



AZIENDA OSPEDALIERA
SANT' ANDREA
UNIVERSITA' DI ROMA "LA SAPIENZA"
SECONDA FACOLTA'
DI MEDICINA E CHIRURGIA

INDICAZIONI CLINICHE AI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI IPOFRAZIONATI

Mattia F. OSTI
Cattedra di Radioterapia Facoltà di Medicina e Psicologia
Università "Sapienza", Roma



Definizione

- ▶ Il termine "ipofrazionamento" ha avuto diverse definizioni nel corso degli anni.
- ▶ L'utilizzo di un'alta dose per frazione, riducendo il numero delle frazioni, è noto come "ipofrazionamento"; l'utilizzo di un'alta dose per frazione è generalmente associato ad una riduzione della dose totale.



Scelta del frazionamento

Nella scelta del giusto rapporto dose/frazione vanno tenuti in considerazione diversi fattori:

- ▶ Fattori radiobiologici
- ▶ Finalità del trattamento
- ▶ Effetti collaterali
- ▶ Problematiche teniche e dosimetriche
- ▶ Caratteristiche del paziente



All'origine di tutto...

MODELLO LINEARE QUADRATICO

Si basa sul concetto che esistono danni cellulari **non riparabili** (double-strand break) e danni cellulari **riparabili** (single-strand break).

$$SF = e^{(\alpha d + \beta d^2)}$$

SF: frazione sopravvivate
e: base logaritmi naturali
d: dose

Modello Lineare Quadratico



▶ La morte cellulare è il risultato di un singolo evento letale più i danni accumulati da 2 diversi tipi di eventi subletali

α/β è la dose alla quale la morte per singolo danno letale = morte per accumulo di danni subletali.

Es: $aD = bD^2$ e $D = a/b$ in Gy



▶ La formula generalizzata è: $E = aD + bD^2$

▶ Per uno schema frazionato $E = nd(a + bd) = D(a + bd)$ dove d = dose per frazione e D = dose totale

• Componente non riparabile (componente α)

- ▶ E' direttamente proporzionale alla dose
- ▶ E' prevalente nelle linee cellulari con scarsa capacità di riparazione
- ▶ E' prevalente con radiazioni ad alto LET.

• Componente riparabile (componente β)

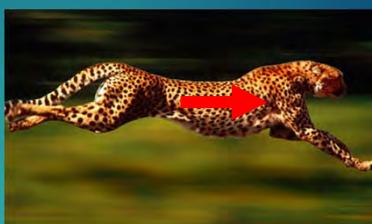
- ✓ Componente quadratica del danno (Gy^2).
- ✓ E' prevalente nelle linee cellulari con alta capacità di riparazione
- ✓ E' proporzionale a D^2 . All'aumentare della dose crescerà in modo quadratico la possibilità che si instauri un nuovo danno subletale prima che venga riparato il precedente. In tal caso si sommeranno più danni subletali portando ad un danno non riparabile.

Attribuendo al rapporto α/β il significato di parametro indicativo della risposta, caratteristica del tipo di popolazione cellulare considerata, in funzione del frazionamento della dose, ne deriva che:

Regimi di trattamento con dosi per frazione più alte risulteranno più efficaci per le neoplasie con basso α/β . E' inoltre lecito aspettarsi una riduzione degli effetti acuti per la quota di tessuto sano incluso nel campo di trattamento ed un incremento degli effetti tardivi

Tumori a rapido ritmo proliferativo

Tessuti normali a risposta acuta (alto turnover cellulare)



7 - 20 Gy

Tumori a lento ritmo proliferativo

Tessuti normali a risposta tardiva (basso turnover cellulare)



0.5 - 6 Gy

La sensibilità dei tessuti al frazionamento di dose può essere valutata con l' α/β ratio

Early-Responding Tissues	α/β	Late-Responding Tissues	α/β^b
Jejunal mucosa	13	Spinal cord (110,166,245,284,285,322)	1.6-5
Colonic mucosa	7	Kidney (44,127,291,305)	0.5-5
Skin epithelium	10	Lung (90,211,214,275,289,295)	1.6-4.5
Spermatogenic cells	13	Liver (91)	1.4-3.5
Bone marrow	9	Human skin (32,211,279,280)	1.6-4.5
Melanocytes (302)	6.5	Cartilage and submucosa (171,329)	1.0-4.9
Tumors			
Mouse fibrosarcoma metastases (173)	10	Dermis (106)	2.5 \pm 1.0
<u>Human tumors (169,171,195,258)</u>	<u>6-25</u>	Bladder (252,265)	5.0-10.0
Experimental tumors (306)	10-35	Bone (212)	1.8-2.5

Esiste uno schema di frazionamento ottimale per massimizzare l'effetto terapeutico?

Type of Radiotherapy	Typical Dose per Fraction (Gy)	Characteristics
Conventionally fractionated radiotherapy	1.5 to 2.0	High cumulative doses, less apt to cause "late effects"
Hypofractionated radiotherapy	>2.0 to 8.0	Most commonly used for palliative treatment for patients near end of life, increasingly used for curative treatment in breast and prostate cancer therapy
Ablative radiotherapy	>8.0	Stops both cellular division and cellular function, overwhelms tumor repair, more likely to cause "late" effects

Colcolo della Dose Effettiva Biologica

$BED = nd [1 + d/(\alpha/\beta)]$ dove $\alpha/\beta = 3$ (per tossicità tardiva) e 10 (acuta)

Con un frazionamento standard di 66Gy con 2Gy/frazione:

BED (tolleranza del polmone) = $33(2) [1 + 2/10] = 79.2$ Gy

Pazienti che hanno ricevuto 33Gy con 3 Gy/frazione:

BED (tolleranza del polmone) = $3(11) [1 + 3/10] = 42.9$ Gy

Tuttavia 79.2 Gy - 42.9 Gy = 36.3 Gy che possono essere ancora somministrati mantenendo la stessa tossicità acuta sul polmone

Scelta del frazionamento – Razionale

- ▶ Se l' α/β ratio di un tumore è **uguale o inferiore** a quello critico del tessuto normale, allora una dose più alta per frazione (ipofrazionamento) è preferibile (mammella, prostata)

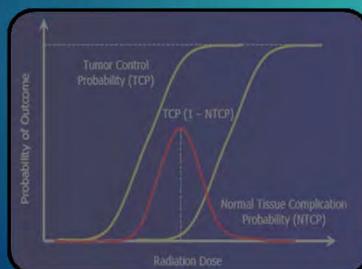
Brenner D., IJROBP 57: 912-914, 2003

- ▶ Se l' α/β ratio è **più alto (10 o maggiore)** dell' α/β di un tessuto normale (normalmente < 5) una dose minore per frazione (iperfrazionamento) è preferibile (carcinoma squamocellulare della testa e del collo)

