

Società Italiana di Radiobiologia

RAO



Overall Treatment Time:

Radiobiological Assumptions And Clinical Implications

Practical Methods for the Management of Unplanned Radiation Therapy Treatment Interruptions

Prof. Francesco Marampon



Società Italiana di Radiobiologia





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

DICHIARAZIONE

Relatore: Francesco Marampon

Come da nuova regolamentazione della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario (NIENTE DA DICHIARARE)
- · Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario (NIENTE DA DICHIARARE)
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario (NIENTE DA DICHIARARE)
- Partecipazione ad Advisory Board (NIENTE DA DICHIARARE)
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario (NIENTE DA DICHIARARE)
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario (NIENTE DA DICHIARARE)
- Altro



Società Italiana di Radiobiologia







Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

AGENDA

- INTRODUCING OVERALL TREATMENT TIME
- THE RADIOBIOLOGY OF OVERALL TREATMENT TIME
- CLINICAL EVIDENCE
- PRATICAL PRACTICE

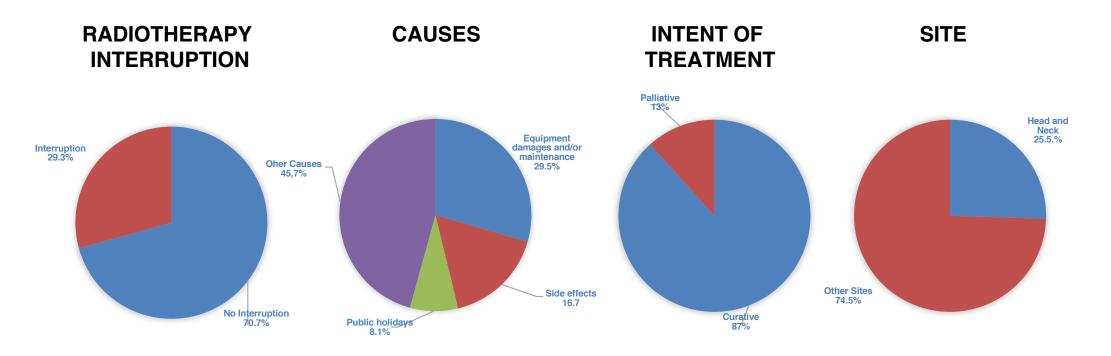


Società Italiana di Radiobiologia





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile



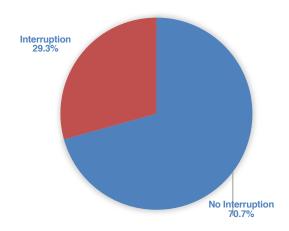






Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

RADIOTHERAPY INTERRUPTION



CLINICAL INVESTIGATION

Defining Radiation Treatment Interruption Rates During the COVID-19 Pandemic: Findings From an Academic Center in an Underserved Urban Setting

Elizabeth Gaudio, BS,* Nariman Ammar, PhD,^{†,‡} Fatma Gunturkun, PhD,^{†,‡} Cem Akkus, PhD, MPH,^{†,‡} Whitney Brakefield, MS,^{†,§} Daniel V. Wakefield, MD, MPH,^{*,‡} Maria Pisu, PhD,[¶] Robert Davis, MD, MPH,^{†,‡} Arash Shaban-Nejad, PhD, MPH,^{†,‡} and David L. Schwartz, MD, FACR^{*,#}



Società Italiana di Radiobiologia





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

AGENDA

- INTRODUCING OVERALL TREATMENT TIME
- THE RADIOBIOLOGY OF OVERALL TREATMENT TIME
- CLINICAL EVIDENCE
- PRATICAL PRATICE

TIME WHAT IS THE <u>"MINIMUM DURATION OF AN INTERRUPTION"</u> SIGNIFICANTLY AFFECTING LOCAL TUMOR CONTROL?

ARE WE SURE IT'S JUST A QUESTION OF THE AMOUNT OF CANCER CELLS AND NOT THE "TYPE"?



