

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

	ACUTA	CRONICA
Incidenza	15-30% (fino al 75%)	2-20%
Insorgenza	2 - 4 settimane dall'inizio della RT (e comunque ≤ 3 mesi da inizio RT)	mesi o anni dalla fine della RT (e comunque oltre i 3 mesi)
Risoluzione	Self – limiting Entro 1-2 mesi dalla fine della RT	Risoluzione spontanea riportata in diversi studi ma con percentuali e tempi variabili.
Sintomo più frequente	Diarrea (tenesmo, dolore)	Sanguinamento
Sintomi rari	Sanguinamento significativo	Stenosi, ostruzione, fistole
Effetti	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**

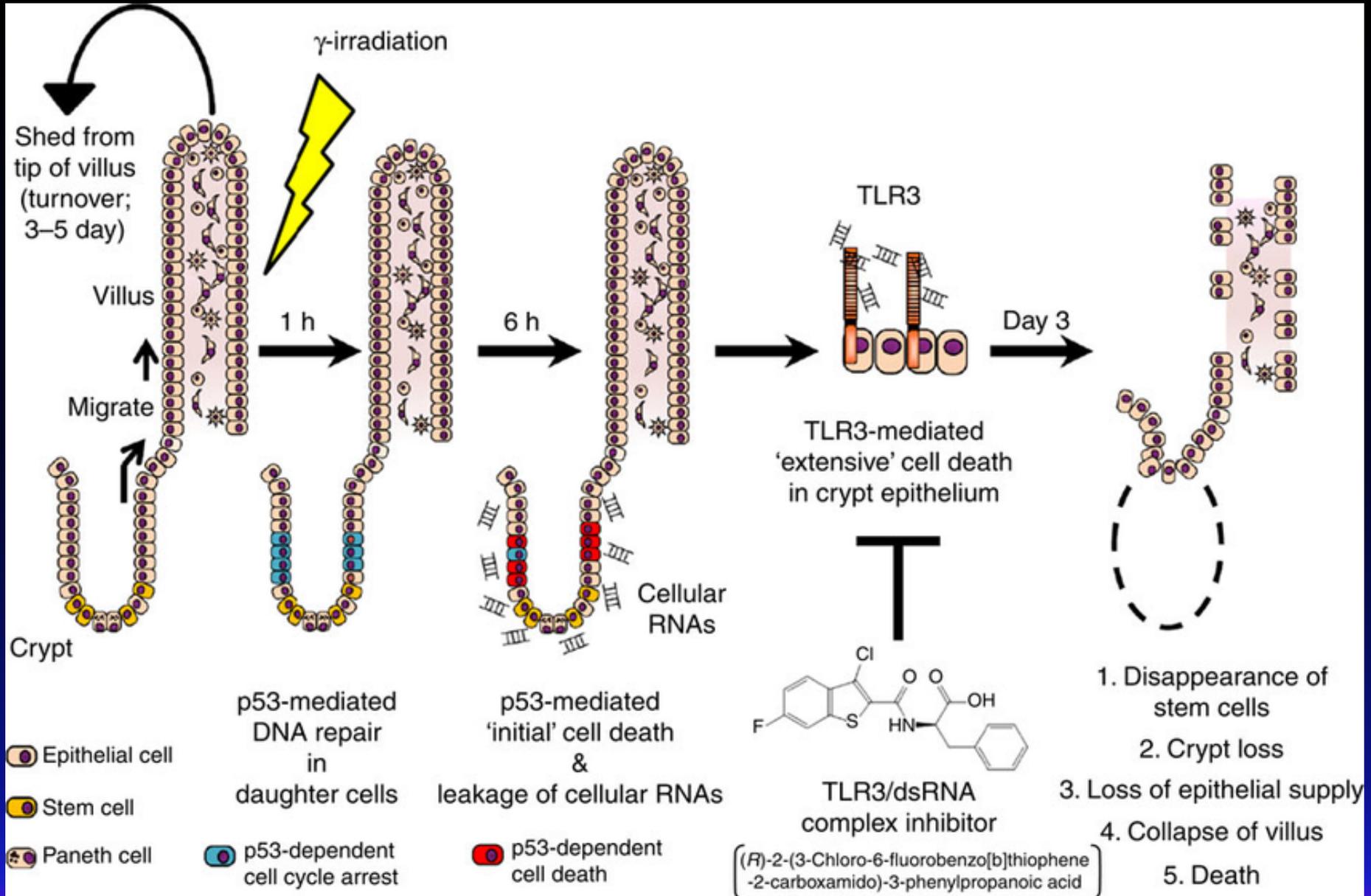


Formazione
di ascessi
eosinofilici
nelle cripte



Rigonfiamento dell'endotelio
delle arteriole

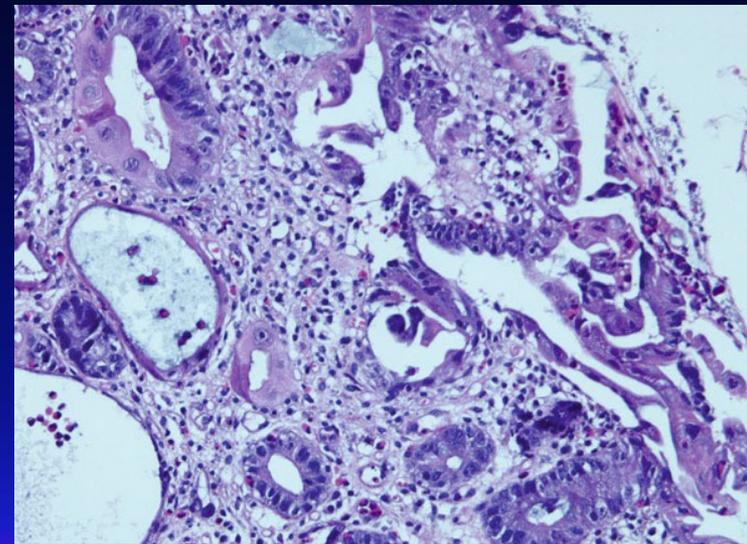
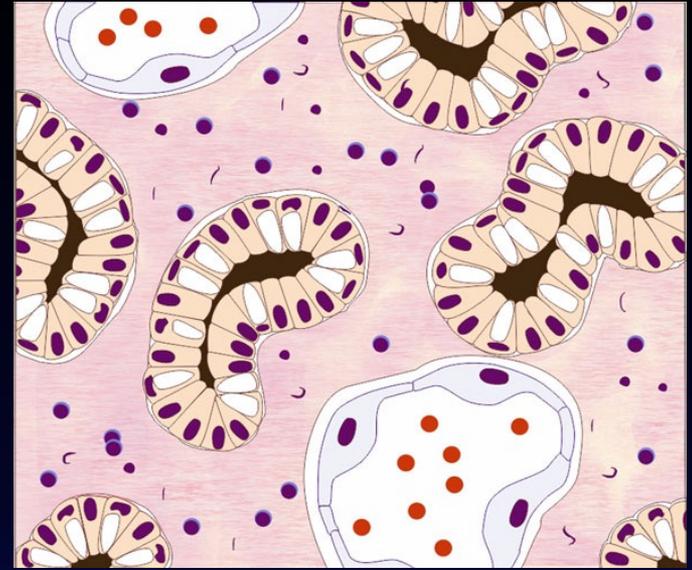
Proctite acuta: patogenesi