Horiot J., Radiother Oncol 25: 231-241, 1992

Ipo-frazionamento: vantaggi

- ❑ Dose escalation “radio-biologically”
- ❑ Tossicità tardiva sovrapponibile (teorica)
- ❑ Riduzione della tossicità acuta (possibile)
- ❑ Minor durata dei trattamenti, con costi minori e lista d’attesa più brevi

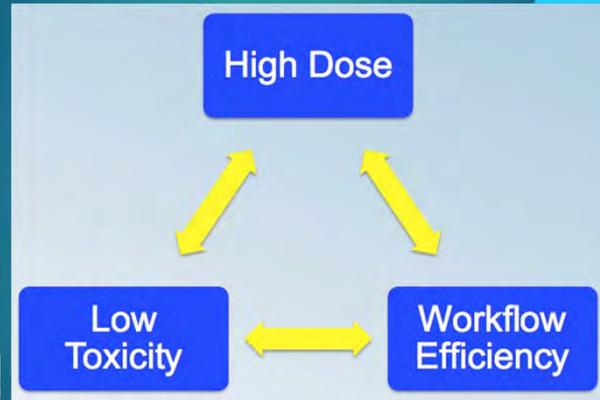


❖ Probabilità massima di eradicare la neoplasia

❖ Riduzione della ripopolazione cellulare

❖ Riduzione del rischio di danni ai tessuti sani

"IRON TRIANGLE" dell'innovazione in radioterapia



PROSTATA



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 50, No. 4, pp. 1021-1031, 2001
Copyright © 2001 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/01/\$-see front matter

PII S0360-3016(01)01607-8

BIOLOGY CONTRIBUTION

IS α/β FOR PROSTATE TUMORS REALLY LOW?

JACK FOWLER, D.Sc., Ph.D.,* RICK CHAPPELL, Ph.D.,† AND MARK RITTER, M.D., Ph.D.*

Departments of *Human Oncology and †Biostatistics, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI

Radioterapia ipofrazionata nel cancro della prostata

- ▶ Diversi studi e revisioni dei dati della letteratura sono giunti alla conclusione che l' α/β ratio della prostata è basso, compreso tra 1 e 3 Gy.
- ▶ Brenner D., *IJROBP* 43: 1095-1101, 1999
- ▶ Duchesne GM., *IJROBP* 44: 747-748, 1999
- ▶ Fowler J., *IJROBP* 50: 1021-1031, 2001
- ▶ Brenner D., *IJROBP* 52: 6-13, 2002
- ▶ Williams SG., *IJROBP* 68: 24-33, 2007

L' α/β ratio della prostata sembra essere 1.5 Gy, diversamente da molti altri tipi di tumore, il cui valore è 10 Gy.

Conclusioni: Tutte le stime depongono per bassi valori di α/β , almeno secondo gli studi di Brenner e Hall, e possibilmente inferiori ai valori attesi di circa 3 Gy per complicanze tardive. Si sono resi necessari trials di ipofrazioneamento

Clin Transl Oncol, 2009 Jul;11(7):437-45.

Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials.

Macías V¹, Biete A.

Nella pratica clinica, quando si sviluppa un nuovo protocollo per l'HyRT, gli obiettivi da raggiungere si riassumono in:

incrementare la dose per frazione al fine di aumentare il controllo di malattia, mantenendo costante il tasso di tossicità tardiva

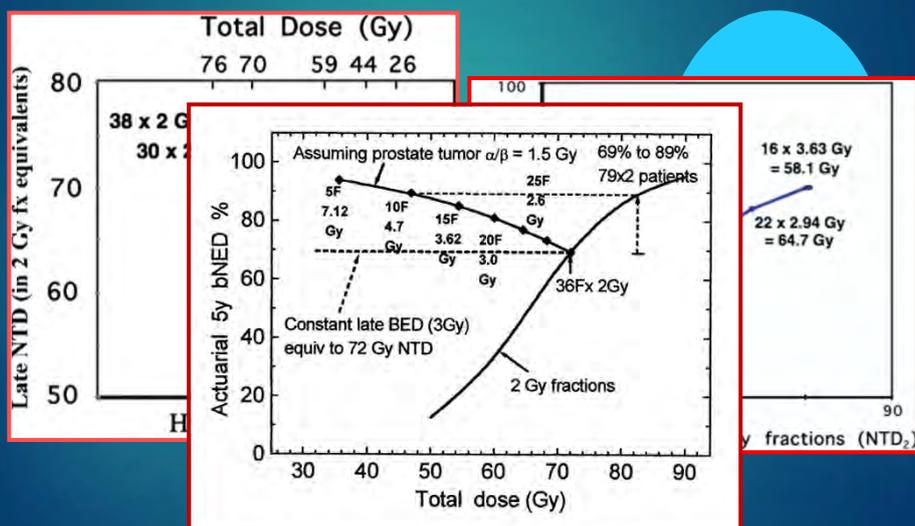
o

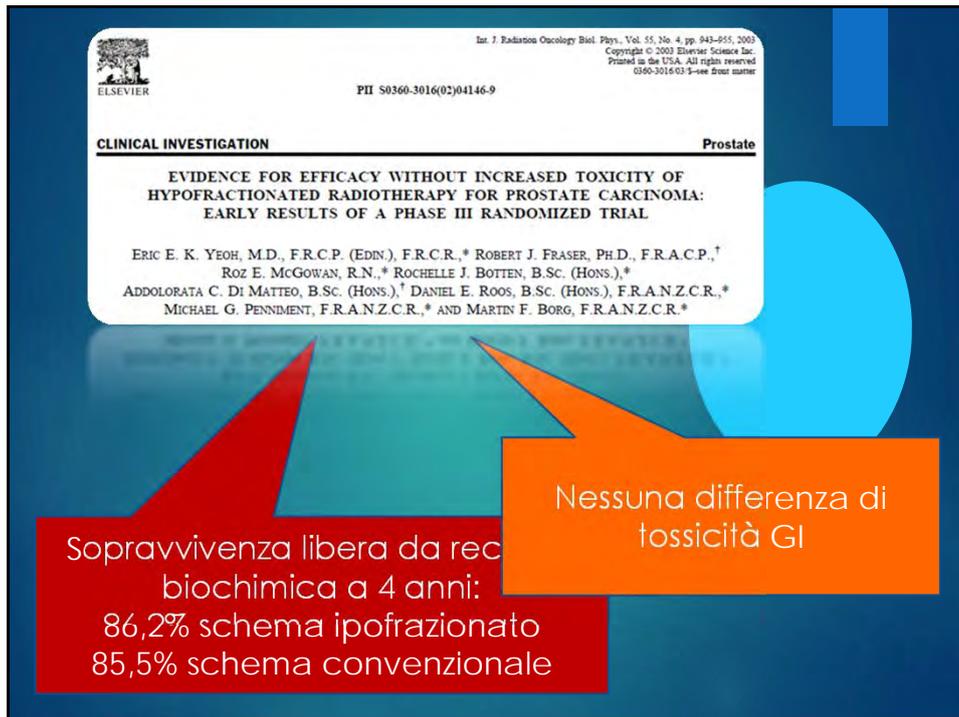
Incrementare la dose per frazione al fine di mantenere costante il controllo di malattia con un'associata riduzione della tossicità tardiva