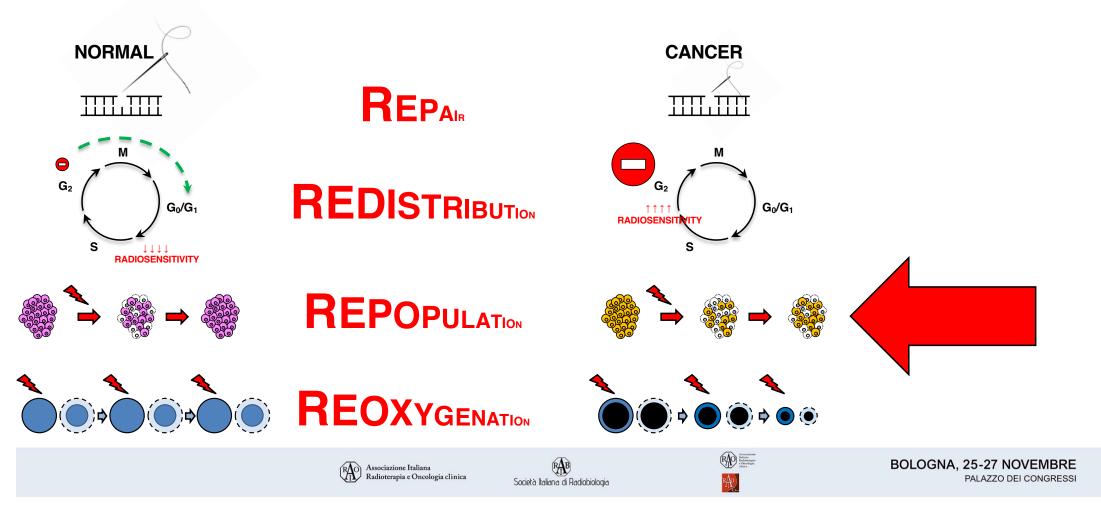






Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

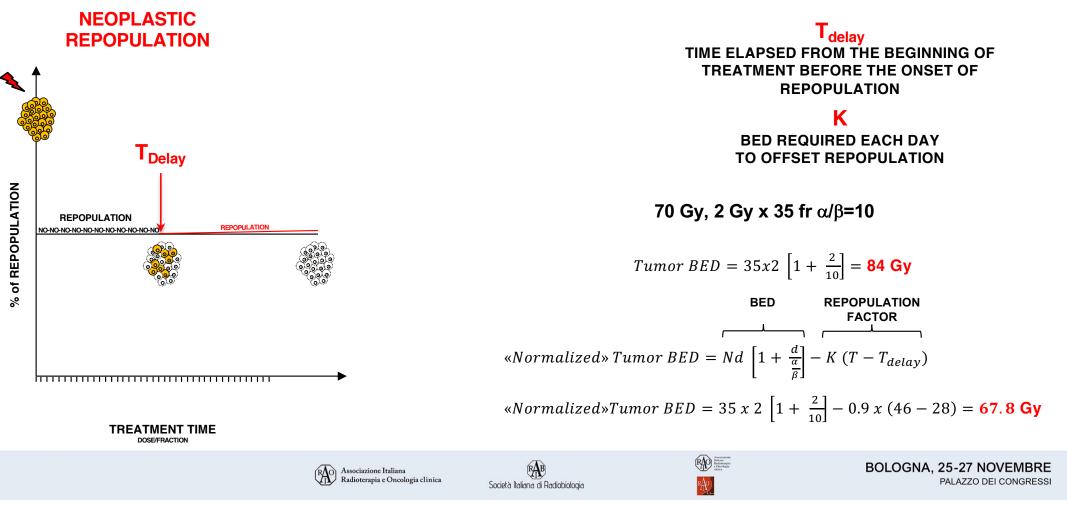
THE RADIATION BIOLOGY OF FRACTIONATION





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

THE BIOLOGY OF INTERRUPTIONS AND UNCOMPENSATED TREATMENT BREAKS





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

THE BIOLOGY OF INTERRUPTIONS AND UNCOMPENSATED TREATMENT BREAKS

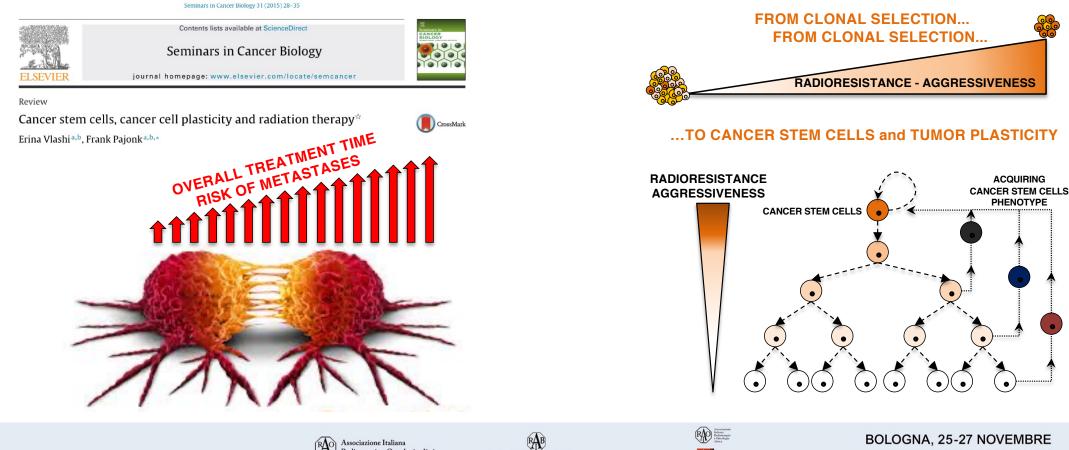




Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica



THE BIOLOGY OF INTERRUPTIONS AND UNCOMPENSATED TREATMENT BREAKS



Società Italiana di Radiobiologia

RAO)





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

AGENDA

- INTRODUCING OVERALL TREATMENT TIME
- THE RADIOBIOLOGY OF OVERALL TREATMENT TIME
- CLINICAL EVIDENCE
- PRATICAL PRACTICE



Società Italiana di Radiobiologia



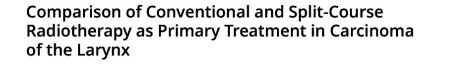




Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

WHAT IS THE MINIMUM DURATION OF AN INTERRUPTION SIGNIFICANTLY AFFECTING LOCAL TUMOR CONTROL?