Proctite acuta

QUADRO ISTOLOGICO

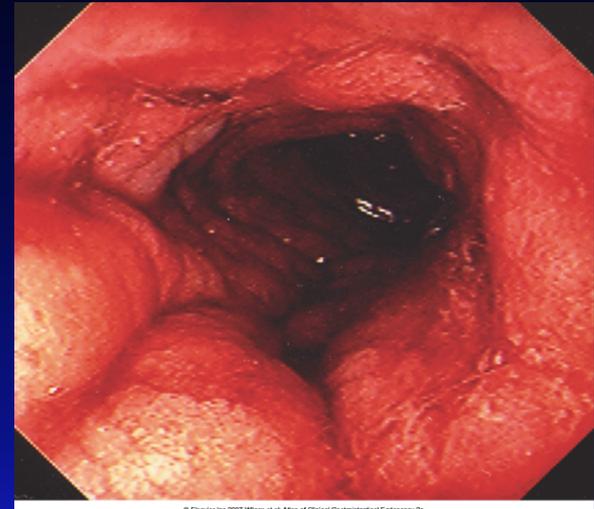
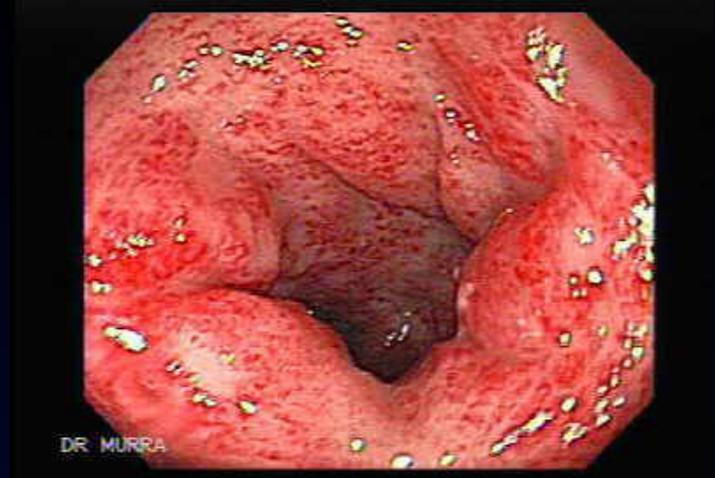
- Assenza di attività mitotica
- Perdita o distorsione dell'architettura delle cripte
- Infiltrato infiammatorio a carico della mucosa
- Ascessi criptici
- Dilatazione dei vasi



