

# Le terapie di supporto in Radioterapia:

## Verso una Guida Pratica

Lunedì 4 Dicembre 2017

### PROCTITE E RETTORRAGIA

Cenni di patogenesi  
Strumenti di valutazione



Associazione Italiana  
**Radioterapia Oncologica**  
Gruppo Interregionale  
Lazio/Abruzzo/Molise

*Dr.ssa Maria Elena Rosetto*  
U.O.C. Radioterapia  
Ospedale Belcolle - Viterbo



# Proctite attinica

Danno a carico delle pareti del retto in seguito a trattamento radiante sul distretto pelvico.

Trattamento di neoplasie di:

- retto
- ano
- prostata
- tumori ginecologici
- vescica

Dosi variabili tra **45 e 80 Gy** (anche oltre in caso di BRT)

**Acuta e cronica** in base al **timing** di comparsa dei sintomi

# Proctite attinica

	<b>ACUTA</b>	<b>CRONICA</b>
<b>Incidenza</b>	15-30% (fino al 75%)	2-20%
<b>Insorgenza</b>	2 - 4 settimane dall'inizio della RT (e comunque $\leq$ 3 mesi da inizio RT)	mesi o anni dalla fine della RT (e comunque oltre i 3 mesi)
<b>Risoluzione</b>	Self – limiting Entro 1-2 mesi dalla fine della RT	Risoluzione spontanea riportata in diversi studi ma con percentuali e tempi variabili.
<b>Sintomo più frequente</b>	Diarrea (tenesmo, dolore)	Sanguinamento
<b>Sintomi rari</b>	Sanguinamento significativo	Stenosi, ostruzione, fistole
<b>Effetti</b>	può compromettere l'efficacia della terapia (interruzioni)  può contribuire allo sviluppo della proctite cronica	può avere un importante impatto sulla qualità di vita

# Proctite acuta: patogenesi

**Radiazioni  
Ionizzanti**



Danno al DNA delle cellule  
in replicazione (es. cellule  
delle cripte intestinali)



Inibizione delle mitosi,  
apoptosi e distruzione  
delle cellule staminali  
alla base delle cripte

Scomparsa  
delle cripte



Perdita delle cellule  
superficiali e della  
barriera protettiva  
della mucosa