FAB

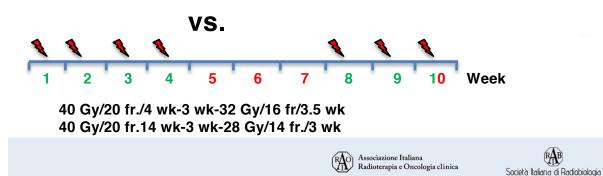


J. Overgaard, M. Hjelm-Hansen, L. Vendelbo Johansen & A. P. Andersen

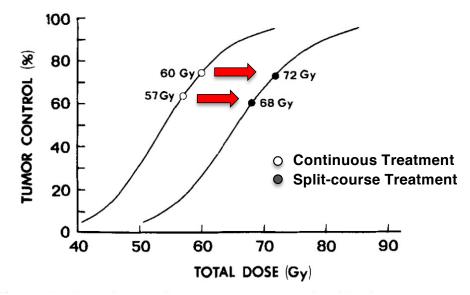
Stage II-IV carcinoma of the larynx Stage I-IV carcinoma of the pharynx



57 Gy/30 fr./6 wk 60 Gy/30 fr./6 wk



DANISH SPLIT-COURSE TRIAL



14-16 DAY INTERRUPTIONS DEFINITELY AFFECT TREATMENT OUTCOME

BOLOGNA, 25-27 NOVEMBRE

PALAZZO DEI CONGRESSI

RAO Avenutationer Radiotragia e Oreologia

RAO



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

EVIDENCE FROM CLINICAL STUDIES: HEAD & NECK CANCER

in vivo *31*: 949-955 (2017) doi:10.21873/invivo.11152

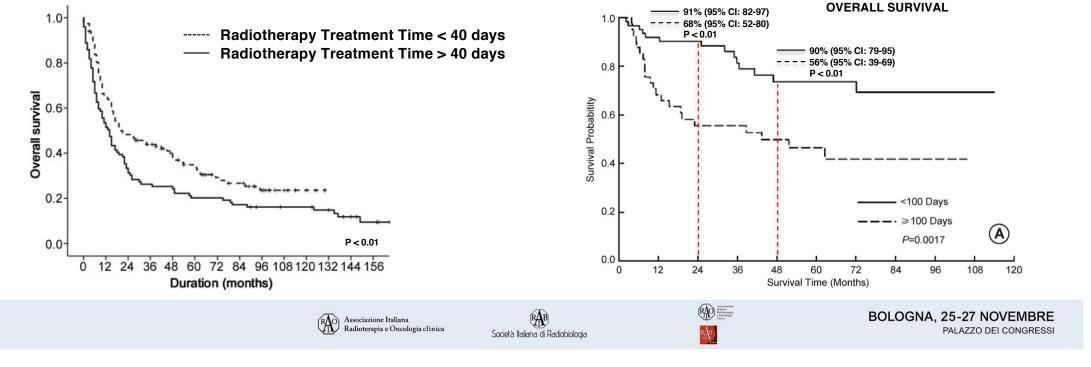
Impact of Time Factors on Outcome in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Definitive Radio(Chemo)Therapy

SÖREN DAHLKE¹, DIANA STEINMANN¹, HANS CHRISTIANSEN¹, MARTIN DURISIN², ANDRE ECKARDT³, GERD WEGENER⁴, MICHAEL BREMER¹ and ANDREAS MEYER¹

Research Paper

The effect of treatment package time in head and neck cancer patients treated with adjuvant radiotherapy and concurrent systemic therapy

Ahmed I. Ghanem ^{a,e,*}, Matthew Schymick ^a, Souheyla Bachiri ^a, Aniruddh Mannari ^a, Jawad Sheqwara ^b, Charlotte Burmeister ^c, Steven Chang ^d, Tamer Ghanem ^d, Farzan Siddiqui ^a





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

EVIDENCE FROM CLINICAL STUDIES: NSCLC and ESOPHAGUS CANCER

Clinical Investigation

Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Matthew T. McMillan, BA,* Eric Ojerholm, MD,* Vivek Verma, MD,[†] Kristin A. Higgins, MD,[†] Sunil Singhal, MD,[§] Jarrod D. Predina, MD,[§] Abigail T. Berman, MD, MSCE,* Surbhi Grover, MD, MPH,* Cliff G. Robinson, MD,[†] and Charles B. Simone, II, MD[¶]

• 14.154 PZ. III NSCLC \rightarrow CHT+RT (59.4-70.0 Gy)

• INTERRUPTION IN 6.262 (44.2%).



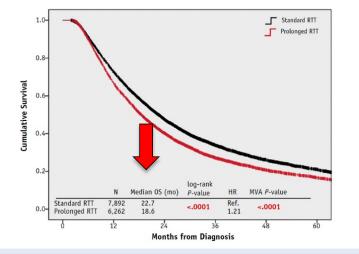
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 32, No. 4, pp. 1017-1023, 1995 Copyright © 1995 Elsevier Science Ltd Printed in the USA. All rights reserved 0360-3016/95 \$9.50 + .00

0360-3016(94)00447-1

Clinical Original Contribution

EFFECT OF OVERALL TREATMENT TIME ON LOCAL CONTROL IN RADICAL RADIOTHERAPY FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ESOPHAGUS

MIKAEL KAJANTI, M.D.,* REMIGIUSZ KALETA, M.D.,[†] LEENA KANKAANRANTA, M.D.,* TIMO MUHONEN, M.D.* AND LARS HOLSTI, M.D.*

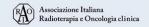


Overall treatment time (days)	T-stage T1	%	T2	%	All	%	T1/T2 (%)
35-41*	10/19	53	4/33	12	14/52	27	71/29
42-48*	12/24	50	4/20	20	16/44	37	75/25
49-55*	18/29	62	6/39	15	24/68	35	75/25
56-62*	17/41	42	4/47	11	22/88	25	77/23
$63 - 70^{\dagger}$	27/50	54	6/51	12	33/101	33	82/18
Total	84/163	52	25/190	13	109/353	31	77/23

Table 1. Distribution of 109 patients with tumor control at 1 year by overall treatment time and T-stage

* Continuous therapy.