Effetti collaterali

- ▶ Il valore nominale per i tessuti late-responding è 3-4 Gy; per la mucosa rettale sembra essere 4-5 Gy. Se l' α/β del Ca prostata è quindi più basso di quello della mucosa rettale late-responding, il regime ipofrazionato dovrebbe a parità di incidenza di complicanze tardive, migliorare il controllo sul tumore
- ▶ La riduzione della dose totale dovrebbe quindi determinare meno complicanze acute e tardive "conseguenziali", a condizione che la durata complessiva del trattamento sia breve
- ▶ Fowler JF, et al. The prospects for new treatments for prostate cancer [Editorial]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:3-5.
- ▶ Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62: 679-694
- ▶ Brenner DJ, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:135-138.
- ▶ Dubray MB, et al. Chronic radiation damage in the rat rectum: An analysis of the influences of fractionation, time and volume. *Radiother Oncol* 1994;33:41-47.

DESIGN SCHEMI IPOFRAZIONATI Carcinoma della Prostata





CLINICAL INVESTIGATION **Prostate**

EVIDENCE FOR EFFICACY WITHOUT INCREASED TOXICITY OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CARCINOMA: EARLY RESULTS OF A PHASE III RANDOMIZED TRIAL

ERIC E. K. YEOH, M.D., F.R.C.P. (EDN.), F.R.C.R.,* ROBERT J. FRASER, PH.D., F.R.A.C.P.,†
ROZ E. MCGOWAN, R.N.,* ROCHELLE J. BOTTEN, B.Sc. (HONS.),*
ADDOLORATA C. DI MATTEO, B.Sc. (HONS.),† DANIEL E. ROOS, B.Sc. (HONS.), F.R.A.N.Z.C.R.,*
MICHAEL G. PENNIMENT, F.R.A.N.Z.C.R.,* AND MARTIN F. BORG, F.R.A.N.Z.C.R.*

Sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 4 anni:
86,2% schema ipofrazionato
85,5% schema convenzionale

Nessuna differenza di tossicità GI

Hypofractionation for Clinically Localized Prostate Cancer

Semin Radiat Oncol. 2013 Jul;23(3):191-7. doi: 10.1016/j.semradonc.2013.01.005.
Cabrera AR¹, Lee WR.

Table 1 Moderate Hypofractionation: Contemporary Superiority Trials

Study (Author)	Sample Size	ADT (%)	Median Follow-up	Randomization Arms	Toxicity	Efficacy
Regina Elena (Arcangeli)	168	100	5.8 years	80 Gy/2 Gy 62 Gy/3.1 Gy	NS	NS
FCCC (Pollack)	303	45	5.5 years	76 Gy/2 Gy	Hypofractionation: worse GU effects	NS
MDACC (Kuban)	204	21	4.7 years	70.2 Gy/2.7 Gy 75.6 Gy/1.8 Gy 72 Gy/2.4 Gy	NS	NS

Table 2 Moderate Hypofractionation: Ongoing Noninferiority Trials

Study (Group)	Sample Size	Risk Group	Randomization Arms
CHHiP (MRC)	3216	Intermediate/low	74 Gy/2 Gy 57 Gy/3 Gy 60 Gy/3 Gy
0415 (RTOG)	1067	Low	73.8 Gy/1.8 Gy 70 Gy/2.5 Gy
PROFIT (COG)	1204	Intermediate	78 Gy/2 Gy 60 Gy/3 Gy

I progressi nella pianificazione del trattamento, nella somministrazione della radiazione, e nell'imaging, come lo sviluppo della IMRT e della CBCT hanno reso possibile e sicuro l'ipofrazionamento

Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer

Table 3 Extreme Hypofractionation: Phase I/II Studies

Author (Institution)	Sample Size (Risk Group)	Median FU (Months)	Regimen	Grade 2+ Toxicity (%)	FFBR (%)
Madsen (VMMC)	40 (Low)	41	33.5 Gy/6.7 Gy	GU: 20 GI: 7.5	90
King (Stanford)	67 (Low to low-intermediate)	32	36.25 Gy/7.25 Gy	GU: 8.5 GI: 2	94
Friedland (Naples)	112 (Low > intermediate > high)	24	35 Gy/7 Gy	<10	>95
Katz (Winthrop)	304 (Low > intermediate > high)	30	35 Gy/7 Gy	<10	>95
McBride (multicenter)	45 (Low)	44.5	36.25 Gy/7.25 Gy	GU: 19 GI: 12	98
			37.5 Gy/7.5 Gy		
Boike (multicenter)	45 (60% intermediate, 40% low)	30	45 Gy/9 Gy	GU: 18 GI: 31	100
			47.5 Gy/9.5 Gy		
			50 Gy/10 Gy		

Abbreviations: FFBR, freedom from biochemical recurrence; FU, follow-up; GU, genitourinary; GI, gastrointestinal; VMMC, Virginia Mason Medical Center.

"... This is especially true with extreme hypofractionation, as large fraction sizes can cause significant morbidity if delivered without great conformity and precision."

Hypofractionation for Clinically Localized Prostate Cancer. Semin Radiat Oncol 2013

MAMMELLA

Radioterapia ipofrazionata nel tumore della mammella

L'ipotesi che l' α/β della mammella sia basso ha supportato l'idea di utilizzare schemi ipofrazionati.

- ▶ Whelan T, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-50.
- ▶ Yarnold J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 9-17.
- ▶ Owen JR, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 467-71.