Esposizione della  
lamina propria ai  
batteri del lume  
intestinale



**INFIAMMAZIONE ACUTA  
NELLA LAMINA PROPRIA**

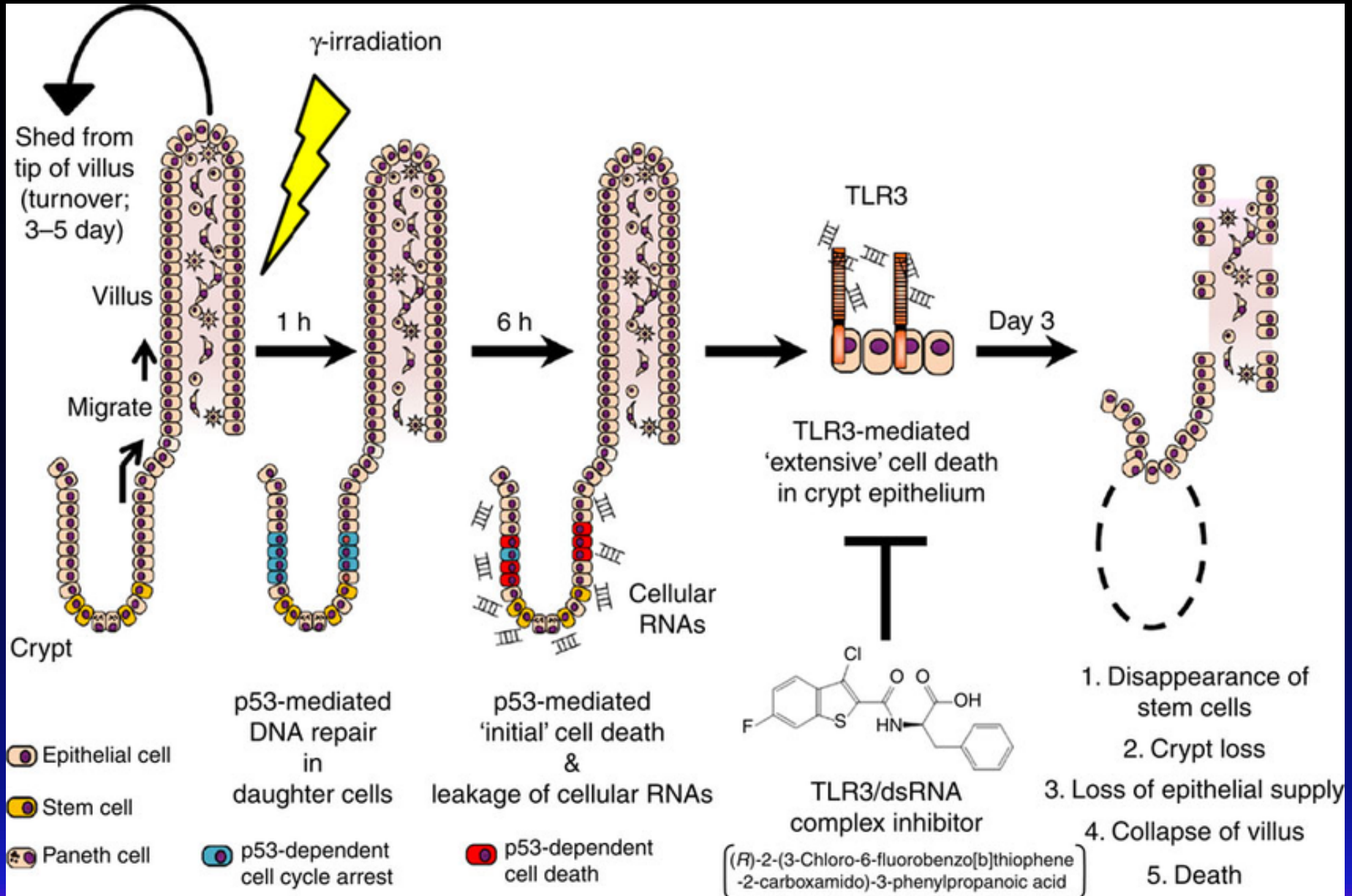


Formazione  
di ascessi  
eosinofilici  
nelle cripte



Rigonfiamento dell'endotelio  
delle arteriole

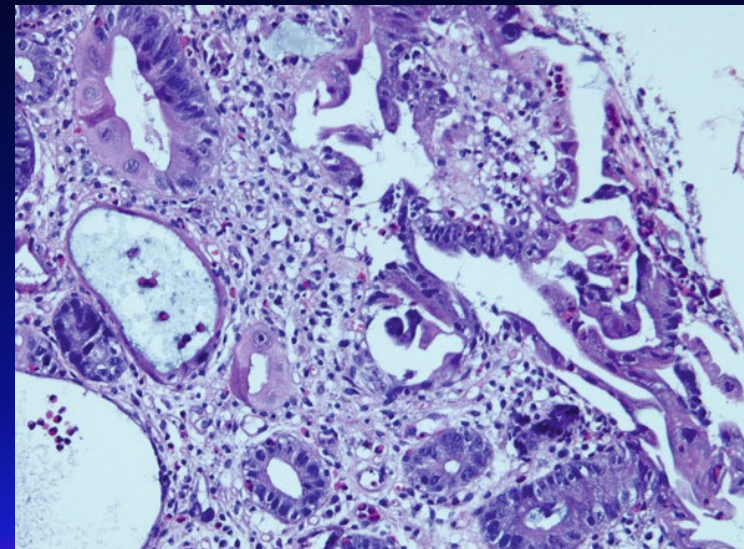
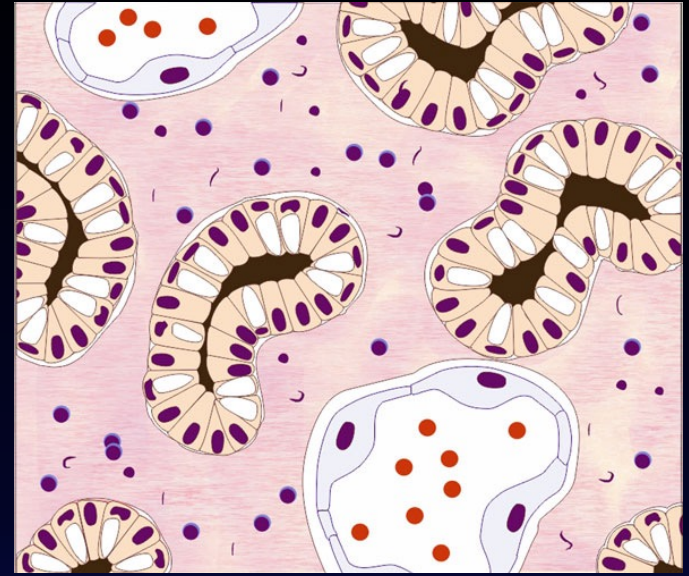
# Proctite acuta: patogenesi



# Proctite acuta

## QUADRO ISTOLOGICO

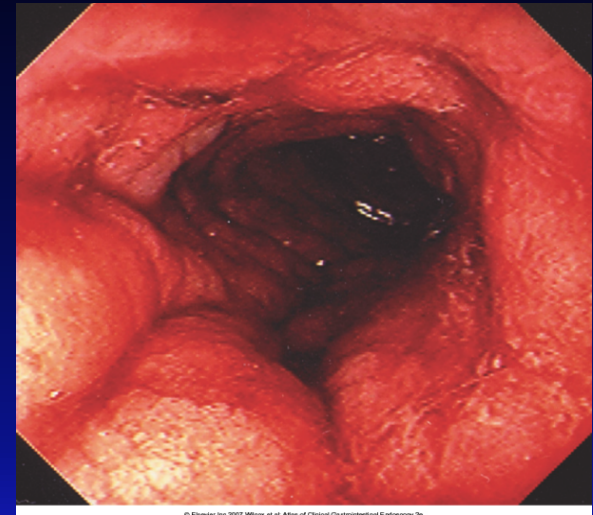
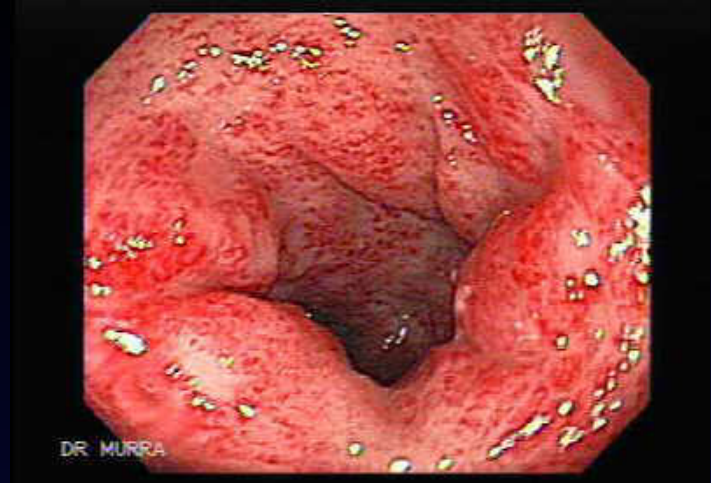
- Assenza di attività mitotica
- Perdita o distorsione dell'architettura delle cripte
- Infiltrato infiammatorio a carico della mucosa
- Ascessi criptici
- Dilatazione dei vasi



# Proctite acuta

## QUADRO ENDOSCOPICO

- Edema
- Eritema
- Friabilità della mucosa
- Erosioni



# Proctite acuta

## SINTOMI

- **Diarrea** “con poco volume”
- **Tenesmo**
- **Urgenza alla defecazione**
- **Crampi addominali**
- **Emissione di muco**
- **Sanguinamento (ematochezia)**