Split-course therapy.









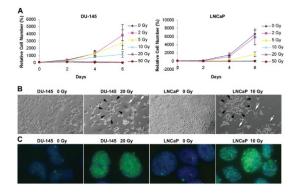
Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

EVIDENCE FROM CLINICAL STUDIES: PROSTATE CANCER

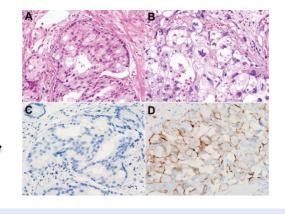
The Prostate 72:1746-1756 (2012)

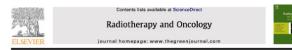
Long-Term Recovery of Irradiated Prostate Cancer **Increases Cancer Stem Cells**

Yong Mee Cho, $^{1.2}$ Young Seok Kim, 3 Mun Jung Kang, 2 William L. Farrar, 1 and Elaine M. Hurt 1*









Prostate radiotherapy

ALL

252 292

а

С

Proportion free of BF 0.25 0.50 0.75

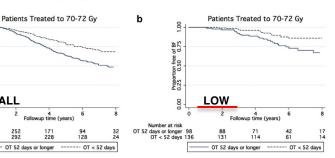
8

Number at risk

OT 52 days or longer 302 OT < 52 days 317

The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995

Howard D. Thames **, Deborah Kuban ^b, Larry B. Levy ^b, Eric M. Horwitz ^c, Patrick Kupellan ^d, Alvaro Martinez ^c, Jeffrey Michalski ^c, Thomas Pisansky ^s, Howard Sandler ^b, William Shipley ^f, Michael Zelefsky¹, Anthony Zietman ¹

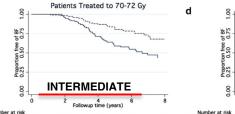


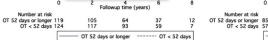
0.

8

HIGH

59





RAO Avenutationer Radiotragia e Oreologia RAO

BOLOGNA, 25-27 NOVEMBRE PALAZZO DEI CONGRESSI

OT 52 days or longer ----- OT < 52 days

Patients Treated to 70-72 Gy

36

α

ß

= 1.5Gy

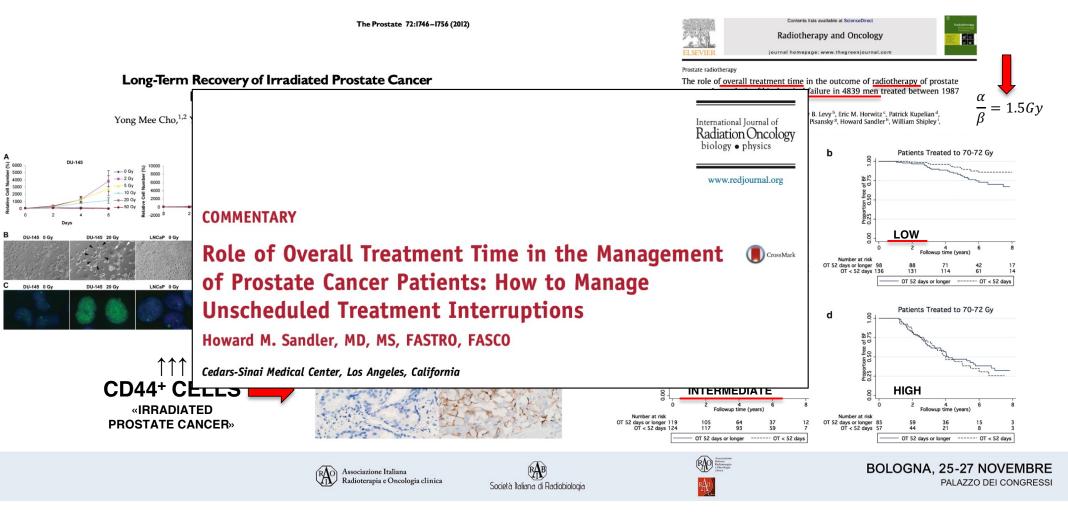
Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

RAB Società Italiana di Radiobiologia



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

EVIDENCE FROM CLINICAL STUDIES: PROSTATE CANCER







Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

AGENDA

- INTRODUCING OVERALL TREATMENT TIME
- THE RADIOBIOLOGY OF OVERALL TREATMENT TIME
- CLINICAL EVIDENCE
- PRATICAL PRACTICE











Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS

www.rcr.ac.uk

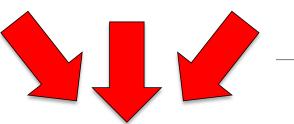




Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der Strahlenschutzkommiss Postfach 12 06 29 D-53048 Bonn http://www.ssk.de

The timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions **Fourth edition**