Razionale radiobiologico

- ✓ Il tessuto sano della mammella (pelle, tessuto adiposo, ghiandola mammaria) e la gabbia toracica sono sensibili al frazionamento di dose, per via del loro basso α/β (5 Gy o inferiore)
- ✓ Piccole modificazione della dose per frazione possono determinare un incremento relativamente grande degli effetti della radioterapia su questi tessuti
- ✓ Questo comportamento è tipico dei tessuti normali "late-reacting" nei quali gli effetti (atrofia, fibrosi,..) compaiono tardivamente, a distanza di mesi o anni

1234 pazienti

HyRT (42.5 Gy/16 fr) vs frazionamento standard (50 Gy/ 25 fr)
 Follow-up mediano: 144 mesi
 Rischio di recidiva locale a 12 anni:
 6.2% vs 6.7%
 Risultato cosmetico buono o eccellente a 12 anni
 70% vs 71%
 No differenza nell'incidenza di reazioni tardive

Whelan 2008
Canadian
Trial:
10 anni di
follow-up

Yarnold 2005
RMG/GOC Trial:
10 anni di dati

Radiotherapy and Oncology 75 (2005) 9-17
www.elsevier.com/locate/radonline

Phase III randomised trial

Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial

John Yarnold^{a,*}, Anita Ashton^b, Judith Bliss^c, Janis Homewood^c, Caroline Harper^c, Jane Hanson^b, Jo Haviland^c, Soren Bentzen^d, Roger Owen^b

*Academic Radiotherapy Department, The Royal Marsden Hospital, Surrey, UK, ^bDepartment of Oncology, Gloucestershire Oncology Centre, Cheltenham, UK, ^cClinical Trials and Statistics Unit, Institute of Cancer Research, Surrey, UK, ^dHuman Cancer Biology and Informatics, Gray Cancer Institute, Northwood, UK

Radioterapia ipofrazionata nel tumore della mammella

- ▶ Numerosi trial hanno confermato che l'ipofrazionamento è equivalente rispetto al trattamento convenzionale, in termini di recidiva locale e risultato cosmetico.
- ▶ *Yarnold J., Radiother Oncol 75: 9-17, 2005*
- ▶ *Owen JR, Lancet 7: 467-471, 2006*
- ▶ *The START Trialists' Group, Lancet Oncol 9: 331-341, 2008*
- ▶ *The START Trialists' Group, Lancet 371: 1098-1107, 2008*



The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised

Joanne S Haviland, J Rogerson, Pat A Lawton, Brian J Miles, START Trialists' Group†

Summary

Background 5-year results showed that lower total doses of radiotherapy delivered in fewer, larger doses (fractions) are at least as safe and effective as the historical standard regimen (50 Gy in 25 fractions) for women after primary surgery for early breast cancer. In this prespecified analysis, we report the 10-year follow-up of the START trials testing 13 fraction and 15 fraction regimens.

Interpretation Long-term follow-up confirms that appropriately dosed hypofractionated radiotherapy is safe and effective for patients with early breast cancer. The results support the continued use of 40 Gy in 15 fractions, which has already been adopted by most UK centres as the standard of care for women requiring adjuvant radiotherapy for invasive early breast cancer.

"START A": Minor incidenza di indurimento della mammella, telenagectasia ed edema mammario con lo schema ipofrazionato 39 Gy vs 41.6Gy e 50 Gy

"START B": Minor incidenza di breast shrinkage ed edema mammario con lo schema 40 Gy vs 50 Gy

Endpoint primario

- ▶ Recidiva loco-regionale
- ▶ Tossicità tardiva

Endpoint secondari

- ▶ Recidiva locale
- ▶ Recidiva a distanza
- ▶ DFS
- ▶ OS

"START A" Recidiva loco-regionale

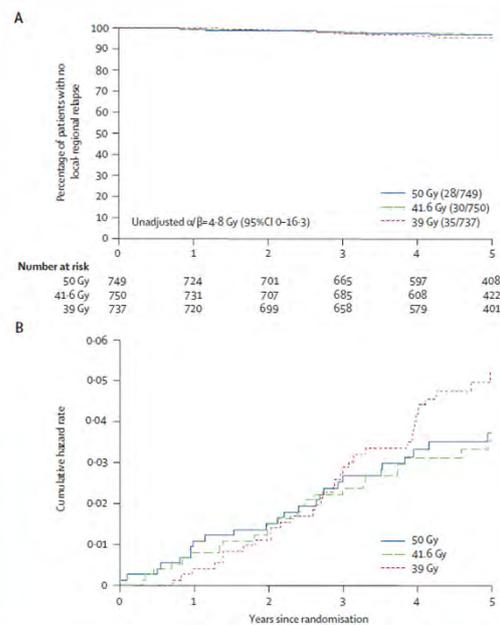


Figure 2: Kaplan-Meier plot (A) and Nelson-Aalen cumulative hazard plot (B) of local-regional tumour relapse in 2236 patients

"START A"

Change in breast appearance

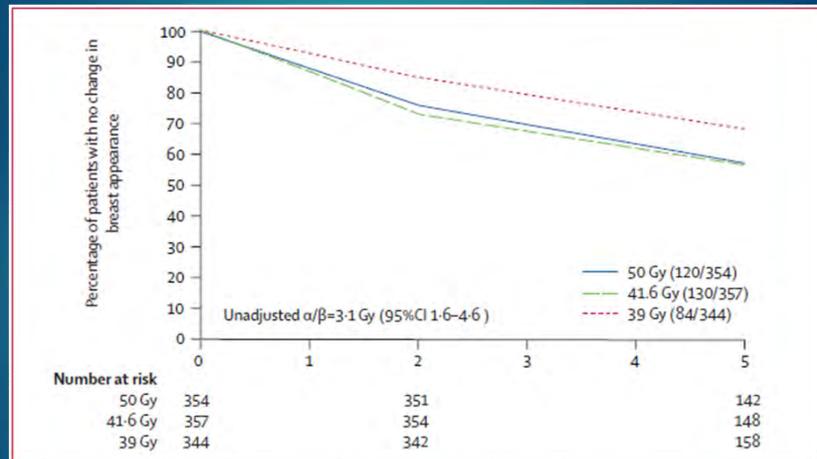


Figure 3: Kaplan-Meier plot of mild/marked change in breast appearance (photographic) in 1055 patients with breast conserving surgery

Radioterapia ipofrazionata nel tumore della mammella

- ▶ Ottimo controllo locale
- ▶ Nessun incremento della morbilità a lungo termine
- ▶ Maggior compliance da parte della paziente
- ▶ Più economico

POLMONE

Radioterapia ipofrazionata nel tumore polmonare

- ▶ Sebbene l' α/β del polmone sia tipicamente alto il razionale dell'ipofrazionamento nel tumore polmonare è, grazie all'aumento della dose per frazione di incrementare la dose efficace sul tumore e ridurre la perdita di efficacia per effetto della ripopolazione
- ▶ Tali trattamenti sono ipotizzabili solo su volumi bersaglio limitati onde prevenire danni irreversibili sul parenchima polmonare sano circostante

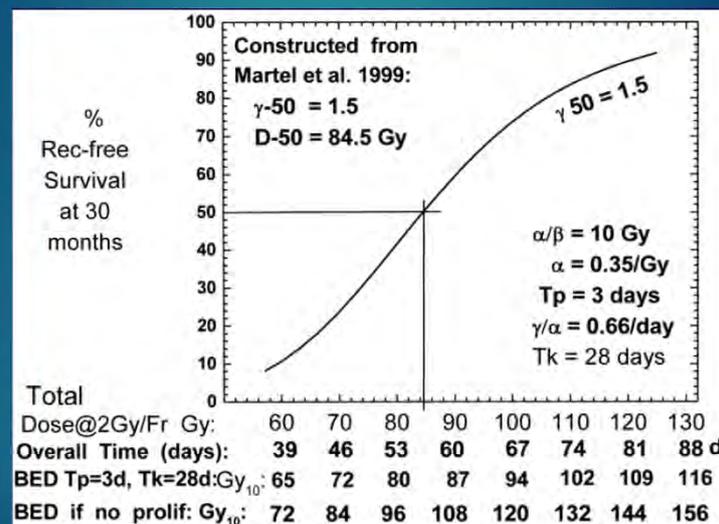
Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients

Martel MK¹, Ten Haken RK, Hazuka MB, Kessler ML, Strawderman M, Turrisi AT, Lawrence TS, Fraass BA, Lichter AS.
Lung Cancer. 1999 Apr;24(1):31-7.