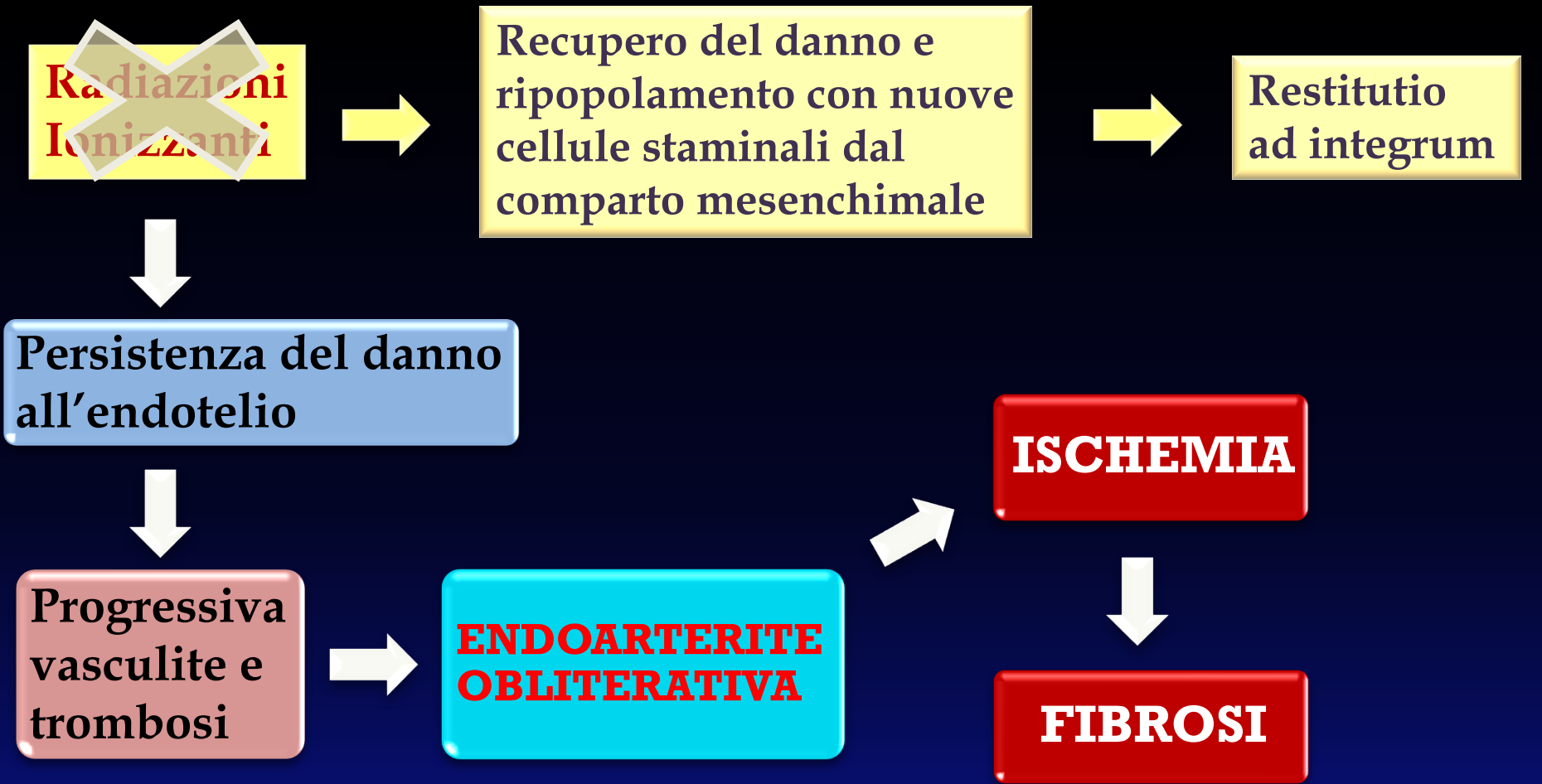
# Proctite cronica

- E' caratterizzata da **endoarterite** delle arteriole e **fibrosi** a carico del tessuto connettivo della sottomucosa
- Sarebbe più corretto definirla **“proctopatia cronica”** in quanto in questa fase non è presente l'infiammazione (presente solo nella fase acuta)

