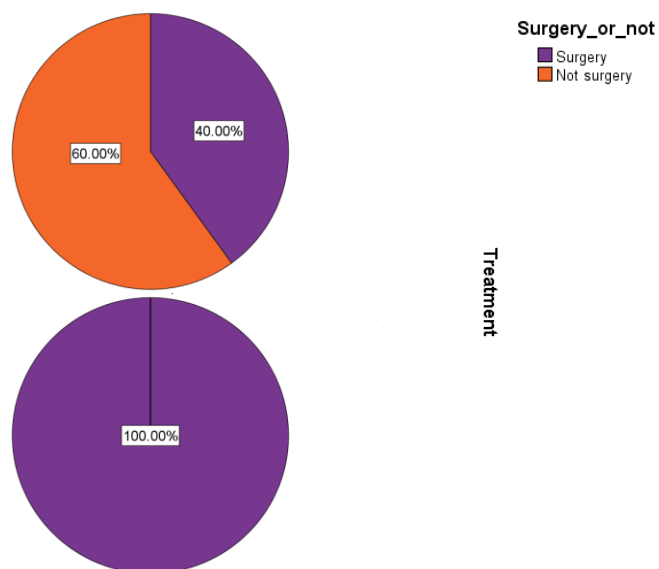
Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι οι διαφορές των δύο ομάδων δεν είναι στατιστικά σημαντικές, οπότε προέρχονται από παρόμοιο πληθυσμό ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

**Πίνακας 11.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών με BCC ως προς τα χαρακτηριστικά του όγκου.

	Site	Size	Primary_or_not	Surgery_or_not
Asymp. Sig. (2-tailed)	.206	.419	.513	.050

Two Independent-Samples Mann-Whitney U



**Σχήμα 50.** Προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση για τις δύο ομάδες επεμβάσεων των ασθενών με BCC.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά του όγκου, από τον παραπάνω πίνακα και τις στατιστικές πίτες φαίνεται ότι οι δύο ομάδες επεμβάσεων των ασθενών με BCC διαφέρουν μεταξύ τους ως την προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση σε βαθμό στατιστικής σημαντικότητας  $p = 0.050$ . Συγκεκριμένα, στην ομάδα που εφαρμόστηκε το σκεύασμα αναφοράς είχε διενεργηθεί χειρουργική εκτομή του όγκου προ της ΑΚΘ στο σύνολο των ασθενών, σε αντίθεση με την ομάδα που εφαρμόστηκε το υπό εξέταση σκεύασμα, όπου το 60% των ασθενών υπεβλήθη απευθείας σε ΑΚΘ.

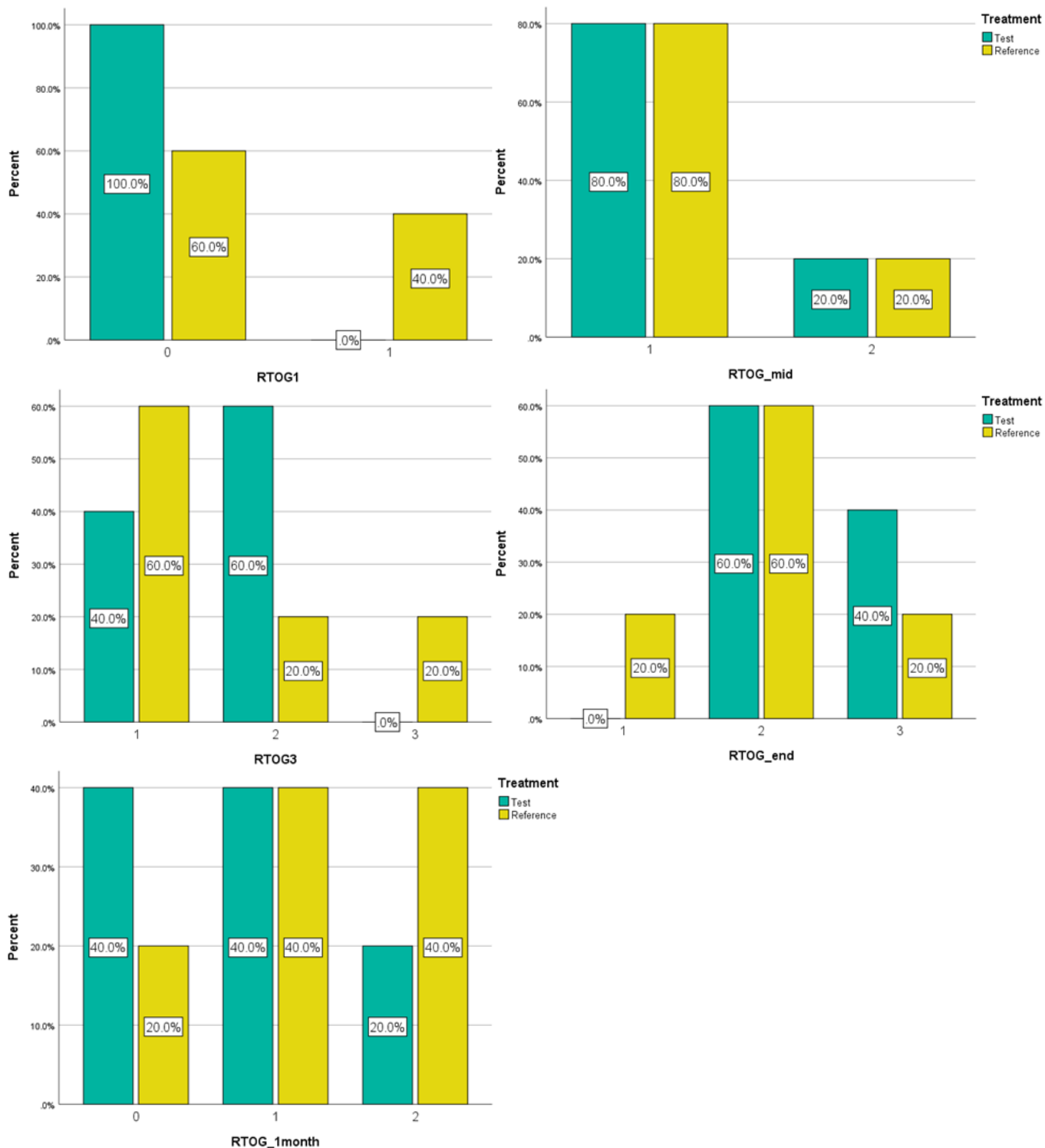
**Πίνακας 12.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών με BCC ως προς τα χαρακτηριστικά της ΑΚΘ.

	Total_dose	Fractions	Test Mean	Reference Mean
Asymp. Sig. (2-tailed)	.814	.521	5530	5488

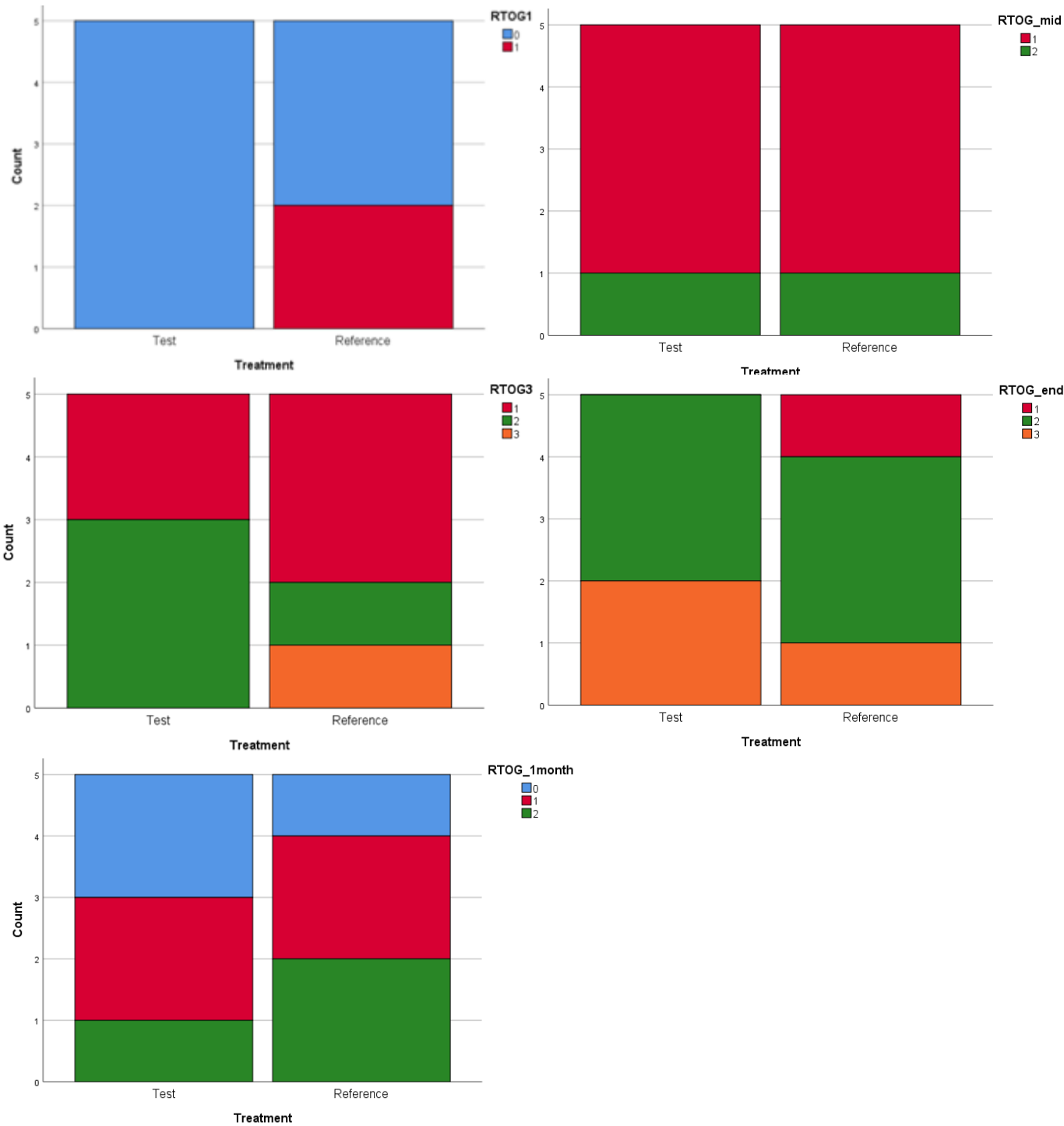
Two Independent-Samples Mann-Whitney U

	Test Mean	Reference Mean
Total_dose	5530	5488
Fractions	22	21

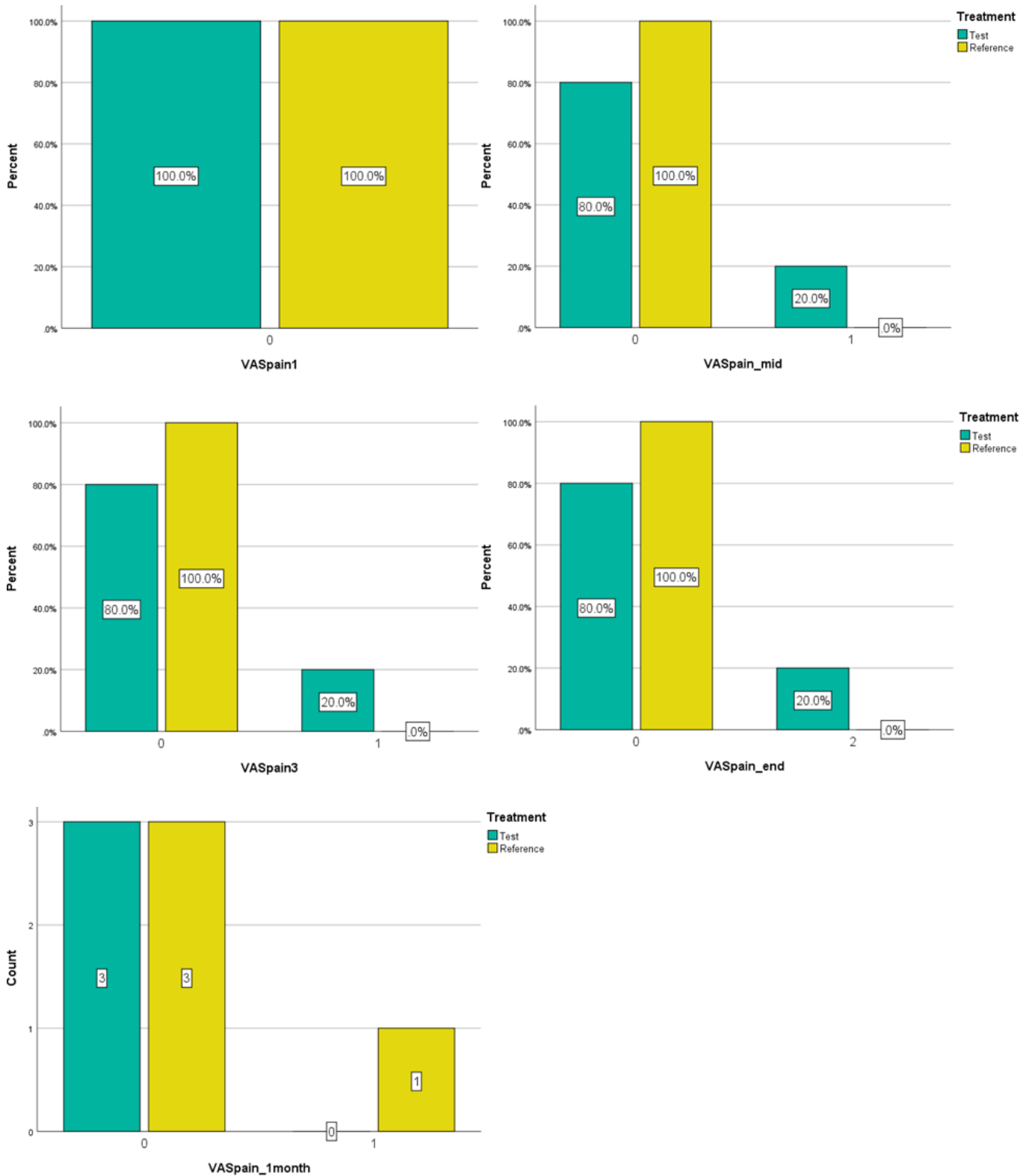
Από τους παραπάνω πίνακες φαίνεται ότι η διαφορά των δύο ομάδων ως προς τη συνολική δόση χορηγούμενης ακτινοβολίας και των αριθμό των κλασμάτων δεν είναι στατιστικά σημαντική.



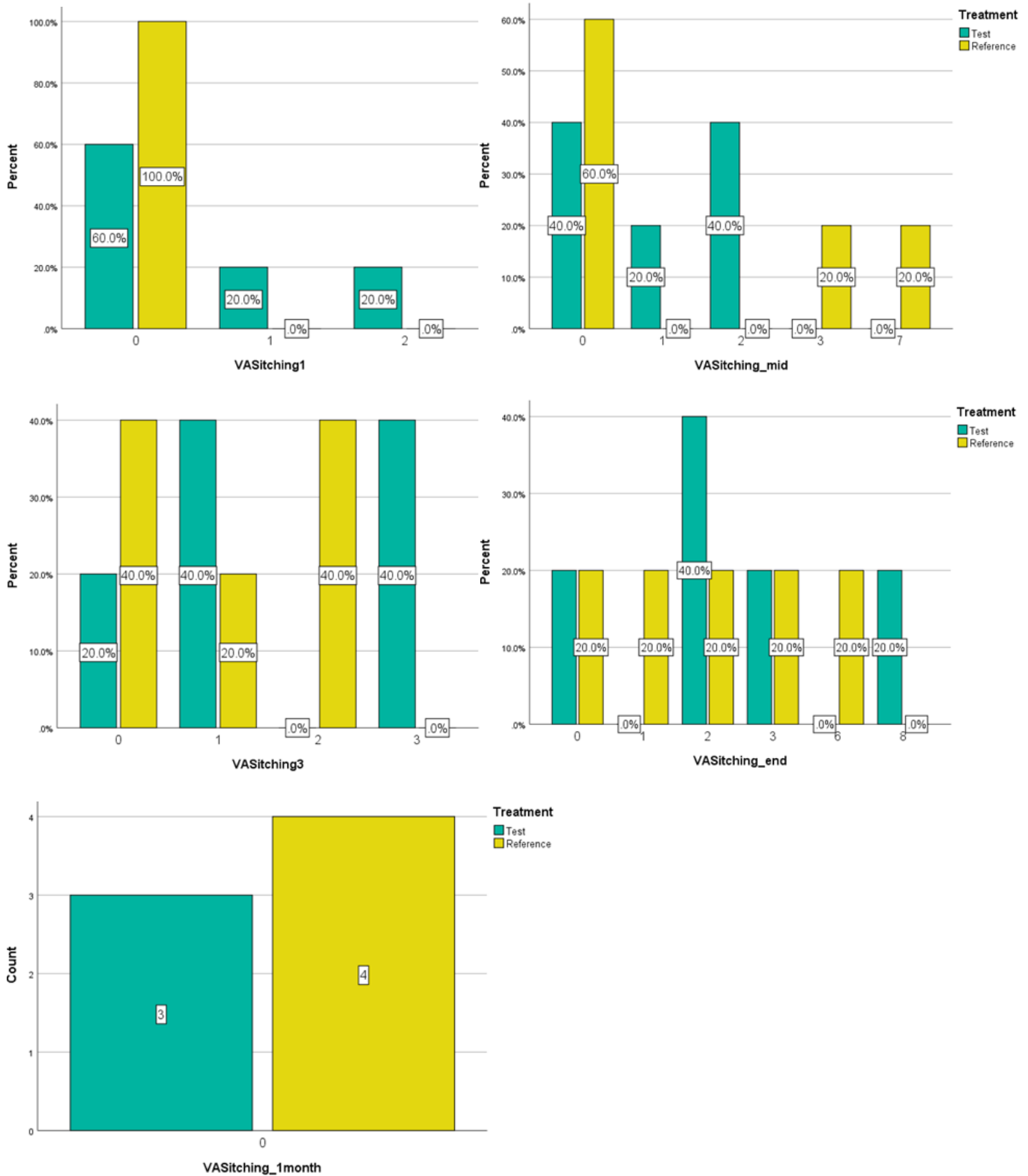
**Σχήμα 51.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με BCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων



**Σχήμα 52.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με BCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων (σε N of cases)



**Σχήμα 53.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων



**Σχήμα 54.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με BCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων

Από τα ραβδογράμματα συχνότητων για την **κλινική αξιολόγηση της ακτινοδερματίτιδας** (σχήμα 51, 52) φαίνεται το υπό εξέταση σκεύασμα (Test – T) να πλεονεκτεί μέχρι και την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ, καθώς ο μέγιστος βαθμός ερεθισμού που σημειώνεται είναι G2, ενώ με το σκεύασμα αναφοράς (Reference – R) το 20% των ασθενών εμφανίζει ερεθισμό βαθμού G3. Στο τέλος της ΑΚΘ το πλεονέκτημα αντιστρέφεται, με το 40% και 20% των ασθενών που εφάρμοζαν το T και το R αντίστοιχα να παρουσιάζει ακτινοδερματίτιδα βαθμού G3. Στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα τα ποσοστά αντιστρέφονται εκ νέου, με το 20% και 40% των ασθενών που εφάρμοζαν το T και το R αντίστοιχα να παρουσιάζει τον μέγιστο για τη δεδομένη χρονική στιγμή βαθμό ερεθισμού G2.

**Πίνακας 13.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
RTOG1 - RTOG0	1.000	.157
RTOG_mid - RTOG1	.034	.046
RTOG3 - RTOG_mid	.157	.157
RTOG_end - RTOG3	.046	.157
RTOG_1month - RTOG_end	.038	.157
RTOG_end - RTOG_mid	.034	.046
RTOG_end - RTOG0	.038	.039
RTOG_1month - RTOG0	.102	.063

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 14.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
RTOG1	.00	.40	.134
RTOG_mid	1.20	1.20	1.000
RTOG3	1.60	1.60	.817
RTOG_end	2.40	2.00	.339
RTOG_1month	.80	1.20	.439
RTOG_mid - RTOG1	1.20	.80	.180
RTOG3 - RTOG_mid	.40	.40	1.000
RTOG_end - RTOG3	.80	.40	.221
RTOG_1month - RTOG_end	-1.60	-.80	.166
RTOG_end - RTOG_mid	1.20	.80	.180

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον πρώτο πίνακα φαίνεται εξέλιξη της ακτινοδερματίτιδας σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και για τις δύο ομάδες από την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ, συγκριτικά όμως το R συνεισέφερε στο να μην επιδεινωθεί η εικόνα το διάστημα 3<sup>η</sup> εβδομάδα-τέλος της ΑΚΘ, ενώ στην ομάδα του T το διάστημα αυτό η ακτινοδερματίτιδα επιδεινώθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο  $p = 0.046$ . Αντιθέτως, στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, στην ομάδα του T σημειώνεται βελτίωση της κλινικής εικόνας σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p = 0.038$ , ενώ στην ομάδα του R δεν παρατηρείται κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές για κανένα χρονικό σημείο αξιολόγησης.



Συμπερασματικά, στους ασθενείς με BCC, το T καθυστέρησε την εμφάνιση σοβαρού βαθμού ακτινοδερματίτιδας (G3) έως το τέλος της ΑΚΘ, ενώ στην ομάδα του R παρουσιάστηκε ήδη από την 3<sup>η</sup> εβδομάδα. Ωστόσο, από την 3<sup>η</sup> εβδομάδα έως το τέλος της ΑΚΘ η εικόνα του δέρματος επιδεινώθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στην ομάδα του T, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που το εφάρμοζαν να εμφανίζει τον μέγιστο ερεθισμό συγκριτικά με το R (40% έναντι 20%). Στην επανεξέταση σε 1 μήνα, στην ομάδα του T σημειώνεται βελτίωση της εικόνας σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό, με αντιστροφή των ποσοστών μέγιστου ερεθισμού.

Όσον αφορά το **υποκειμενικό αίσθημα του πόνου** (σχήμα 53), το 20% της ομάδας που εφάρμοζε το T αναφέρει ήπια ενόχληση (1-2 στην κλίμακα VAS) κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που αποδράμει πλήρως στον επανέλεγχο 1 μήνα μετά, ενώ το σύνολο των ασθενών που εφάρμοζαν το R ολοκλήρωσε ανώδυνα τη θεραπεία και στην επανεκτίμηση αναφέρεται ήπια ενόχληση (1 στην κλίμακα VAS) από έναν ασθενή.

**Πίνακας 15.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
VASpain 1 - VASpain 0	1.000	1.000
VASpain_mid - VASpain1	.317	1.000
VASpain3 - VASpain_mid	1.000	1.000
VASpain_end - VASpain3	.317	1.000
VASpain_1month - VASpain_end	1.000	.317
VASpain_end - VASpain_mid	.317	1.000
VASpain_end - VASpain 0	.317	1.000
VASpain_1month - VASpain 0	1.000	.317

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 16.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
VASpain1	.00	.00	1.000
VASpain_mid	.20	.00	.317
VASpain3	.20	.00	.317
VASpain_end	.40	.00	.317
VASpain_1month	.00	.25	.386
VASpain_mid - VASpain1	.20	.00	.317
VASpain3 - VASpain_mid	.00	.00	1.000
VASpain_end - VASpain3	.20	.00	.317
VASpain_1month - VASpain_end	.00	.25	.386
VASpain_end - VASpain_mid	.20	.00	.317

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς την αξιολόγηση του πόνου δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε καμία χρονική στιγμή.