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)**

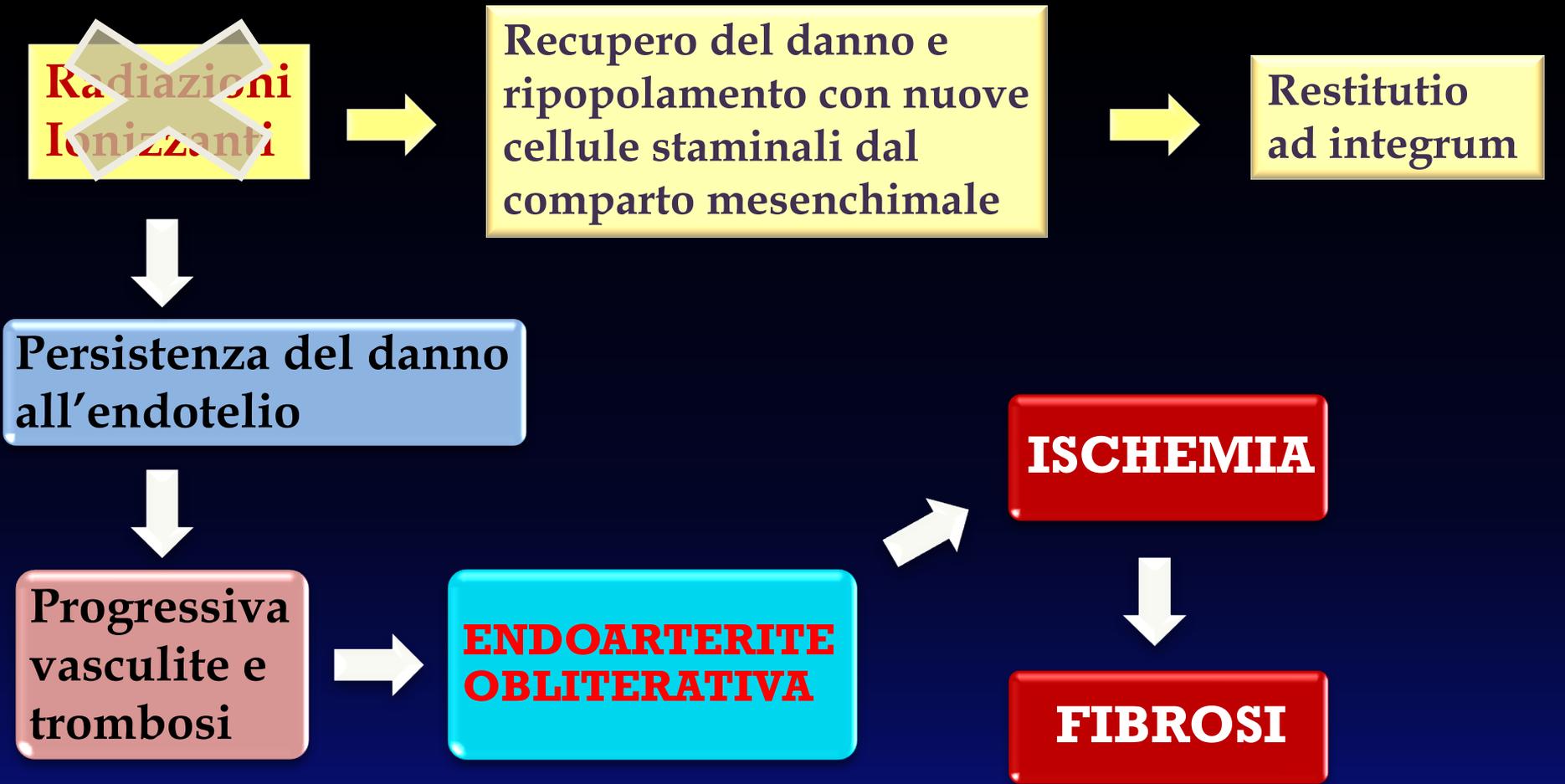
Proctite cronica

- 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

