



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

SIMPOSIO AIRO-AIRB

Mielopatia post-attinica

Meccanismi biologici degli effetti dose- volume

Monica Mangoni



La severità
degli effetti acuti e tardivi
aumenta
all'aumentare del volume irradiato
e della dose









La severità
degli effetti acuti e tardivi
aumenta
all'aumentare del volume irradiato
e della dose
↓
quanto?



Tolleranza all'irradiazione uniforme $\geq 16\text{mm}$

Table 1. Dose response for four species (uniform irradiation, length $>16\text{ mm}$)

Study	Species	Dose rate (Gy/h)	Source	ED ₅₀ (Gy)
Lo <i>et al.</i> IJROBP, 1992	Mouse 	155	250 kV X-ray	18.9 (17.8–19.9)*
Hopewell <i>et al.</i> BrJR, 1987	Rat 	Not stated; similar radiation technique to Lo <i>et al.</i>	250 kV X-ray	21.5 \pm 0.3 SE
Scalliet <i>et al.</i> Radiother Onc, 1989	Rat 	107.6	⁶⁰ Co	21.3 (20.2–22.2)*
Scalliet <i>et al.</i> Radiother Onc, 1989	Rat	14.7	⁶⁰ Co	27.2 (26.2–28.2)*
Bijl <i>et al.</i> IJROBP, 2002	Rat 	600–900	150–190 MeV proton	20.4 (no error estimate)
Knowles IJRBRSPMed, 1983	Guinea pig 	65.4	250 kV X-ray	20.5 (no error estimate)
Van den Aardweg <i>et al.</i> IJROBP, 1995	Pig 	12.6–18	⁶⁰ Co	28.3 \pm 0.8 SE
Medin <i>et al.</i> IJROBP, 2009	Pig	240–440	6 MV X-ray	18–20 (preliminary)

Abbreviations: ED₅₀ = dose leading to paralysis in 50% of animals; SE = standard error.
* 95% confidence interval.

Le curve dose-risposta per animali di diversa taglia
sono tutte molto ripide
ed hanno tutte valori di ED₅₀ \approx 20 Gy



Dose-rate effect

nel ratto



midollo cervicale ^{60}Co

Dose-rate	ED50
107.6 Gy/h	21.3 Gy
14.7 Gy/h	27.2 Gy
3.9 Gy/h	36.5 Gy
2.0 Gy/h	>45 Gy

Scalliet P et al, Radiother Oncol 1989

midollo toraco lombare ^{192}Ir

Dose-rate	ED50
180 Gy/h	26 Gy
14.85 Gy/h	32.9 Gy
6.6 Gy/h	37.8 Gy
3.82 Gy/h	47.0 Gy
2.46 Gy/h	64.8 Gy
1.44 Gy/h	75.5 Gy
1.35 Gy/h	82.2 Gy
0.80 Gy/h	112.5 Gy



Pop LA et al, Radiother Oncol 1997
Pop LA et al, IJROBP 1998
Pop LA et al, Radiother Oncol 2000



Effetto dose-volume LONGITUDINALE

Distribuzione di dose omogenea

Table 2. Longitudinally homogeneous dose response (length effect)

Study	Species	Location	Source	Length (mm)	ED ₅₀
Bijl <i>et al.</i> IJROBP 2002		Cervical	150–190MeV protons	2	87.8 (80.4–96.4)*
				4	53.7 (49.2–61.9)*
				8	24.9 (21.6–28.6)*
				20	20.4
Hopewell <i>et al.</i> Br J Rad, 1987	Rat	Cervicothoracic	250 kV X-ray	4	50.98 (2.28)SE
				8	30.11 (1.45) SE
				16	21.5 (0.3) SE
van den Aardweg IJROBP 1995		Cervical	⁶⁰ Co	25	28.28 (0.78) SE
				50	27.68 (0.57) SE
				100	27.02 (0.36) SE

Abbreviations: ED₅₀ = dose leading to paralysis in 50% of animals; SE = standard error.