Αναφορικά με το **αίσθημα του κνησμού** (σχήμα 54), στη μέση της ΑΚΘ φαίνεται να πλεονεκτεί το T, καθώς ο μέγιστος βαθμός ενόχλησης που σημειώνεται στην ομάδα που το εφαρμόζει είναι 2 στην κλίμακα VAS, σε αντιδιαστολή με την ομάδα που χρησιμοποιεί το R, όπου ο εν λόγω βαθμός είναι 7. Από την 3<sup>η</sup> εβδομάδα έως το τέλος της θεραπείας υπερέρχει το R, με τη μέγιστη ενόχληση να ανέρχεται σε 6 βαθμούς έναντι 8 στην ομάδα του T, ενώ 1 μήνα μετά όλοι οι ασθενείς είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

**Πίνακας 17.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
VASitching 1 - VASitching 0	.180	1.000
VASitching_mid - VASitching1	.317	.180
VASitching3 - VASitching_mid	.083	.854
VASitching_end - VASitching3	.197	.109
VASitching_1month - VASitching_end	.180	.109
VASitching_end – VASitching_mid	.102	.786
VASitching_end - VASitching 0	.066	.068
VASitching_1month - VASitching 0	1.000	1.000

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 18.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
VASitching1	.60	.00	.136
VASitching_mid	1.00	2.00	.911
VASitching3	1.60	1.00	.451
VASitching_end	3.00	2.40	.750
VASitching_1month	.00	.00	1.000
VASitching_mid – VASitching1	.40	2.00	.368
VASitching3 – VASitching_mid	.60	-1.00	.512
VASitching_end – VASitching3	1.40	1.40	.915
VASitching_1month - VASitching_end	-1.67	-2.25	1.000
VASitching_end – VASitching_mid	2.00	.40	.672

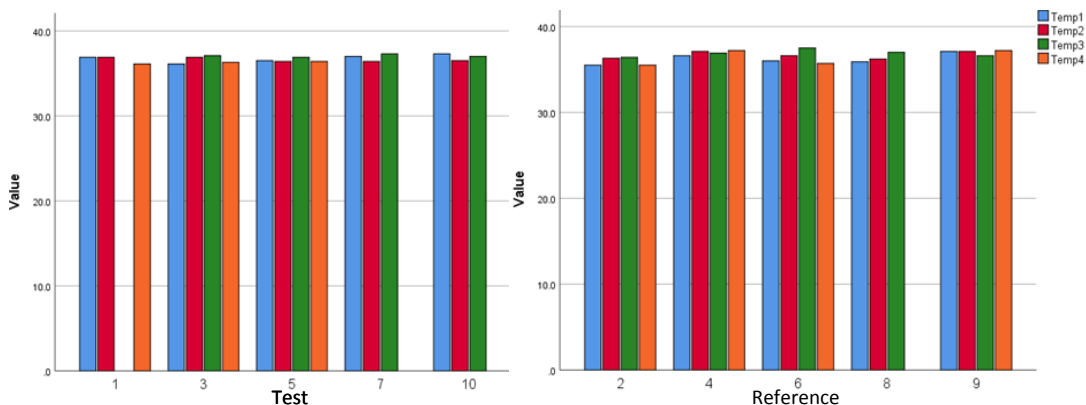
Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον στατιστικό έλεγχο δεν προκύπτει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς την αξιολόγηση του αισθήματος του κνησμού σε καμία χρονική στιγμή.

Συμπερασματικά, στους ασθενείς με BCC, το R φαίνεται να πλεονεκτεί όσον αφορά το αίσθημα του πόνου καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ ως προς το αίσθημα του κνησμού, το T πλεονεκτεί έως τη μέση της ΑΚΘ και στη συνέχεια η εικόνα αντιστρέφεται υπέρ του R, χωρίς να σημειώνονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο επεμβάσεων.

Σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων βάσει των εμβιομηχανικών μετρήσεων ως προς:

- τις μετρήσεις θερμοκρασίας



**Πίνακας 19.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Temp2 -Temp1	.581	<b>.068</b>
Temp3 -Temp2	<b>.066</b>	.500
Temp4 -Temp3	.180	.465
Temp3 -Temp1	.197	.138
Temp4 -Temp1	.593	.593

2 related samples Wilcoxon test

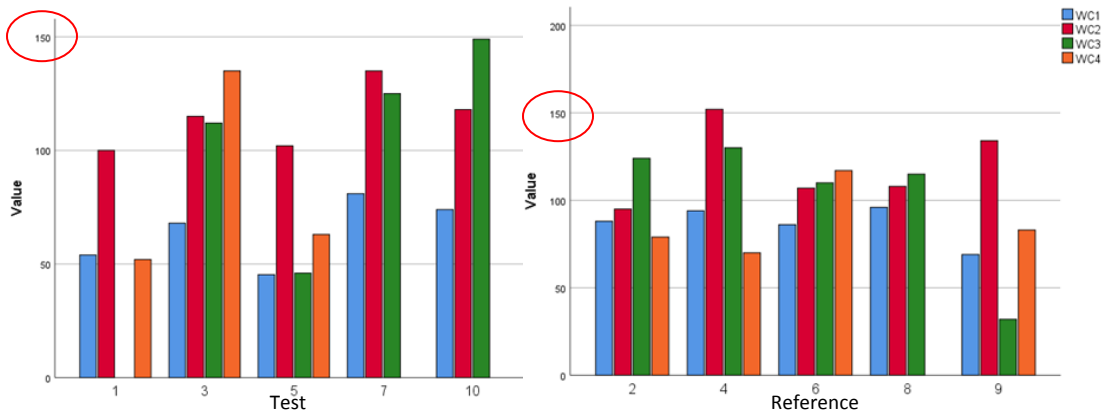
**Πίνακας 20.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Temp1	36.8	36.2	.175
Temp2	36.6	36.7	.916
Temp3	37.1	36.9	.323
Temp4	36.3	36.4	1.000
Temp21 (Temp2 -Temp1)	-.14	.44	.115
Temp32 (Temp3 -Temp2)	.53	.22	.387
Temp43 (Temp4 -Temp3)	-.65	-.45	1.000
Temp31 (Temp3 -Temp1)	.35	.66	.539
Temp41 (Temp4 -Temp1)	-.23	.10	.355

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται μικρή προοδευτική άνοδος της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής, με την ομάδα του R να εμφανίζει μεγαλύτερη άνοδο στο πρώτο μισό της θεραπείας και την ομάδα του T στο δεύτερο μισό. Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις αριθμητικές τιμές και τις μεταβολές αυτών.

- τις μετρήσεις ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας



**Πίνακας 21.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
WC2 - WC1	.043	.043
WC3 - WC2	.465	.893
WC4 - WC3	.180	.715
WC3 - WC1	.066	.498
WC4 - WC1	.285	.715

2 related samples Wilcoxon test

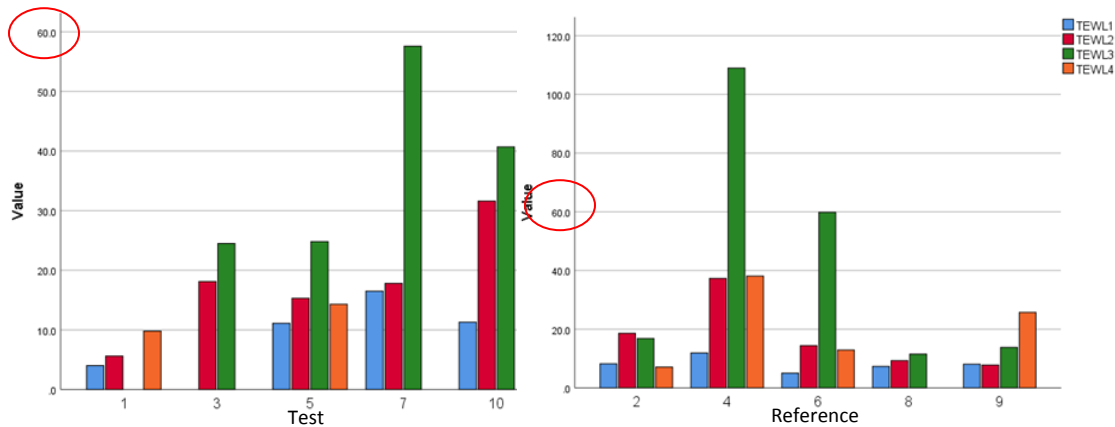
**Πίνακας 22.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
WC1	64	87	.028
WC2	114	119	.917
WC3	108	102	.624
WC4	83	87	.480
WC21 (WC2 - WC1)	49.54	32.60	.602
WC32 (WC3 - WC2)	-9.50	-17.00	1.000
WC43 (WC4 - WC3)	20.00	-11.75	.355
WC31 (WC3 - WC1)	40.93	15.60	.138
WC41 (WC4 - WC1)	27.57	3.00	.289

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της ενυδάτωσης, στατιστικά σημαντική εντός και των δύο ομάδων σε επίπεδο  $p < 0.043$  για το πρώτο ήμισυ της ΑΚΘ, με το T να διατηρεί υψηλότερες τιμές σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις, συγκριτικά με το R, καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, δεδομένου ότι η αρχική μέση τιμή στην ομάδα του R ήταν μεγαλύτερη κατά 23 μονάδες από την αντίστοιχη της ομάδας του T, διαφορά στατιστικά σημαντική σε επίπεδο  $p < 0.028$ .

- μετρήσεις άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)



**Πίνακας 23.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
TEWL2-TEWL1	.068	.080
TEWL3-TEWL2	.068	.080
TEWL4-TEWL3		.273
TEWL3-TEWL1	.109	.043
TEWL4-TEWL1	.180	.144

2 related samples Wilcoxon test

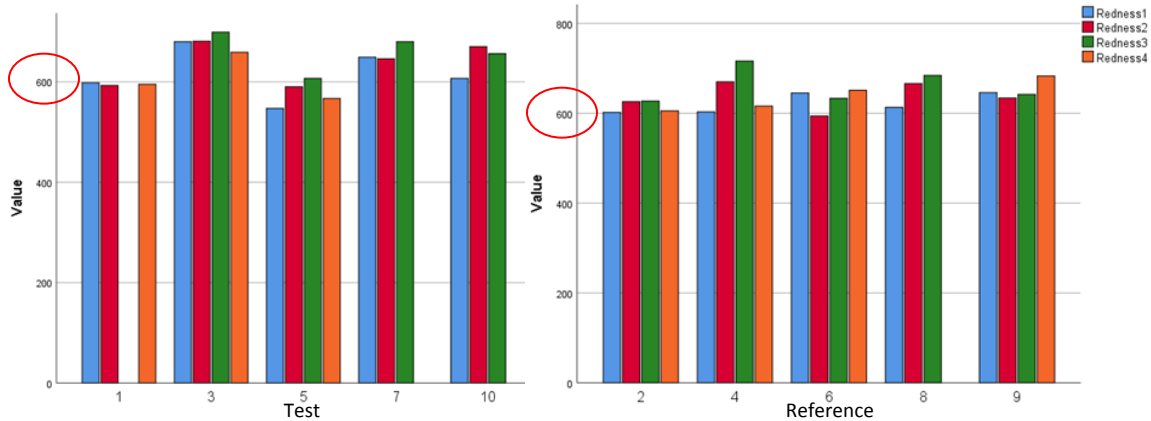
**Πίνακας 24.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
TEWL1	10.7	8.1	.462
TEWL2	17.7	17.5	.917
TEWL3	36.9	42.2	.624
TEWL4	12.1	21.0	.643
TEWL21 (TEWL2-TEWL1)	6.85	9.38	.624
TEWL32 (TEWL3-TEWL2)	16.20	24.70	.624
TEWL43 (TEWL4-TEWL3)	-10.50	-28.90	1.000
TEWL31(TEWL3-TEWL1)	28.07	34.08	.655
TEWL41 (TEWL4-TEWL1)	4.50	12.65	.355

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της TEWL κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής, χωρίς να επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα. Το T διατηρεί χαμηλότερη μέση τιμή έως το τέλος της θεραπείας, ενώ για το διάστημα αυτό στην ομάδα του R σημειώνεται αύξηση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $p = 0.043$ .

- τις μετρήσεις ερυθρότητας



**Πίνακας 25.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Redness2 - Redness1	.500	.345
Redness3 - Redness2	.144	.043
Redness4 - Redness3	.157	.715
Redness3 - Redness1	.068	.225
Redness4 - Redness1	.593	.068

2 related samples Wilcoxon test

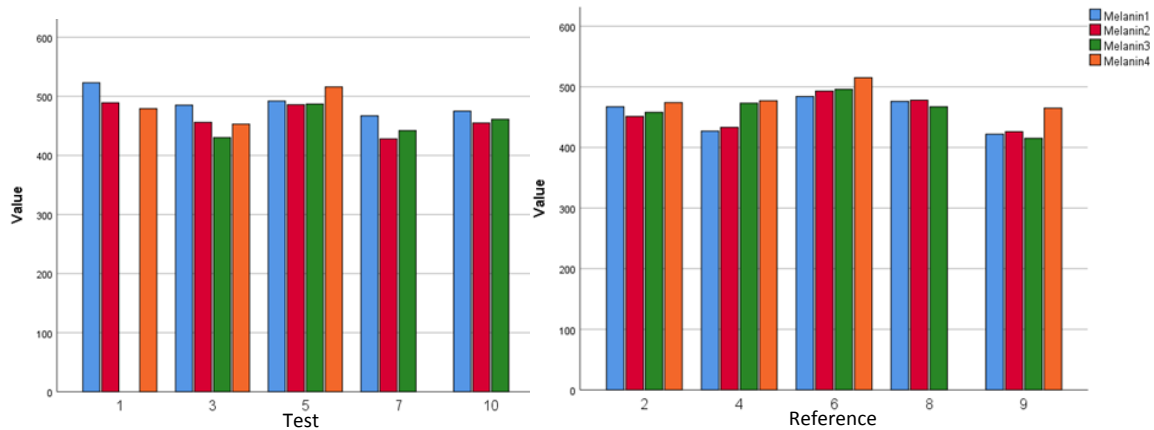
**Πίνακας 26.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Redness1	616	622	.917
Redness2	636	638	1.000
Redness3	661	660	1.000
Redness4	607	639	.289
Redness21 ( Redness2 - Redness1)	19.80	16.20	.917
Redness32 ( Redness3 - Redness2)	13.75	22.40	.539
Redness43 ( Redness4 - Redness3)	-40.00	-15.75	.348
Redness31 ( Redness3 - Redness1)	39.75	38.60	.806
Redness41 ( Redness4 - Redness1)	-1.33	14.75	.289

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της ερυθρότητας καθόλη τη διάρκεια ΑΚΘ, με την ομάδα του R να σημειώνει αύξηση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $p = 0.043$  από το μέσο έως το τέλος αυτής, χωρίς να καταγράφεται αντίστοιχα σημαντική μεταβολή στην ομάδα του T. Επιπλέον, το T φαίνεται να διατηρεί χαμηλότερες τιμές στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, σε βαθμό όχι στατιστικά σημαντικό.

- τις μετρήσεις μελανίνης



**Πίνακας 27.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Melanin2 - Melanin1	.043	.500
Melanin3 - Melanin2	.715	.892
Melanin4 - Melanin3	.180	.068
Melanin3 - Melanin1	.068	.684
Melanin4 - Melanin1	.285	.068

2 related samples Wilcoxon test

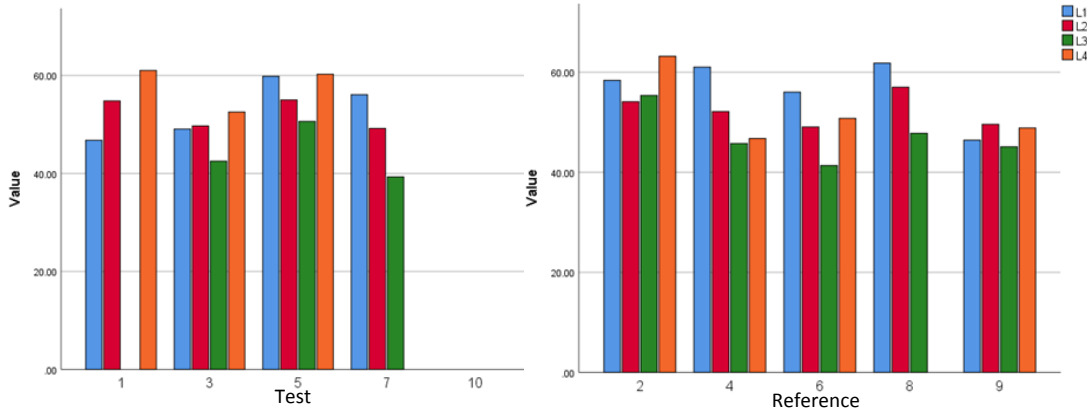
**Πίνακας 28.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Melanin1	488	455	.094
Melanin2	463	456	.602
Melanin3	455	462	.624
Melanin4	483	483	.724
Melanin21 (Melanin2 - Melanin1)	-25.60	1.00	.016
Melanin32 (Melanin3 - Melanin2)	-1.25	5.60	.806
Melanin43 (Melanin4 - Melanin3)	26.00	22.25	.355
Melanin31 (Melanin3 - Melanin1)	-24.75	6.60	.085
Melanin41 (Melanin4 - Melanin1)	-17.33	32.75	.077

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της μελανίνης στην ομάδα του R καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, σε αντιδιαστολή με την ομάδα του T, όπου φαίνεται να διατηρούνται χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις. Η μείωση της μελάγχρωσης από την αρχή έως τη μέση της ΑΚΘ προέκυψε στατιστικά σημαντική εντός της ομάδας του T σε επίπεδο  $p < 0.043$  και μεταξύ των δύο επεμβάσεων σε επίπεδο  $p < 0.016$ .

- τις μετρήσεις της παραμέτρου του μαύρου χρώματος (L)



Πίνακας 29. Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
L2 - L1	1.000	.080
L3 - L2	.109	.080
L4 - L3	.180	.068
L3 - L1	.109	<b>.043</b>
L4 - L1	.109	.465

2 related samples Wilcoxon test

Πίνακας 30. Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

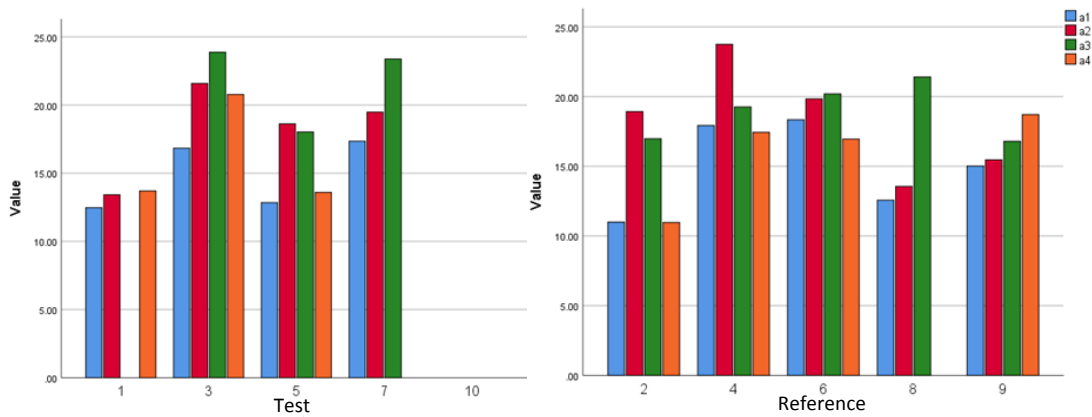
	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
L1	52.94	56.74	.462
L2	52.18	52.39	.806
L3	44.15	47.07	.456
L4	57.94	52.40	.289
L21 (L2 - L1)	-.76	-4.35	.462
L32 (L3 - L2)	-7.15	-5.32	.655
L43 (L4 - L3)	9.81	5.51	<b>.064</b>
L31 (L3 - L1)	-10.85	-9.67	.655
L41 (L4 - L1)	6.04	-3.07	.289

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική μείωση της τιμής L κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που μεταφράζεται σε σταδιακή υπερμελάγχρωση του δέρματος, η μεταβολή αυτή όμως στην ομάδα του T μεταξύ αρχικής και μεσαίας μέτρησης είναι αμελητέα. Επιπλέον, στην ομάδα του R σημειώνεται μείωση της τιμής (δηλ. αύξηση της μελάγχρωσης) από την αρχή στο τέλος της ΑΚΘ στατιστικά σημαντική σε επίπεδο  $p < 0.043$ . Ένα μήνα αργότερα, στην ομάδα του R φαίνεται τάση αποκατάστασης, με τη μέση τιμή να επιστρέφει στα επίπεδα της μέσης της ΑΚΘ, ενώ στην ομάδα του T η μέση τιμή έχει αποκατασταθεί πλήρως.



- τις μετρήσεις της παραμέτρου του ερυθρού χρώματος (a)



**Πίνακας 31.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
a2 - a1	.068	.043
a3 - a2	.285	.893
a4 - a3	.180	.273
a3 - a1	.109	.043
a4 - a1	.109	.715

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 32.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
a1	14.88	14.97	.806
a2	18.28	18.30	.806
a3	21.76	18.93	.180
a4	16.02	16.02	1.000
a21 (a2 - a1)	3.40	3.34	1.000
a32 (a3 - a2)	1.87	.62	.456
a43 (a4 - a3)	-3.77	-2.29	.643
a31 (a3 - a1)	6.08	3.96	.297
a41 (a4 - a1)	1.97	.45	.157

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της τιμής a κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που μεταφράζεται σε σταδιακά επιδεινούμενο ερύθημα, και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής. Στην ομάδα του R σημειώνονται στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε επίπεδο  $p < 0.043$  μεταξύ αρχής-μέσης και αρχής-τέλους της ΑΚΘ, ενώ για την ομάδα του T οι μεταβολές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

### 3.4.2. Σύγκριση αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με SCC

**Πίνακας 33.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών με SCC ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους.