Sopravvivenza libera da recidiva locale (LPFS) con dose > 70 Gy and < 70 Gy

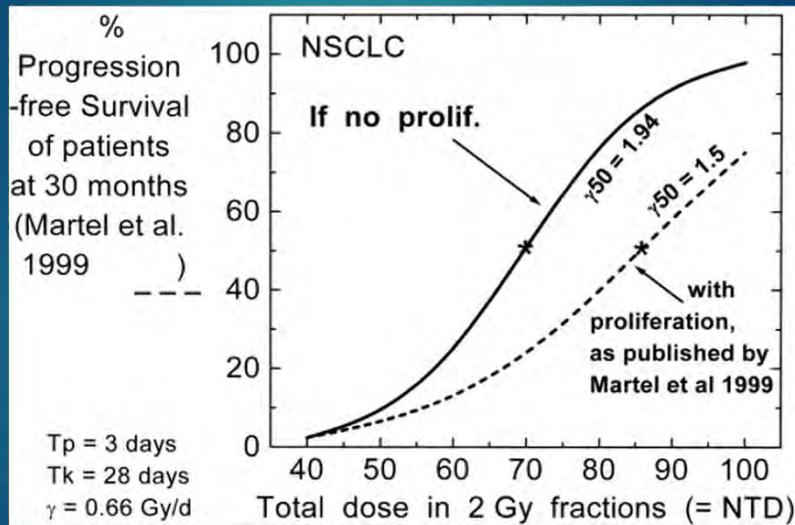
Dose all'isocentro	Pazienti	LPFS a 12 mesi	LPFS a 24 mesi	LPFS a 36 mesi
Gruppo >70Gy (media 75Gy)	52	81%	61%	38%
Gruppo <70Gy (media 65Gy)	24	53%	26%	26%
Dose al 50% LPFS	-	64%	72%	84.5%
Dev. standard	-	7	2.5	8

Frazionamento di dose



Mehta, IJROBP, 2001

Frazionamento di dose



Fowler, IJROBP, 2004

Fowler, Radiother Oncol 2003

Schema	Dose	BED early	NTD 2Gy	Log 10 kill	PFS 30 mesi (Martel)
2Gy x 35	70 Gy	84	70	11.0	26%
12Gy x 4	48 Gy	105.6	88	16.1	82%
15Gy x 3	45 Gy	112.5	94	17.1	95%
20Gy x 3	60 Gy	180	150	27.4	>99%
23Gy x 3	69 Gy	228	150	34.7	>99%

Proliferazione

$$\text{Loge survival} = -\alpha \times \text{BED} + \lambda \times (T - T_k)$$

$$\text{Log}_{10} \text{ cell kill} = (\text{Loge survival}) / 2.303$$

$$\lambda = 0.693 / T_{pot}; \alpha = 0.35 \text{ loge Gy}; T_{pot} = 3 \text{ gg}; T_k = 28 \text{ gg}$$

Radioterapia ipofrazionata nel tumore polmonare – Early Stage NSCLC

Authors	No. of patients	Median age (years)	Stage I	Stage II	Stage III-IV	Dose (Gy/#)	2 yrs OS (%)	Expected OS for stage I (%)	2 yrs LC (%)	Expected LC for stage I (%)	Type of study
Andratschke [14]	92	75	92			24-45/3-5	60	60	83	83	rs
Baumann (1) [15]	141	74	141			30-48/2-4	66	66	Na	Na	rs
Baumann (2) [16]	57	75	57			45/3	65	65	Na	Na	ps
Watsuo [33]	101	77	101			48/4	80	80	95	95	ps
Nath [36]	50	Na	50			48-52/4-5	52	52	95	95	rs
Ng [37]	20	75	20			45-60/3-5	73	73	95	95	rs
Olsen [38]	130	75	126	4		45-54/3-5					rs
Olsen 54 Gy	111		107	4			63	64	91	91	
Olsen 45 Gy	8		8				50	50	50	50	
Olsen 50 Gy	11		11				90	90	100	100	

- La **OS** a 2 anni è tra **35%** e **96%**, con una media ponderata del **70%** (**68%** negli stadi I trattati chirurgicamente)
- **Controllo locale** a 2 anni tra **50%** e **100%** con una media ponderata del **91%**

Tasso di fallimento locale dopo RT ipofrazionata: pazienti T1-T2 N0

Autore	Pazienti	Dose/n° fr	BED acute	Controllo locale
Uematsu	50	50 Gy/5 *	100.0	96%
Nagata	33	48 Gy/4 **	104.8	92%
Arimoto	24	60 Gy/8 **	105.6	94%
Wulf	17	54 Gy/3 *	112.5	94%

* Prescrizione all'isodose

** Prescrizione all'isocentro

TABLE 1: Local tumor control following SBRT for early stage NSCLC.

References	No. of fractions	No. of patients/no. of total patients	Fractional dose (isocenter, Gy)	Median followup (months)	2 Years Local control	Dose calculation algorithm
Kopek et al. [17]	3	62/88	15.0	44.0	93.1%	PB [†]
Koto et al. [22]		20/31	15.0	32.0	75.0%	Batho [†]
Hoyer et al. [24]		40/40	15.0	29.0	92.5%	NSS [†]
Bral et al. [35]		23/40	18.0	16.0	91.3%	NSS, BrainLab [†]
Ricardi et al. [26]		62/62	18.8	28.0	93.6%	CC [†]
Guckenberger et al. [37]		32/124	19.2	14.0	100.0%	CC [†]
Ng et al. [30]					.3%	NSS, BrainLab [†]
Andratschke et al. [31]					.1%	NSS [†]
Nyman et al. [18]					.0%	Batho [†]
Vahdat et al. [19]					.0%	NSS, Cyberknife [†]
Crabtree et al. [33]					.4%	NSS, Trilogy [†]
Baumann et al. [20]					.0%	PB [†]
Timmerman et al. [21]					.2%	NSS [†]
Turzer et al. [38]					.0%	CC [†]
Fakiris et al. [16]					.1%	NSS [†]
van der Voort van Zyp et al.					.6%	NSS, Cyberknife [†]
Matsuo et al. [23]					.1%	PB
Baba et al. [28]		85/124	12	26.0	87.1%	NSS
Stephans et al. [32]	5	56/86	10.2	19.8	96.4%	NSS, BrainLab [†]
Takeda et al. [29]		63/63	12.5	24.0	95.6%	SC
Lagerwaard et al. [25]		>100 [†] —	15.0	29.0	95.7%	NSS, BrainLab [†]
Onimaru et al. [34]	8 to 10	17/45	6.0	18.0	70.6%	PB & SC [†]
Onishi et al. [39]		35/35	7.3	13.0	94.3%	NSS [†]
Xia et al. [27]		43/43	10.0	27.0	96.0%	NSS, Gamma knife