* 95% confidence interval.

notevole aumento della tolleranza per lunghezza < 16 mm



ED50 4vv maggiori se lunghezza < 2 mm



Effetto dose-volume LONGITUDINALE

Distribuzione di dose omogenea

Table 2. Longitudinally homogeneous dose response (length effect)

Study	Species	Location	Source	Length (mm)	ED ₅₀
Bijl <i>et al.</i> IJROBP 2002		Cervical	150–190MeV protons	2	87.8 (80.4–96.4)*
				4	53.7 (49.2–61.9)*
				8	24.9 (21.6–28.6)*
				20	20.4
Hopewell <i>et al.</i> Br J Rad, 1987	Rat	Cervicothoracic	250 kV X-ray	4	50.98 (2.28) SE
				8	30.11 (1.45) SE
				16	21.5 (0.3) SE
van den Aardweg IJROBP 1995		Cervical	⁶⁰ Co	25	28.28 (0.78) SE
				50	27.68 (0.57) SE
				100	27.02 (0.36) SE

Abbreviations: ED₅₀ = dose leading to paralysis in 50% of animals; SE = standard error.

* 95% confidence interval.

notevole aumento della tolleranza per lunghezza < 16 mm

ED50 4vv maggiori se lunghezza < 2 mm

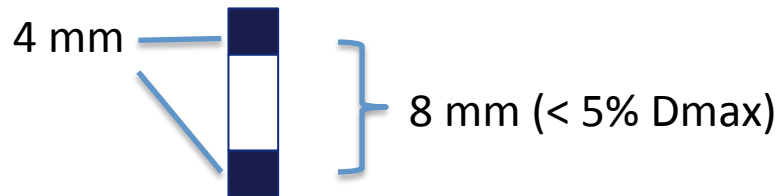
non dimostrata riduzione tolleranza aumentando da 25 a 100 mm



Effetto dose-volume LONGITUDINALE

Distribuzione di dose disomogenea

split dose



■ 4 mm

■ 8 mm



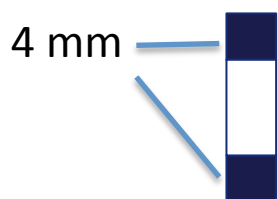
Bijl HP et al, IJROBP 2003
Bijl HP et al, IJROBP 2006
Bijl HP et al, IJROBP 2002



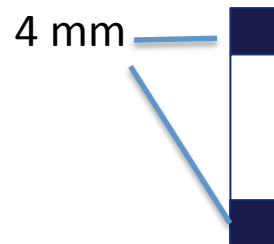
Effetto dose-volume LONGITUDINALE

Distribuzione di dose disomogenea

split dose



8 mm (< 5% Dmax)



12 mm (< 5% Dmax)

■ 4 mm

■ 8 mm

Table 3. Split-dose spinal cord tolerance

Field arrangement	ED ₅₀ (Gy)
4 mm + 4 mm with 8-mm separation (27)	45.4 (40–50)*
4 mm + 4 mm with 12-mm separation (27)	41.6 (38–46)*
4-mm single field (29)	53.7 (49–62)*
8-mm single field (28, 29)	24.9 (22–29)*

Abbreviation: ED₅₀ = dose leading to paralysis in 50% of animals.

* 95% confidence interval.