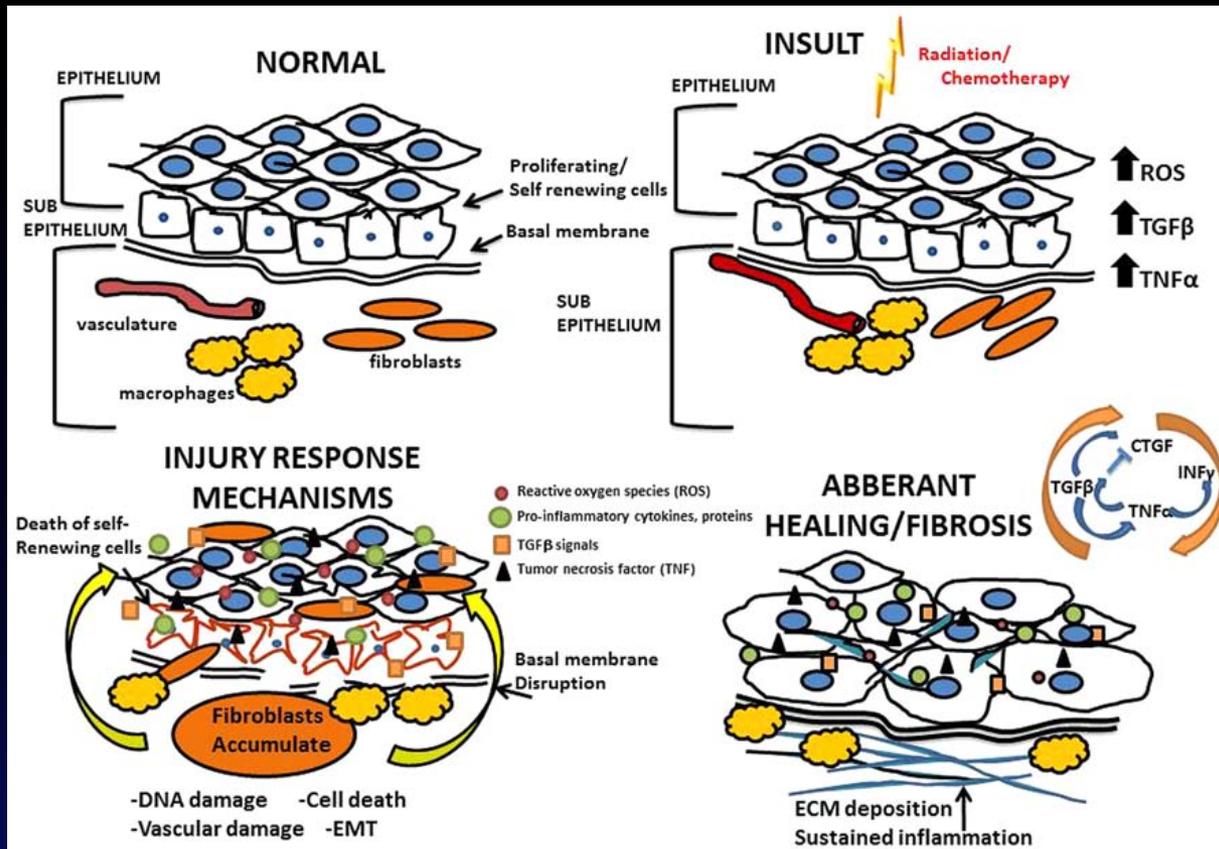


Alla fibrosi contribuisce oltre alla ischemia anche una **disfunzione fibroblastica** con deposizione di fibrina ed accumulo di collagene