Management of unplanned treatment interruptions in medical radiation therapy

> Recommendation by the German Commission on Radiological Protection



Società Italiana di Radiobiologia





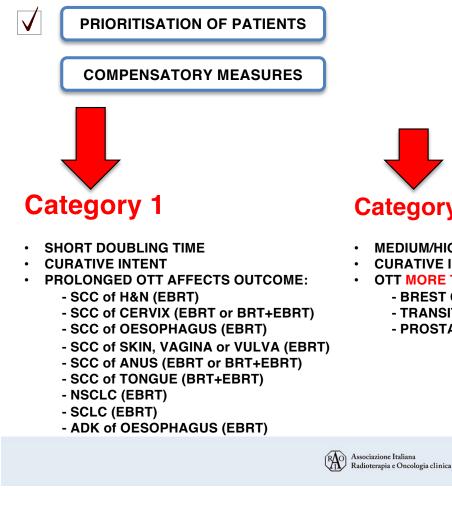
rAo)





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS





- MEDIUM/HIGH DOUBLING TIME
- **CURATIVE INTENT**
- OTT MORE THAN 5 DAYS AFFECTS OUTCOME:
 - BREST CANCER
 - TRANSITIONAL CC OF THE BLADDER

RAB

Società Italiana di Radiobiologia

- PROSTATE CANCER



RADO Associatione Indiana Radioterapia e Oncologia

RAO

- PALLIATIVE INTENT
- OTT MORE THAN 7 DAYS AFFECTS EFFECTIVENESS

BOLOGNA, 25-27 NOVEMBRE

PALAZZO DEI CONGRESSI





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS

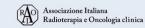
PRIORITISATION OF PATIENTS



COMPENSATORY MEASURES

TRANSFER TO A SECONDARY LINAC





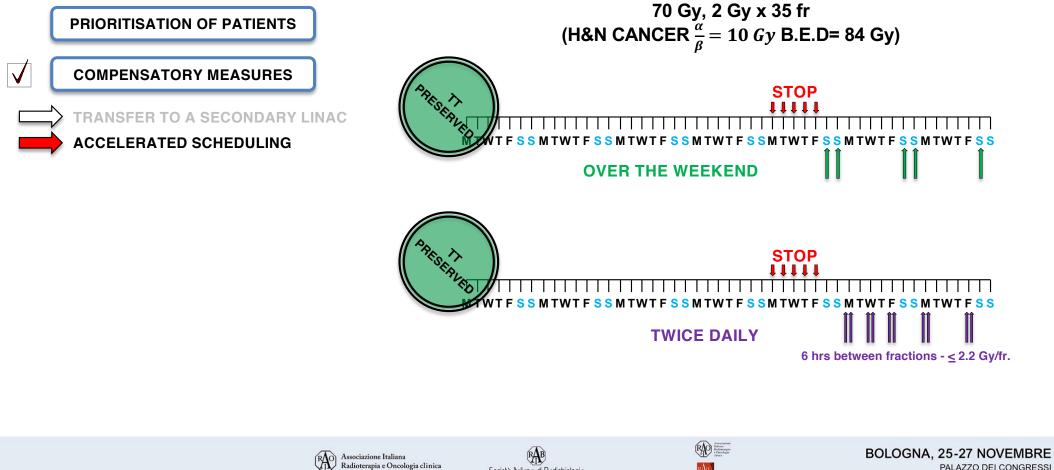
Società Italiana di Radiobiologia





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS



Società Italiana di Radiobiologia

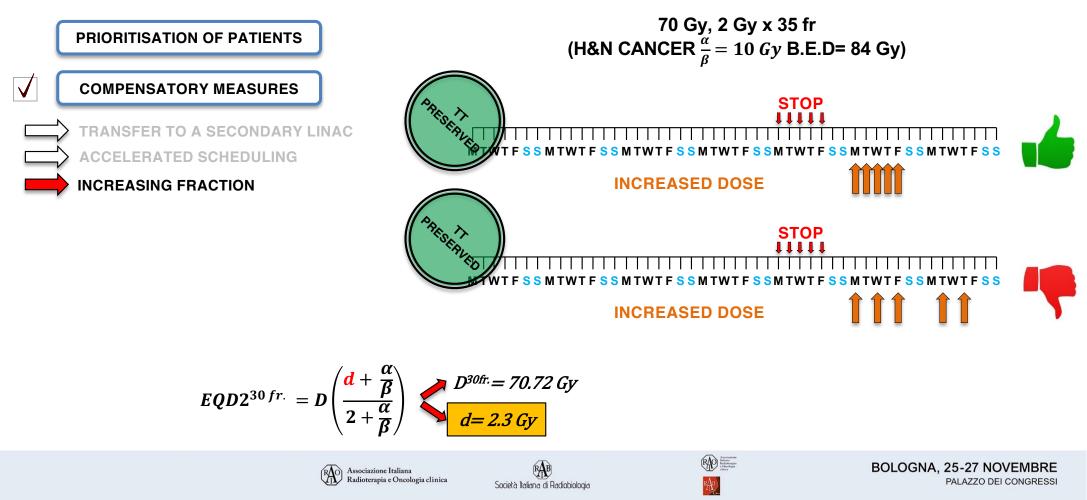
RAO

PALAZZO DEI CONGRESSI



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

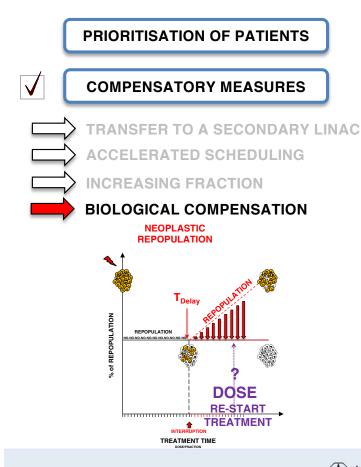
MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS

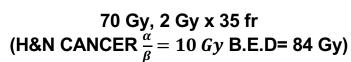




Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS











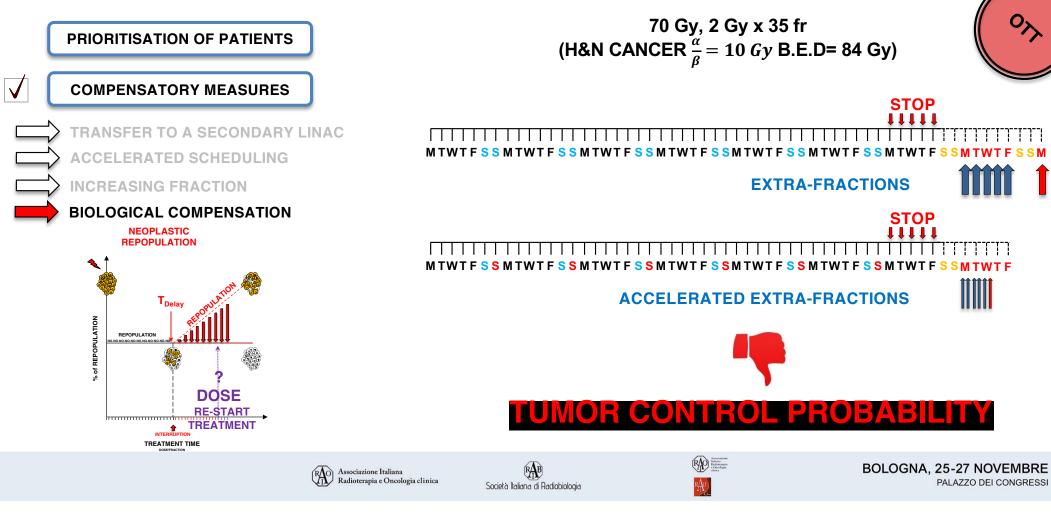
RAO Radioterapia e Oncologia clinica Società Italiana di Radiobiologia





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS

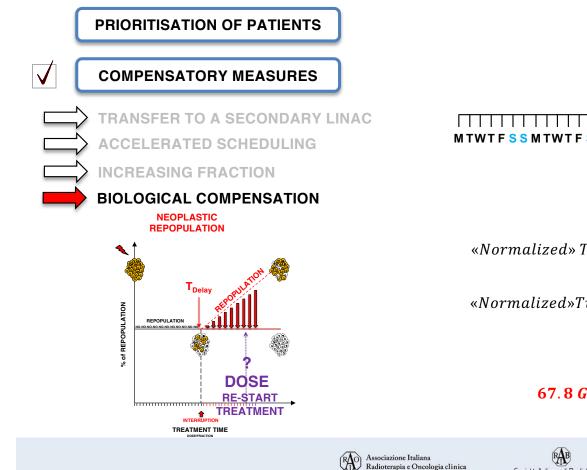


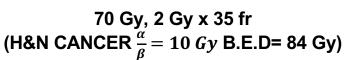


Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS

Società Italiana di Radiobiologia







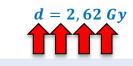
MTWTFSSMTWTFSSMTWTFSSMTWTFSSMTWTFSSMTWTFSSMTWTF BED REPOPULATION FACTOR «Normalized» Tumor BED = Nd $\left[1 + \frac{d}{\frac{a}{\beta}}\right] - K (T - T_{delay})$

«Normalized»Tumor BED = $35 \times 2 \left[1 + \frac{2}{10}\right] - 0.9 (46 - 28) = 67.8 \text{ Gy}$

BED pre-GAP BED post-GAP 67.8 $Gy = 30x2 \left[1 + \frac{2}{10}\right] + 5 \left[1 + \frac{d}{10}\right] - 0.9 (51 - 28)$

> RADO Associatione Indiana Radioterapia e Oncologia

> > rAo)



5 Days Longer

BOLOGNA, 25-27 NOVEMBRE PALAZZO DEI CONGRESSI

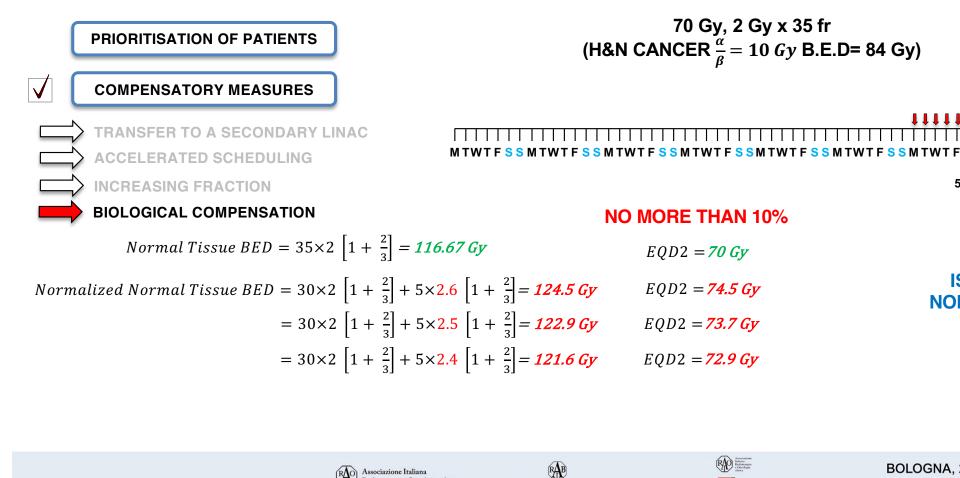
STOP



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS

Società Italiana di Radiobiologia



Radioterapia e Oncologia clinica



5 Days Longer

IS IT OK FOR NORMAL TISSUE?