*Babb R. Radiation Proctitis: A Review, 1996*

*Kennedy GD, Heise CP, Clin Colon Rectal Surg, 2007*

# Proctite cronica: patogenesi

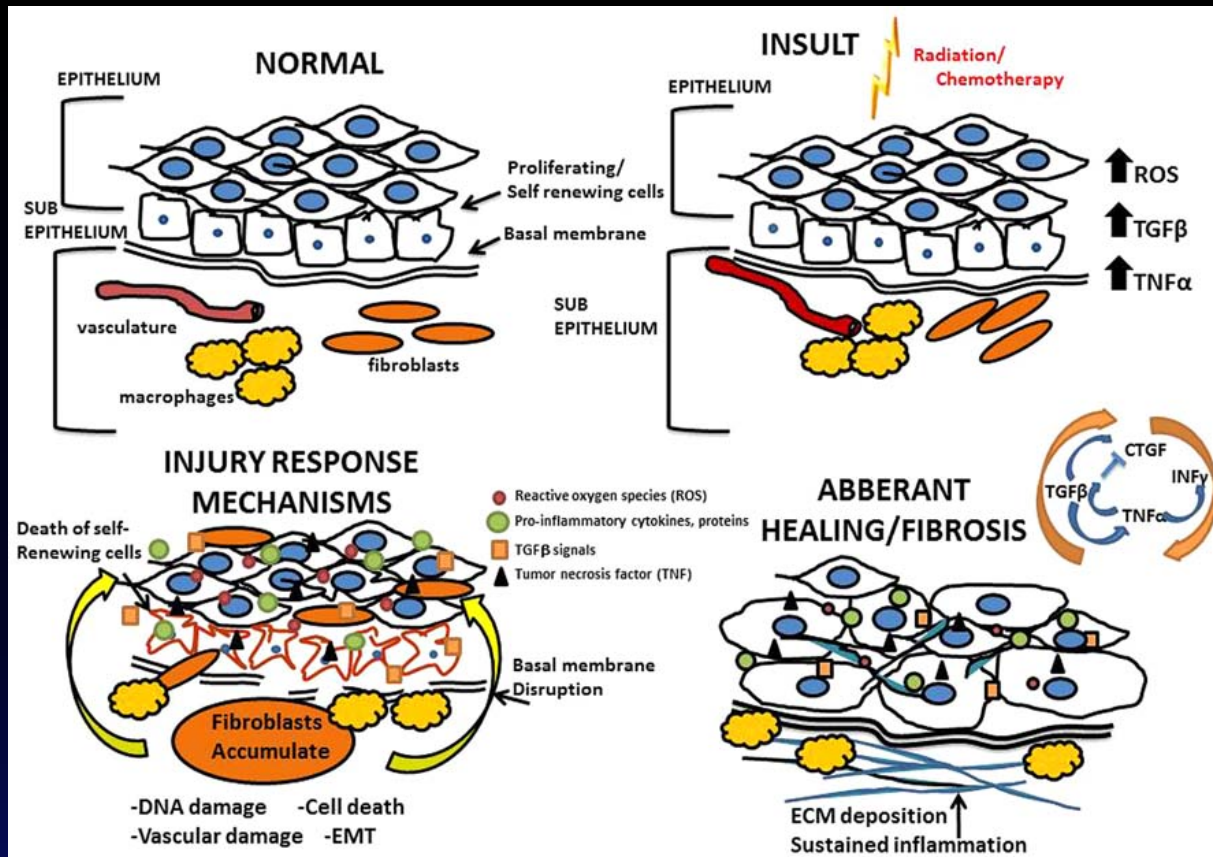


Alla fibrosi contribuisce oltre alla ischemia anche una **disfunzione fibroblastica** con deposizione di fibrina ed accumulo di collagene

*Babb R. Radiation Proctitis: A Review, 1996*

*Kennedy GD, Heise CP, Clin Colon Rectal Surg, 2007*

# Proctite cronica: patogenesi

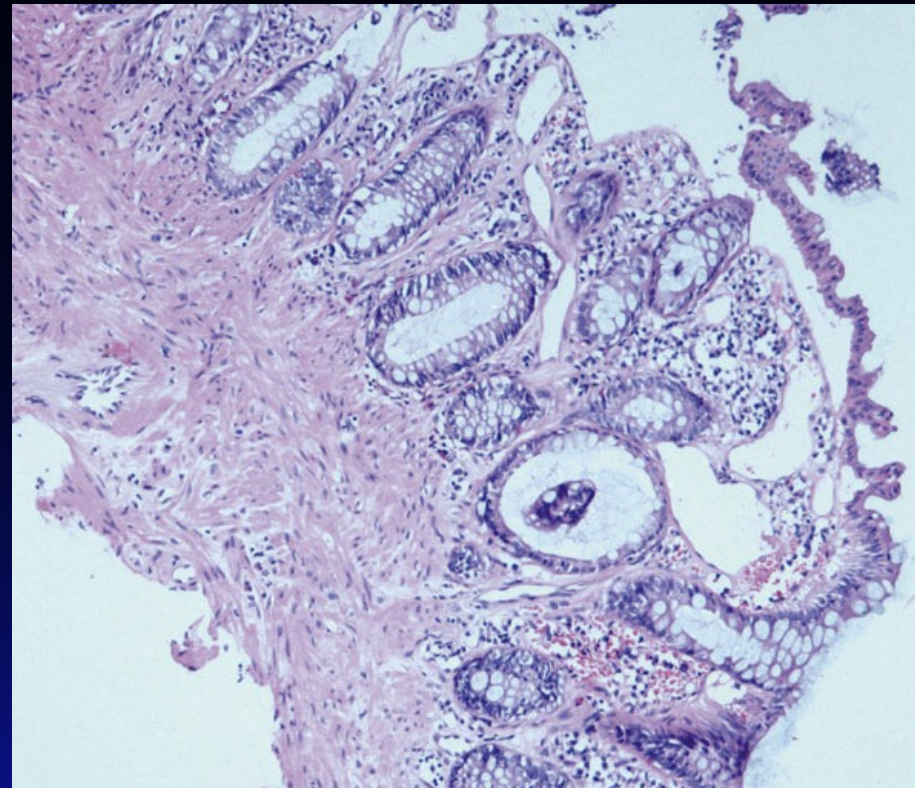


Studi recenti hanno individuato nella ridotta produzione di **trombomodulina** (un potente anticoagulante) causata dalle citochine uno dei principali fattori responsabili della endoarterite obliterativa.