Babb R. Radiation Proctitis: A Review, 1996

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

Proctite cronica: patogenesi

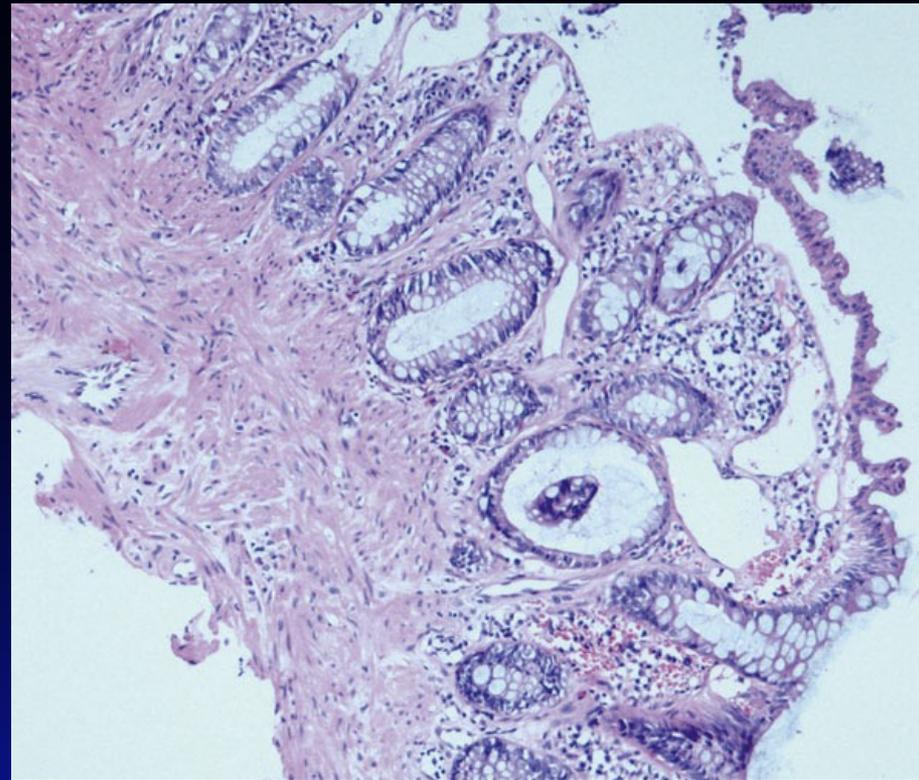


Studi recenti hanno individuato nella ridotta produzione di **trombomodulina** (un potente anticoagulante) causata dalle citochine uno dei principali fattori responsabili della endoarterite obliterativa.