Bijl HP et al, IJROBP 2003

Bijl HP et al, IJROBP 2006

Bijl HP et al, IJROBP 2002



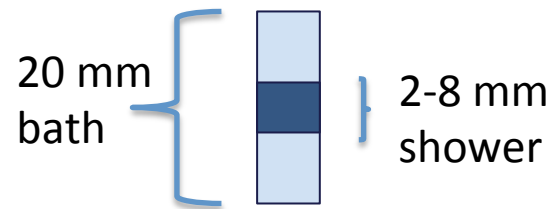
Effetto dose-volume LONGITUDINALE

Distribuzione di dose disomogenea

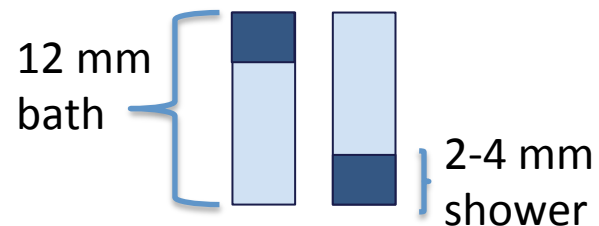
bath and shower



simmetrico



asimmetrico



dose shower somministrata 11-19 minuti dopo bath

Bijl HP et al, IJROBP 2003

Bijl HP et al, IJROBP 2006

Bijl HP et al, IJROBP 2002



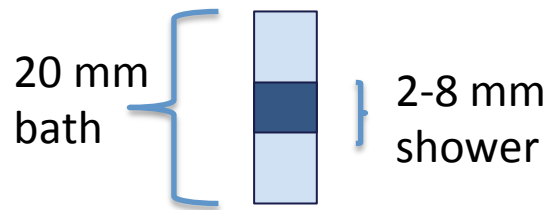
Effetto dose-volume LONGITUDINALE

Distribuzione di dose disomogenea

bath and shower



simmetrico



asimmetrico

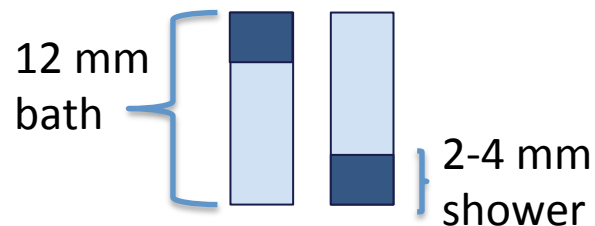


Table 4. B&S spinal cord tolerance

Field arrangement	Bath dose (Gy)	ED ₅₀ (Gy)
4-mm symmetric B&S (27)	4	39 (37-40)*
4-mm symmetric B&S (27)	12	33.4 (32-35)*
4-mm symmetric B&S (27)	18	31.3 (26-35)*
2-mm symmetric B&S (28)	4	61.2 (55-68)*
2-mm symmetric B&S (28)	18	30.9 (NA)
8-mm symmetric B&S (28)	4	23.1 (22-24)*
4-mm asymmetric cranial B&S (27)	18	38.4 (34-43)*
4-mm asymmetric caudal B&S (27)	18	37.2 (34-43)*
2-mm asymmetric caudal B&S (28)	4	68.6 (64-74)*
2-mm single field (29)	NA	87.8 (80-96)*
4-mm single field (29)	NA	53.7 (49-62)*
8-mm single field (29)	NA	24.9 (22-29)*

Bijl HP et al, IJROBP 2003

Bijl HP et al, IJROBP 2006

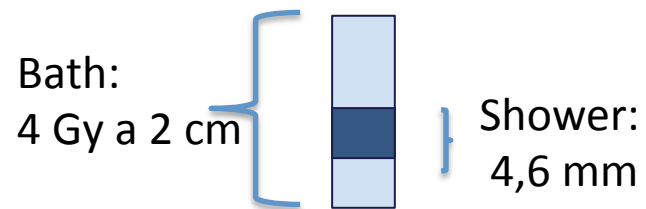
Bijl HP et al, IJROBP 2002

la distribuzione spaziale della dose nel midollo è un fattore importante per la tossicità



Cinetica della riparazione

bath and shower



shower fra 8 e 24 h dopo bath

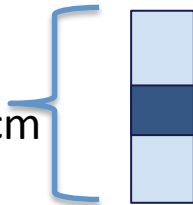


Cinetica della riparazione

bath and shower



Bath:
4 Gy a 2 cm



Shower:
4,6 mm

shower fra 8 e 24 h dopo bath

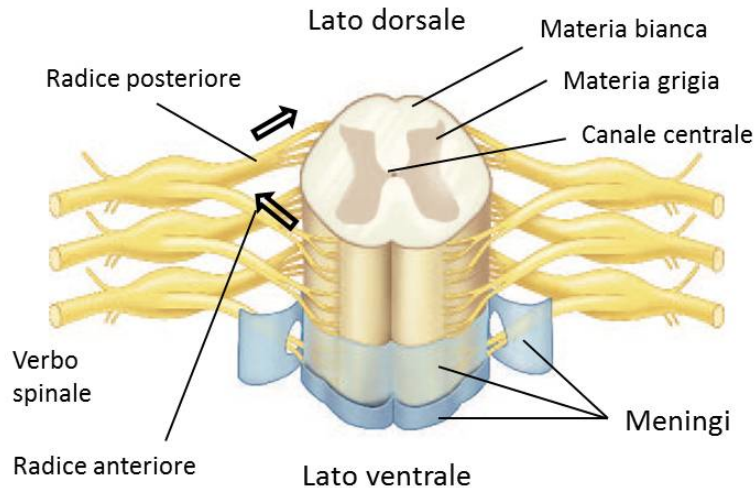
Table 5. B&S ED₅₀ versus time interval (16)