# Proctite cronica

## QUADRO ISTOLOGICO

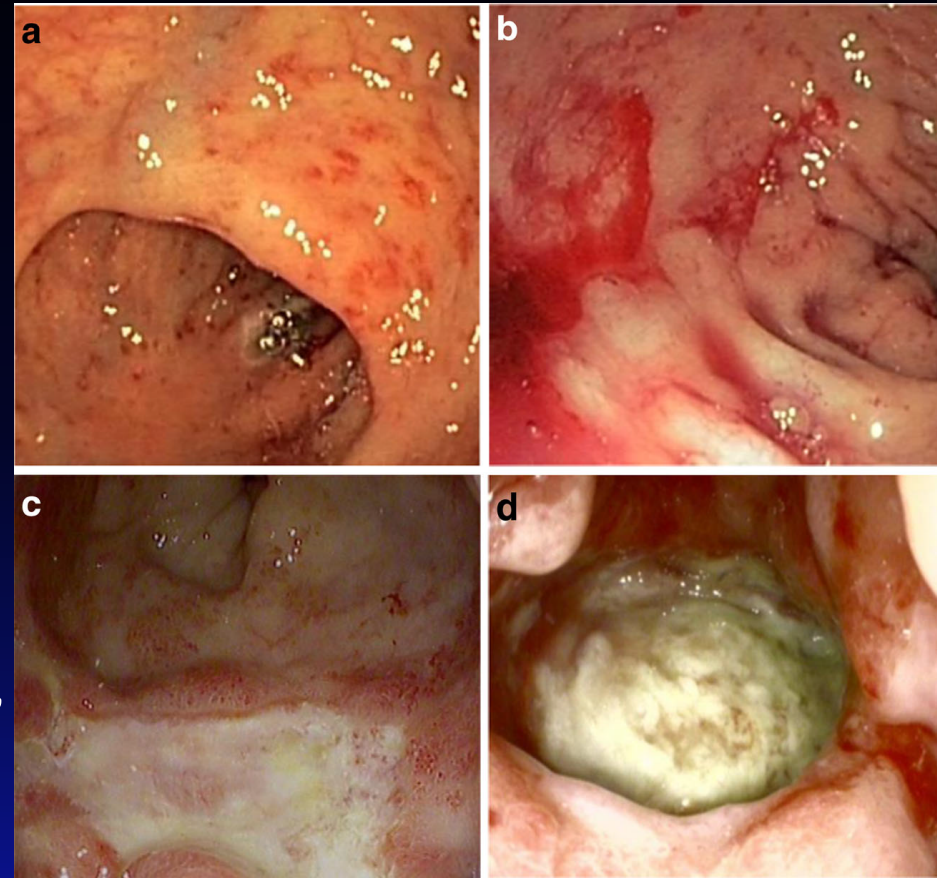
- Distorsione delle cripte
- **Fibrosi della sottomucosa**
- **Endoarterite obliterante**
- Neoangiogenesi



# Proctite cronica

## QUADRO ENDOSCOPICO

- Mucosa friabile e atrofica
- **Teleangectasie**
- Ulcerazioni
- Stenosi
- Fistole (rare: vescica, vagina, intestino)
- Neoplasie “de novo”



a-b: teleangectasie; c: necrosi;  
d: ulcerazione

# Proctite cronica

## SINTOMI

- **Sanguinamento**
- Tenesmo
- Urgenza a defecare (qualita' di vita)
- Dolore ano-rettale
- Mucorrea
- Incontinenza fecale

# Diagnosi di proctite attinica

- La **proctite acuta** non richiede esami diagnostici, per la chiara correlazione tra la sintomatologia ed il trattamento radiante in corso o appena terminato.
- Una diagnosi formale di **proctopatia cronica da radiazioni** può essere effettuata con una rettoscopia che evidenzia la friabilità della mucosa e le teleangectasie che causano il sanguinamento (soprattutto a carico della parete anteriore).
- E' **sempre necessario** effettuare una **pancoloscopia** per escludere eventuali lesioni coliche prossimali.
- La **biopsia** del retto **va evitata** se non strettamente necessaria per il rischio di formazione di infezioni, ulcere, fistole.

# Proctite attinica

**FATTORI** che influenzano l'incidenza e la severità del danno:

## LEGATI AL PAZIENTE

- Pregressa chirurgia pelvica
- Diabete / ipertensione / patologie vascolari
- Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
- Malattie del connettivo (sclerodermia)
- Fumo di sigaretta

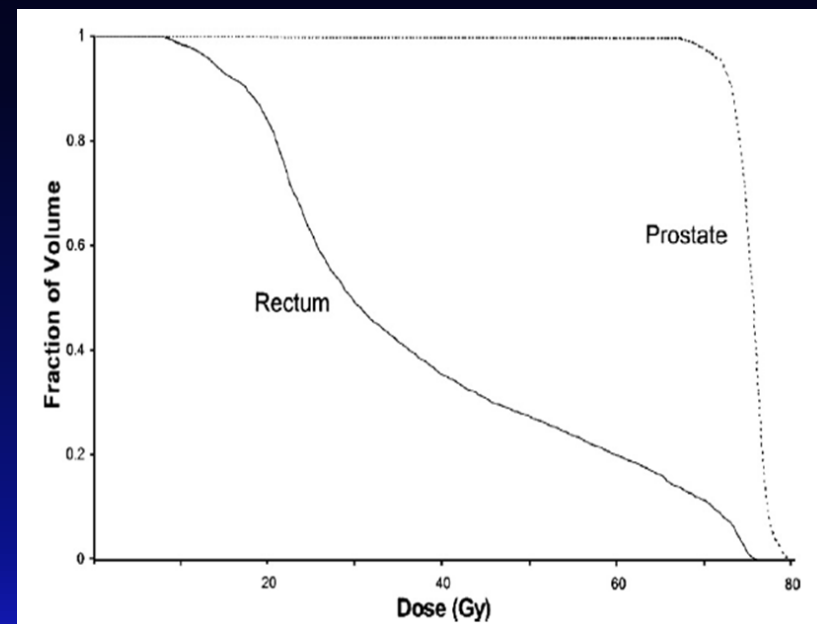
## LEGATI AL TRATTAMENTO

- Dose e frazionamento
- Tecnica radioterapica (3DCRT-IMRT-IGRT-BRT)
- Volume di retto irradiato
- CHT concomitante
- Proctite acuta (predittivo)



# Volume di retto irradiato

- Una quantificazione del rischio di danno radioindotto è funzione della relazione fra volume di organo irradiato e dose erogata
- Il volume di retto che riceve una **dose  $\geq 60$  Gy** è significativamente associato con il rischio di tossicità rettale o sanguinamento  $\geq$  G2
- Dose-Volume Histogram (DVH)
- Constraints di dose



# QUANTEC

Organ	Endpoint	Dose (Gy) or Dose/ Volume Parameters	Rate (%)
Rectum	Grade $\geq$ 2 late rectal toxicity	V50 < 50%	<15
	Grade $\geq$ 3 late rectal toxicity		<10
	Grade $\geq$ 2 late rectal toxicity	V60 < 35%	<15
	Grade $\geq$ 3 late rectal toxicity		<10
	Grade $\geq$ 2 late rectal toxicity	V65 < 25%	<15
	Grade $\geq$ 3 late rectal toxicity		<10
	Grade $\geq$ 2 late rectal toxicity	V70 < 20%	<15
	Grade $\geq$ 3 late rectal toxicity		<10
	Grade $\geq$ 2 late rectal toxicity	V75 < 15%	<15
	Grade $\geq$ 3 late rectal toxicity		<10