Proctite cronica

QUADRO ISTOLOGICO

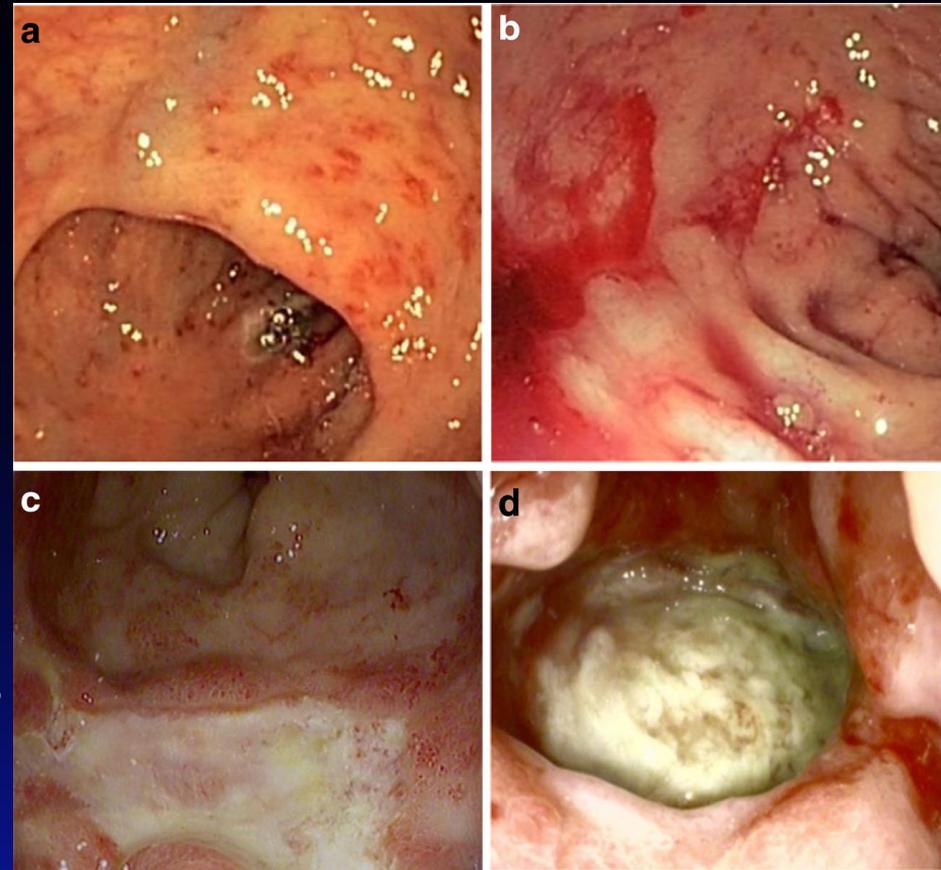
- Distorsione delle cripte
- **Fibrosi della sottomucosa**
- **Endoarterite obliterante**
- Neoangiogenesi



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

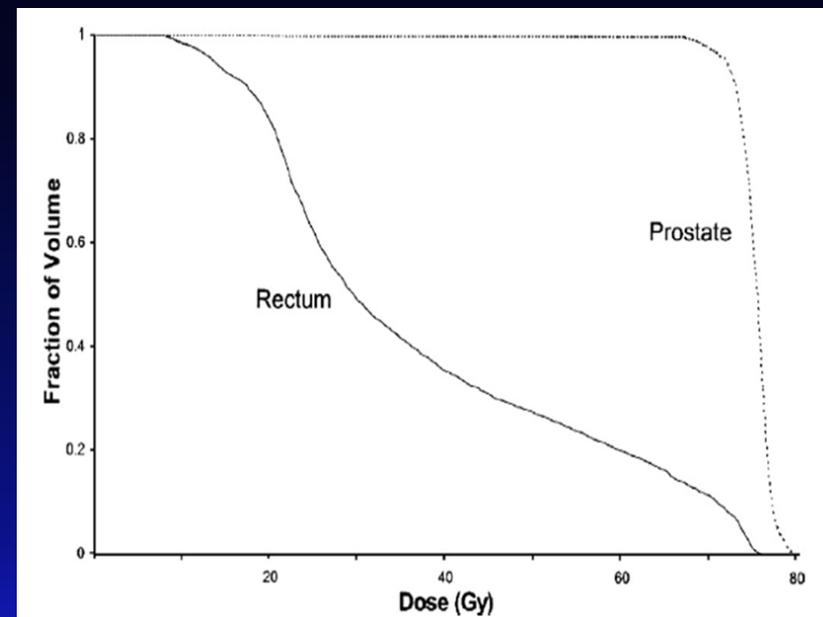
- Pregressa chirurgia pelvica
- Diabete / ipertensione / patologie vascolari
- Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
- Malattie del connettivo (sclerodermia)
- Fumo di sigaretta