L'aumento dell' α / β è associato ad un aumento nella forza della relazione [dose biologica efficace-risposta], soprattutto quando l' α / β è aumentata a ≥ 20 Gy.

Un' $\alpha / \beta > 10$ Gy può essere appropriato per la previsione di dose risposta nel setting SBRT dell'early-stage NSCLC.

Radioterapia ipofrazionata nel tumore polmonare – Advanced Stage NSCLC

Le nuove tecniche di radioterapia hanno permesso di utilizzare la radioterapia in questo stadio di malattia, con un limitato profilo di tossicità

- Liu, 2013: 60-75Gy 3Gy/fr
- Omar, 2013: 50-55Gy 2.75Gy/fr
- Gomez, 2013: 45Gy 3Gy/fr – 52,2Gy 3.5Gy/fr – 60Gy 4Gy/fr

2y OS: 30-40%

Maggiori tossicità $\geq G3$: esofagite, polmonite

Amini et al. *Radiation Oncology* 2012, 7:33
http://www.ro-journal.com/content/7/1/33



Accelerated hypofractionated radiation therapy compared to conventionally fractionated radiation therapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer

	ARM 1 (n= 119)	ARM 2 (n= 90)	ARM 3 (n=91)
Arya	Stage IIIA-B		
	Prior CT		
	96 /119pt	29/90 pt	64/91 pt
	3D-CRT		
	45Gy/15fr (ACRT)	60-63Gy (1.8-2) (STRT1)	>63Gy (STSR2)
	Nessuna differenza in termini di OS, controllo locale e a distanza		
	Minor incidenza di effetti collaterali acuti di grado ≥ 2 (dermatite, nausea vomito e perdita di peso)		

La nostra esperienza

Clinical Investigation: Thoracic Cancer

Image Guided Hypofractionated 3-Dimensional Radiation Therapy in Patients With Inoperable Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer

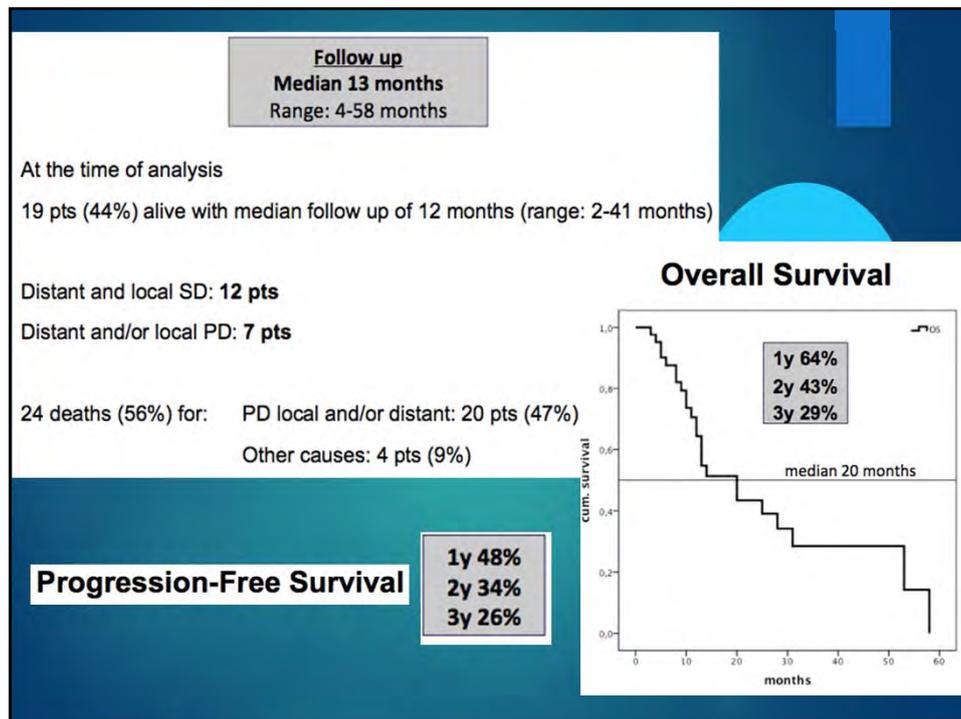
Mattia Falchetto Osti, MD, Linda Agolli, MD, Maurizio Valeriani, MD, Teresa Falco, MD, Stefano Bracci, MD, Vitaliana De Sanctis, MD, and Riccardo Maurizi Enrici, MD

Institute of Radiation Oncology, La Sapienza University, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy

Received Aug 16, 2012, and in revised form Oct 1, 2012. Accepted for publication Oct 8, 2012

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

- ▶ 43 pazienti con NSCLC in stadio avanzato (III-IV; IV stadio <2 metastasi) dal 2008 al 2012
- ▶ 60 Gy in 20 frazioni da 3 Gy; 5 sedute a settimana
- ▶ Durata del trattamento: 26 giorni
- ▶ Piano di cura 3D, IGRT (cone-beam CT giornaliera)



Ipfrazioneamento spinto: Stereotassi nel tumore polmonare

Somministrazione di elevate dosi di radiazioni su di un bersaglio, generalmente di piccole dimensioni, con tecniche altamente conformazionali ed in poche frazioni (1-5 generalmente)

Maggiore danno al tumore

Potenziati danni al tessuto sano

Onimaru, Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2008

Norihisa, Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2013

Okunieff, Acta Oncol; 2012



Chang et al. *Radiation Oncology* 2012, 7:222
<http://www.ro-journal.com/content/7/1/222>



Hypofractionated radiotherapy for primary or secondary oligometastatic lung cancer using Tomotherapy

Heng-Jui Chang¹, Hui-Ling Ko¹, Cheng-Yen Lee¹, Ren-Hong Wu¹, Yu-Wung Yeh², Jiunn-Song Jiang², Shang-Jyh Kao² and Kwan-Hwa Chi^{1,3*}