- **Constraints dose-volume** per contenere a < 15% il tasso di tossicità tardiva  $\geq$  G2 e a < 10% il tasso di tossicità tardiva  $\geq$  G3 (per una dose totale prescritta fino a 78 Gy con frazionamento convenzionale )
- Con **IMRT** riduzione del volume rettale che riceve **dosi basse e intermedie** (che possono diventare rilevanti per dosi > 78 Gy)
- **Ipfrazionamento** : rischio di maggiore tossicità tardiva

# Scale di tossicità acuta e tardiva

- ❖ **RTOG** (Radiation Therapy Oncology Group)  
→ Tossicità **Acuta**
- ❖ **RTOG/EORTC** (European Organization for Research and treatment of Cancer )  
→ Tossicità **Tardiva**
- ❖ **LENT/SOMA Scale** (Late Effect Normal Tissues/ Subjective, Objective, Management and Analytic)  
Elaborata dal RTOG e dall'EORTC insieme  
→ Tossicità **Tardiva**
- ❖ **NCI - CTCAE** (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events)  
→ Tossicità **Acuta e Tardiva** (per singolo sintomo)
- ❖ **PRO-CTCAE** (Patient-Reported Outcomes) : versione **soggettiva** recentemente sviluppata, ancora poco utilizzata

# PROSPECTIVE TRIALS ON RADIOTHERAPY WITH CONVENTIONAL FRACTIONATED

Author	No. pt	FU median	[EQ D2] a/b 1.5	ADT %	Acute GU Toxicity %	Acute GI Toxicity %	Late GU Toxicity %	Late GI Toxicity %	Toxicity (Criteria)
Zurlo (30)	45 360		[<68 Gy] [68-70 Gy]	50	G <sub>≥2</sub> :20 G <sub>≥2</sub> :33	G <sub>≥2</sub> :38 G <sub>≥2</sub> :26	-	-	WHO
Zapatero (31)	355	63 M	[76-82 Gy]	100	-	-	G <sub>≥2</sub> :18	G <sub>≥2</sub> :20	EORTC/ RTOG
Matzinger (32)	652 139	-	[70-74-78 Gy] [74-78 Gy]	-	G <sub>≥2</sub> :41/40/46 G <sub>≥2</sub> :36/50	G <sub>≥2</sub> :23/19/10 G <sub>≥2</sub> :7/23	-	-	CTCAE
Bayley (33)	103	23 M	[55.1 Gy] [79.8 Gy]	-	G <sub>≥2</sub> :47	G <sub>≥2</sub> :33	-	-	RTOG
Ghadjar (34)	39	29 M	[80 Gy]	76	G <sub>≥2</sub> :64	G <sub>≥2</sub> :3	G <sub>≥2</sub> :29	G <sub>≥2</sub> :8	CTCAE
Fan (35)	92	32 M	[<60 Gy] [60-70 Gy] [<70 Gy]	83	G <sub>≥2</sub> :7	G <sub>≥2</sub> :7	G <sub>≥2</sub> :26	G <sub>≥2</sub> :6	RTOG
Manabe (36)	44	47 M	[74-78 Gy]	86	G <sub>≥2</sub> : 10	G <sub>≥2</sub> :1	G <sub>≥2</sub> :6	G <sub>≥2</sub> :13	CTCAE
Saracino (37)	37	57 M	[76-80 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :32	G <sub>≥2</sub> :62	G <sub>≥2</sub> :20	G <sub>≥2</sub> :10	RTOG
Ishii (38)	100	3M	[46.8 Gy] [78 Gy]	96	G <sub>≥2</sub> :13	G <sub>≥2</sub> :16	-	-	CTCAE
Tomita (39)	128 76	37 M	[70 Gy] [74 Gy]	128 76	G <sub>≥2</sub> :2	G <sub>≥2</sub> :1	G <sub>≥2</sub> :4 G <sub>≥2</sub> :1.3	G <sub>≥2</sub> :2 G <sub>≥2</sub> :5	RTOG
Bryant (40)	PR03 229	66 M	[74-78 Gy]	18	-	-	G <sub>≥2</sub> :3	G <sub>≥2</sub> :1	CTCAE