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 ≥ 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 _{≥2} :20 G _{≥2} :33	G _{≥2} :38 G _{≥2} :26	-	-	WHO
Zapatero (31)	355	63 M	[76-82 Gy]	100	-	-	G _{≥2} :18	G _{≥2} :20	EORTC/ RTOG
Matzinger (32)	652 139	-	[70-74-78 Gy] [74-78 Gy]	-	G _{≥2} :41/40/46 G _{≥2} :36/50	G _{≥2} :23/19/10 G _{≥2} :7/23	-	-	CTCAE
Bayley (33)	103	23 M	[55.1 Gy] [79.8 Gy]	-	G _{≥2} :47	G _{≥2} :33	-	-	RTOG
Ghadjar (34)	39	29 M	[80 Gy]	76	G _{≥2} :64	G _{≥2} :3	G _{≥2} :29	G _{≥2} :8	CTCAE
Fan (35)	92	32 M	[<60 Gy] [60-70 Gy] [<70 Gy]	83	G _{≥2} :7	G _{≥2} :7	G _{≥2} :26	G _{≥2} :6	RTOG
Manabe (36)	44	47 M	[74-78 Gy]	86	G _{≥2} : 10	G _{≥2} :1	G _{≥2} :6	G _{≥2} :13	CTCAE
Saracino (37)	37	57 M	[76-80 Gy]	100	G _{≥2} :32	G _{≥2} :62	G _{≥2} :20	G _{≥2} :10	RTOG
Ishii (38)	100	3M	[46.8 Gy] [78 Gy]	96	G _{≥2} :13	G _{≥2} :16	-	-	CTCAE
Tomita (39)	128 76	37 M	[70 Gy] [74 Gy]	128 76	G _{≥2} :2	G _{≥2} :1	G _{≥2} :4 G _{≥2} :1.3	G _{≥2} :2 G _{≥2} :5	RTOG
Bryant (40)	PR03 229	66 M	[74-78 Gy]	18	-	-	G _{≥2} :3	G _{≥2} :1	CTCAE