	Gender	Age	BMI	Smoking	Phototype
Asymp. Sig. (2-tailed)	.093	.261	.465	.409	.176

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

**Πίνακας 34.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών με SCC ως προς τα χαρακτηριστικά του όγκου.

	Ca_type	Site	Size	Primary_or_not	Surgery_or_not
Asymp. Sig. (2-tailed)	.523	1.000	.796	.575	1.000

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

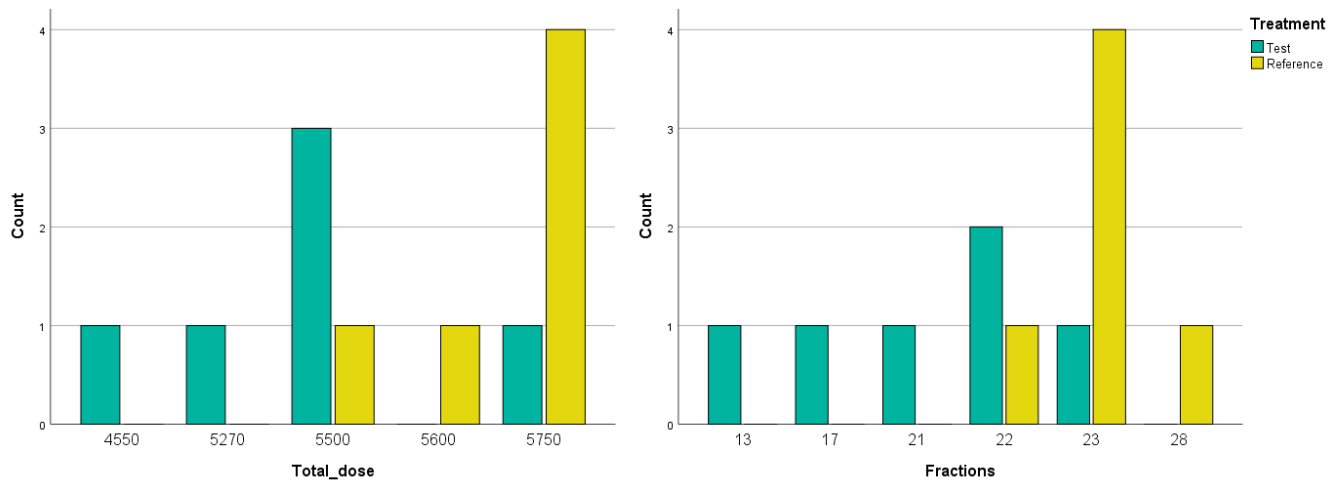
Από τους παραπάνω πίνακες φαίνεται ότι οι διαφορές των δύο ομάδων ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά του όγκου δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

**Πίνακας 35.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών με SCC ως προς τα χαρακτηριστικά της ΑΚΘ.

	Total_dose	Fractions
Asymp. Sig. (2-tailed)	.034	.019

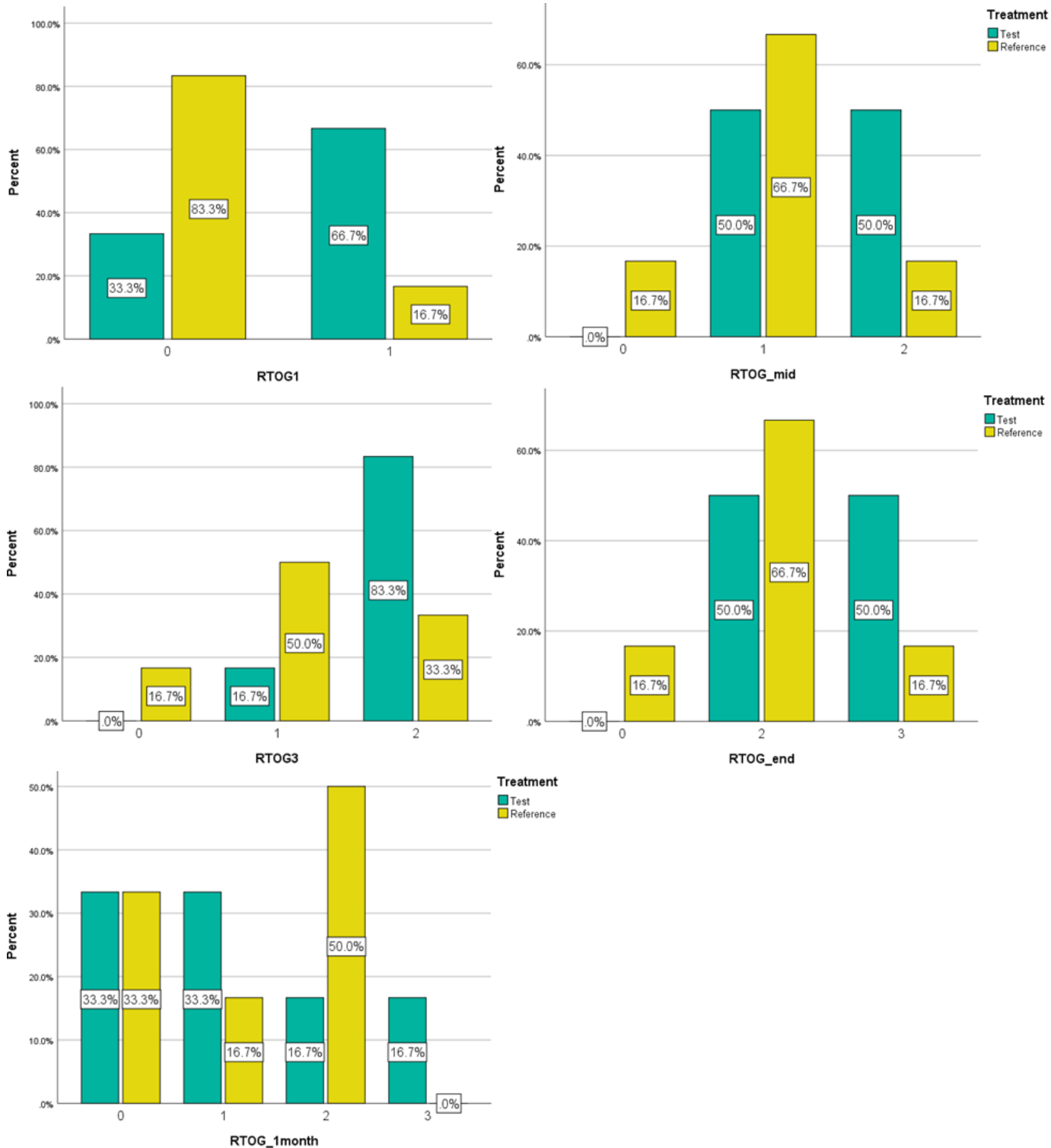
Two Independent-Samples Mann-Whitney U

	Test Mean	Reference Mean
Total_dose	5345	5683
Fractions	20	24

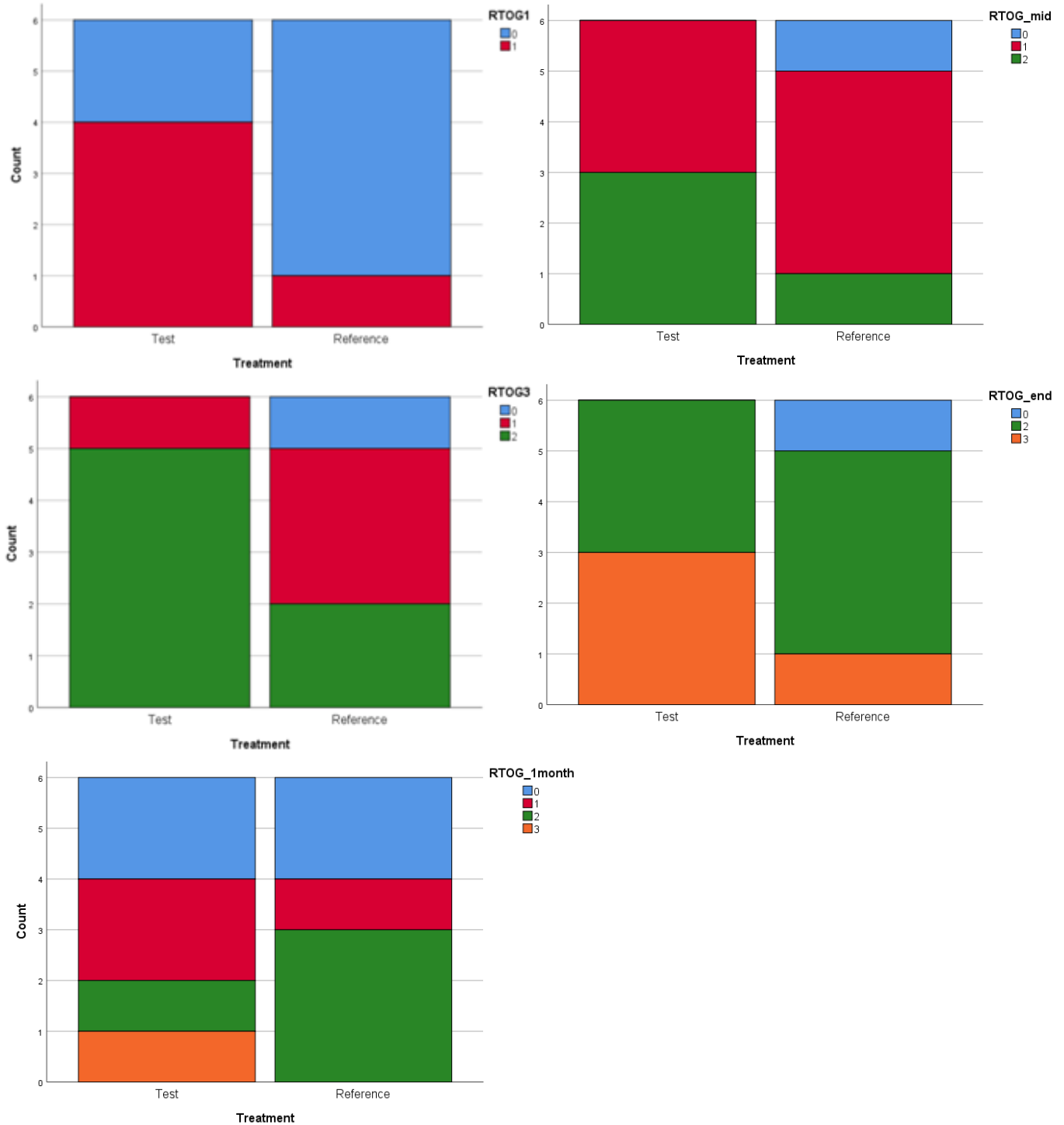


**Σχήμα 55.** Συνολική δόση ακτινοβολίας και αριθμός των συνεδριών ΑΚΘ, στρωματοποιημένα ως προς το είδος επέμβασης

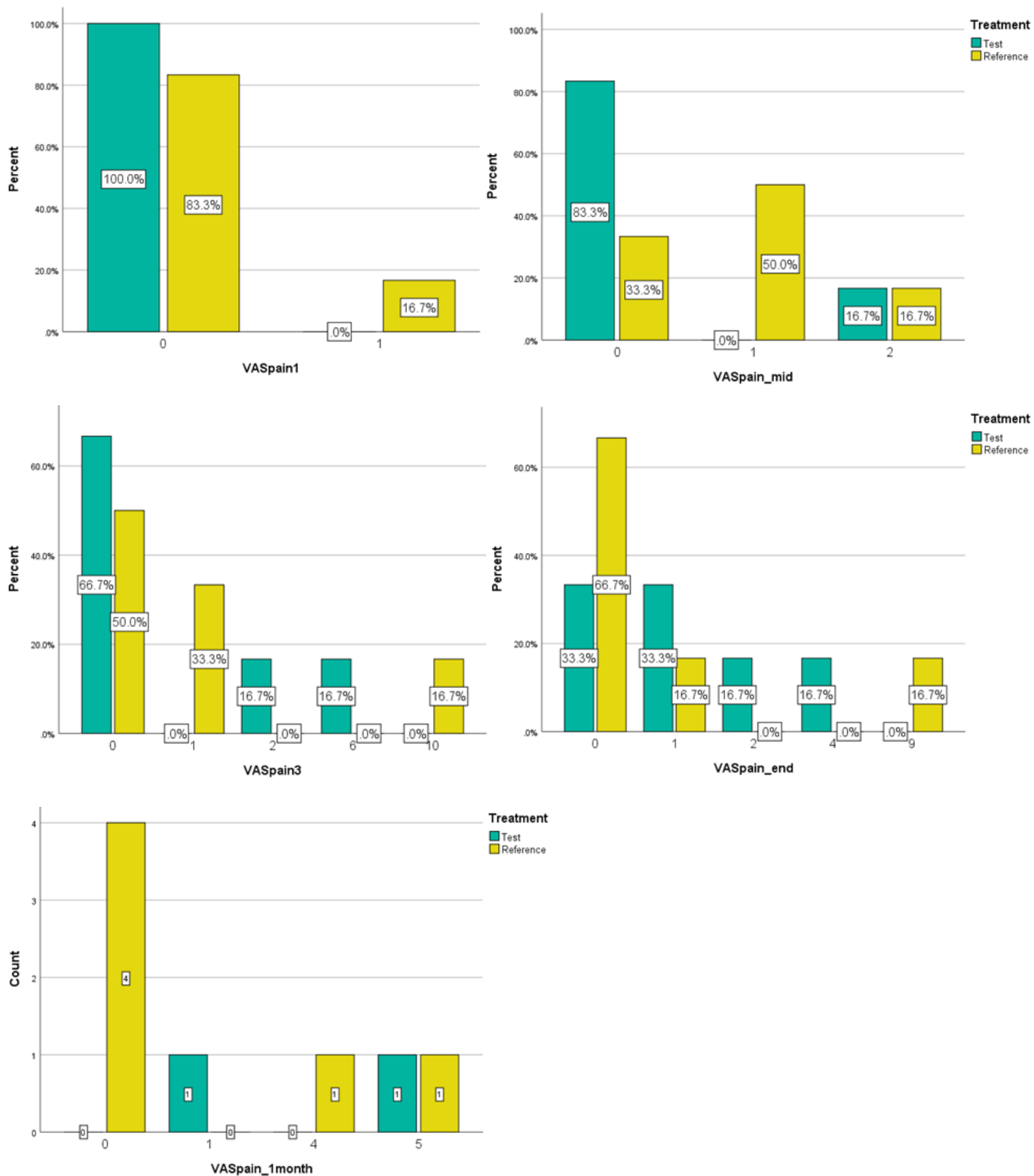
Από τους παραπάνω πίνακες και τα ραβδογράμματα φαίνεται ότι η ομάδα των ασθενών με SCC που εφάρμοζε το υπό εξέταση σκεύασμα έλαβε χαμηλότερη μέση δόση ακτινοβολίας σε λιγότερες ημερήσιες δόσεις, διαφορά στατιστικά σημαντική σε επίπεδο  $p = 0.034$  και  $p = 0.019$  αντίστοιχα.



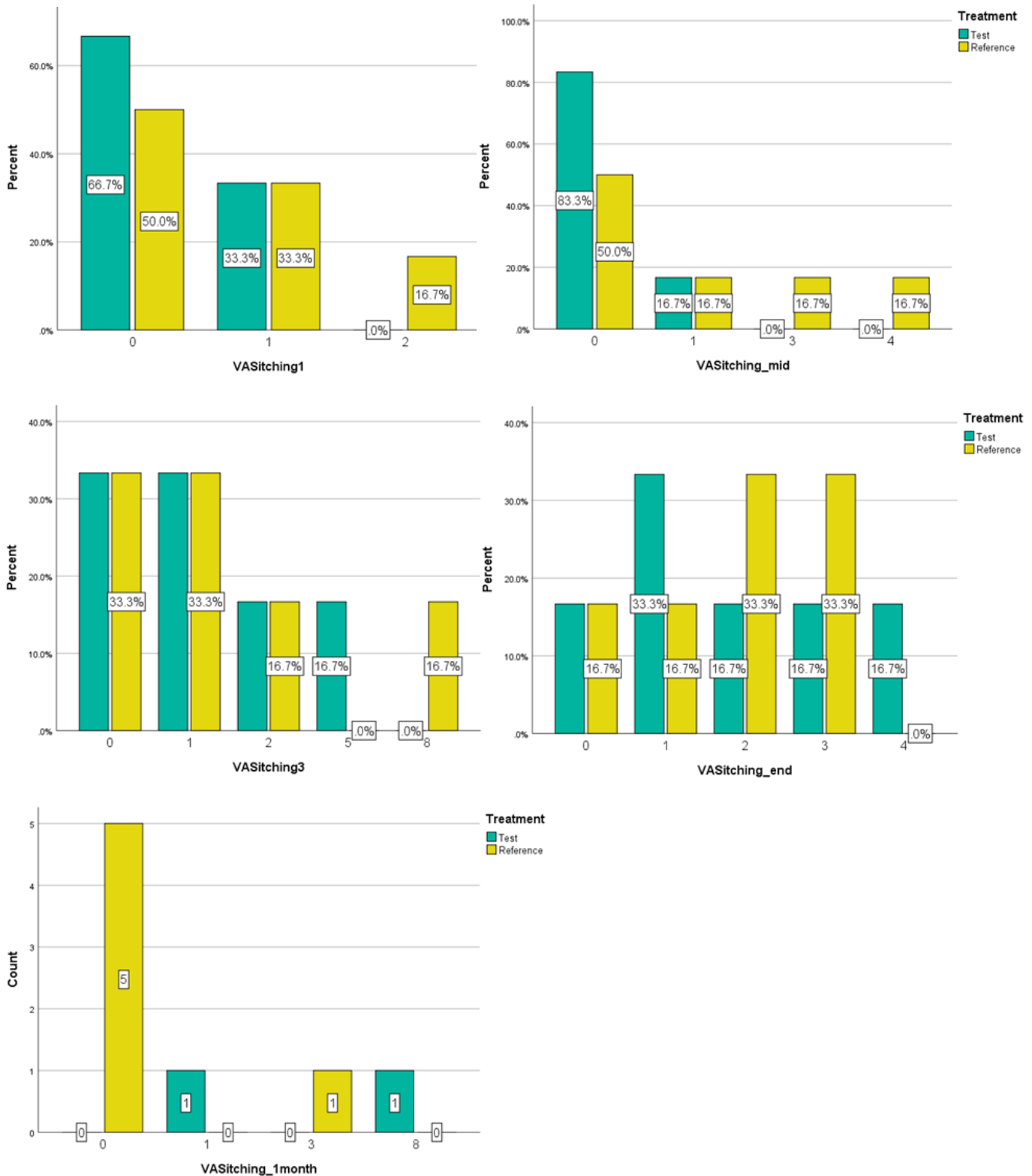
**Σχήμα 56.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με SCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων



**Σχήμα 57.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας, βάσει των κριτηρίων RTOG, των ασθενών με SCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων (σε N of cases)



**Σχήμα 58.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων



**Σχήμα 59.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, των ασθενών με SCC συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων

Από τα ραβδογράμματα συχνότητων για την **κλινική αξιολόγηση της ακτινοδερματίτιδας** (σχήμα 56, 57) φαίνεται το σκεύασμα αναφοράς να πλεονεκτεί καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, στη μέση και το τέλος της ΑΚΘ το 50% των ασθενών που εφάρμοζαν το T, σε αντιδιαστολή με το 16.7% των ασθενών που εφάρμοζαν το R, εμφανίζει τον μέγιστο βαθμό ερεθισμού G2 και G3 αντίστοιχα. Στην επανεξέταση μετά 1 μήνα ο μέγιστος βαθμός ερεθισμού που σημειώνεται στην ομάδα του R είναι G2, ενώ στην ομάδα του T το 16.7% παρουσιάζει ακτινοδερματίτιδα βαθμού G3.

**Πίνακας 36.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
RTOG1 - RTOG0	.046	.317
RTOG_mid - RTOG1	.025	.025
RTOG3 - RTOG_mid	.157	.317
RTOG_end - RTOG3	.046	.046
RTOG_1month - RTOG_end	.074	.334
RTOG_end - RTOG_mid	.034	.059
RTOG_end - RTOG0	.024	.034
RTOG_1month - RTOG0	.066	.059

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 37.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
RTOG1	.67	.17	.093
RTOG_mid	1.50	1.00	.171
RTOG3	1.83	1.17	.083
RTOG_end	2.50	1.83	.171
RTOG_1month	1.17	1.17	.933
RTOG_mid - RTOG1	.83	.83	1.000
RTOG3 - RTOG_mid	.33	.17	.523
RTOG_end - RTOG3	.67	.67	1.000
RTOG_1month - RTOG_end	-1.33	-.67	.359
RTOG_end - RTOG_mid	1.00	.83	.652

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον πρώτο πίνακα φαίνεται συγκριτικά ότι το R συνεισέφερε στο να μην εξελιχθεί η ακτινοδερματίτιδα από την αρχή έως την 1<sup>η</sup> εβδομάδα και από το μέσο έως το τέλος της ΑΚΘ, ενώ στην ομάδα του T τα διαστήματα αυτά η εικόνα του δέρματος επιδεινώθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο  $p = 0.046$  και  $p = 0.034$  αντίστοιχα. Στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα φαίνεται συγκριτικά μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα του T, χωρίς να αγγίζει τα όρια στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0.074$ ). Οι διαφορές ως προς τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας και την εξέλιξη αυτού μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές για κανένα χρονικό σημείο αξιολόγησης.

Συμπερασματικά, στους ασθενείς με SCC, το R φαίνεται να πλεονεκτεί καθόλη τη διάρκεια ΑΚΘ, καθώς ο μέγιστος βαθμός ερεθισμού και το ποσοστό των ασθενών που τον εμφανίζουν είναι χαμηλότερα συγκριτικά με το T σε κάθε χρονικό σημείο αξιολόγησης και προλαμβάνει την εξέλιξη της ακτινοδερματίτιδας σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Όσον αφορά το υποκειμενικό **αίσθημα του πόνου** (σχήμα 58), το T φαίνεται να πλεονεκτεί έως την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που το εφαρμόζει είναι ελεύθερο συμπτωμάτων (83.3% έναντι 33.3% στη μέση και 66.7% έναντι 50% την 3<sup>η</sup> εβδομάδα) και συντελεί σε λιγότερο έντονες ενοχλήσεις (μέγιστη VAS 6 έναντι 10). Αντιθέτως, στο τέλος της ΑΚΘ διπλάσιο ποσοστό ασθενών που χρησιμοποιούν το R αναφέρει έλλειψη πόνου σε σχέση με το T. Στον επανέλεγχο 1 μήνα μετά σημειώνεται ενόχληση βαθμού 5 από έναν ασθενή σε κάθε ομάδα, στην περίπτωση του T όμως αποδόθηκε σε λοίμωξη από σταφυλόκοκκο και ετέθη σε συστηματική αγωγή.

**Πίνακας 38.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
VASpain 1 - VASpain 0	1.000	.317
VASpain_mid - VASpain1	.317	.102
VASpain3 - VASpain_mid	.180	1.000
VASpain_end - VASpain3	.713	.157
VASpain_1month - VASpain_end	.317	.655
VASpain_end - VASpain_mid	.197	1.000
VASpain_end - VASpain 0	<b>.066</b>	.180
VASpain_1month - VASpain 0	.180	.180

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 39.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
VASpain1	.00	.17	.317
VASpain_mid	.33	.83	.176
VASpain3	1.33	2.00	.720
VASpain_end	1.33	1.67	.389
VASpain_1month	3.00	1.50	.211
VASpain_mid - VASpain1	.33	.67	.338
VASpain3 - VASpain_mid	1.00	1.17	.283
VASpain_end - VASpain3	.00	-.33	.170
VASpain_1month - VASpain_end	1.50	-.17	.445
VASpain_end - VASpain_mid	1.00	.83	.360

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται μεγαλύτερη διαφορά ως προς το αίσθημα του πόνου μεταξύ αρχής και τέλους της ΑΚΘ στην ομάδα του T, οι διαφορές όμως εντός και μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε κανένα χρονικό σημείο αξιολόγησης.



Αναφορικά με το **αίσθημα του κνησμού** (σχήμα 59), μέχρι την 3<sup>η</sup> εβδομάδα φαίνεται να πλεονεκτεί το T με μέγιστο βαθμό ενόχλησης 5 έναντι 8 στην ομάδα του R, στο τέλος της ΑΚΘ σημειώνονται παρόμοια αποτελέσματα (4 και 3 αντίστοιχα στην κλίμακα VAS), ενώ 1 μήνα μετά αναφέρονται ήπιες ενοχλήσεις και για τις δύο ομάδες, με εξαίρεση τον ασθενή με την επιμόλυνση που εμφάνιζε έντονο κνησμό (8).