# PROSPECTIVE TRIALS ON HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY

Author	No. pt	FU median	Risk groups (L/I/H) %	Technique	LN/P+VS/P	[EQ D2] a/b 1.5	ADT %	Acute GU Toxicity %	Acute GI Toxicity %	Late GU Toxicity %	Late GI Toxicity %	Toxicity (Criteria)
Thomson (41)	60	84 M	I:2; H:98	IMRT	P+VS P	[73.3 Gy] [77.1 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :70	G <sub>≥2</sub> :30	G <sub>≥2</sub> :67	G <sub>≥2</sub> :34	RTOG
Adkinson (42)	53	25.4 M	H:100	IMRT	WP+P	[56 Gy] [80 Gy]	94	G <sub>≥2</sub> :38	G <sub>≥2</sub> :32	G <sub>≥2</sub> :27	G <sub>≥2</sub> :8	RTOG/CTCAE
Wu (43)	27	11.4 M	I: 17; H:83	IMRT	WP/P+VS/P	[50.4 Gy] [80 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :74	G <sub>≥2</sub> :22	-	-	RTOG
Valeriani (44)	82	31 M	H:100	IMRT/IGRT	WP/P+VS/P	[45 Gy] [58.1 Gy] [83.5 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :3	G <sub>≥2</sub> :13	G <sub>≥2</sub> :0	G <sub>≥2</sub> :1.2	RTOG
Pervez (45)	60	3 M	H:100	HT/IMRT	WP/P+VS/P	[45 Gy] [82 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :33	G <sub>≥2</sub> :35	-	-	CTCAE/ RTOG
Lips (46)	331	36 M	L-I:20; H:80	IMRT	WP/P+VS/P	[79.7 Gy]	29	G <sub>≥2</sub> :50	G <sub>≥2</sub> :30	G <sub>≥2</sub> :25	G <sub>≥2</sub> :10	RTOG/CTCAE
Joo (47)	70	19 M	H:100	IMRT	WP/P+VS/P	[76.7 Gy] [76 Gy] [46-70-80 Gy]	89	G <sub>≥2</sub> :2	G <sub>≥2</sub> :23	G <sub>≥2</sub> :6	G <sub>≥2</sub> :5	CTCAE/ RTOG
Zilli (48)	78	57 M	H:100	IMRT	WP/P+VS/P	[48-50.4 Gy] [113.1/116.9 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :10	G <sub>≥2</sub> :6	G <sub>≥2</sub> :8	G <sub>≥2</sub> :1	CTCAE
Sundahl (49)	185 225	72 M	L-I:52; H:48	IMRT-SIB	WP WP	[79.1 Gy] [85.5 Gy]	94	G <sub>≥2</sub> :3 G <sub>≥2</sub> :0	G <sub>≥2</sub> :3 G <sub>≥2</sub> :2	G <sub>≥2</sub> :3 G <sub>≥2</sub> :4	G <sub>≥2</sub> :3 G <sub>≥2</sub> :1	RTOG
Hegazy (50)	29	34 M	L-I:31; H:69	VMAT-SIB	WP	[80 Gy]	83	G <sub>≥2</sub> :17	G <sub>≥2</sub> :28	G <sub>≥2</sub> :10	G <sub>≥2</sub> :0	RTOG
Lim (51)	66	20.7 M	H:100	IMRT-SIB	WP/P+VS/P	[45 Gy] [60.3 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :44	G <sub>≥2</sub> :39	-	-	CTCAE
Quon (52)	97	39 M	H:100	IMRT+SIB	WP/P+VS/P	[81 Gy]	-	G <sub>≥2</sub> :43	G <sub>≥2</sub> :37	G <sub>≥2</sub> :9	G <sub>≥2</sub> :7	EPIC
Engels (53)	28	10 M	H:100	HT- SIB	WP/P+VS/P	[54 Gy] [80.9 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :18	G <sub>≥2</sub> :7	G <sub>≥2</sub> :4	G <sub>≥2</sub> :7	RTOG
Habl (54)	40	24 M	H:100	HT-IMRT SIB	WP/P+VS/P	[51 Gy] [82 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :55	G <sub>≥2</sub> :22	G <sub>≥2</sub> :3	G <sub>≥2</sub> :0	CTCAE
Lin (55)	41	42 M	H: 100	CV+ SBRTboost	WP+ SBRTboost	[45 Gy] [51 Gy]	90	G <sub>≥2</sub> :27	G <sub>≥2</sub> :12	G <sub>≥2</sub> :10	G <sub>≥2</sub> :0	CTCAE
Kim (56)	39	54M	I:51; H:49	CV+ SBRTboost	WP+ SBRTboost	[45 Gy] [51 Gy]	0	G <sub>≥2</sub> :23	G <sub>≥2</sub> :21	G <sub>≥2</sub> :10	G <sub>≥2</sub> :13	RTOG
Bauman (57)	16	-	H:100	SBRT	WP/P	[46.4 Gy] [108.6 Gy]	100	G <sub>≥2</sub> :25	G <sub>≥2</sub> :0	G <sub>≥2</sub> :38	G <sub>≥2</sub> :50	-
Ishikawa (58)	17	36 M	L:19; H:81	C-ion-RT	P+VS	[90.5 Gy]	81	G <sub>≥2</sub> :0	G <sub>≥2</sub> :0	G <sub>≥2</sub> :5	G <sub>≥2</sub> :2	RTOG

# RANDOMIZED TRIALS ON TREATMENT WITH HYPO/CV RADIOTHERAPY

Author	No. pt	[EQ D2] a/b 1.5	ADT %	Acute GU Toxicity %	Acute GI Toxicity %	Late GU Toxicity %	Late GI Toxicity %	Toxicity (Criteria)
Pollack (59)	153	[76 Gy]	139	G <sub>&gt;2</sub> :5.2	G <sub>&gt;2</sub> :23	G <sub>&gt;2</sub> :15	G <sub>&gt;2</sub> :23	RTOG
	154	[84.2 Gy]		G <sub>&gt;2</sub> :11	G <sub>&gt;2</sub> :18	G <sub>&gt;2</sub> :15	G <sub>&gt;2</sub> :18	
Arcangeli (60)	85	[80 Gy]	100	G <sub>&gt;2</sub> :40	G <sub>&gt;2</sub> :21	G <sub>&gt;2</sub> :14	G <sub>&gt;2</sub> :11	LENT-SOMA
	83	[81.5 Gy]		G <sub>&gt;2</sub> :47	G <sub>&gt;2</sub> :35	G <sub>&gt;2</sub> :17	G <sub>&gt;2</sub> :16	
Norkus (61)	57	[76 Gy]	100	G <sub>&gt;2</sub> :28	G <sub>&gt;2</sub> :40	G <sub>&gt;2</sub> :4	G <sub>&gt;2</sub> :13	RTOG/CTCAE
	67	[83.7 Gy]		G <sub>&gt;2</sub> :23	G <sub>&gt;2</sub> :39	G <sub>&gt;2</sub> :2	G <sub>&gt;2</sub> :4	
McDonald (62)	82	[75-77 Gy]	93	G <sub>&gt;2</sub> :49	G <sub>&gt;2</sub> :35	G <sub>&gt;2</sub> :3	G <sub>&gt;2</sub> :25	RTOG
	75	[80 Gy]	91	G <sub>&gt;2</sub> :44	G <sub>&gt;2</sub> :36	G <sub>&gt;2</sub> :6	G <sub>&gt;2</sub> :13	
Aluwini (63,64)	410	[78 Gy]	261	G <sub>&gt;2</sub> :23	G <sub>&gt;2</sub> :13	G <sub>&gt;2</sub> :52	G <sub>&gt;2</sub> :20	RTOG
	410	[90.2 Gy]		G <sub>&gt;2</sub> :24	G <sub>&gt;2</sub> :13	G <sub>&gt;2</sub> :60	G <sub>&gt;2</sub> :25	
De Felice (65)	23	[50.4-70.4 Gy]	100	G <sub>&gt;2</sub> :39	G <sub>&gt;2</sub> :22	G <sub>&gt;2</sub> :26	G <sub>&gt;2</sub> :35	CTCAE
	20	[45-60.3-83.5 Gy]		G <sub>&gt;2</sub> :25	G <sub>&gt;2</sub> :10	G <sub>&gt;2</sub> :15	G <sub>&gt;2</sub> :30	