d = 2, 62 Gy BOLOGNA, 25-27 NOVEMBRE PALAZZO DEI CONGRESSI

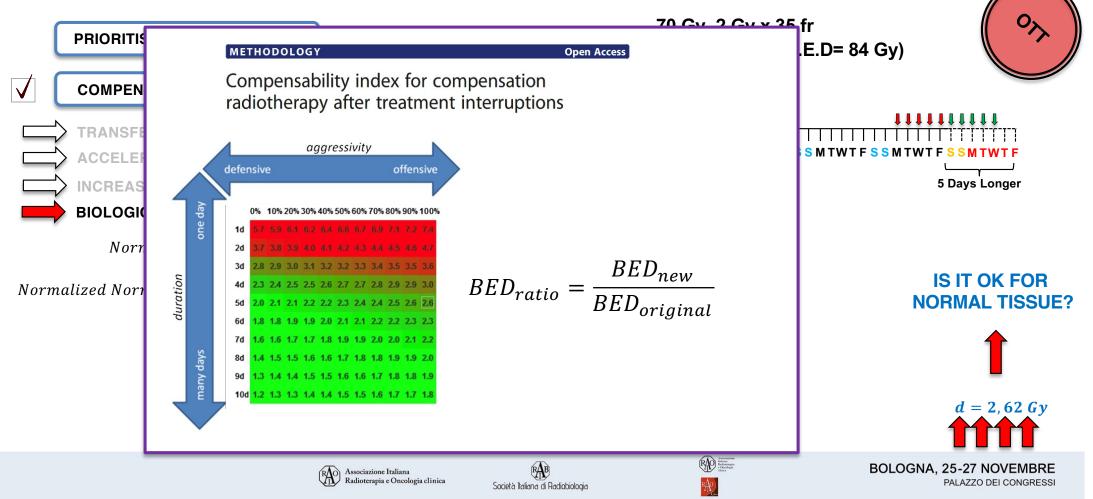
BOL

RAO)



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

MANAGEMENT OF UNPLANNED RADIATION THERAPY TREATMENT INTERRUPTIONS







Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

A RADIOTHERAPY TREATMENT COMPENSATION CALCULATOR

Testa Collo 35 frazioni, 2 Gy. Perdita 5 giorni consecutivi alla 7th Settimana. Recupero in 5 giorni consecutivi alla interruzione, mono- o bi-frazione giornaliera NB: inserire solamente i dati in ROSSO TRATTAMENTO PREVISTO MODIFICHE TRATTAMENTO Data Inizio [dd/mm/yyyy] 02/03/20 ata Fine modificata [dd/mm/yyyy] 01/05/20 Data Fine prevista [dd/mm/yyyy] Durata Modificata [Day] 57.00 < > April 2020 17/04/20 Wk Mo Tu We Th Fr Sa Su Durata prevista [Day] 47,00 umero giorni di recupero [Day] 10,00 31 1 2 3 4 5 Frazioni Previste [Day] 35 n* lumero frazioni di recupero al giorno 1,00 15 6 7 8 9 10 11 12 Dose/frazione [Gy] 2 razioni totali di recupero ... 10,00 16 13 14 15 16 17 18 19 INFO TRATTAMENTO MODIFICATO [Day] Sedute eseguite 25 17 20 21 22 23 24 25 26 INFO TRATTAMENTO PREVISTO BED al tumore prevista [Gy] 66.9 18 27 28 29 30 1 2 3 Dose Totale [Gy] 70 BED persa per interruzione [Gy] 9 19 4 5 6 7 🥥 🔅 BED al tumore prevista [Gy] 66,9 BED raggiunta a causa interruzione [Gy] 57.9 BED al tessuto sano sprevista [Gy] 116,667 se/Frazione per recuperare BED persa [Gy] 2,62 T delay (Specifico per tipologia di cancro) [Gy] 28 BED al tumore con recupero [Gy] 66.9 Alpha Beta Tumore [Gy] 10 % di BED (-) o (+) al tumore vs. senza interruzione [%] 0,00 Alpha Beta Tessuto Sano [Gv] 3 BED al tessuto sano prevista 116,7 [Gy] 132.3 BED al tessuto sano dopo recupero [Gy] % di BED (-) o (+) al tessuto sano vs. senza interruzione [Gy] 13,4 1th 2th 3th 4th 5th 6th 7th 8th EQD2 [Gy] 79,4 Numero Frazioni da 2 Gy (EQD2) [N°Frazioni] 39,7 Mar Mer INFO TRATTAMENTO SE MODIFICATA DOSE CONSIGLIATA se Corretta [Gy] 2,4 Sab Sab Sab Sab Sab Sab Sab BED al tumore prevista senza interruzioni [Gy] 66,9 Dom Dom Dom Dom Dom Dom BED al tumore con recupero dose corretta [Gy] 63.7 [Gy] 116,7 BED al tessuto sano prevista senza interruzioni no Recupero BED al tessuto sano dopo recupero con "dose corretta" 126.5 [Gy] % di BED (-) o (+) al tessuto sano vs. senza interruzione [Gy] 8,46 70.3 EQD2 con "dose corretta" [Gv] lumero Frazioni da 2 Gy (EQD2) [N°Frazioni] 35,1 0,9