**Πίνακας 40.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
VASitching 1 - VASitching 0	.157	.102
VASitching_mid - VASitching1	.317	.461
VASitching3 - VASitching_mid	.109	.854
VASitching_end - VASitching3	.524	.715
VASitching_1month - VASitching_end	.180	.242
VASitching_end – VASitching_mid	.072	.480
VASitching_end - VASitching 0	.042	.041
VASitching_1month - VASitching 0	.180	.317

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 41.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
VASitching1	.33	.67	.465
VASitching_mid	.17	1.33	.181
VASitching3	1.50	2.00	.934
VASitching_end	1.83	1.83	.935
VASitching_1month	4.50	.50	<b>.056</b>
VASitching_mid - VASitching1	-.17	.67	.719
VASitching3 - VASitching_mid	1.33	.67	.360
VASitching_end - VASitching3	.33	-.17	.870
VASitching_1month - VASitching_end	3.50	-1.33	.092
VASitching_end – VASitching_mid	1.67	.50	.217

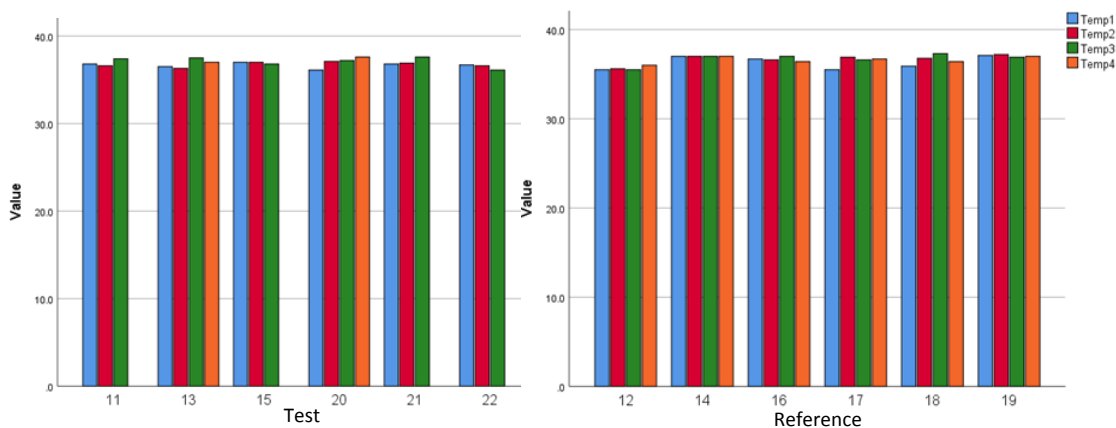
Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον στατιστικό έλεγχο προκύπτει σημαντική επιδείνωση του αισθήματος κνησμού από την αρχή στο τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p = 0.042$  και  $0.041$  στην ομάδα του T και του R αντίστοιχα, καθώς και τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p = 0.056$  μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων στην επανεξέταση 1 μήνα μετά τη θεραπεία, που όπως προαναφέρθηκε αποδόθηκε στην επιμόλυνση της περιοχής σε έναν ασθενή.

**Συμπερασματικά**, στους ασθενείς με SCC, ως προς τις υποκειμενικές ενοχλήσεις, το T πλεονεκτεί έως την 3<sup>η</sup> εβδομάδα και στη συνέχεια, όσον αφορά το αίσθημα του πόνου υπερέρχει το R, ενώ για το αίσθημα του κνησμού σημειώνονται παραπλήσια αποτελέσματα.

Σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων βάσει των εμβιομηχανικών μετρήσεων ως προς:

- τις μετρήσεις θερμοκρασίας



**Πίνακας 42.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Temp2 -Temp1	.785	.131
Temp3 -Temp2	.249	.684
Temp4 -Temp3	.655	.684
Temp3 -Temp1	.141	.144
Temp4 -Temp1	.180	.223

2 related samples Wilcoxon test

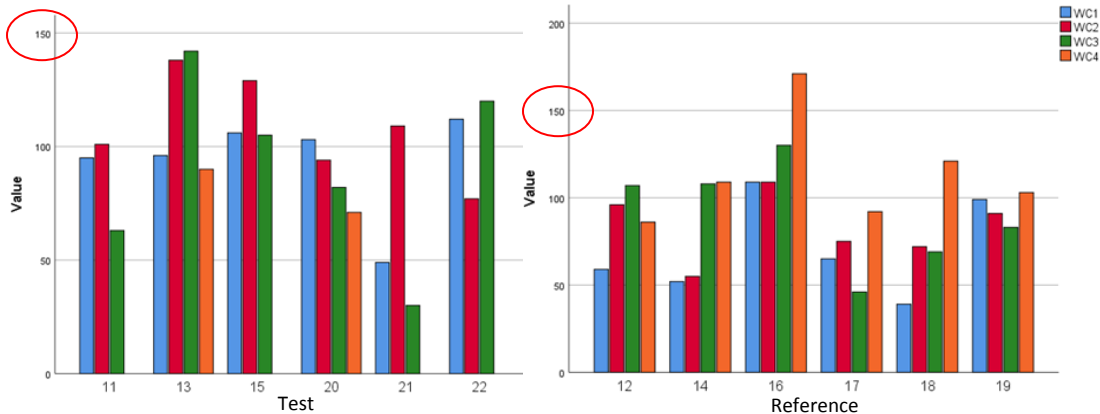
**Πίνακας 43.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Temp1	36.7	36.3	.519
Temp2	36.8	36.7	.871
Temp3	37.1	36.7	.199
Temp4	37.3	36.6	.086
Temp21 (Temp2 -Temp1)	.10	.40	.195
Temp32 (Temp3 -Temp2)	.35	.04	.336
Temp43 (Temp4 -Temp3)	-.05	-.13	.737
Temp31 (Temp3 -Temp1)	.45	.43	.872
Temp41 (Temp4 -Temp1)	1.00	.30	.172

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται μικρή προοδευτική άνοδος της μέσης θερμοκρασίας καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης στην ομάδα του T. Στην ομάδα του R έως το μέσο της ΑΚΘ η άνοδος είναι συγκριτικά μεγαλύτερη, ενώ στη συνέχεια η μέση τιμή παρέμεινε σταθερή. Οι διαφορές αυτές δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές.

- τις μετρήσεις ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας



**Πίνακας 44.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
WC2 - WC1	.345	.138
WC3 - WC2	.345	.600
WC4 - WC3	.180	.116
WC3 - WC1	.600	.116
WC4 - WC1	.180	<b>.027</b>

2 related samples Wilcoxon test

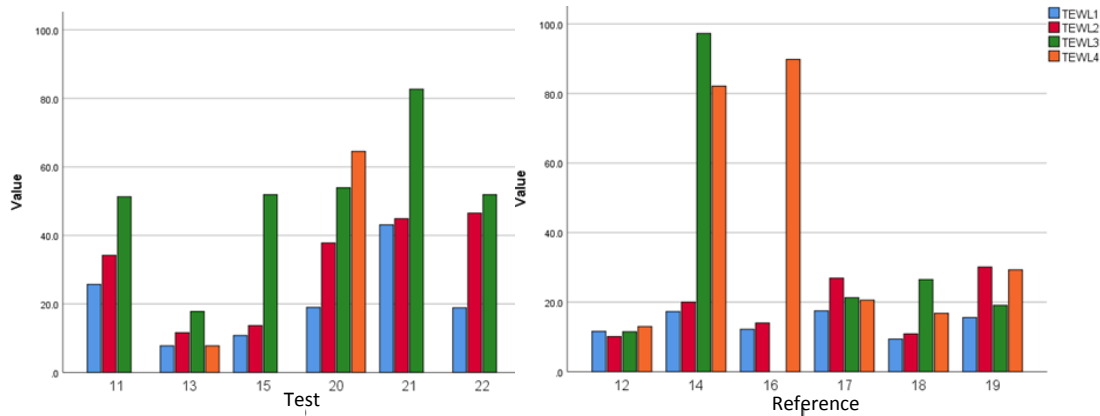
**Πίνακας 45.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
WC1	94	71	.262
WC2	108	83	.065
WC3	90	91	.873
WC4	81	114	.096
WC21 (WC2 - WC1)	14.50	12.50	.873
WC32 (WC3 - WC2)	-17.67	7.50	.200
WC43 (WC4 - WC3)	-31.50	23.17	.096
WC31 (WC3 - WC1)	-3.17	20.00	.128
WC41 (WC4 - WC1)	-19.00	43.17	<b>.044</b>

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της ενυδάτωσης στην ομάδα του R, με αποτέλεσμα 1 μήνα μετά την ΑΚΘ η επιδερμίδα να είναι περισσότερο ενυδατωμένη, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p < 0.027$ . Αντιθέτως, στην ομάδα του T μετά το μέσο της θεραπείας η μέση τιμή μειώνεται, με αποτέλεσμα 1 μήνα μετά το πέρας αυτής να προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p < 0.044$  ως προς τη μεταβολή από την αρχική μέτρηση μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων.

- τις μετρήσεις άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)



**Πίνακας 46.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
TEWL2-TEWL1	.028	.058
TEWL3-TEWL2	.028	.500
TEWL4-TEWL3	.655	.686
TEWL3-TEWL1	.028	.080
TEWL4-TEWL1	.317	.028

2 related samples Wilcoxon test

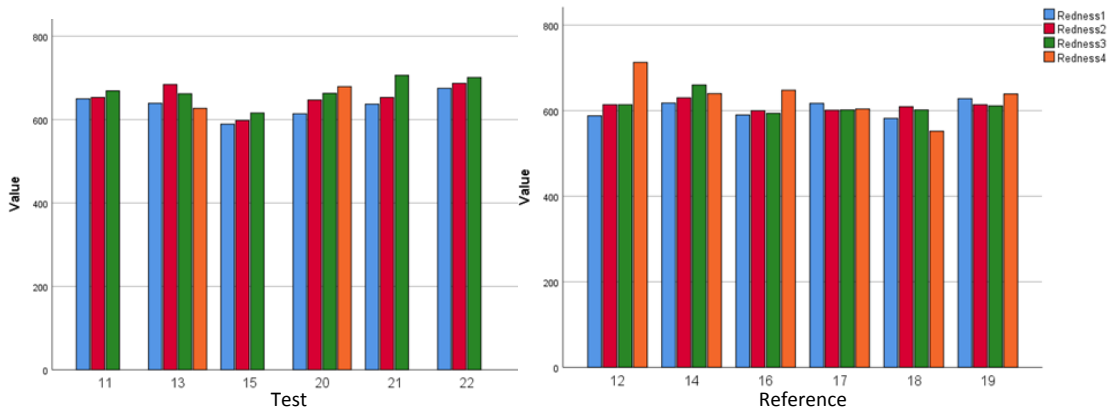
**Πίνακας 47.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
TEWL1	20.9	13.9	.262
TEWL2	31.5	18.7	.109
TEWL3	51.6	35.1	.272
TEWL4	36.2	41.9	.505
TEWL21 (TEWL2-TEWL1)	10.57	4.73	.173
TEWL32 (TEWL3-TEWL2)	20.13	15.54	.201
TEWL43 (TEWL4-TEWL3)	.30	-2.78	.699
TEWL31 (TEWL3-TEWL1)	30.70	20.86	.144
TEWL41 (TEWL4-TEWL1)	22.75	28.00	.505

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της TEWL κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, με την ομάδα του T να εμφανίζει στατιστικά σημαντική αύξηση σε επίπεδο  $p < 0.028$  τα διαστήματα αρχή-μέση και μέση-τέλος της ΑΚΘ, ενώ στην ομάδα του R καταγράφεται στατιστική αύξηση μόνο για το πρώτο διάστημα, μικρότερης σημαντικότητας, σε επίπεδο  $p < 0.058$ , καθώς και στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, σε επίπεδο  $p < 0.028$ .

- τις μετρήσεις ερυθρότητας



**Πίνακας 48.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Redness2 - Redness1	.028	.463
Redness3 - Redness2	.248	.686
Redness4 - Redness3	.655	.345
Redness3 - Redness1	.028	.249
Redness4 - Redness1	.655	.345

2 related samples Wilcoxon test

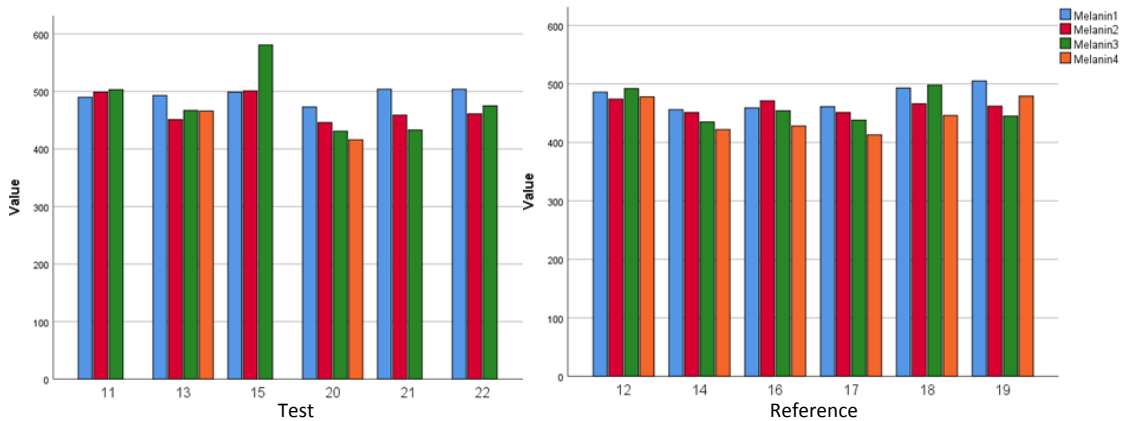
**Πίνακας 49.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Redness1	634	604	.078
Redness2	654	611	.054
Redness3	670	614	.006
Redness4	653	633	.739
Redness21 ( Redness2 - Redness1)	19.67	7.50	.378
Redness32 ( Redness3 - Redness2)	15.83	2.50	.199
Redness43 ( Redness4 - Redness3)	-9.50	18.83	.505
Redness31 ( Redness3 - Redness1)	35.50	10.00	.092
Redness41 ( Redness4 - Redness1)	26.50	28.83	.739

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της ερυθρότητας καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, με την ομάδα του T να εμφανίζει στατιστικά σημαντική αύξηση του ερυθρήματος τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-τέλος, σε επίπεδο  $p = 0.028$ . Κατ' αναλογία, το R διατηρεί χαμηλότερες τιμές στη μέση και το τέλος της ΑΚΘ, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p = 0.054$  και  $p = 0.006$  αντίστοιχα.

- τις μετρήσεις μελανίνης



**Πίνακας 50.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Melanin2 - Melanin1	.116	.141
Melanin3 - Melanin2	.600	.916
Melanin4 - Melanin3	.180	.249
Melanin3 - Melanin1	.463	.207
Melanin4 - Melanin1	.180	<b>.028</b>

2 related samples Wilcoxon test

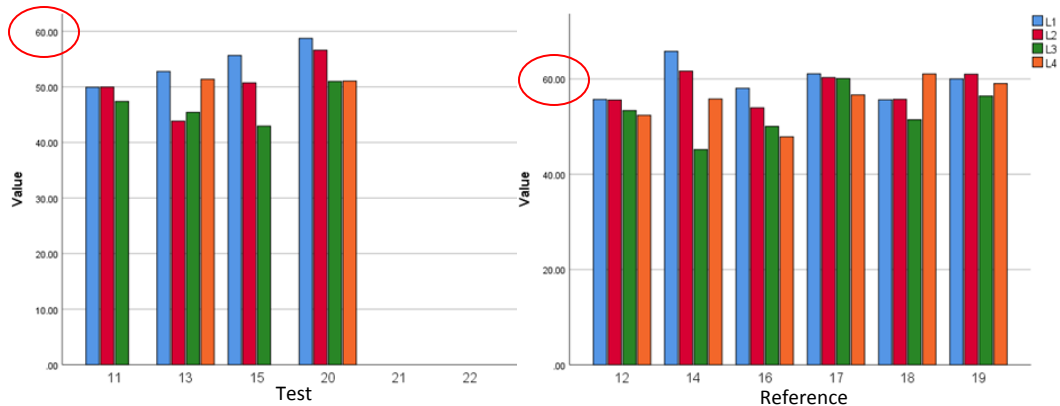
**Πίνακας 51.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Melanin1	494	477	.172
Melanin2	470	463	.872
Melanin3	482	460	.749
Melanin4	441	444	.739
Melanin21 (Melanin2 - Melanin1)	-24.33	-14.17	.422
Melanin32 (Melanin3 - Melanin2)	12.17	-2.17	.630
Melanin43 (Melanin4 - Melanin3)	-8.00	-16.00	.505
Melanin31 (Melanin3 - Melanin1)	-12.17	-16.33	.631
Melanin41 (Melanin4 - Melanin1)	-42.00	-32.33	.505

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική μείωση της μέτρησης μελανίνης στην ομάδα του R καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, με αποτέλεσμα να σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p < 0.028$  μεταξύ της αρχικής μέτρησης και αυτής 1 μήνα μετά την ΑΚΘ. Αντιθέτως, στην ομάδα του T καταγράφεται αύξηση της μελάγχρωσης από τη μέση στο τέλος της θεραπείας.

- τις μετρήσεις της παραμέτρου του μαύρου χρώματος (L)



Πίνακας 52. Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
L2 - L1	.144	.249
L3 - L2	.144	.028
L4 - L3	.180	.463
L3 - L1	.068	.028
L4 - L1	.180	.173

2 related samples Wilcoxon test

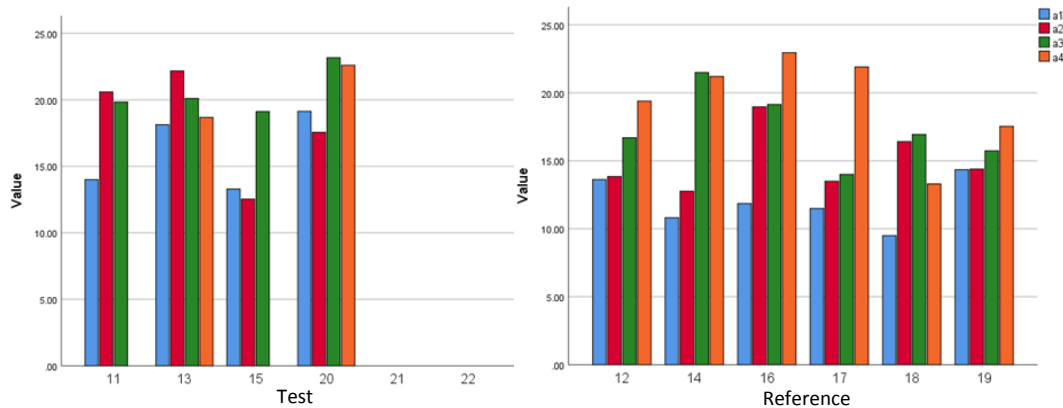
Πίνακας 53. Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
L1	54.27	59.37	.088
L2	50.28	58.03	.055
L3	46.69	52.76	.088
L4	51.22	55.47	.182
L21 (L2 - L1)	-3.99	-1.35	.201
L32 (L3 - L2)	-3.59	-5.27	1.000
L43 (L4 - L3)	3.02	2.71	.739
L31 (L3 - L1)	-7.58	-6.61	.522
L41 (L4 - L1)	-4.53	-3.90	1.000

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική μείωση της τιμής L κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που αντιστοιχεί σε σταδιακή υπερμελάγχρωση του δέρματος, με την ομάδα του R να εμφανίζει στατιστικά σημαντική μεταβολή σε επίπεδο  $p < 0.028$  τα διαστήματα μέση-τέλος και αρχή-τέλος της ΑΚΘ, ενώ στην ομάδα του T οι αντίστοιχες μεταβολές δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Στην ομάδα του R καταγράφεται στη μέση της θεραπείας υψηλότερη μέση τιμή κατά 8 περίπου μονάδες, διαφορά με τάση σημαντικότητας σε επίπεδο  $p < 0.055$ . Στην επανεξέταση μετά 1 μήνα παρατηρείται ανοδική πορεία των τιμών και στις δύο ομάδες.

- τις μετρήσεις της παραμέτρου του ερυθρού χρώματος (a)



**Πίνακας 54.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
a2 - a1	.465	.028
a3 - a2	.465	.028
a4 - a3	.180	.249
a3 - a1	.066	.028
a4 - a1	.180	.028

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 55.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
a1	16.14	11.94	<b>.055</b>
a2	18.21	14.98	.286
a3	20.55	17.33	.088
a4	20.64	19.38	.739
a21 (a2 - a1)	2.07	3.04	.394
a32 (a3 - a2)	2.34	2.35	.670
a43 (a4 - a3)	-.99	2.05	.182
a31 (a3 - a1)	4.42	5.40	.669
a41 (a4 - a1)	2.01	7.44	.096

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική αύξηση της τιμής a κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που μεταφράζεται σε σταδιακά επιδεινούμενο ερύθημα. Η ομάδα του R εμφανίζει στατιστικά σημαντική μεταβολή σε επίπεδο  $p < 0.028$  για τα διαστήματα αρχή-μέση, μέση-τέλος, αρχή-τέλος και αρχή-1 μήνας μετά την ΑΚΘ. Στην ομάδα του T δεν σημειώνονται στατιστικά σημαντικές μεταβολές.



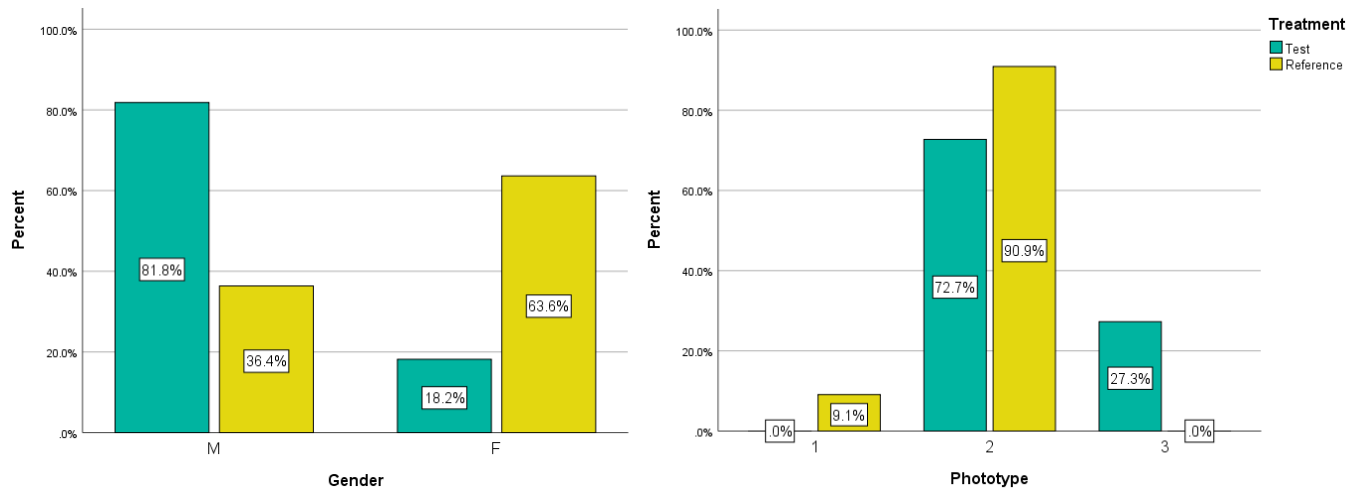
### 3.4.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων για το σύνολο των ασθενών

**Πίνακας 56.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους.

	Gender	Age	BMI	Smoking	Phototype
Asymp. Sig. (2-tailed)	.034	.223	.526	.253	.045

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι δύο ομάδες επεμβάσεων διαφέρουν μεταξύ τους σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $p = 0.34$  και  $p = 0.45$  ως προς το φύλο και τον φωτότυπο κατά Fitzpatrick αντίστοιχα. Όπως φαίνεται από τα ραβδογράμματα που ακολουθούν, η ομάδα του T αποτελείται από ασθενείς με φωτότυπο II και III, που κατά 81.8% είναι άντρες, ενώ η ομάδα του R από ασθενείς με φωτότυπο I και II, που κατά 63.6% είναι γυναίκες.