Time interval	Functional ED ₅₀ (Gy)		Histologic ED ₅₀ (Gy)	
	Combined dose B&S	Shower dose	Combined dose B&S	Shower dose
B&S 8 min	40.8 (38.5–42.8)*	36.8 (34.5–38.8)*	39.9 (37.8–41.7)*	35.9 (33.8–37.7)*
B&S 3 h	44.4 (43.7–45.0)*	40.4 (39.7–41.0)*	44.2 (43.6–44.9)*	40.2 (39.6–40.9)*
B&S 12 h	44.8 (42.6–47.1)*	40.8 (38.6–43.1)*	44.5 (42.1–46.8)*	40.5 (38.1–42.8)*
B&S 24 h	51.9 (50.1–53.7)*	47.9 (46.1–49.7)*	49.3 (47.4–50.7)*	45.3 (43.4–46.7)*
S only	NA	48.7 (44.7–51.6)*	NA	46.9 (40.2–50.7)*

ED50 aumentava da 36,8 a 47,9 aumentando l'intervallo da 8min a 24 h



Effetto dose-volume TRASVERSALE



IR con protoni del mid cervicale di ratto:

- sezione trasversale ED50: 20,4Gy
- ½ sezione trasversale ED50: 30 Gy

La materia bianca laterale è molto più radiosensibile di quella della parte centrale

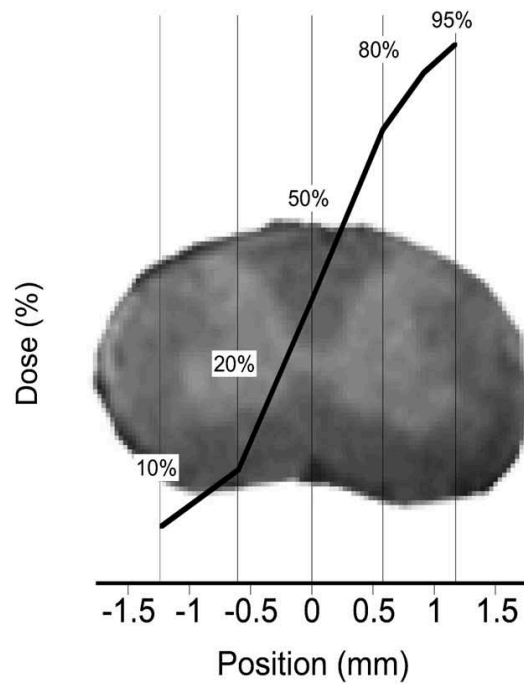
La distribuzione spaziale della dose assorbita è molto più rilevante del volume irradiato per la tolleranza midollare

Il DVH da solo non è appropriato

Van Luijk P et al, Phys Med Biol 2001
Bijl HP et al, IJROBP 2005 e 2002
Medin P et al, IJROBP 2011