24 primitivi polmonari + 9 metastasi polmonari

2YOS 55.9%	2Y LC: 94.7%	Polmonite attinica ≥G3 6.1%
4Y OS 39.9%		
Median OS: 11,2 mo		
4.5-7Gy/fr		

Radioterapia ipofrazionata nel tumore polmonare – Oligometastatic NSCLC

Table 1. Outcomes of stereotactic body radiation therapy for lung metastases from selected trials

Study	n of patients	Median dose/n of fractions	Median (range) follow-up, mos	Local control rate	Overall survival	Toxicity
Wulf et al. [32]	27	30 Gy/3; 36 Gy/3	13–17	2-yr, 71%	1-yr, 48%; 2-yr, 21%	Grade 3, 1 (3.7%) Grade 5, 1 (3.7%)
Yoon et al. [71]	53	30 Gy/3; 40 Gy/4; 48 Gy/4	14 (4–56)	70% for 30 Gy, 77% for 40 Gy, 100% for 48 Gy	1-yr, 89%; 2-yr, 51%	Grade ≥2, 0%
Okunieff et al. [18]	50	50 Gy/10; 48 Gy/6; 57 Gy/3	18.7 (3.7–60.9)	3-yr, 91%	2-yr, 50%	Grade 2, 6.1% Grade 3, 2%
Norihisa et al. [6]	34	48 Gy/4; 60 Gy/5	27 (10–80)	2-yr, 90%	2-yr, 84%	Grade 2, 4 (12%) Grade 3, 1 (3%)
Brown et al. [72]	35	5 Gy/1 to 60 Gy/4	18 (2–41)	Crude, 77%	2-yr, 72.5%	Grade 3–4, 1 (2.8%)
Rusthoven et al. [14]	38	60 Gy/3	15.4 (6–48)	2-yr, 96%	2-yr, 39%	No grade 4 Grade 3, 3 (8%)
Ricardi et al. [17]	61	45 Gy/3; 26 Gy/1	20.4 (3–77)	2-yr, 89%	2-yr, 66.5	Grade 3, 1 (1.6%)

Prospective Phase I Dose Escalation Results of SBRT for Centrally-located Stage I NSCLC.

Bradley JD. Washington University.

Determinare la dose massima tollerabile in SBRT all'albero bronchiale prossimale

21 patients:

Livelli di dose	A	B	C	D
Frazionamento	9 Gy x 5	10 Gy x 5	11 Gy x 5	12 Gy x 5
BED	85.5 Gy	100 Gy	115.5 Gy	132 Gy

OAR	DVH Constraints
Spinal cord	< 20 Gy
Esophagus	< 30 Gy
Brachial plexus	< 25 Gy
Heart	< 30 Gy



- No tossicità $G \geq 2$
- Tasso di controllo del 95%
- Un solo caso di mancato controllo nel braccio A (9Gy x 5)

SBRT for Central Lung Lesions: Treating Beyond RTOG 0813 Parameters.

Stephans K. Cleveland Clinic

RTOG 0813									
Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients									
SCHEMA									
Escalating dose levels; at all levels, patients will receive q 2 day fractionation X 5 fractions over 1.5-2 weeks									
Dose Level	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	↑Level 5	Level 6	Level 7	Level 8	Level 9
Dose per Fraction	8 Gy	8.5 Gy	9 Gy	9.5 Gy	10 Gy	10.5 Gy	11 Gy	11.5 Gy	12 Gy
Total Dose	40 Gy	42.5 Gy	45 Gy	47.5 Gy	50 Gy	52.5 Gy	55 Gy	57.5 Gy	60 Gy

Serial Tissue*	Volume	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)
Esophagus, non-adjacent wall	<5 cc	27.5 Gy (5.5 Gy/fx)	105% of PTV prescription
Heart/Pericardium	<15 cc	32 Gy (6.4 Gy/fx)	105% of PTV prescription
Great vessels, non-adjacent wall	<10 cc	47 Gy (9.4 Gy/fx)	105% of PTV prescription
Trachea and ipsilateral bronchus, non-adjacent wall	<4 cc	18 Gy (3.6 Gy/fx)	105% of PTV prescription

101 lesioni
Follow-up mediano: 9 mesi

SBRT frazionamento	50Gy/5fx	48Gy/4fx	50Gy/10fx	60Gy/8fx	55Gy/5fx
n° pazienti	62	9	19	7	1

- Controllo locale 96%
- RTOG 0813 D-V constraints superati nel 47% dei casi:
Esofago n=1, cuore n=9, trachea n=5, albero bronchiale prossimale n=29
- Grado ≥ 3 in 3%

La nostra esperienza

Clinical Outcomes of Single Dose Radiotherapy for Lung Metastases

Mattia F. Osti,¹ Alessia Carnevale,¹ Maurizio Valeriani,¹ Vincenzo
Giuseppe Minniti,¹ Enrico Cortesi,² Massimo Martelli,³ Riccardo

Clinical Lung Cancer, Vol. 14, No. 6, 699-703 © 2013

Follow-up mediano: 15 mesi (3-45).

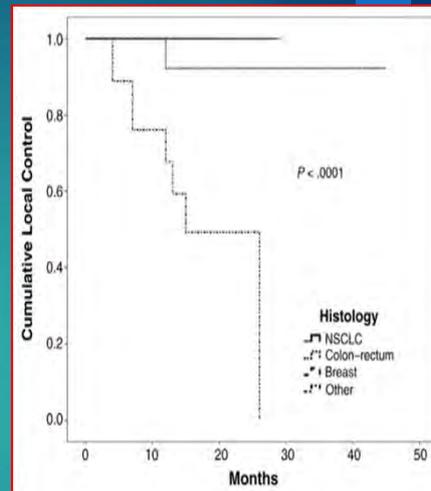
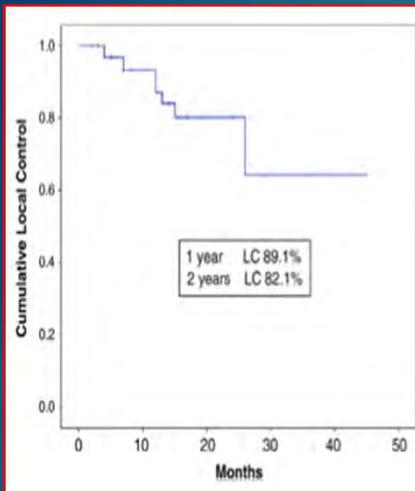
OS 1 anno 76.4%
 2 anni 31.2%

CSS 1 anno 78.5%
 2 anni 35.4%

PFS 1 anno 53.9%
 2 anni 22%

Table 1 Patient Characteristics (n = 66)