**Σχήμα 60.** Φύλο και φωτότυπος των ασθενών, στρωματοποιημένα ως προς την επέμβαση

**Πίνακας 57.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών ως προς τα χαρακτηριστικά του όγκου.

	Ca_type	Site	Size	Primary_or_not	Surgery_or_not
Asymp. Sig. (2-tailed)	.829	.389	.724	1.000	.136

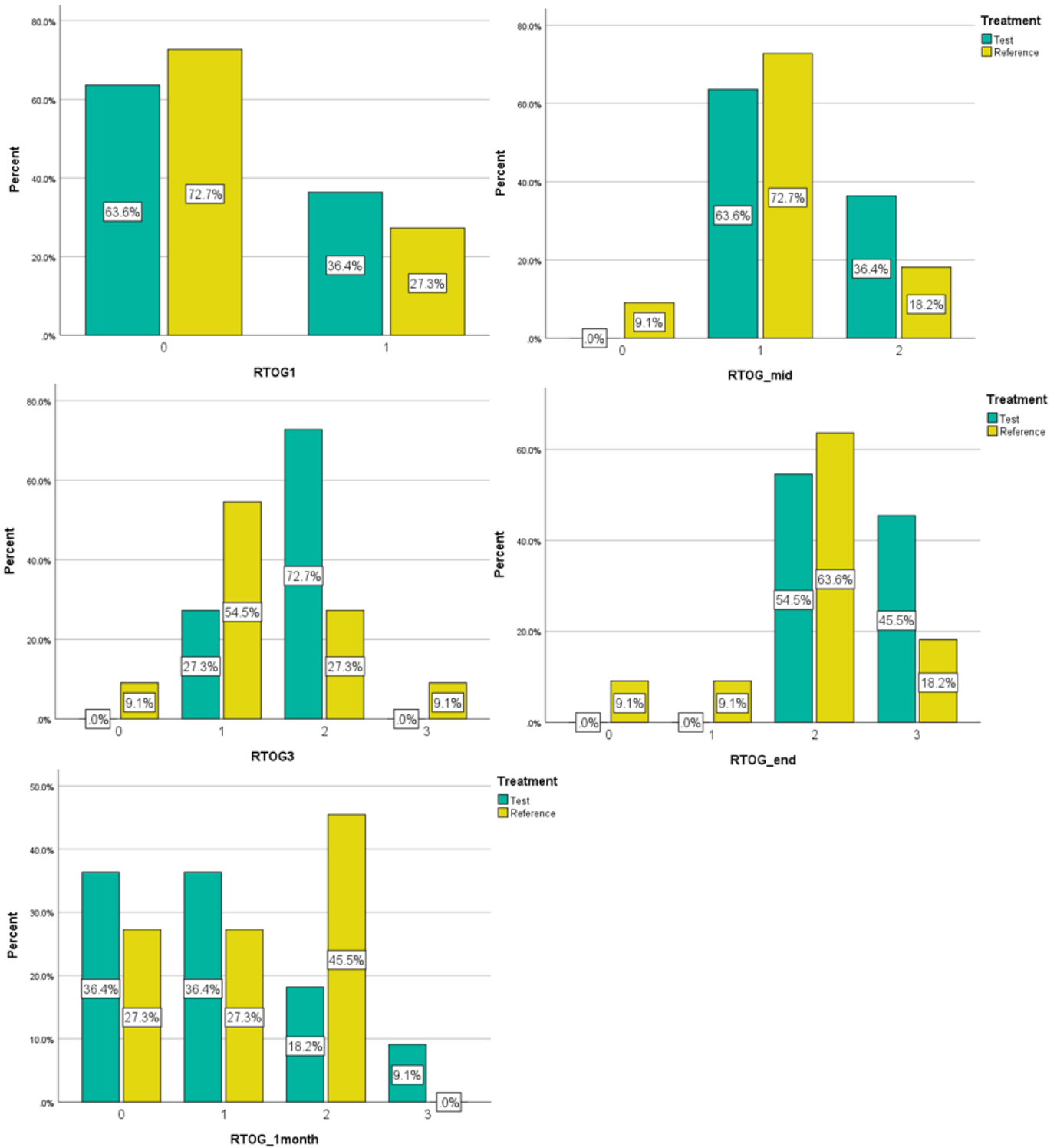
Two Independent-Samples Mann-Whitney U

**Πίνακας 58.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων των ασθενών ως προς τα χαρακτηριστικά της ΑΚΘ.

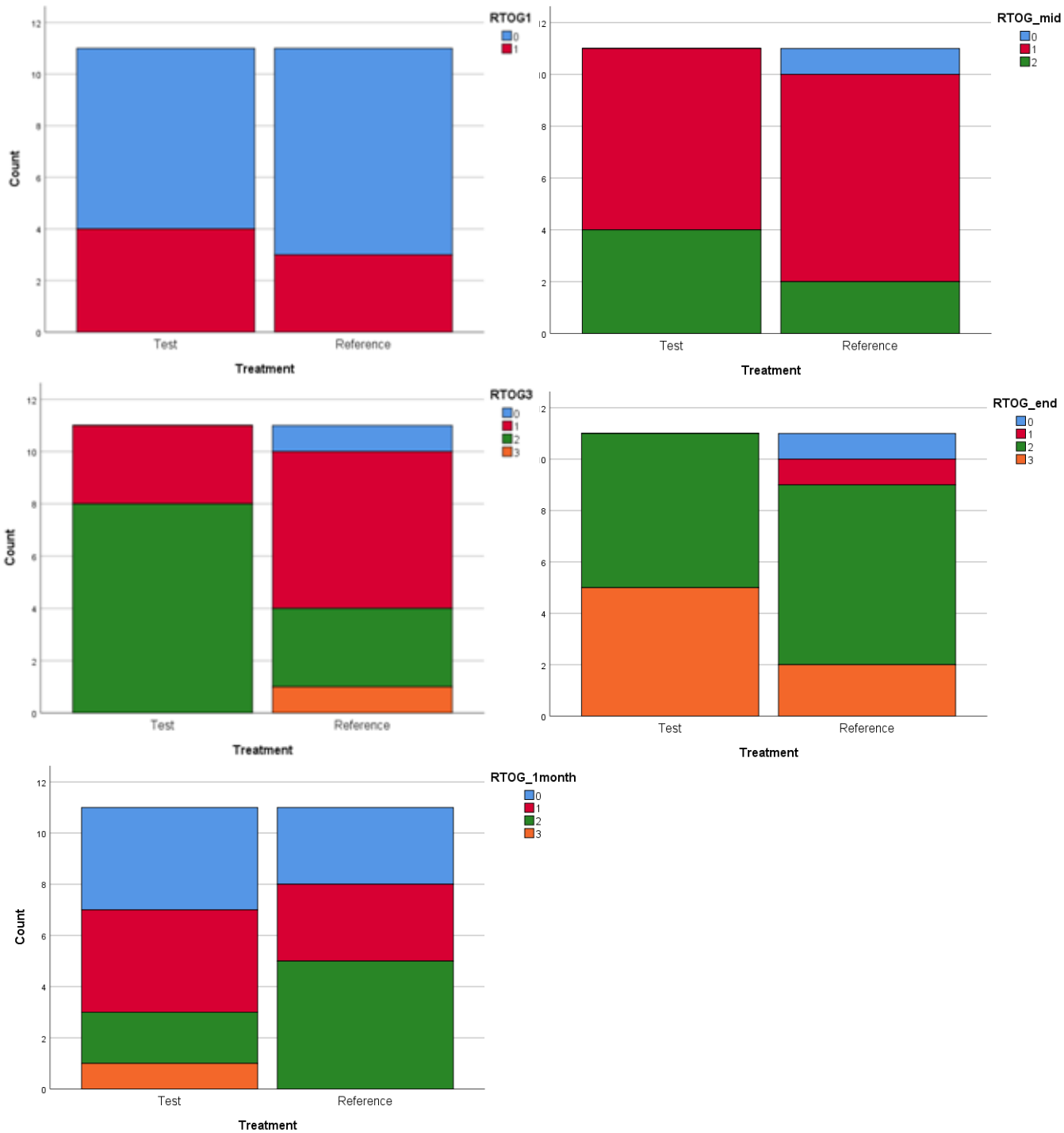
	Total_dose	Fractions	Test Mean	Reference Mean
Asymp. Sig. (2-tailed)	.117	.081	5429	5595
			21	23

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

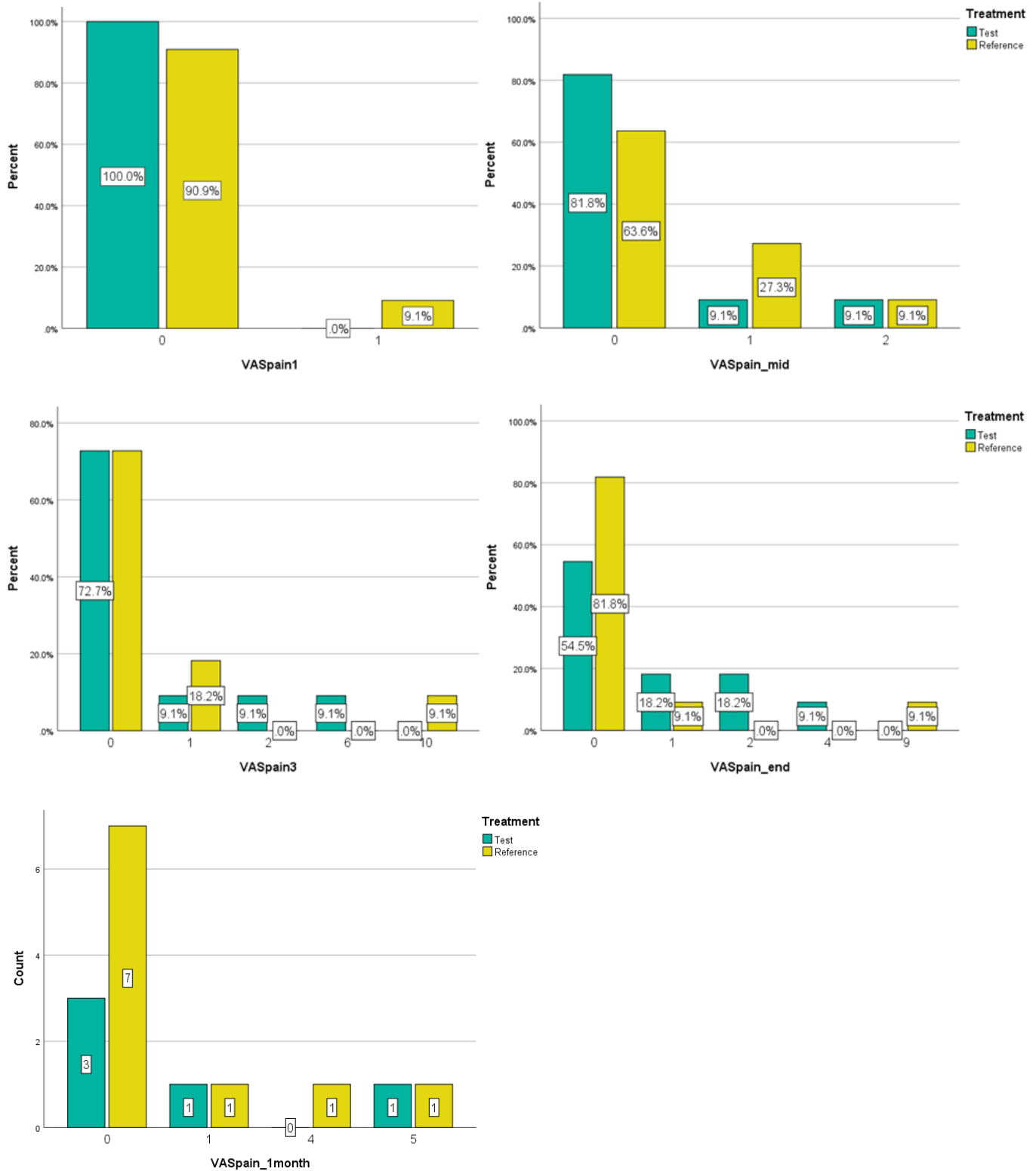
Από τους παραπάνω πίνακες φαίνεται ότι οι δύο ομάδες επεμβάσεων δεν διαφέρουν μεταξύ τους σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ως προς τα χαρακτηριστικά του όγκου και του ακτινοθεραπευτικού σχήματος που ακολουθήθηκε.



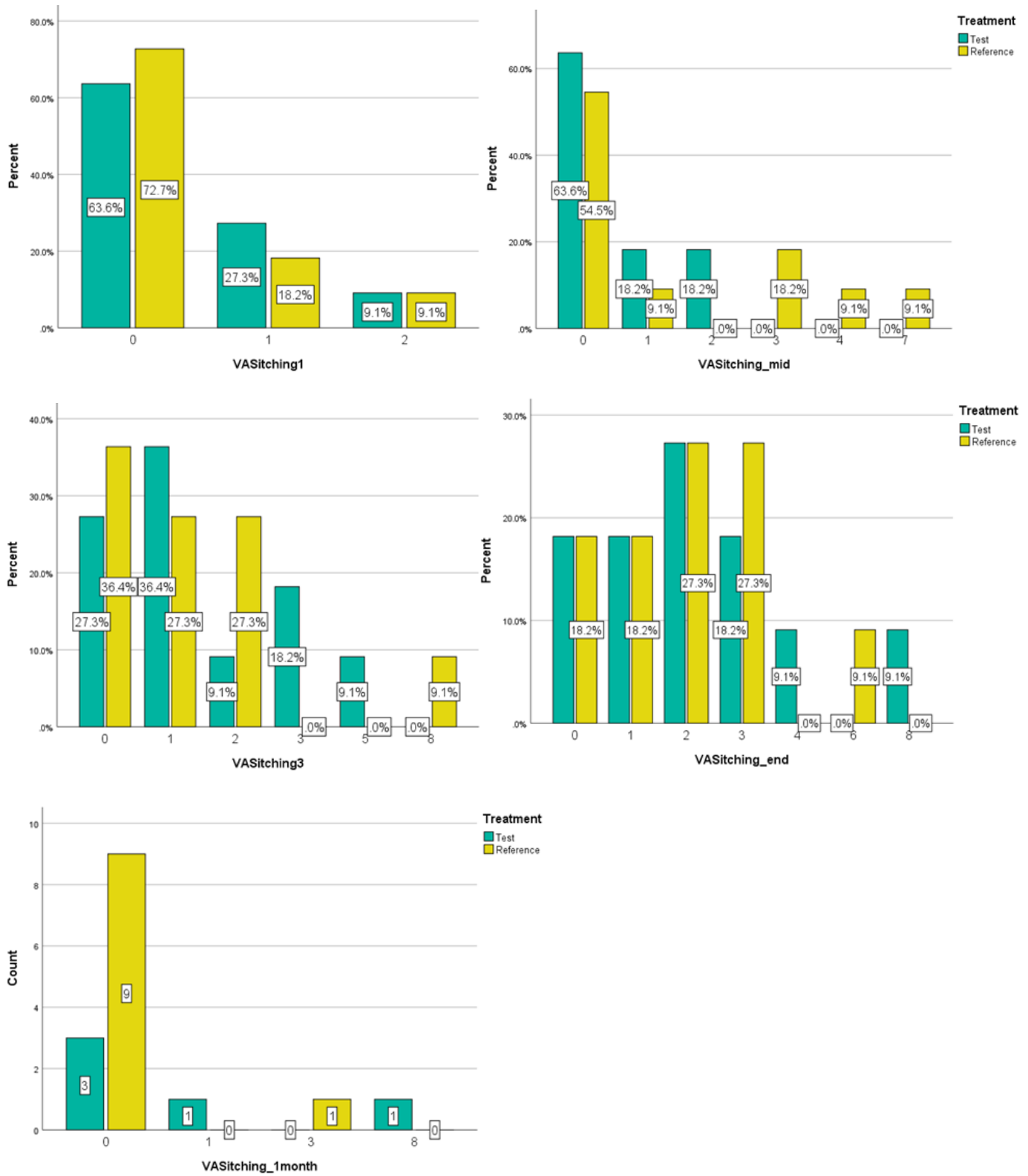
**Σχήμα 61.** Εβδομαδιαία κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει των κριτηρίων RTOG, για το σύνολο των ασθενών συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων



**Σχήμα 62.** Κλινική αξιολόγηση του βαθμού ακτινοδερματίτιδας, βάσει των κριτηρίων RTOG, στο σύνολο των ασθενών συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων (σε N of cases)



**Σχήμα 63.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του πόνου κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, για το σύνολο των ασθενών συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων



**Σχήμα 64.** Εβδομαδιαία αξιολόγηση από τον ασθενή του κνησμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, βάσει της κλίμακας VAS, για το σύνολο των ασθενών συγκριτικά για τις δύο ομάδες επεμβάσεων

Από τα ραβδογράμματα συχνοτήτων για την **κλινική αξιολόγηση της ακτινοδερματίτιδας** (σχήμα 61, 62) φαίνεται το σκεύασμα αναφοράς να πλεονεκτεί κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ (με εξαίρεση την αξιολόγηση την 3<sup>η</sup> εβδομάδα), καθώς στη μέση και το τέλος της θεραπείας το 18.2% των ασθενών που το εφάρμοζαν εμφανίζει τον μέγιστο βαθμό ερεθισμού G2 και G3 αντίστοιχα, σε αντιδιαστολή με το 36.4% και το 45.5% των ασθενών που εφάρμοζαν το T στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές. Στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα το 45.5% των ασθενών στην ομάδα του R παρουσιάζει ακτινοδερματίτιδα βαθμού G2, ενώ στην ομάδα του T το 18.2% G2 και το 9.1% G3.

**Πίνακας 59.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
RTOG1 - RTOG0	.046	.083
RTOG_mid - RTOG1	.002	.003
RTOG3 - RTOG_mid	.046	.083
RTOG_end - RTOG3	.005	.014
RTOG_1month - RTOG_end	.008	.103
RTOG_end - RTOG_mid	.003	.007
RTOG_end - RTOG0	.003	.004
RTOG_1month - RTOG0	.016	.009

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 60.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
RTOG1	.36	.27	.655
RTOG_mid	1.36	1.09	.243
RTOG3	1.73	1.36	.154
RTOG_end	2.45	1.91	.091
RTOG_1month	1.00	1.18	.557
RTOG_mid - RTOG1	1.00	.82	.328
RTOG3 - RTOG_mid	.36	.27	.655
RTOG_end - RTOG3	.73	.55	.386
RTOG_1month - RTOG_end	-1.45	-.73	.119
RTOG_end - RTOG_mid	1.09	.82	.263

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον πρώτο πίνακα φαίνεται στην ομάδα του T να σημειώνεται προοδευτικά επιδεινούμενη ακτινοδερματίτιδα σε όλα τα επιμέρους διαστήματα κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, ενώ στην ομάδα του R προλαμβάνεται η εμφάνιση στατιστικά σημαντικής μεταβολής στα διαστήματα αρχή-1<sup>η</sup> εβδομάδα και μέση-3<sup>η</sup> εβδομάδα. Αντιθέτως, στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, στην ομάδα του T καταγράφεται στατιστικά σημαντική βελτίωση σε επίπεδο  $p < 0.008$ , ενώ στην ομάδα του R η βελτίωση δεν αγγίζει τα όρια στατιστικής σημαντικότητας. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές για κανένα χρονικό σημείο αξιολόγησης.

Συμπερασματικά, στο σύνολο των ασθενών, το R φαίνεται να πλεονεκτεί κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, καθώς ο μέγιστος βαθμός ερεθισμού και το ποσοστό ασθενών που τον εμφανίζουν είναι χαμηλότερα συγκριτικά με το T και προλαμβάνει τη στατιστικά σημαντική επιδείνωση στα διαστήματα αρχή-1<sup>η</sup> εβδομάδα και μέση-3<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ το T πλεονεκτεί στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, συντελώντας σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της εικόνας του δέρματος.

Όσον αφορά το υποκειμενικό **αίσθημα του πόνου** (σχήμα 63), φαίνεται το T να πλεονεκτεί στη μέση της ΑΚΘ με το 81.8% των ασθενών που το εφαρμόζαν να είναι ελεύθερο συμπτωμάτων έναντι του 63.6% της ομάδας του R, καθώς και την 3<sup>η</sup> εβδομάδα, με αναφερόμενες λιγότερο έντονες ενοχλήσεις (μέγιστη VAS 6 έναντι 10). Στο τέλος της ΑΚΘ η εικόνα έχει αντιστραφεί υπέρ του R, με το 81.8% των ασθενών να αναφέρει έλλειψη πόνου έναντι του 54.5% της ομάδας του T. Στον επανέλεγχο 1 μήνα μετά σημειώνεται ενόχληση βαθμού 5 από έναν ασθενή σε κάθε ομάδα, που στην περίπτωση του T, όπως προαναφέρθηκε, αποδόθηκε σε επιμόλυνση.

**Πίνακας 61.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
VASpain 1 - VASpain 0	1.000	.317
VASpain_mid - VASpain1	.180	.102
VASpain3 - VASpain_mid	.180	1.000
VASpain_end - VASpain3	.496	.157
VASpain_1month - VASpain_end	.317	1.000
VASpain_end - VASpain_mid	.131	1.000
VASpain_end - VASpain 0	.041	.180
VASpain_1month - VASpain 0	.180	.109

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 62.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
VASpain1	.00	.09	.317
VASpain_mid	.27	.45	.400
VASpain3	.82	1.09	.967
VASpain_end	.91	.91	.217
VASpain_1month	1.20	1.00	.715
VASpain_mid - VASpain1	.27	.36	.654
VASpain3 - VASpain_mid	.55	.64	.227
VASpain_end - VASpain3	.09	-.18	.074
VASpain_1month - VASpain_end	.60	.00	.753
VASpain_end - VASpain_mid	.64	.45	.195

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον πρώτο πίνακα φαίνεται στην ομάδα του T να σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p < 0.041$  στο αίσθημα του πόνου από την αρχή στο τέλος της ΑΚΘ. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς την αξιολόγηση του πόνου δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές για κανένα χρονικό σημείο αξιολόγησης.

Αναφορικά με το **αίσθημα του κνησμού** (σχήμα 64), στη μέση φαίνεται να πλεονεκτεί το T, καθώς περισσότεροι ασθενείς είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων και αναφέρονται λιγότερο έντονες ενοχλήσεις συγκριτικά με το R (2 έναντι 7 στην κλίμακα VAS), ενώ στο τέλος της ΑΚΘ η εικόνα έχει αντιστραφεί υπέρ του R (8 έναντι 6 στην κλίμακα VAS αντίστοιχα). Στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα αναφέρονται ήπιες ενοχλήσεις και για τις δύο ομάδες, με εξαίρεση τον ασθενή με την επιμόλυνση που εμφάνιζε έντονο κνησμό (8 στην κλίμακα VAS).

**Πίνακας 63.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
VASitching 1 - VASitching 0	<b>.059</b>	.102
VASitching_mid - VASitching1	.655	.115
VASitching3 - VASitching_mid	<b>.024</b>	1.000
VASitching_end - VASitching3	.163	.235
VASitching_1month - VASitching_end	1.000	.064
VASitching_end - VASitching_mid	<b>.015</b>	.465
VASitching_end - VASitching 0	<b>.007</b>	<b>.007</b>
VASitching_1month - VASitching 0	.180	.317

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 64.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
VASitching1	.45	.36	.689
VASitching_mid	.55	1.64	.356
VASitching3	1.55	1.55	.683
VASitching_end	2.36	2.09	.893
VASitching_1month	1.80	.30	.189
VASitching_mid - VASitching1	.09	1.27	.380
VASitching3 - VASitching_mid	1.00	-.09	.208
VASitching_end - VASitching3	.82	.55	.973
VASitching_1month - VASitching_end	.40	-1.70	.263
VASitching_end - VASitching_mid	1.82	.45	.242

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Από τον πρώτο πίνακα φαίνεται στην ομάδα του T να σημειώνεται στατιστικά σημαντική επιδείνωση του αισθήματος του κνησμού τα διαστήματα μέση-3<sup>η</sup> εβδομάδα και μέση-τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p < 0.024$  και  $p < 0.015$  αντίστοιχα. Στην ομάδα του R οι εν λόγω μεταβολές δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές, ούτε και οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων.