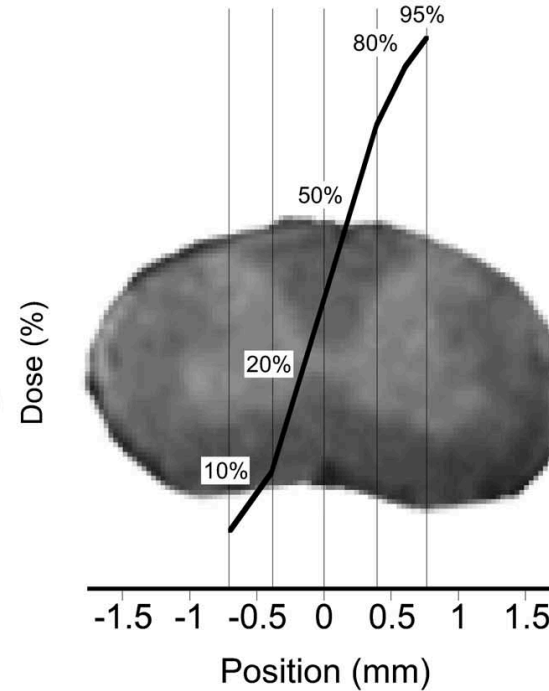


Variazioni regionali della tolleranza



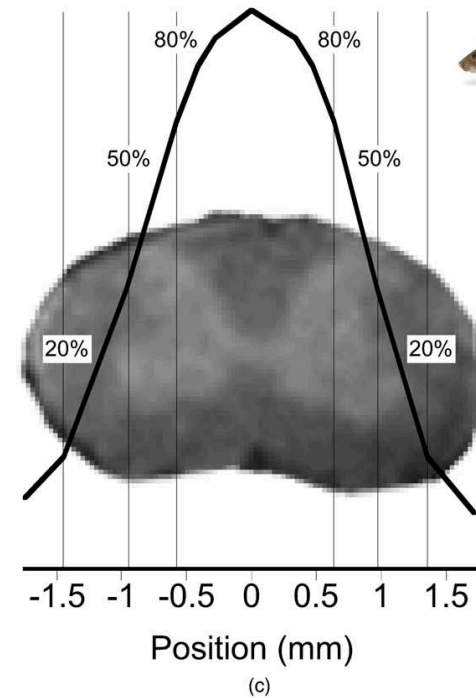
Laterale "Wide"

ED50: 28,9Gy



Laterale "Tight"

ED50: 33,4Gy



Centrale

ED50: 71,9Gy

ED50 per irradiazione uniforme 2 cm: 20,4Gy

Bijl HP et al, IJROBP 2005





Differenze fra midollo cervicale, toracico e lombare



Midollo cervicale ED50: 21Gy

Scalliet P et al, Radiother Oncol 1989

Bijl HP et al, IJROBP 2002

Hopewell JW et al, Br J Radiol 1987

Midollo toracico ED50: 22,1Gy

Philippenes ME et al, IJROBP 2007

Midollo lombosacrale ED50: 19Gy

Van der Kogel et al, 1979 e 1991

RTOG 0631 Phase II/III Study of Image-Guided Radiosurgery/SBRT for Localized Spine Metastasis



Reirradiazione/1

- **Ratti:** significativo recupero fra 2 e 6 mesi

ED50: 17 Gy reirr vs 21Gy ir de novo

Ruifrok et al, Radiother Oncol 1992



- **Porcellini d'india** di 1 anno:

10Gy+ altri 10Gy dopo 1 anno.

ED50: 19,5Gy reirr vs ED50:20,5Gy ir de novo

Knowles JF et al, IJRORSPCMed 1983



- **Scimmie Rhesus:**

44Gy (2,2Gy/fr)+57Gy o 66Gy (2,2/fr)

recupero:

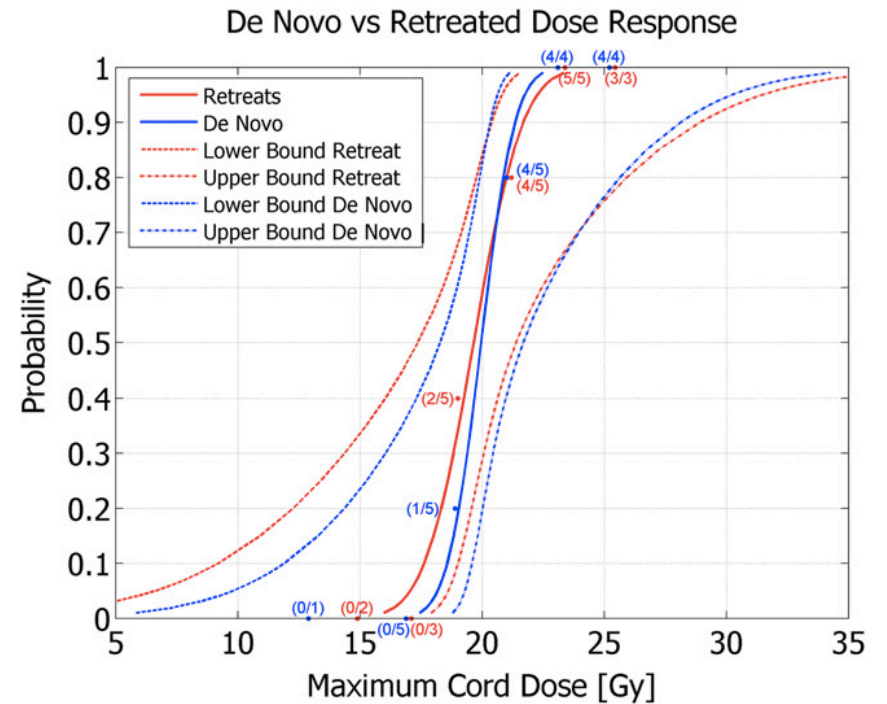
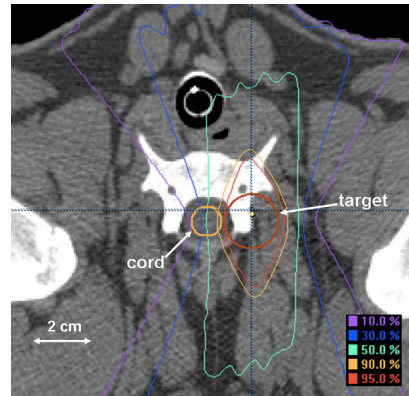
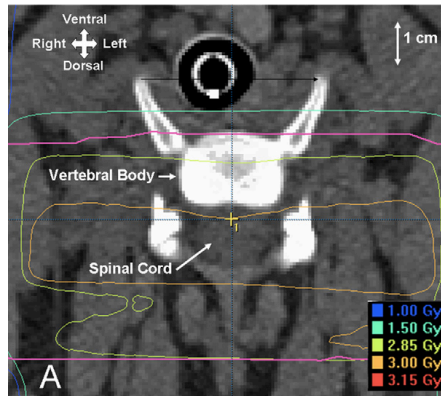
And KK et al, IJROBP 2001

Overall 26Gy (61%)	IR dopo 1 anno	33,6Gy (76%)
	IR dopo 2 anni	37,6Gy (85%)
	IR dopo 3 anni	44,6Gy (101%)





Reirradiazione/2



Maiali:

30 Gy (3Gy/fr)+

radiochirurgia dopo 1 anno

ED50:19,7 Gy

Il rischio di deficit motorio nei maiali reirradiati non era maggiore degli irradiati de novo



Medin P et al, Rad Oncol 2011



Effetto dell'età

- La dose che causa paralisi nei maiali maturi (ED50: 27,02Gy) porta solo a deficit neurologico transitorio maiali immaturi (ED50:26,1Gy)



Van den Aardweg GJ et al, IJROBP 1994

- Nei ratti di 1 sett ED50: 19,5Gy mentre dalla seconda sett ED50: 21,4Gy



Ruifrok AC et al, IJROBP 1994

- Porcellini d'india:



Età 1 giorno	ED50:14,75 Gy
Età 1 mese	ED50:19,5 Gy
Età 1 anno	ED50:20,5Gy

Knowles JF et al, IJRBRSPCMed 1983



Conclusioni/1

- ✓ Simile tolleranza midollare all'irradiazione uniforme in frazione singola fra animali studiati
- ✓ L'irradiazione non uniforme modifica la relazione dose/risposta nei ratti
- ✓ La distribuzione spaziale della dose è probabilmente più rilevante per la tolleranza dell'analisi del DVH
- ✓ La capacità dei modelli dose/risposta di predire l'outcome varia con la distribuzione della dose





Conclusioni/2

Il disegno dello studio RTOG 0631
PHASE II/III STUDY OF IMAGE-GUIDED RADIOSURGERY/SBRT
FOR LOCALIZED SPINE METASTASIS
16-18 Gy SBRT vs 8 Gy EBRT
è in linea con i dati preclinici

La questione fra la somiglianza dei modelli animali
con l'uomo
può essere risolta solo con studi clinici