Characteristic	n	% or Range
Age (Years)		
Median	68	25-89
< 60	27	41
≥ 60	39	59
Sex		
Male	32	48.5
Female	34	51.5
Primary Tumor		
NSCLC	12	18
Colon-Rectum	23	35
Breast	11	17
Other	20	30
Thoracic Metastases	103	100
1 Lesion	40	61
2 Lesions	16	24
≥ 3 Lesions	10	15
Central	49	47
Peripheral	54	53
Dose		
23 Gy	49	47
30 Gy	54	53
Volume		
< 10 cc	64	62
≥ 10 cc	39	38
Extrathoracic Disease		
Yes	23	35
No	43	65



Results:
Cumulative Local Control

TESTA-COLLO

Malaysian Journal of Medical Sciences, Vol. 7, No. 1, January 2000 (54-59)

SPLIT-COURSE RADIOTHERAPY IN STAGE IV HEAD & NECK CANCER

B.M.Biswal, Nik Ruzman, Nik Min Ahmad and Ahmad Zakaria

Short course hypo-fractionated radiotherapy is a standard regime for the palliation of stage IV head and neck cancers. However few patients respond favorably and require further radiotherapy in curative intent. We have used split-course radiotherapy technique to find out this conversion rate from palliative to curative intent. This was a prospective study conducted from November 1998 to October 1999; twenty-six (26) patients with stage IV head & neck cancers were treated with a hypofractionated regime of radiotherapy. A tumor dose of 30 Gy in 10 fractions [time dose fraction (TDF) 62] over 2 weeks was delivered using a 6 MV linear accelerator. A conventional 2 field or 3 field technique was used. Patients were assessed for the regression of tumor on fifth day, tenth day of radiotherapy and 4 weeks after the completion of radiotherapy. Patients showing complete response and good partial response were allowed to receive further radiotherapy of 30 Gy in 15 fractions [TDF 49]. There were 21 males and 5 females in the study with a median age of 44 years (range 19-77 years). All patients completed the initial regime. Complete responses were observed among 14 patients (54%); partial response in 6 patients (23%), and no response was seen among 6 patients (23%). Sixteen patients (61%) were suitable for radical radiotherapy after phase-I course of the above schedule. Seventeen patients (65%) showed an improvement in the general well being with a better quality of life. One year actuarial survival was (76%), with a median survival time of 12 months. Split-course technique is a useful radiotherapy treatment in stage IV head and neck cancers to distinguish between the subset of patients who would require curative treatment and who would not.

Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011 Feb;23(1):34-9. doi: 10.1016/j.clon.2010.07.015. Epub 2010 Sep 21.

Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

Chan AK¹, Sanghera P, Choo BA, McConkey C, Mehanna H, Parmar S, Pracy P, Glaholm J, Hartley A

AIMS: Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin utilises both advantages of altered fractionation and synchronous chemotherapy to maximise local control in locally advanced head and neck cancer. Such fractionation schedules are increasingly used in the intensity-modulated radiotherapy era and the aim of this study was to determine the outcome of hypofractionated accelerated radiotherapy with carboplatin.

MATERIALS AND METHODS: One hundred and fifty consecutive patients with squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx, oral cavity and hypopharynx (International Union Against Cancer [IUC] stage II-IV) treated with 55Gy in 20 fractions over 25 days with concurrent carboplatin were analysed. Outcome measures were 2 year overall survival, local control and disease-free survival.

RESULTS: The median follow-up in surviving patients was 25 months. IUC stages: II n=15; III n=42; IV n=93. Two year overall survival for all patients was 74.9% (95% confidence interval 66.0-81.7%). Two year local control was 78.3% (95% confidence interval 69.6-84.8%). Two year disease-free survival was 67.2% (95% confidence interval 58.3-74.7%). There were 135 patients with stage III and IV disease. For these patients, the 2 year overall survival, local control and disease-free survival were 74.3% (95% confidence interval 64.7-81.6%), 79.1% (95% confidence interval 69.8-85.9%) and 67.6% (95% confidence interval 58.0-75.4%), respectively. Prolonged grade 3 and 4 mucositis seen at ≥4 weeks were present in 9 and 0.7%, respectively. Late feeding dysfunction (determined by dependence on a feeding tube at 1 year) was seen in 13% of the surviving patients at 1 year.

CONCLUSION: Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin achieves a high local control. This regimen should be considered for a radiotherapy dose-escalation study using intensity-modulated radiotherapy.

Acta Oncologica, 2009; 48: 562-570

**Hypofractionated radiotherapy denoted as the “Christie scheme”:
An effective means of palliating patients with head and neck
cancers not suitable for curative treatment**

ABRAHIM AL-MAMGANI¹, LISA TANS¹, PETER H. E. VAN ROOIJ¹, INGE NOEVER¹,
ROBERT J. BAATENBURG DE JONG² & PETER C. LEVENDAG¹

Table IV. Overall response rates, disease-free survival and overall survival at 1-year.

Site	Stage	Number	ORR%	p-value	1Y-DFS%	p-value	1Y-OS%	p-value
All sites	All stages	158	73%		32%		40%	
	I/II	17	94%		61%		61%	
	III/IVA/IVB	126	71%		33%		38%	
	IVC	15	60%		13%		27%	
				0.02		0.005		0.04
Larynx	All stages	31	91%		56%		56%	
Oropharynx	All stages	50	75%		30%		42%	
Oral cavity	All stages	36	68%		25%		28%	
Hypopharynx	All stages	36	61%		28%		33%	
				0.04		0.02		0.08

Abbreviations: ORR: overall response rate; 1Y-DFS: 1-year disease-free survival; 1-Y OS: 1-year overall survival. Note: significant p-values (<0.05) are indicated in bold.

Take home message-1

- ▶ L'aumento delle conoscenze di radiobiologia ha permesso di personalizzare i trattamenti RT.
- ▶ L' α/β è un indicatore della radiosensibilità dei tessuti
- ▶ Risultati in vitro e in vivo hanno dimostrato che i tumori con basso α/β sono quelli che più beneficiano di un trattamento ipofrazionato

Take home message-2

- ▶ I progressi in ambito tecnico (IMRT, CBCT,..) hanno permesso l'utilizzo nella pratica clinica dell'ipofrazionamento, riducendo gli effetti collaterali sui tessuti sani
- ▶ Maggiore interesse verso l'ipofrazionamento non solo per la palliazione, ma finalizzato ad un incremento del controllo locale
- ▶ Necessità di altri studi per ottimizzare il rapporto dose per frazione/ n° di frazioni

Take home message-3

- ▶ Trattamento sicuro ed efficace nel cancro della prostata localizzato e nel trattamento adiuvante della mammella in cui può essere considerato ormai lo standard di trattamento
- ▶ SBRT nel NSCLC early stage ha un tasso di controllo locale simile alla chirurgia