## RADIATION DOSE–VOLUME EFFECTS IN RADIATION-INDUCED RECTAL INJURY

JEFF M. MICHALSKI, M.D.,\* HIRAM GAY, M.D.,\* ANDREW JACKSON, M.D.,† SUSAN L. TUCKER, PH.D.,‡  
AND JOSEPH O. DEASY, PH.D.\*

\*Department of Radiation Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO; †Department of Medical Physics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; and ‡Department of Bioinformatics and Computational Biology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

IJROBP  
2010

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scoring criteria are commonly used to report toxicity (2). The original system was criticized as being vague, nonquantitative, and unvalidated. It emphasizes rectal bleeding and stool frequency but not fecal incontinence or bowel urgency, both of which impact QOL. Because of its objectivity, the presence of any rectal bleeding has been the sole endpoint reported in some series. Interpreting the rate of RT-induced sequelae is complicated because many symptoms are nonspecific and may be related to conditions such as hemorrhoids or irritable bowel disorders.

The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 is being used more often in prospective clinical trials (3). It provides more specific descriptions of common toxicities after cancer therapy and is more quantitative than the RTOG scoring criteria.

# Scala di tossicità RTOG

## Grado di Tossicità Acuta Intestino Tenue/Crasso

0	1	2	3	4	5
-	<b>Aumento</b> della frequenza o <b>modificazioni</b> dell'alvo che non richiedono terapia. <b>Fastidio</b> rettale che non richiede analgesici.	<b>Diarrea</b> che richiede uso di farmaci parasimpaticolitici <b>Mucorrea</b> che non richiede uso di assorbenti. <b>Dolore</b> che richiede uso di analgesici.	<b>Diarrea</b> che richiede nutrizione parenterale. <b>Mucorrea o sanguinamento</b> importante che richiede l'uso di assorbenti. <b>Distensione</b> addominale (anse intestinali distese all'Rx)	<b>Occlusione/ Subocclusione</b> intestinale <b>Fistola o perforazione.</b> <b>Sanguinamento</b> che richiede trasfusione. <b>Dolore</b> addominale o <b>tenesmo</b> che richiedono posizionamento di sonda o diversione intestinale.	Decesso



# Scala di tossicità RTOG/EORTC

## Grado di Tossicità Tardiva Intestino Tenue/Crasso

0	1	2	3	4	5
-	<b>Diarrea</b> lieve. Lievi crampi. <b>Movimenti</b> intestinali 5/die. Lieve <b>incontinenza/</b> <b>sanguinamento</b> rettale	<b>Diarrea</b> moderata. <b>Movimenti</b> intestinali >5/die. <b>Mucorrea</b> eccessiva o <b>sanguinamento</b> saltuario	<b>Ostruzione/</b> <b>sanguinamento</b> che richiede intervento chirurgico	<b>Necrosi/</b> <b>perforazione</b> o fistola	Decesso

# Scala di Tossicità

## Common Terminology Criteria for Adverse Events

### CTCAE 4.0

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Proctite</b>	Fastidio rettale; intervento non indicato	Sintomi (es. fastidio rettale, perdita di sangue o muco); indicato intervento medico; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona	Gravi sintomi; urgenza a defecare o incontinenza fecale; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Diarrea</b>	Aumento < a 4 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; lieve aumento nella evacuazione dalla stomia rispetto alla norma	Aumento di 4-6 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; moderato aumento nella evacuazione dalla stomia rispetto alla norma	Aumento $\geq$ a 7 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; incontinenza; indicata l'ospedalizzazione; importante aumento nell'evacuazione dalla stomia rispetto alla norma; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso

# Scala di Tossicità

## Common Terminology Criteria for Adverse Events

### CTCAE 4.0

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Dolore (rettale, anale, addominale)</b>	Dolore lieve	Dolore moderato; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona	Dolore grave; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	-	-
<b>Emorragia</b>	Lieve; intervento non indicato	Sintomi moderati; sono indicati intervento medico o cauterizzazione minore	Indicati: trasfusione, procedure di radiologia interventistica, endoscopiche o intervento chirurgico di elezione	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Incontinenza fecale</b>	Richiesto occasionale uso di assorbenti	Richiesto uso quotidiano di assorbenti	Sintomi gravi; indicato intervento chirurgico in elezione	-	-

# Scala di Tossicità

## Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE 4.0

Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Necrosi rettale</b>	-	-	Indicata nutrizione enterale o NPT; indicate procedure di radiologia interventistica, endoscopiche o l'intervento chirurgico	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Perforazione rettale</b>	-	Sintomatica; indicato intervento medico	Gravi sintomi; indicato intervento chirurgico in elezione	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Ostruzione</b> <b>Ulcerazione</b> <b>Stenosi</b> <b>Fistola</b>	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; non indicato intervento	Sintomatica; alterata funzionalità gastrointestinale	Grave alterazione della funzionalità gastrointestinale; indicate nutrizione enterale o ospedalizzazione; indicato intervento chirurgico in elezione	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso

# Considerazioni

1. Necessità di **scale di tossicità univoche**, facilmente utilizzabili e condivise da tutti.
2. **End-point** della tossicità:
  - Sanguinamento rettale (la maggior parte degli studi si focalizzano su questo effetto collaterale)
  - Urgenza evacuativa, incontinenza fecale (qualità di vita)
3. Integrazione con scale soggettive di autovalutazione da parte del paziente (**Quality of Life**).