PROSPECTIVE TRIALS ON HYPOFRACTIONATED RADIO THERAPY

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 _{≥2} :70	G _{≥2} :30	G _{≥2} :67	G _{≥2} :34	RTOG
Adkinson (42)	53	25.4 M	H:100	IMRT	WP+P	[56 Gy] [80 Gy]	94	G _{≥2} :38	G _{≥2} :32	G _{≥2} :27	G _{≥2} :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 _{≥2} :74	G _{≥2} :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 _{≥2} :3	G _{≥2} :13	G _{≥2} :0	G _{≥2} :1.2	RTOG
Pervez (45)	60	3 M	H:100	HT/IMRT	WP/P+VS/P	[45 Gy] [82 Gy]	100	G _{≥2} :33	G _{≥2} :35	-	-	CTCAE/ RTOG
Lips (46)	331	36 M	L-I:20; H:80	IMRT	WP/P+VS/P	[79.7 Gy]	29	G _{≥2} :50	G _{≥2} :30	G _{≥2} :25	G _{≥2} :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 _{≥2} :2	G _{≥2} :23	G _{≥2} :6	G _{≥2} :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 _{≥2} :10	G _{≥2} :6	G _{≥2} :8	G _{≥2} :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 _{≥2} :3 G _{≥2} :0	G _{≥2} :3 G _{≥2} :2	G _{≥2} :3 G _{≥2} :4	G _{≥2} :3 G _{≥2} :1	RTOG
Hegazy (50)	29	34 M	L-I:31; H:69	VMAT-SIB	WP	[80 Gy]	83	G _{≥2} :17	G _{≥2} :28	G _{≥2} :10	G _{≥2} :0	RTOG
Lim (51)	66	20.7 M	H:100	IMRT-SIB	WP/P+VS/P	[45 Gy] [60.3 Gy]	100	G _{≥2} :44	G _{≥2} :39	-	-	CTCAE
Quon (52)	97	39 M	H:100	IMRT+SIB	WP/P+VS/P	[81 Gy]	-	G _{≥2} :43	G _{≥2} :37	G _{≥2} :9	G _{≥2} :7	EPIC
Engels (53)	28	10 M	H:100	HT- SIB	WP/P+VS/P	[54 Gy] [80.9 Gy]	100	G _{≥2} :18	G _{≥2} :7	G _{≥2} :4	G _{≥2} :7	RTOG
Habl (54)	40	24 M	H:100	HT-IMRT SIB	WP/P+VS/P	[51 Gy] [82 Gy]	100	G _{≥2} :55	G _{≥2} :22	G _{≥2} :3	G _{≥2} :0	CTCAE
Lin (55)	41	42 M	H: 100	CV+ SBRTboost	WP+ SBRTboost	[45 Gy] [51 Gy]	90	G _{≥2} :27	G _{≥2} :12	G _{≥2} :10	G _{≥2} :0	CTCAE
Kim (56)	39	54M	I:51; H:49	CV+ SBRTboost	WP+ SBRTboost	[45 Gy] [51 Gy]	0	G _{≥2} :23	G _{≥2} :21	G _{≥2} :10	G _{≥2} :13	RTOG
Bauman (57)	16	-	H:100	SBRT	WP/P	[46.4 Gy] [108.6 Gy]	100	G _{≥2} :25	G _{≥2} :0	G _{≥2} :38	G _{≥2} :50	-
Ishikawa (58)	17	36 M	L:19; H:81	C-ion-RT	P+VS	[90.5 Gy]	81	G _{≥2} :0	G _{≥2} :0	G _{≥2} :5	G _{≥2} :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 _{>2} :5.2	G _{>2} :23	G _{>2} :15	G _{>2} :23	RTOG
	154	[84.2 Gy]		G _{>2} :11	G _{>2} :18	G _{>2} :15	G _{>2} :18	
Arcangeli (60)	85	[80 Gy]	100	G _{>2} :40	G _{>2} :21	G _{>2} :14	G _{>2} :11	LENT-SOMA
	83	[81.5 Gy]		G _{>2} :47	G _{>2} :35	G _{>2} :17	G _{>2} :16	
Norkus (61)	57	[76 Gy]	100	G _{>2} :28	G _{>2} :40	G _{>2} :4	G _{>2} :13	RTOG/CTCAE
	67	[83.7 Gy]		G _{>2} :23	G _{>2} :39	G _{>2} :2	G _{>2} :4	
McDonald (62)	82	[75-77 Gy]	93	G _{>2} :49	G _{>2} :35	G _{>2} :3	G _{>2} :25	RTOG
	75	[80 Gy]	91	G _{>2} :44	G _{>2} :36	G _{>2} :6	G _{>2} :13	
Aluwini (63,64)	410	[78 Gy]	261	G _{>2} :23	G _{>2} :13	G _{>2} :52	G _{>2} :20	RTOG
	410	[90.2 Gy]		G _{>2} :24	G _{>2} :13	G _{>2} :60	G _{>2} :25	
De Felice (65)	23	[50.4-70.4 Gy]	100	G _{>2} :39	G _{>2} :22	G _{>2} :26	G _{>2} :35	CTCAE
	20	[45-60.3-83.5 Gy]		G _{>2} :25	G _{>2} :10	G _{>2} :15	G _{>2} :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
-	Aumento della frequenza o modificazioni dell'alvo che non richiedono terapia. Fastidio rettale che non richiede analgesici.	Diarrea che richiede uso di farmaci parasimpaticolitici Mucorrea che non richiede uso di assorbenti. Dolore che richiede uso di analgesici.	Diarrea che richiede nutrizione parenterale. Mucorrea o sanguinamento importante che richiede l'uso di assorbenti. Distensione addominale (anse intestinali distese all'Rx)	Occlusione/ Subocclusione intestinale Fistola o perforazione. Sanguinamento che richiede trasfusione. Dolore addominale o tenesmo 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
-	Diarrea lieve. Lievi crampi. Movimenti intestinali 5/die. Lieve incontinenza/ sanguinamento rettale	Diarrea moderata. Movimenti intestinali >5/die. Mucorrea eccessiva o sanguinamento saltuario	Ostruzione/ sanguinamento che richiede intervento chirurgico	Necrosi/ perforazione 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
Proctite	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
Diarrea	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
Dolore (rettale, anale, addominale)	Dolore lieve	Dolore moderato; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona	Dolore grave; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	-	-
Emorragia	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
Incontinenza fecale	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
Necrosi rettale	-	-	Indicata nutrizione enterale o NPT; indicate procedure di radiologia interventistica, endoscopiche o l'intervento chirurgico	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
Perforazione rettale	-	Sintomatica; indicato intervento medico	Gravi sintomi; indicato intervento chirurgico in elezione	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
Ostruzione Ulcerazione Stenosi Fistola	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**).