**Συμπερασματικά**, στο σύνολο των ασθενών, ως προς την αξιολόγηση του πόνου και του κνησμού το T φαίνεται να πλεονεκτεί έως την 3<sup>η</sup> εβδομάδα και τη μέση της ΑΚΘ αντίστοιχα. Στη συνέχεια υπερέχει το R, με αποτέλεσμα στο τέλος της ΑΚΘ να έχει σημειωθεί στην ομάδα του T στατιστικά σημαντική επιδείνωση στο αίσθημα του πόνου και του κνησμού, από την αρχή και τη μέση αντίστοιχα.



Σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων βάσει των εμβιομηχανικών μετρήσεων ως προς:

- τις μετρήσεις θερμοκρασίας

**Πίνακας 65.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Temp2 -Temp1	.634	.015
Temp3 -Temp2	.041	.475
Temp4 -Temp3	.141	.406
Temp3 -Temp1	.059	.038
Temp4 -Temp1	.500	.182

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 66.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Temp1	36.7	36.3	.129
Temp2	36.7	36.7	.741
Temp3	37.1	36.8	.128
Temp4	36.7	36.5	.805
Temp21 (Temp2 -Temp1)	-.01	.42	.029
Temp32 (Temp3 -Temp2)	.42	.12	.192
Temp43 (Temp4 -Temp3)	-.35	-.26	.887
Temp31 (Temp3 -Temp1)	.41	.54	.596
Temp41 (Temp4 -Temp1)	.26	.22	.951

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται μικρή προοδευτική άνοδος της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής. Στην ομάδα του R σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-τέλος, σε επίπεδο  $p = 0.015$  και  $p = 0.038$  αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του T καταγράφεται στατιστικά σημαντική αύξηση σε επίπεδο  $p = 0.041$  μόνο από τη μέση στο τέλος της ΑΚΘ. Η διαφορά ως προς την πρόληψη της αύξησης της θερμοκρασίας στο πρώτο ήμισυ της ΑΚΘ από το T προκύπτει στατιστικά σημαντική σε επίπεδο  $p = 0.029$ .

- τις μετρήσεις ενυδάτωσης της κεράτινης στιβάδας

**Πίνακας 67.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
WC2 - WC1	.016	.013
WC3 - WC2	.241	.929
WC4 - WC3	1.000	.445
WC3 - WC1	.284	.068
WC4 - WC1	.893	.028

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 68.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
WC1	80	78	.743
WC2	111	99	.189
WC3	97	96	.916
WC4	82	103	.178
WC21 (WC2 - WC1)	30.43	21.64	.375
WC32 (WC3 - WC2)	-14.40	-3.64	.342
WC43 (WC4 - WC3)	-5.75	9.20	.480
WC31 (WC3 - WC1)	14.47	18.00	.751
WC41 (WC4 - WC1)	8.94	27.10	.327

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική άνοδος της ενυδάτωσης στην ομάδα του R, με στατιστικά σημαντική αύξηση τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-1 μήνας μετά την ΑΚΘ, σε επίπεδο  $p$  0.013 και  $p$  0.028 αντίστοιχα. Στην ομάδα του T σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση σε επίπεδο  $p$  0.016 μόνο για το πρώτο διάστημα και μετά το μέσο της ΑΚΘ καταγράφεται σταδιακή πτώση της ενυδάτωσης, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων.

- τις μετρήσεις άδηλης απώλειας ύδατος

**Πίνακας 69.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
TEWL2-TEWL1	.005	.009
TEWL3-TEWL2	.005	.114
TEWL4-TEWL3	1.000	.260
TEWL3-TEWL1	.008	.007
TEWL4-TEWL1	.109	.007

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 70.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
TEWL1	16.8	11.3	.291
TEWL2	25.2	18.1	.224
TEWL3	45.7	38.7	.226
TEWL4	24.1	33.5	.322
TEWL21 (TEWL2-TEWL1)	9.08	6.85	.549
TEWL32 (TEWL3-TEWL2)	18.56	20.12	.290
TEWL43 (TEWL4-TEWL3)	-3.30	-14.39	.926
TEWL31 (TEWL3-TEWL1)	29.82	27.47	.191
TEWL41 (TEWL4-TEWL1)	13.63	21.86	.480

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική άνοδος της TEWL κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής. Στην ομάδα του T σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση τα διαστήματα αρχή-μέση, μέση-τέλος και αρχή-τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p$  0.005,  $p$  0.005 και  $p$  0.008 αντίστοιχα. Στην ομάδα του R η αύξηση από το μέσο στο τέλος της ΑΚΘ δεν είναι στατιστικά σημαντική, ενώ καταγράφεται στατιστικά σημαντική αύξηση από την αρχική τιμή σε βαθμό  $p$  0.007 στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές.

- τις μετρήσεις ερυθρότητας

**Πίνακας 71.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Redness2 - Redness1	.018	.266
Redness3 - Redness2	.066	.114
Redness4 - Redness3	.141	.721
Redness3 - Redness1	.005	.083
Redness4 - Redness1	.893	.103

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 72.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Redness1	626	612	.250
Redness2	646	623	.189
Redness3	666	635	<b>.057</b>
Redness4	625	635	.713
Redness21 ( Redness2 - Redness1)	19.73	11.45	.599
Redness32 ( Redness3 - Redness2)	15.00	11.55	.572
Redness43 ( Redness4 - Redness3)	-24.75	5.00	.203
Redness31 ( Redness3 - Redness1)	37.20	23.00	.148
Redness41 ( Redness4 - Redness1)	9.80	23.20	.540

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική άνοδος της ερυθρότητας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, με την ομάδα του T να σημειώνει στατιστικά σημαντική αύξηση τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-τέλος της θεραπείας σε επίπεδο  $p$  0.018 και  $p$  0.005 αντίστοιχα, ενώ για την ομάδα του R οι ανάλογες αυξήσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων προκύπτει τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p$  0.057 ως προς την τιμή της ερυθρότητας στο τέλος της ΑΚΘ, με το R να διατηρεί τη χαμηλότερη τιμή.

- τις μετρήσεις μελανίνης

**Πίνακας 73.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
Melanin2 - Melanin1	.010	.230
Melanin3 - Melanin2	.646	1.000
Melanin4 - Melanin3	.465	.959
Melanin3 - Melanin1	.114	.306
Melanin4 - Melanin1	.080	.610

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 74.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Melanin1	491	467	.028
Melanin2	466	460	.598
Melanin3	471	461	.916
Melanin4	466	460	.668
Melanin21 (Melanin2 - Melanin1)	-24.91	-7.27	.038
Melanin32 (Melanin3 - Melanin2)	6.80	1.36	.832
Melanin43 (Melanin4 - Melanin3)	9.00	-.70	.572
Melanin31 (Melanin3 - Melanin1)	-17.20	-5.91	.169
Melanin41 (Melanin4 - Melanin1)	-27.20	-6.30	.270

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται στην ομάδα του T στατιστικά σημαντική μείωση της μέτρησης μελανίνης από την αρχή στη μέση της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p < 0.010$ , και στη συνέχεια ήπια αύξηση της μέσης τιμής έως το τέλος της, ενώ στην ομάδα του R σημειώνεται προοδευτική μείωση της μελανίνης καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Η μείωση της μελάγχρωσης στο πρώτο ήμισυ της θεραπείας από το T προκύπτει διαφορά στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων σε επίπεδο  $p < 0.038$ .

- τις μετρήσεις της παραμέτρου του μαύρου χρώματος

**Πίνακας 75.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
L2 - L1	.263	.041
L3 - L2	.028	.006
L4 - L3	.068	.059
L3 - L1	.018	.003
L4 - L1	.686	.169

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 76.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
L1	53.60	58.18	.069
L2	51.23	55.46	.099
L3	45.60	50.17	.113
L4	55.25	54.24	.624
L21 (L2 - L1)	-2.38	-2.71	.741
L32 (L3 - L2)	-5.12	-5.29	.751
L43 (L4 - L3)	6.41	3.83	.322
L31 (L3 - L1)	-8.98	-8.00	.556
L41 (L4 - L1)	1.81	-3.57	.270

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται προοδευτική μείωση της τιμής L κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής. Η ομάδα του R εμφανίζει στατιστικά σημαντική μείωση τα διαστήματα αρχή-μέση, μέση-τέλος και αρχή-τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p$  0.041,  $p$  0.006 και  $p$  0.003 αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του T η μεταβολή στο πρώτο διάστημα δεν είναι στατιστικά σημαντική και στα υπόλοιπα είναι μικρότερης σημαντικότητας, σε επίπεδο  $p$  0.028 και  $p$  0.018.

- τις μετρήσεις της παραμέτρου του ερυθρού χρώματος

**Πίνακας 77.** Σύγκριση εντός των ομάδων επεμβάσεων

	Test	Reference
a2 - a1	.050	.003
a3 - a2	.176	.131
a4 - a3	.068	.878
a3 - a1	.018	.003
a4 - a1	.043	.028

2 related samples Wilcoxon test

**Πίνακας 78.** Σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων

	Test (Mean)	Reference (Mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
a1	15.51	13.31	.117
a2	18.24	16.49	.409
a3	21.07	18.06	.042
a4	17.87	18.03	1.000
a21 (a2 - a1)	2.74	3.18	.680
a32 (a3 - a2)	2.14	1.57	.892
a43 (a4 - a3)	-2.38	.31	.258
a31 (a3 - a1)	5.13	4.74	.751
a41 (a4 - a1)	1.98	4.65	.462

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Παρατηρείται αύξηση της τιμής  $\alpha$  σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και στις δύο ομάδες τα διαστήματα αρχή-μέσο, αρχή-τέλος και αρχή-1μήνα μετά την ΑΚΘ, στην ομάδα του T όμως η αύξηση είναι μικρότερης σημαντικότητας ( $p$  0.050, 0.018 και 0.043 έναντι  $p$  0.003, 0.003 και 0.028 στην ομάδα του R). Στο τέλος της ΑΚΘ καταγράφεται υψηλότερη μέση τιμή  $\alpha$  στην ομάδα του T, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $p$  0.042, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικές οι μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων επεμβάσεων.

**Πίνακας 79.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.

		Test (count)	Reference (count)	Asymp. Sig. (2-tailed)
Adverse_events	Yes	0	1	
	No	11	10	.317

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενες με τα δύο εφαρμοζόμενα σκευάσματα, μία ασθενής από την ομάδα του R ανέφερε ήπιο αίσθημα κνησμού την πρώτη ημέρα εφαρμογής, το οποίο απέδραμε από την επόμενη ημέρα. Καμία άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν σημειώθηκε καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, ως εκ τούτου οι δύο ομάδες επεμβάσεων δεν διαφέρουν μεταξύ τους σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

**Πίνακας 80.** Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς την αξιολόγηση του σκευάσματος από τον ασθενή.

	Test (mean)	Reference (mean)	Asymp. Sig. (2-tailed)
color	5	5	1.000
odor	5	5	1.000
texture	5	4.6	.188
applying	4.8	5	.157
ease_to_use	5	5	1.000
absorption	4.8	4.8	1.000
not_irritating	4.8	4.8	.679
overall_evaluation	5	4.9	.480

Two Independent-Samples Mann-Whitney U

Στην επανεξέταση 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ οι ασθενείς συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων σκευασμάτων, βαθμολογώντας από το 1 έως το 5 (1 καθόλου ικανοποιημένος, 5 πάρα πολύ ικανοποιημένος) τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους (χρώμα, οσμή, υφή, εφαρμογή, ευκολία χρήσης, ευκολία απορρόφησης, έλλειψη ερεθιστικότητας) και τη συνολική εντύπωσή τους από αυτά. Από τον παραπάνω πίνακα δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του υπό εξέταση και του σκευάσματος αναφοράς.

Ακολουθούν πίνακες φωτοτεκμηρίωσης των ασθενών, ανά ομάδα επέμβασης, στην αρχή, τη μέση, το τέλος της ΑΚΘ και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής.

**Πίνακας 81.** Φωτοτεκμηρίωση των ασθενών που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα.

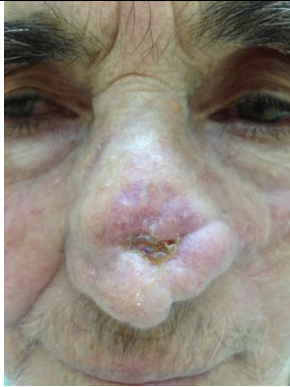







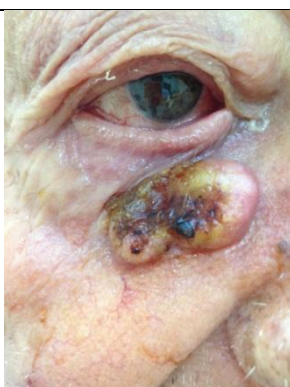


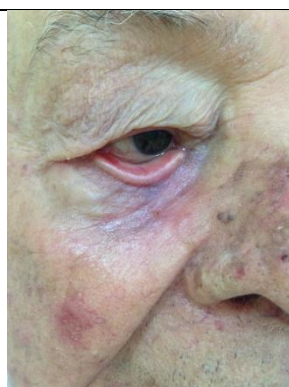
αρχή ΑΚΘ	μέση ΑΚΘ	τέλος ΑΚΘ	1 μήνα μετά ΑΚΘ
			
			
			
			

Φωτοτεκμηρίωση των ασθενών που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα (συνέχεια).













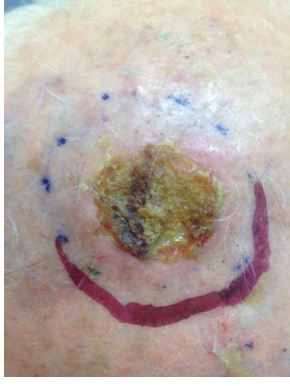




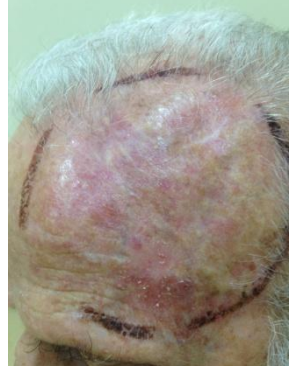

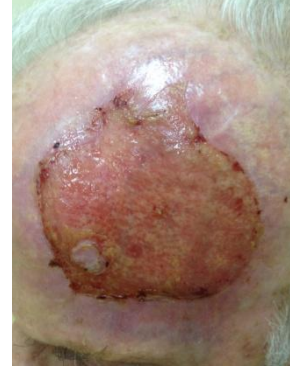
Φωτοτεκμηρίωση των ασθενών που εφάρμοζαν το υπό εξέταση σκεύασμα (συνέχεια).

αρχή ΑΚΘ	μέση ΑΚΘ	τέλος ΑΚΘ	1 μήνα μετά ΑΚΘ
			
			
			

**Πίνακας 82.** Φωτοτεκμηρίωση των ασθενών που εφαρμόζαν το σκεύασμα αναφοράς.

αρχή ΑΚΘ	μέση ΑΚΘ	τέλος ΑΚΘ	1 μήνα μετά ΑΚΘ
			
			
			
			

Φωτοτεκμηρίωση των ασθενών που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς (συνέχεια).

αρχή ΑΚΘ	μέση ΑΚΘ	τέλος ΑΚΘ	1 μήνα μετά ΑΚΘ
			
			
			
			

Φωτοτεκμηρίωση των ασθενών που εφάρμοζαν το σκεύασμα αναφοράς (συνέχεια).

αρχή ΑΚΘ	μέση ΑΚΘ	τέλος ΑΚΘ	1 μήνα μετά ΑΚΘ
			
			
			

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα κλινική μελέτη είχε ως σκοπό την εξέταση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του υπό δοκιμή σκευάσματος (Test – T), με κύρια δραστικά συστατικά το ξηρό λυοφιλοποιημένο εκχύλισμα του φυτού *Pinus halepensis* και την ακετυλοκουστεΐνη, με στόχο την πρόληψη της οξείας ακτινοδερματίτιδας, σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος που υποβάλλονταν σε ΑΚΘ. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη μονή-τυφλή παράλληλων ομάδων μελέτη, στην οποία η δράση του υπό εξέταση σκευάσματος συγκρίθηκε με ιατροτεχνολογικό προϊόν του εμπορίου (Reference – R), που χρησιμοποιείται για αυτόν τον σκοπό. Η εκπόνηση διπλής-τυφλής μελέτης δεν κατέστη δυνατή λόγω της διαφορετικής απόχρωσης των σκευασμάτων (καφεόχρους του T, διαυγούς του R).

Στη μελέτη συμμετείχαν 22 εθελοντές ασθενείς, 10 με BCC (45.55%), 9 με SCC (40.91%) και 3 με μικτό τύπο (13.64%) (σχήμα 1), οι οποίοι συμπεριλήφθησαν στην ομάδα με τους ακανθοκυτταρικούς όγκους, λόγω της παραπλήσιας βιολογικής συμπεριφοράς. Το 59.09% των ασθενών ήταν άντρες και το 40.91% γυναίκες (σχήμα 2), με μέση ηλικία τα 78 περίπου έτη (πίνακας 3), ενώ το 54.55% διένυε την ένατη δεκαετία της ζωής του (σχήμα 4), αποτελέσματα που συνάδουν με την επιδημιολογία του νοσήματος, καθώς η επίπτωση τόσο του BCC, όσο και του SCC αυξάνεται με την ηλικία και είναι συχνότερη στο άρρεν φύλο (Apalla et al., 2017; Kauvar et al., 2015; Kallini et al 2015). Η μέγιστη ηλικία των ασθενών με SCC ήταν τα 98 έτη, ενώ για τους ασθενείς με BCC τα 89 έτη (σχήματα 6, 7), παρατήρηση που συμφωνεί με τη βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη ραγδαία αύξηση του SCC με την ηλικία συγκριτικά με το BCC, λόγω της αθροιστικής επίδρασης της υπερϊώδους ακτινοβολίας (Trakatelli et al., 2007). Επισημαίνεται επιπλέον η συμμετοχή στη μελέτη μιας ασθενούς με βασικοκυτταρικό τύπο με ακανθοκυτταρική τροπή 31 ετών, γεγονός που συνάδει με πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες που αναφέρουν αξιοσημείωτη αύξηση του BCC στις νέες γυναίκες, ιδίως κάτω των 40 ετών (Verkouteren et al., 2017; Flohil et al., 2013). Το 81.82% των ασθενών είχε φωτότυπο II κατά Fitzpatrick (σχήμα 12), καθώς το ανοιχτό χρώμα επιδερμίδας συνιστά ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση δερματικού καρκίνου (Verkouteren et al., 2017; Bichakjian et al., 2016). Τα συχνότερα ανατομικά σημεία εντόπισης των όγκων ήταν το τριχωτό της κεφαλής, η μύτη και η οπισθοωτιαία περιοχή (σχήμα 13), φωτοεκτεθειμένα δηλαδή μέρη του σώματος που αποτελούν θέσεις υψηλού κινδύνου ανάπτυξης επιθηλιωμάτων (de Sa et al., 2015; (Stratigos et al., 2015; Kallini et al., 2015). Το 77.27% των ασθενών υποβλήθηκε σε μετεγχειρητική ΑΚΘ (σχήμα 9), ενώ το 36.36% εμφάνιζε νόσο κατόπιν υποτροπής (σχήμα 8).

Η τυχαιοποίηση είχε ως κύριο μέλημα την ισοκατανομή των ασθενών στις δύο ομάδες σκευασμάτων ανά τύπο επιθηλιώματος, διαμορφώνοντας τέσσερις υποομάδες, ανάλογα με την επέμβαση και το είδος καρκίνου. Από τη μετέπειτα στατιστική επεξεργασία προέκυψε ότι οι επιμέρους ομάδες ήταν ανομοιογενείς ως προς ορισμένα χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, στο σύνολο των ασθενών με BCC που χρησιμοποιούσαν το R είχε προηγηθεί χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της δομής των υποκείμενων ιστών, ενώ το 60% των ασθενών με BCC που εφάρμοζαν το T υπεβλήθη απευθείας σε ΑΚΘ, χωρίς να έχει επηρεαστεί από πριν η αρχιτεκτονική της περιοχής (σχήμα 50), γεγονός που ελήφθη υπόψη στην αξιολόγηση των σκευασμάτων. Επιπλέον, οι υποκατηγορίες των ασθενών με SCC διέφεραν ως προς τα χαρακτηριστικά του ακτινοθεραπευτικού σχήματος, με την υποομάδα του T να έχει λάβει χαμηλότερη μέση δόση ακτινοβολίας σε λιγότερες ημερήσιες δόσεις (σχήμα 55). Τόσο η συνολική χορηγούμενη δόση, όσο και το σχήμα κατάτμησής της είναι καθοριστικοί παράγοντες

για την εμφάνιση ακτινοδερματίτιδας, με τη βιβλιογραφία να συγκλίνει στην επιλογή πολλαπλών μικρών καθημερινών κλασμάτων ακτινοβολίας ως τον κύριο τρόπο πρόληψης αυτής της επιπλοκής (de Sa et al., 2015; Stratigos et al., 2015).

#### Εξέταση αποτελεσματικότητας - πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων ως προς τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ακτινοδερματίτιδας, αξιολογώντας την σε εβδομαδιαία βάση κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, καθώς και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, χρησιμοποιώντας τα **κριτήρια RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)**, που αποτελούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα στη βιβλιογραφία στις συναφείς ερευνητικές εργασίες. Ελήφθησαν φωτογραφίες των ακτινοθεραπευόμενων περιοχών, ώστε να υπάρχει αποτυπωμένη η πορεία της κατάστασης του δέρματος προϊόντος του χρόνου (πίνακες 81, 82). Έγινε επιπλέον προσπάθεια ελέγχου της συμμόρφωσης του ασθενή στη χορηγούμενη αγωγή με την τήρηση ημερολογίου, όπου σημειωνόντουσαν οι καθημερινές επαλείψεις, καθότι η μη δυνατότητα παρακολούθησης της προβλεπόμενης εφαρμογής των σκευασμάτων αποτελεί περιοριστικό σημείο στη μεθοδολογία παρόμοιων μελετών (Fisher et al., 2000). Στο τέλος της ΑΚΘ το 4.5% των ασθενών παρουσίαζε ακτινοδερματίτιδα βαθμού G0, το 4.5% G1, το 59.1% G2 και το 31.8% G3 (σχήμα 22). Ακτινοδερματίτιδα βαθμού G4 δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή. Στην επανεξέταση μετά από 1 μήνα το 4.5% εξακολουθούσε να εμφανίζει τον μέγιστο βαθμό ερεθισμού (G3), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς ισοκατανέμονταν στους βαθμούς G0, G1 και G2. Η στατιστική ανάλυση έγινε ανά τύπο καρκίνου (BCC/SCC) και στο σύνολο των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα επιμέρους αποτελέσματα φαίνεται το R να πλεονεκτεί ως προς την πρόληψη της εξέλιξης του δερματικού ερεθισμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, ιδίως στο δεύτερο ήμισυ αυτής, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (πίνακες 13, 36, 59), συντελώντας στην εμφάνιση του μέγιστου βαθμού ερεθισμού από μικρότερο ποσοστό ασθενών (στη μέση και το τέλος της θεραπείας το 18.2% των ασθενών που το εφάρμοζαν εμφάνιζε βαθμό ερεθισμού G2 και G3 αντίστοιχα, σε αντιδιαστολή με το 36.4% και το 45.5% των ασθενών που εφάρμοζαν το T, στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές - σχήμα 61). Αντιθέτως, στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, φαίνεται να πλεονεκτεί το T, καθώς στην ομάδα που το χρησιμοποιούσε σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της εικόνας του δέρματος, τόσο στο σύνολο των ασθενών ( $p$  0.008, πίνακας 59), όσο και στην υποκατηγορία των ασθενών με BCC ( $p$  0.038, πίνακας 13), ενώ στους ασθενείς με SCC καταγράφηκε συγκριτικά μεγαλύτερη βελτίωση από την ομάδα του R, χωρίς να αγγίζει τα όρια στατιστικής σημαντικότητας ( $p$  0.074, πίνακας 36). Το εύρημα αυτό συνάδει με το αποτέλεσμα της προκλινικής μελέτης που είχε εκπονηθεί σε άτριχους μυς από το εργαστήριο μικρών πειραματοζώων του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του ΕΚΠΑ, που υποβάλλονταν σε ακτινοβολήση με orthovoltage x-rays για ένα μήνα (4300 cGy, 5 ακτινοβολήσεις την εβδομάδα), όπου το υπό εξέταση σκεύασμα επέδειξε καλύτερη δράση ως προς την πρόληψη της χρόνιας φλεγμονής, σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς (Radiogel) (Meimeti et al., 2018). Συγκεκριμένα, στην ιστοπαθολογική εξέταση του δέρματος των μυών είχε παρατηρηθεί μικρότερος αριθμός λεμφοκυττάρων, κοκκιωμάτων και αποκοκκιωμένων μαστοκυττάρων, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, 60 ημέρες μετά το πέρας της ακτινοβολήσης, γεγονός που αποδίδεται στο πλούσιο σε πολυφαινόλες εκχύλισμα του *Pinus halepensis*, με γνωστή αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση (Dhibi et al., 2012).