Società Italiana di Radiobiologia





> Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

A RADIOTHERAPY TREATMENT COMPENSATION CALCULATOR

	Recu	pero in 5	Gy, boost . Perdita ultimo gi giorni 9th settimana, mon											
B: inserire solamente i dati in ROSSC)													
TRATTAMENTO PREVISTO			MODIFICHE TRATTAMENTO											
ata Inizio	[dd/mm/yyyy]	30/03/20	Data Fine modificata	[dd/mm/yyyy]	29/05/20									
ata Fine prevista	[dd/mm/yyyy]	21/05/20	Durata Modificata	[Day]	60			<	> Ma	ay 202	20			
urata prevista	[Day]	52	Numero giorni di recupero	[Day]	5					the second s	Th Fr			
razioni Previste	[Day]	39	Numero frazioni di recupero al giorno	n*	1						30 1			
ose/frazione	[Gy]	2	Frazioni totali di recupero	n*	5			19			7 8			
edute eseguite	[Day]	34	INFO TRATTAMENTO MO	DIFICATO							14 15			
INFO TRATTAMENTO PREVISTO			BED al tumore prevista	[Gy]	108,4						21 22			
ose Totale	[Gy]	78	BED persa per interruzione	[Gy]	7,2			22 23		3	28 29	30 3		
ED al tumore prevista	[Gy]	108,4	BED raggiunta a causa interruzione	[Gy]	101,2			23	1 2	3		a 1	WP .	
ED al tessuto sano sprevista	[Gy]	130,000	Dose/Frazione per recuperare BED persa	[Gy]	3,53									
delay (Specifico per tipologia di cancro)	[Gy]	28	BED al tumore con recupero	[Gy]	122,9									
lpha Beta Tumore	[Gy]	3	% di BED (-) o (+) al tumore vs. senza interruzione	[%]	13,40									
Alpha Beta Tessuto Sano		3												
			BED al tessuto sano prevista	[Gy]	130,0									
			BED al tessuto sano dopo recupero	[Gy]	151,7									
			% di BED (-) o (+) al tessuto sano vs. senza interruzione	[Gy]	16,7	1th	2th	3th	4th	5th	6th	7th	8th	9th
			EQD2	[Gy]	91,0	Lun	Lun	Lun	Lun	Lun	Lun	Lun	Lun	Lun
			Numero Frazioni da 2 Gy (EQD2)	[N*Frazioni]	45,5	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar
						Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer
			INFO TRATTAMENTO SE MODIFICAT	A DOSE CONSIG	IATA	Giov	Giov	Giov	Giov	Giov	Giov	Giov	Giov	Giov
					Concernance of	Ven	Ven	Ven	Ven	Ven	Ven	Ven	Ven	Ven
			Dose Corretta	[Gy]	2,5	Sab	Sab	Sab	Sab	Sab	Sab	Sab	Sab	Sab
			BED al tumore prevista senza interruzioni	[Gy]	108,4	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
			BED al tumore con recupero dose corretta	[Gy]	107,5									
			BED al tessuto sano prevista senza interruzioni	[Gy]	130,0	Fatte	Ferme	Recupe	ro					
			BED al tessuto sano dopo recupero con "dose corretta"	[Gy]	136,3									
			% di BED (-) o (+) al tessuto sano vs. senza interruzione	[Gy]	4,81									
			EQD2 con "dose corretta"	[Gy]	74,3									
			Numero Frazioni da 2 Gy (EQD2)	[N*Frazioni]	37,2									
			k i i i i i i i i i i i i i i i i i i i		0.9									

Società Italiana di Radiobiologia

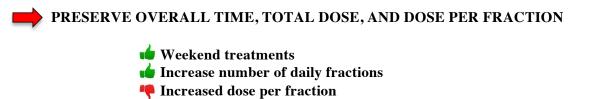
Avecclariser Indiana Radioterapia e Orecologia

RAO



Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile

TAKE HOME MESSAGE

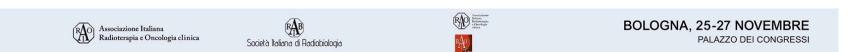




ACCEPTING THE TREATMENT EXTENSION AND DELIVERING EXTRA FRACTIONS

Same daily dose per fraction
Same twice-daily dose per fraction
Increased dose per fraction

➡ DISCUSS ANY CHANGES IN PLANNING WITH THE PATIENT





Radioterapia di precisione per un'oncologia innovativa e sostenibile





Prof. Vincenzo Tombolini



UNIVERSITY of L'AQUILA

Prof. Giovanni Luca Gravina



SAN SALVATORE HOSPITAL

Dott.ssa. Francesca Vittorini



Società Italiana di Radiobiologia



BOLOGNA, 25-27 NOVEMBRE PALAZZO DEI CONGRESSI

BAMBINO GESÙ CHILDREN'S HOSPITAL

Prof. Franco Locatelli Dott.ssa Rosella Rota

VPERIOR

ITALIAN NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

Dott.ssa Luisa Milazzo Dott.ssa Francesca Vulcano