## Εξέταση αποτελεσματικότητας - δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η εκτίμηση της ακτινοδερματίτιδας συμπληρώθηκε με την υποκειμενική αξιολόγηση από τον ασθενή του υφιστάμενου πόνου και κνησμού, βάσει της οπτικοποιημένης κλίμακας VAS (**Visual Analogue Scale**), με στόχο την αντιστοίχιση αντικειμενικών ευρημάτων και υποκειμενικών αισθημάτων. Οι σύγχρονες μελέτες εστιάζουν στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων της ΑΚΘ και της ΧΜΘ από την πλευρά του ασθενή (patient reported outcomes), καθώς, ούτε η κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό, ούτε οι «αντικειμενικές» μετρήσεις των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος αποδίδουν επαρκώς τη βιωματική εμπειρία (Huang et al., 2015; Hemati et al., 2012; Salvo et al., 2010). Η ανευρεθείσα διαφορετική υποκειμενική ενόχληση για τον ίδιο βαθμό δερματικού ερεθισμού στην παρούσα κλινική μελέτη, ιδίως όσον αφορά την αίσθηση του κνησμού (σχήματα 26, 27, 37, 38), καθιστά σαφή την ανάγκη χρησιμοποίησης συνδυαστικών μεθόδων αξιολόγησης. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των δύο εφαρμοζόμενων σκευασμάτων, ως προς το αίσθημα του πόνου, φάνηκε το T να υπερέχει έως την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ, τόσο στην υποκατηγορία του SCC (σχήμα 58), όσο και στο σύνολο των ασθενών (σχήμα 63), ενώ στη συνέχεια η εικόνα αντιστράφηκε υπέρ του R, με μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που το χρησιμοποιούσαν να είναι ελεύθερο συμπτωμάτων στο τέλος της ΑΚΘ και στον συνολικό στατιστικό έλεγχο στην ομάδα του T να σημειώνεται σημαντική επιδείνωση από την αρχή σε επίπεδο 0.041 (πίνακας 61). Στην υποκατηγορία του BCC αναφέρθηκε ήπια ενόχληση (1-2 στην κλίμακα VAS) από το 20% των ασθενών καθόλη τη διάρκεια της ΑΚΘ στην ομάδα του T (σχήμα 53), χωρίς στατιστική σημαντικότητα (πίνακες 15, 16). Αντιστοίχως, ως προς το αίσθημα του κνησμού, φάνηκε το T να υπερτερεί έως την 3<sup>η</sup> εβδομάδα στην υποκατηγορία του SCC (σχήμα 59) και έως την μέση της ΑΚΘ στην υποκατηγορία του BCC (σχήμα 54) και στο σύνολο των ασθενών (σχήμα 64), ενώ στο τέλος της ΑΚΘ φάνηκε να πλεονεκτεί το R, τόσο από τα γραφήματα, όσο και από τον στατιστικό έλεγχο στο σύνολο του δείγματος (πίνακας 61). Η υπεροχή του υπό εξέταση σκευάσματος στο πρώτο ήμισυ διάστημα της ΑΚΘ υποδηλώνει καθυστέρηση στην έναρξη της φλεγμονής και συνάδει με τα αποτελέσματα των σχετικών εμβιομηχανικών μετρήσεων που αναλύονται στη συνέχεια.

Η αξιολόγηση της ακτινοδερματίτιδας ολοκληρώθηκε με **εμβιομηχανικές μετρήσεις των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος**, με στόχο την εξάλειψη της διατομικής μεταβλητότητας στην εκτίμηση της δερματικής αντίδρασης. Από τη σύγκριση των δύο ομάδων επεμβάσεων προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

- μετρήσεις θερμοκρασίας

Παρατηρήθηκε μικρή προοδευτική άνοδος της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής, γεγονός που συνάδει με την εξέλιξη της επαγόμενης από την ακτινοβολία φλεγμονής του δέρματος και αναφέρεται σε συναφή μελέτη στη βιβλιογραφία (Roper et al., 2003). Από τον επιμέρους στατιστικό έλεγχο στους ασθενείς με BCC και SCC φάνηκε στην ομάδα του R μεγαλύτερη άνοδος στο πρώτο μισό της θεραπείας και στην ομάδα του T στο δεύτερο μισό (πίνακες 20, 43). Η διαφορά αυτή στον στατιστικό έλεγχο στο σύνολο των ασθενών προέκυψε σημαντική, με την ομάδα του R να σημειώνει στατιστικά σημαντική αύξηση τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-τέλος, σε επίπεδο  $p = 0.015$  και  $p = 0.038$  αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του T καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση σε επίπεδο  $p = 0.041$  μόνο από τη μέση στο τέλος της ΑΚΘ (πίνακας 65). Η διαφορά ως προς την πρόληψη της αύξησης της θερμοκρασίας στο πρώτο ήμισυ της ΑΚΘ από το T απεδείχθη στατιστικά σημαντική

σε επίπεδο  $p = 0.029$  και στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων (πίνακας 66), καταδεικνύοντας τη συνεισφορά του στην καθυστέρηση της έναρξης της φλεγμονής.

- μετρήσεις ενυδάτωσης κεράτινης στιβάδας

Παρατηρήθηκε αύξηση της ενυδάτωσης και στις δύο ομάδες επεμβάσεων, ενδεικτική της συμβολής τους στην πρόληψη της αναμενόμενης αφυδάτωσης της επιδερμίδας από την ionίζουσα ακτινοβολία. Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τα ευρήματα σχετικών μελετών, που εξέταζαν τη δράση τοπικών προϊόντων ως προς την πρόληψη ή την αποκατάσταση της διαταραχής της ενυδάτωσης κατόπιν ΑΚΘ. (Jensen et al., 2011; Di Franco et al., 2013; Sekiguchi et al., 2015). Στην παρούσα μελέτη, από τη στατιστική επεξεργασία της υποκατηγορίας των ασθενών με SCC και του συνόλου του δείγματος φάνηκε το R να έχει καλύτερες ενυδατικές ιδιότητες συντελώντας στο σύνολο σε στατιστικά σημαντική αύξηση τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-1 μήνας μετά την ΑΚΘ, σε επίπεδο  $p = 0.013$  και  $p = 0.028$  αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του T καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση σε επίπεδο  $p = 0.016$  μόνο για το πρώτο ήμισυ της ΑΚΘ (πίνακας 67). Στην υποκατηγορία των ασθενών με BCC το T φάνηκε να διατηρεί υψηλότερες τιμές σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις συγκριτικά με το R καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, χωρίς όμως να προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά (πίνακας 22). Η υπεροχή του R αποδίδεται στην ουρία, το υαλουρονικό οξύ και την αλόη που περιέχει, ουσίες με τεκμηριωμένη ενυδατική δράση.

- μετρήσεις άδηλης απώλειας ύδατος (TEWL)

Παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της TEWL κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής, χωρίς να επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα, αποτέλεσμα ενδεικτικό της επαγόμενης διαταραχής στο φραγμό της επιδερμίδας, που βρίσκεται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα συναφών μελετών (Schmuth et al. 2001; Schmuth et al. 2002). Στην παρούσα μελέτη, από τον στατιστικό έλεγχο στους ασθενείς με SCC και στο σύνολο του δείγματος, φάνηκε να πλεονεκτεί το R κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, ιδίως στο δεύτερο ήμισυ αυτής, καθώς δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της TEWL το εν λόγω διάστημα στις ομάδες που το εφάρμοζαν, σε αντιδιαστολή με το T (πίνακες 46, 69). Αντιθέτως, στους ασθενείς με BCC σημειώθηκε αύξηση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $p = 0.043$  από την αρχή στο τέλος της ΑΚΘ στην ομάδα του R (πίνακας 23). Η διαφορά αυτή ενδεχομένως να σχετίζεται με την προαναφερθείσα ανομοιογένεια των δύο υποομάδων ως προς την προηγηθείσα χειρουργική παρέμβαση και την επακόλουθη διαταραχή της ακεραιότητας και του φραγμού του δέρματος. Στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, φάνηκε συνολικά να υπερέχει το T, καθώς συνέβαλε στην καταγραφή μη στατιστικά σημαντικής μεταβολής από την αρχική μέτρηση, ενώ στην ομάδα του R η διαφορά ήταν σημαντική σε επίπεδο  $p = 0.028$  για την κατηγορία του SCC (πίνακας 46) και  $p = 0.007$  για το όλο δείγμα ασθενών (πίνακας 69). Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τη σημαντικά βελτιωμένη κλινική εικόνα της ακτινοδερματίτιδας που εμφάνιζαν στον επανέλεγχο οι ασθενείς της ομάδας του *pinus*.

- μετρήσεις ερυθρότητας

Παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της ερυθρότητας καθόλη τη διάρκεια ΑΚΘ, γεγονός που συνάδει με το ακτινοεπαγώμενο επιδεινούμενο ερύθημα και αναφέρεται στη σχετική βιβλιογραφία (Primavera et al., 2008). Στην παρούσα μελέτη, από τον στατιστικό έλεγχο στους ασθενείς με SCC και στο σύνολο του δείγματος, φάνηκε να πλεονεκτεί το R, διατηρώντας



χαμηλότερες τιμές στη μέση και το τέλος της θεραπείας, ενώ στην ομάδα που χρησιμοποιούσε το T σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της ερυθρότητας τα διαστήματα αρχή-μέση και αρχή-τέλος της ΑΚΘ (πίνακες 48, 71). Αντιθέτως, στους ασθενείς με BCC καταγράφηκε στην ομάδα του R αύξηση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό  $p$  0.043 από το μέσο έως το τέλος της θεραπείας, κατ' αντιστοιχία με την αύξηση της TEWL (πίνακας 23).

- μετρήσεις μελανίνης

Όσον αφορά τις μετρήσεις μελανίνης, ανεμνέτο βάσει της βιβλιογραφίας και του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ακτινοδερματίτιδας προοδευτική αύξηση των τιμών, στο πλαίσιο της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης του δέρματος κατόπιν της ΑΚΘ (Hu et al. 2014; Huang et al., 2015). Ωστόσο στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε μείωση των τιμών για διαφορετικό διάστημα αναλόγως το σκεύασμα. Συγκεκριμένα, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα επιμέρους αποτελέσματα, από την αρχή έως τη μέση της ΑΚΘ φάνηκε να υπερέχει το T, καθώς συντέλεσε σε στατιστικά σημαντική μείωση της μελανίνης, τόσο εντός όσο και μεταξύ των ομάδων επεμβάσεων για τους ασθενείς με BCC ( $p$  0.043 και  $p$  0.016 αντίστοιχα, πίνακες 27, 28) και για το σύνολο του δείγματος ( $p$  0.010 και  $p$  0.038 αντίστοιχα, πίνακες 73, 74), ενώ στη συνέχεια καταγράφηκε ήπια αύξηση της μέσης τιμής έως το τέλος της ΑΚΘ. Στην ομάδα του R κατ' αντιδιαστολή, παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση της τιμής μελανίνης καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, τόσο στους ασθενείς με SCC (πίνακας 50), όσο και στο σύνολο των ασθενών (πίνακας 73), με τη διαφορά μεταξύ της αρχικής μέτρησης και της μέτρησης 1 μήνα μετά την ΑΚΘ στην πρώτη περίπτωση να προκύπτει στατιστικά σημαντική σε επίπεδο  $p$  0.028. Στους ασθενείς με BCC που εφάρμοζαν το R σημειώθηκε αντιθέτως μικρή προοδευτική αύξηση της μελανίνης καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, ενδεικτική της εξελισσόμενης φλεγμονής (πίνακας 28).

- μετρήσεις της παραμέτρου του μαύρου χρώματος

Παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση της τιμής L κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που μεταφράζεται σε σταδιακή υπερμελάγχρωση του δέρματος, και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής, εύρημα συμβατό με τα αποτελέσματα συναφών μελετών (Yamazaki et al., 2009, Yoshida et al., 2010; Momm et al., 2005). Στην παρούσα μελέτη φάνηκε να πλεονεκτεί το T ως προς την πρόληψη της υπερμελάγχρωσης, τόσο στους επιμέρους ελέγχους στους ασθενείς με BCC και SCC, στους οποίους προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση μόνο στις ομάδες που εφάρμοζαν το R (πίνακες 29, 52), όσο και στον συνολικό στατιστικό έλεγχο, όπου στην ομάδα του R σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση τα διαστήματα αρχή-μέση, μέση-τέλος και αρχή-τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p$  0.041,  $p$  0.006 και  $p$  0.003 αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του T η μεταβολή στο πρώτο διάστημα δεν ήταν στατιστικά σημαντική και στα υπόλοιπα ήταν μικρότερης σημαντικότητας, σε επίπεδο  $p$  0.028 και  $p$  0.018 (πίνακας 75).

- μετρήσεις της παραμέτρου του ερυθρού χρώματος

Παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της τιμής a κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ, που μεταφράζεται σε σταδιακά επιδεινούμενο ερύθημα, και τάση προς αποκατάσταση μετά το πέρας αυτής, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία (Yamazaki et al., 2009, Yoshida et al., 2010; Momm et al., 2005). Στην παρούσα μελέτη φάνηκε να υπερέχει το T σε όλους τους επιμέρους στατιστικούς ελέγχους, καθώς στις υποκατηγορίες των ασθενών με BCC και SCC καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις μόνο στις ομάδες που χρησιμοποιούσαν το R (πίνακες 31, 54), ενώ στο σύνολο των ασθενών σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση και στις δύο ομάδες τα

διαστήματα αρχή-μέσο, αρχή-τέλος και αρχή-1μήνα μετά την ΑΚΘ, στην ομάδα του T όμως η αύξηση ήταν μικρότερης σημαντικότητας ( $p$  0.050, 0.018 και 0.043 έναντι  $p$  0.003, 0.003 και 0.028 στην ομάδα του R, πίνακας 77).

Επισημαίνεται ότι το χρωματόμετρο της Konica-Minolta με το οποίο έγιναν οι μετρήσεις της παραμέτρου του μαύρου και του ερυθρού χρώματος θεωρείται πιο ευαίσθητο στην αποτύπωση των μεταβολών στις αποχρώσεις του δέρματος σε σχέση με το mexameter, με το οποίο έγιναν οι μετρήσεις ερυθρότητας - μελανίνης (Clarys et al., 2000).

Η σύγκριση των δύο επεμβάσεων ολοκληρώθηκε με την αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων σκευασμάτων από τους ασθενείς με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου στην επανεξέταση 1 μήνα μετά το πέρας της ΑΚΘ, όπου βαθμολόγησαν από το 1 έως το 5 (1 καθόλου ικανοποιημένος, 5 πάρα πολύ ικανοποιημένος) τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους (χρώμα, οσμή, υφή, εφαρμογή, ευκολία χρήσης, ευκολία απορρόφησης, έλλειψη ερεθιστικότητας) και τη συνολική εντύπωσή τους από αυτά. Από τον στατιστικό έλεγχο δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο επεμβάσεων, με μέσο όρο συνολικής αξιολόγησης 5 για το T και 4.9 για το R (πίνακας 80).

#### Εξέταση ασφάλειας

Όσον αφορά την εξέταση ασφάλειας του υπό δοκιμή σκευάσματος δεν σημειώθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, αλλεργικής ή ερεθιστικής φύσεως, καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών. Στην ομάδα του R μία ασθενής ανέφερε ήπιο αίσθημα κνησμού την πρώτη ημέρα εφαρμογής, το οποίο απέδραμε από την επόμενη ημέρα. Ως εκ τούτου οι δύο ομάδες επεμβάσεων δεν διέφεραν μεταξύ τους σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (πίνακας 79).

Διενεργήθηκε επιπλέον στατιστικός έλεγχος ενδεχόμενης συσχέτισης με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας των ενδογενών (ηλικία, φύλο, παχυσαρκία, κάπνισμα) και εξωγενών (συνολική δόση χορηγούμενης ακτινοβολίας, έκταση του πεδίου ακτινοβολήσης) παραγόντων, που στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν συνδεθεί με αυξημένη επίπτωσή της (Kole et al., 2017; Hymes et al., 2006; Bray et al., 2016; Sharp et al., 2013). Δεν κατέστη δυνατός ο έλεγχος των συννοσηροτήτων, λόγω μεγάλης ετερογένειας αυτών σε μικρό δείγμα πληθυσμού. Από τον έλεγχο (πίνακας 7) προέκυψε συσχέτιση του άρρενος φύλου με τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας που παρατηρήθηκε στο τέλος της ΑΚΘ σε βαθμό στατιστικής σημαντικότητας  $p$  0.36, με το 46.2% των ανδρών ασθενών να παρουσιάζει τη δεδομένη χρονική στιγμή τον μέγιστο βαθμό δερματικού ερεθισμού (G3), ενώ για τις γυναίκες το αντίστοιχο ποσοστό ανερχόταν στο 11.1% (σχήμα 45). Όσον αφορά το κάπνισμα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ και τάση για σημαντική διαφορά στο τέλος αυτής, τόσο μεταξύ καπνιστών και πρώην καπνιστών σε επίπεδο  $p$  0.31 και  $p$  0.52 αντίστοιχα, όσο και μεταξύ μη καπνιστών και πρώην καπνιστών σε επίπεδο  $p$  0.18 και  $p$  0.10 αντίστοιχα, με τους πρώην καπνιστές να παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ερεθισμού από τις άλλες δύο υποομάδες (σχήμα 47). Αναφορικά με τον δείκτη μάζας σώματος, φάνηκε προοδευτικά, από την 3<sup>η</sup> εβδομάδα ΑΚΘ έως και 1 μήνα μετά το πέρας αυτής, ο μέγιστος βαθμός ακτινοδερματίτιδας και το ποσοστό των ασθενών που τον εμφάνισαν να είναι υψηλότερα στην υποομάδα των υπέρβαρων ατόμων, με  $BMI > 25$  (σχήμα 46). Ωστόσο, από τον στατιστικό έλεγχο

που διενεργήθηκε η διαφορά αυτή δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού δείγματος. Η ηλικία και ο φωτότυπος δεν φάνηκε να σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την εικόνα της ακτινοδερματίτιδας σε κανένα χρονικό σημείο αξιολόγησης. Στη βιβλιογραφία το γυναικείο φύλο, η προχωρημένη ηλικία, το κάπνισμα (νυν και πρώην καπνιστές) και η παχυσαρκία έχουν αναγνωρισθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την πρόκληση οξέων δερματικών αντιδράσεων κατόπιν ΑΚΘ, η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών όμως αφορά ασθενείς με καρκίνο μαστού.

Από τους εξωγενείς προδιαθεσικούς παράγοντες που βιβλιογραφικά συνδέονται με αυξημένη ακτινοευαισθησία, η συνολική δόση χορηγούμενης ακτινοβολίας δεν φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον βαθμό ερεθισμού που εμφάνισαν οι ασθενείς στο τέλος της θεραπείας και 1 μήνα μετά από αυτή. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε τάση στατιστικής συσχέτισης του μεγέθους της ακτινοθεραπευόμενης περιοχής με τον βαθμό ακτινοδερματίτιδας που παρουσιάζεται 1 μήνα μετά το τέλος της ΑΚΘ σε επίπεδο  $p$  0.053 (πίνακας 9).

Διερευνήθηκε επιπλέον η ενδεχόμενη συσχέτιση των χαρακτηριστικών του όγκου με τον βαθμό ερεθισμού (πίνακας 8), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο τύπος δερματικού καρκίνου (BCC, SCC ή βασικοκυτταρικό με ακανθοκυτταρική τροπή) και το είδος του όγκου (πρωτοπαθής ή κατόπιν υποτροπής) δεν φαίνεται να συσχετίζονται με την πρόκληση ακτινοδερματίτιδας σε καμία χρονική στιγμή. Αντίθετα, παρατηρήθηκε τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο  $p$  0.53 ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση προ της ΑΚΘ και σε αυτούς που υπεβλήθησαν απευθείας σε αυτήν, ως προς τον βαθμό ερεθισμού που καταγράφηκε 1 μήνα μετά το πέρας της θεραπείας. Η εικόνα του δέρματος είχε αποκατασταθεί στην πλειοψηφία των ασθενών όπου εφαρμόστηκε η ΑΚΘ ως μονοθεραπεία (80%) έναντι του 17.8% των ασθενών στους οποίους είχε προηγηθεί χειρουργική διαδικασία (σχήμα 48), πιθανώς λόγω διαταραχής της δομής των ιστών από αυτήν.

Από την αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία δεν εντοπίστηκε άλλη κλινική μελέτη που να αξιολογεί την οξεία ακτινοδερματίτιδα σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος. Η πλειονότητα των δημοσιεύσεων, όπως επισημάνθηκε, αφορά πάσχουσες από κακοήθεια του μαστού, ενώ οι ερευνητικές εργασίες που αναφέρονται στον ακανθοκυτταρικό καρκίνο κεφαλής-τραχήλου εξετάζουν κατά κύριο λόγο τη συγχορήγηση ΑΚΘ και του μονοκλωνικού αντισώματος cetuximab (αναστολέας EGFR), λόγω της παρατηρούμενης επαύξησης της δερματικής τοξικότητας, που αποδίδεται με τον όρο biodermatitis (Bonomo et al., 2017; Villavicencio et al., 2017). Οι μελέτες, εν αντιθέσει, σε ασθενείς με BCC ή SCC υποβαλλόμενους σε ΑΚΘ επικεντρώνονται στην αποτελεσματικότητα αυτής, καταγράφοντας τα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου και υποτροπών, ενώ σε λίγες γίνεται μνεία στο μακροπρόθεσμο κοσμητικό αποτέλεσμα και όχι στις οξείες δερματικές αντιδράσεις (Hernández et al., 2007; Cognetta et al., 2012; Lansbury et al., 2013). Ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης σχετικά με τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ακτινοδερματίτιδας με αυτά της βιβλιογραφίας, αν και το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε ερεθισμός βαθμού G4 είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικός, καθώς στις περιπτώσεις που ο στόχος της θεραπείας είναι το δέρμα αναμένονται έντονοι τοπικές αντιδράσεις, λόγω της υψηλής σχετικής βιολογικής αποτελεσματικότητας της επιφανειακής ακτινοβολίας (Leventhal και Young, 2017; Rong et al., 2015). Στα πλεονεκτήματα της μεθοδολογίας της διεξαχθείσας μελέτης συγκαταλέγονται η καθολική αξιολόγηση των ακτινοεπαγόμενων επιπλοκών, συνδυάζοντας κλινικά ιατρικά κριτήρια, εκβάσεις αναφερόμενες από τον ασθενή και μη επεμβατικές μετρήσεις

των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος. Η καταγραφείσα, τέλος, στο ημερολόγιο του ασθενή υψηλή συμμόρφωση των εθελοντών στις οδηγίες εφαρμογής της τοπικής αγωγής ενισχύει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Όσον αφορά τα μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης, ο μικρός αριθμός δείγματος και η έλλειψη δεδομένων για το σύνολο των ασθενών στην επανεξέταση 1 μήνα μετά την ΑΚΘ, λόγω αδυναμίας διάθεσης του απαραίτητου χρόνου για τη διενέργεια των εμβιομηχανικών μετρήσεων, ενδεχομένως να συντέλεσαν στη μη ανεύρεση σημαντικότητας σε ορισμένους στατιστικούς ελέγχους. Επιπλέον, το χρωματόμετρο της Konica-Minolta δεν ανήκε στον εξοπλισμό του εργαστηρίου και επεστράφη στον χορηγό του προ της ολοκλήρωσης της μελέτης, με αποτέλεσμα οι εθελοντές (3 στον αριθμό) που εντάχθηκαν μετά από αυτό το σημείο να στερούνται των σχετικών μετρήσεων. Η τυχαιοποίηση των ασθενών, τέλος, έγινε με κύριο γνώμονα την ισοκατανομή τους ανά εφαρμοζόμενο σκεύασμα και τύπο δερματικού καρκίνου, με συνέπεια την υφιστάμενη ανομοιογένεια των επιμέρους ομάδων ως προς τα χαρακτηριστικά που αναλύθηκαν παραπάνω.

Μελλοντικά, ο σχεδιασμός νέας κλινικής μελέτης, σε μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών, με την τυχαιοποίηση να λαμβάνει υπόψη επιπρόσθετα χαρακτηριστικά των υποπληθυσμών και τη διάρκεια παρακολούθησης της μετακτινικής πορείας να παρατείνεται πλέον του διαστήματος του ενός μήνα, κρίνεται σκόπιμος προκειμένου να επιβεβαιωθεί η παρατηρηθείσα αποτελεσματικότητα του υπό δοκιμή σκευάσματος στην πρόληψη της χρόνιας φλεγμονής. Επιπλέον, η εμβιομηχανική αξιολόγηση με τα πλέον ευαίσθητα εργαλεία, όπως είναι το μηχάνημα μέτρησης άδηλης απώλειας ύδατος και το χρωματόμετρο, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ώστε να επιλεγεί η παράμετρος που σχετίζεται καλύτερα με την κλινική εικόνα της ακτινοδερματίτιδας, εργασία η οποία υπερβαίνει τον σκοπό της παρούσας μελέτης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Από την κλινική αξιολόγηση της ακτινοδερματίτιδας, βάσει των κριτηρίων RTOG, φάνηκε το σκεύασμα αναφοράς να πλεονεκτεί κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ και το υπό εξέταση σκεύασμα στην επανεξέταση 1 μήνα αργότερα, επιβεβαιώνοντας τα προκλινικά δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της χρόνιας φλεγμονής.
- Από την υποκειμενική αξιολόγηση από τον ασθενή του υφιστάμενου πόνου και κνησμού, βάσει της κλίμακας VAS, φάνηκε να υπερέχει το υπό δοκιμή σκεύασμα έως την 3<sup>η</sup> εβδομάδα και το μέσο της ΑΚΘ αντίστοιχα, ενώ στο τέλος της θεραπείας το σκεύασμα αναφοράς καταφέρνει λιγότερο έντονα συμπτώματα.
- Από την εμβιομηχανική αξιολόγηση των βιοφυσικών παραμέτρων του δέρματος φάνηκε το σκεύασμα αναφοράς να διαθέτει καλύτερες ενυδατικές ιδιότητες καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης και ισχυρότερη δράση ως προς την πρόληψη της διαταραχής του φραγμού κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ. Αντιθέτως, το υπό εξέταση σκεύασμα επέδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς την καθυστέρηση έναρξης της φλεγμονής, προλαμβάνοντας την αύξηση της θερμοκρασίας και την υπερμελάγχρωση από την αρχή έως τη μέση της ΑΚΘ, καλύτερη προφυλακτική δράση ως προς την επιδείνωση του ερυθήματος και ταχύτερη αποκατάσταση του διαταραγμένου φραγμού στο διάστημα του επόμενου της ΑΚΘ μήνα.
- Όσον αφορά τη βαθμολόγηση των επιμέρους χαρακτηριστικών μορφοποίησης των σκευασμάτων από τους εθελοντές, δεν σημειώθηκαν διαφορές μεταξύ των επεμβάσεων και συνολικά καταγράφηκε υψηλός βαθμός ικανοποίησης.
- Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση του υπό δοκιμή σκευάσματος, καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης, επιβεβαιώνοντας το καλό προκλινικό προφίλ ασφαλείας.
- Μελλοντικές μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό καλώς τυχαιοποιημένου δείγματος κρίνονται απαραίτητες για την περαιτέρω διερεύνηση της συνεισφοράς του εκχυλίσματος *Pinus halepensis* στην πρόληψη των επιπλοκών της ακτινοθεραπείας.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abidi, A. (2014). Hedgehog signaling pathway: a novel target for cancer therapy: vismodegib, a promising therapeutic option in treatment of basal cell carcinomas. *Indian journal of pharmacology*, 46(1), 3.
- Adis Medical Writers dtp@ adis. com. (2016). Preventing and managing radiodermatitis may involve a range of strategies, but conclusive evidence to support any particular intervention is lacking. *Drugs & Therapy Perspectives*, 32, 521-525.
- Ahmad, I. U., Forman, J. D., Sarkar, F. H., Hillman, G. G., Heath, E., Vaishampayan, U., ... & Kucuk, O. (2010). Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer. *Nutrition and cancer*, 62(7), 996-1000.
- Amber, K. T., Shiman, M. I., & Badiavas, E. V. (2014). The use of antioxidants in radiotherapy-induced skin toxicity. *Integrative cancer therapies*, 13(1), 38-45.
- Apalla, Z., Lallas, A., Sotiriou, E., Lazaridou, E., & Ioannides, D. (2017). Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatology practical & conceptual*, 7(2), 1.
- Ben-David, M. A., Elkayam, R., Gelernter, I., & Pfeffer, R. M. (2016). Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 18(3-4), 188-192.
- Berthelet, E., Truong, P. T., Musso, K., Grant, V., Kwan, W., Moravan, V., ... & Olivotto, I. A. (2004). Preliminary reliability and validity testing of a new Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *American journal of clinical oncology*, 27(6), 626-631.
- Bichakjian, C. K., Olencki, T., Aasi, S. Z., Alam, M., Andersen, J. S., Berg, D., ... & Grekin, R. C. (2016). Basal Cell Skin Cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(5), 574-597.
- Bolderston, A., Lloyd, N. S., Wong, R. K., Holden, L., & Robb-Blenderman, L. (2006). Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*, 14(8), 802-817.
- Bonomo, P., Loi, M., Desideri, I., Olmetto, E., Paoli, C. D., Terziani, F., ... & Francolini, G. (2017). Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 120, 98-110.
- Bostock, S., & Bryan, J. (2016). Radiotherapy-induced skin reactions: assessment and management. *British Journal of Nursing*, 25(4), S18-S24.
- Bray, F. N., Simmons, B. J., Wolfson, A. H., & Nouri, K. (2016). Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatology and therapy*, 6(2), 185-206.
- Burton, K. A., Ashack, K. A., & Khachemoune, A. (2016). Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. *American journal of clinical dermatology*, 17(5), 491-508.

- Caetano R., Volpato L., Castro P., Borba A., Aranha A., Kuga M., Tonetto M., Soares Abandeca M., Borges A. (2017). Smoking influences the Occurrence of Radiodermatitis in Head and Neck-irradiated Patients. *Jp-journals-10015-1411*.
- Callens, J., Van Eycken, L., Henau, K., & Garmyn, M. (2016). Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(11), 1912-1918.
- Chan, R. J., Webster, J., Chung, B., Marquart, L., Ahmed, M., & Garantziotis, S. (2014). Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cancer*, 14(1), 53.
- Chren, M. M., Lasek, R. J., Sahay, A. P., & Sands, L. P. (2001). Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 5(2), 105-110.
- Citrin, D., Cotrim, A. P., Hyodo, F., Baum, B. J., Krishna, M. C., & Mitchell, J. B. (2010). Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. *The oncologist*, 15(4), 360-371.
- Clarys, P., Alewaeters, K., Lambrecht, R., & Barel, A. O. (2000). Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter®, the DermaSpectrometer® and the Mexameter®. *Skin research and technology*, 6(4), 230-238.
- Cognetta, A. B., Howard, B. M., Heaton, H. P., Stoddard, E. R., Hong, H. G., & Green, W. H. (2012). Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(6), 1235-1241.
- Cui, Z., Xin, M., Yin, H., Zhang, J., & Han, F. (2015). Topical use of olive oil preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in nasopharyngeal carcinoma patients. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(7), 11000.
- de Sá, T. R. C., Silva, R., & Lopes, J. M. (2015). Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncology*, 11(22), 3023-3038.
- D'haese, S., Van Roy, M., Bate, T., Bijdekerke, P., & Vinh-Hung, V. (2010). Management of skin reactions during radiotherapy in Flanders (Belgium): a study of nursing practice before and after the introduction of a skin care protocol. *European Journal of Oncology Nursing*, 14(5), 367-372.
- Dhibi, M., Mechri, B., Brahmi, F., Skhiri, F., Alsaif, M. A., & Hammami, M. (2012). Fatty acid profiles, antioxidant compounds and antiradical properties of *Pinus halepensis* Mill. cones and seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(8), 1702-1708.
- Di Franco, R., Sammarco, E., Calvanese, M. G., De Natale, F., Falivene, S., DiLecce, A., ... & Muto, P. (2013). Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiation Oncology*, 8(1), 57.
- Dimaki, A., Kyriazi, M., Sfiniadakis, I., Papaioannou, G., Klamarias, L., Roussis, V., Rallis, M. (2017). Diabetic skin and UV light: protection by *Pinus halepensis* pine bark extract. *Free Radical Biology and Medicine* 108:S18–S107.



- Duarte, A. F., Sousa-Pinto, B., Freitas, A., Delgado, L., Costa-Pereira, A., & Correia, O. (2018). Skin cancer healthcare impact: A nation-wide assessment of an administrative database. *Cancer epidemiology*, *56*, 154-160.
- Fisher, J., Scott, C., Stevens, R., Marconi, B., Champion, L., Freedman, G. M., ... & Wong, G. (2000). Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, *48*(5), 1307-1310.
- Fitzpatrick, T., Johnson, R., Wolf, K., Suurmond, D. (2001). *Κλινική Δερματολογία*. Επιμ. Α. Κατσάμπας. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης. (2002).
- Flohil, S. C., Seubring, I., Van Rossum, M. M., Coebergh, J. W. W., De Vries, E., & Nijsten, T. (2013). Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *Journal of Investigative Dermatology*, *133*(4), 913-918.
- González-Sanchís, A., Vicedo-González, A., Brualla-González, L., Gordo-Partearroyo, J. C., Iñigo-Valdenebro, R., Sánchez-Carazo, J., ... & López-Torrecilla, J. (2014). Looking for complementary alternatives to CTCAE for skin toxicity in radiotherapy: quantitative determinations. *Clinical and Translational Oncology*, *16*(10), 892-897.
- Gordon, R. (2013, August). Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 29, No. 3, pp. 160-169). WB Saunders.
- Green, A. C., & Olsen, C. M. (2017). Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *British Journal of Dermatology*.
- Guri, A., Kefalas, P., & Roussis, V. (2006). Antioxidant potential of six pine species. *Phytotherapy Research*, *20*(4), 263-266.
- Harris, R., Probst, H., Beardmore, C., James, S., Dumbleton, C., Bolderston, A., ... & Southgate, E. (2012). Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. *Radiography*, *18*(1), 21-27.
- Hemati, S., Asnaashari, O., Sarvizadeh, M., Motlagh, B. N., Akbari, M., Tajvidi, M., & Gookizadeh, A. (2012). Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *20*(8), 1613-1618.
- Hernández-Machin, B., Borrego, L., Gil-García, M., & Hernández, B. H. (2007). Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: Evaluation of 710 treatments. *International journal of dermatology*, *46*(5), 453-459.
- Hu, S. C. S., Hou, M. F., Luo, K. H., Chuang, H. Y., Wei, S. Y., Chen, G. S., ... & Huang, C. J. (2014). Changes in biophysical properties of the skin following radiotherapy for breast cancer. *The Journal of dermatology*, *41*(12), 1087-1094.
- Huang, A., & Glick, S. A. (2017). Genetic susceptibility to cutaneous radiation injury. *Archives of dermatological research*, *309*(1), 1-10.
- Huang, C. J., Hou, M. F., Luo, K. H., Wei, S. Y., Huang, M. Y., Su, S. J., ... & Chuang, H. Y. (2015). RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *The Breast*, *24*(3), 230-236.

- Hymes, S. R., Strom, E. A., & Fife, C. (2006). Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(1), 28-46.
- Jensen, J. M., Gau, T., Schultze, J., Lemmnitz, G., Fölster-Holst, R., May, T., ... & Proksch, E. (2011). Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187(6), 378-384.
- Kallini, J. R., Hamed, N., & Khachemoune, A. (2015). Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *International journal of dermatology*, 54(2), 130-140.
- Kauvar, A. N., Arpey, C. J., Hruza, G., Olbricht, S. M., & Bennett, R. (2015). Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatologic Surgery*, 41(11), 1214-1240.
- Kole, A. J., Kole, L., & Moran, M. S. (2017). Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 313.
- Kong, M., & Hong, S. E. (2013). Topical use of recombinant human epidermal growth factor (EGF)-based cream to prevent radiation dermatitis in breast cancer patients: a single-blind randomized preliminary study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(8), 4859-4864.
- Kouvaris, J. R., Kouloulis, V. E., Plataniotis, G. A., Balafouta, E. J., & Vlahos, L. J. (2001). Dermatitis during radiation for vulvar carcinoma: prevention and treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor impregnated gauze. *Wound Repair and Regeneration*, 9(3), 187-193.
- Kwan, W., Wilson, D., & Moravan, V. (2004). Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 60(2), 406-411.
- Kyriazi M, Yova D, Rallis M, Lima A. (2006). Cancer chemopreventive effects of Pinus Maritima bark extract on ultraviolet radiation and ultraviolet radiation-7,12,dimethylbenz(a)anthracene induced skin carcinogenesis of hairless mice. *Cancer Lett.* 18;237(2):234-41.
- Lansbury, L., Bath-Hextall, F., Perkins, W., Stanton, W., & Leonardi-Bee, J. (2013). Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *Bmj*, 347, f6153.
- Leventhal, J., & Young, M. R. (2017). Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management: Page 2 of 2. *Oncology*, 31(12).
- Locke, J., Karimpour, S., Young, G., Lockett, M. A., & Perez, C. A. (2001). Radiotherapy for epithelial skin cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 51(3), 748-755.
- Lomas, A., Leonardi-Bee, J., & Bath-Hextall, F. (2012). A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 166(5), 1069-1080.
- Lovett, R. D., Perez, C. A., Shapiro, S. J., & Garcia, D. M. (1990). External irradiation of epithelial skin cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 19(2), 235-242.
- McCusker, M., Basset-Seguín, N., Dummer, R., Lewis, K., Schadendorf, D., Sekulic, A., ... & Hauschild, A. (2014). Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *European journal of cancer*, 50(4), 774-783.

- McQuestion, M. (2011, May). Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 27, No. 2, pp. e1-e17). WB Saunders.
- Meghrajani, C. F., Co, H. C. S., Ang-Tiu, C. M. U., & Roa, F. C. (2013). Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert review of clinical pharmacology*, 6(6), 641-649.
- Meimeti, E., Kafanas, A., Pavlou, P., Evangelatou, A., Tsouparelou, P., Kanellopoulos, S., ... & Roussis, V. (2018). Topical Treatment of Skin Injury Inflicted in Mice by X-Ray Irradiation. *Skin pharmacology and physiology*, 31(4), 175-183.
- Momm, F., Bartelt, S., Haigis, K., Große-Sender, A., & Witucki, G. (2005). Spectrophotometric skin measurements correlate with EORTC/RTOG-common toxicity criteria. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181(6), 392-395.
- Noble-Adams, R. (1999). Radiation-induced skin reactions 2: Development of a measurement tool. *British Journal of Nursing*, 8(18), 1208-1211.
- Nystedt, K. E., Hill, J. E., Mitchell, A. M., & Goodwin, F. (2005, November). The standardization of radiation skin care in British Columbia: a collaborative approach. In *Oncology nursing forum* (Vol. 32, No. 6, p. 1199). Oncology Nursing Society.
- Petri A, Alexandratou E, Kyriazi M, Rallis M, Roussis V, Yova D. (2012). Combination of Fospeg-IPDT and a natural antioxidant compound prevents photosensitivity in a murine prostate cancer tumour model. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 9(2):100-8.
- Petrovich, Z., Parker, R. G., Luxton, G., Kuisk, H., & Jepson, J. (1987). Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. *Radiotherapy and Oncology*, 8(1), 11-17.
- Pommier, P., Gomez, F., Sunyach, M. P., D'hombres, A., Carrie, C., & Montbarbon, X. (2004). Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(8), 1447-1453.
- Primavera, G., Carrera, M., Berardesca, E., Pinnaró, P., Messina, M. G. A. G., & Arcangeli, G. (2006). A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (Xclair™), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutaneous and ocular toxicology*, 25(3), 165-171.
- Ratushny, V., Gober, M. D., Hick, R., Ridky, T. W., & Seykora, J. T. (2012). From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *The Journal of clinical investigation*, 122(2), 464-472.
- Rong, Y., Zuo, L., Shang, L., & Bazan, J. G. (2015). Radiotherapy treatment for nonmelanoma skin cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 15(7), 765-776.
- Röper, B., Kaisig, D., Auer, F., Mergen, E., & Molls, M. (2004). Thêta-Cream® versus Bepanthol® lotion in breast cancer patients under radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 180(5), 315-322.
- Ryan, J. L. (2012). Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), 985-993.

- Salvo, N., Barnes, E., Van Draanen, J., Stacey, E., Mitera, G., Breen, D., ... & De Angelis, C. (2010). Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology*, 17(4), 94.
- Schmuth, M., Sztankay, A., Weinlich, G., Linder, D. M., Wimmer, M. A., Fritsch, P. O., & Fritsch, E. (2001). Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Archives of dermatology*, 137(8), 1019-1023.
- Schmuth, M., Wimmer, M. A., Hofer, S., Sztankay, A., Weinlich, G., Linder, D. M., ... & Fritsch, E. (2002). Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Dermatology*, 146(6), 983-991.
- Sekiguchi, K., Ogita, M., Akahane, K., Haga, C., Ito, R., Arai, S., ... & Kawamori, J. (2015). Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Japanese journal of clinical oncology*, 45(12), 1146-1153.
- Sharp, L., Johansson, H., Hatschek, T., & Bergenmar, M. (2013). Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *The Breast*, 22(5), 634-638.
- Sharp, L., Johansson, H., Landin, Y., Moegelin, I. M., & Bergenmar, M. (2011). Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments—A pilot study. *European Journal of Cancer*, 47(18), 2665-2672.
- Sibaud V., Delord JP., Robert C., (2015). *Dermatology and Anticancer Therapies, Practical Handbook*, p. 149-163.
- Singh, M., Alavi, A., Wong, R., & Akita, S. (2016). Radiodermatitis: a review of our current understanding. *American journal of clinical dermatology*, 17(3), 277-292.
- Song, F., Qureshi, A. A., Gao, X., Li, T., & Han, J. (2012). Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 41(6), 1694-1705.
- Spatek, M. (2016). Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 9, 473.
- Stratigos, A., Garbe, C., Lebbe, C., Malvehy, J., Del Marmol, V., Pehamberger, H., ... & Middleton, M. R. (2015). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*, 51(14), 1989-2007.
- Strom, T. J., Caudell, J. J., & Harrison, L. B. (2016). Management of BCC and SCC of the Head and Neck. *Cancer Control*, 23(3), 220-227.
- Trakatelli, M., Ulrich, C., Del Marmol, V., Euvrard, S., Stockfleth, E., & Abeni, D. (2007). Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *British Journal of Dermatology*, 156, 1-7.
- Verkouteren, J. A. C., Ramdas, K. H. R., Wakkee, M., & Nijsten, T. (2017). Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *British Journal of Dermatology*.

- Villavicencio, M., Granados-García, M., Vilajosana, E., & Domínguez-Cherit, J. (2017). Management of radiodermatitis associated with cetuximab in squamous cell carcinomas of the head and neck. *International journal of dermatology*, 56(6), 602-609.
- Wells, M., Macmillan, M., Raab, G., MacBride, S., Bell, N., MacKinnon, K., ... & Munro, A. (2004). Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*, 73(2), 153-162.
- WHO 2009, Protocol for Evaluation and Comparison of Tolerability and Acceptability of Different Alcohol-based Handrubs: Method 2.
- Wickline, M. M. (2004). Prevention and treatment of acute radiation dermatitis: a literature review. In *Oncology Nursing Forum* (Vol. 31, No. 2, pp. 237-247).
- Wong, R. K., Bensadoun, R. J., Boers-Doets, C. B., Bryce, J., Chan, A., Epstein, J. B., ... & Lacouture, M. E. (2013). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Supportive Care in Cancer*, 21(10), 2933-2948.
- Yamazaki, H., Yoshida, K., Kotsuma, T., Kuriyama, K., Masuda, N., Nishimura, T., ... & Nishimura, T. (2009). Longitudinal practical measurement of skin color and moisture during and after breast-conserving therapy: influence of neoadjuvant systemic therapy. *Japanese journal of radiology*, 27(8), 309.
- Yoshida, K., Yamazaki, H., Takenaka, T., Tanaka, E., Kotsuma, T., Fujita, Y., ... & Nishimura, T. (2010). Objective assessment of dermatitis following post-operative radiotherapy in patients with breast cancer treated with breast-conserving treatment. *Strahlentherapie und Onkologie*, 186(11), 621-629.
- Zhang, Y., Zhang, S., & Shao, X. (2013). Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 21(4), 1025-1031.
- Zoumpliou, V., Stamatiadi, M., Vassiliadis, C., Rallis, M., Papaioannou, G., Liakos, S., Angelou, A., Daskalaki, S., Kyriazi, M., Roussis, V., Vagias, C. (2014). Effect of Cigarette Smoke on Diabetic Skin and Protection with Topical Administration of *Pinus halepensis* Extract. *American Journal of Plant Sciences* 5, 3964-3973.
- Αντωνίου, Χ., Κατσάμπας, Α. (2015). *Δερματολογία Αφροδισιολογία*. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης.