

BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #13

Krzysztof Wojciech Fornalski

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska



PRZYPOMNIENIE Z POPRZEDNIEGO WYKŁADU

Od fotonu do nowotworu

- ◆ Przedstawiono kompletny (choć uproszczony) biofizyczny opis od fotonu do rozwoju nowotworu (poprzez uszkodzenia i mutacje)
- ◆ Uwzględniono najważniejsze mechanizmy biofizyczne, od oddziaływania promieniowania z łańcuchem DNA, przez transformację nowotworową zmutowanej komórki, po namnażanie się komórek nowotworowych
- ◆ Uwzględniono model RCM-RA jako generator komórek zawierających mutacje onkogenne
- ◆ Uwzględniono odpowiedź adaptacyjną

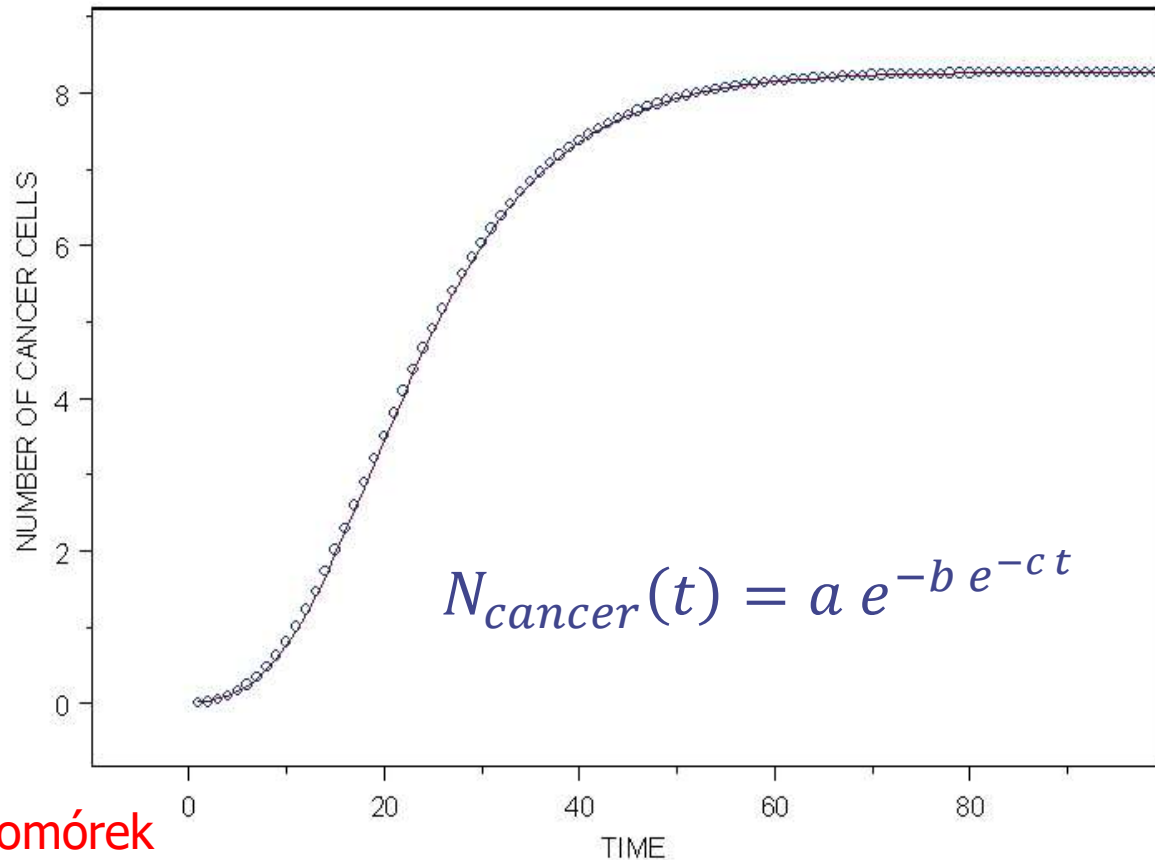
Transformacja nowotworowa

◆ Różne podejścia używane do biofizycznego opisu transformacji nowotworowej:

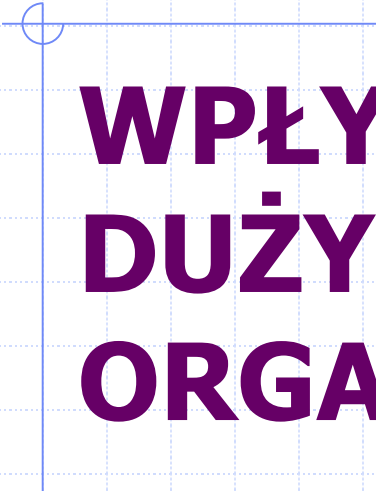
- Model nukleacji i wzrostu (krzywa Avramiego)
- Model perkolacji
- Sandpile model
- Self-organised criticality
- Tsunami model

których wspólną cechą jest nagła zmiana spowodowana nagromadzeniem pewnego czynnika, opisywana krzywą sigmoidalną

Krzywa Gompertza opisuje rozwój komórek nowotworowych



Wzrost liczby komórek
nowotworowych (czyli
objętości nowotworu) wraz
z czasem



WPŁYW ŚREDNICH I DUŻYCH DAWEK NA CAŁY ORGANIZM CZŁOWIEKA

Podział ogólny skutków napromienienia

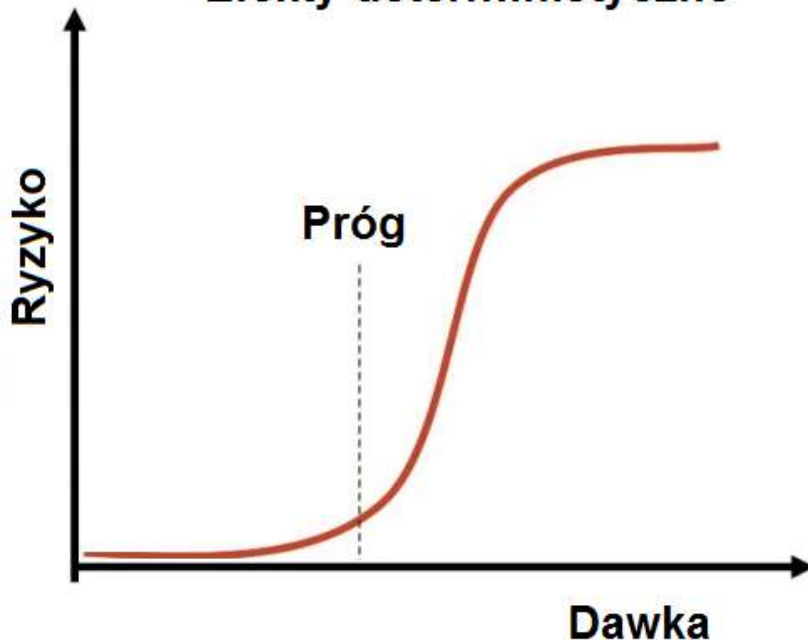
- ◆ Skutki somatyczne – pojawiają się u osoby napromienionej (najczęściej spotykane)
- ◆ Skutki genetyczne – pojawiają się dopiero u potomstwa – jednak bardzo często osoby napromienione **posiadają zdrowe potomstwo**
 - Przyjmuje się, iż ryzyko skutków genetycznych wynosi 0,2% / 1 Sv
 - Brak na to wiarygodnych dowodów u ludzi...

Skutki somatyczne dzielą się na:

- ◆ **Skutki deterministyczne** – czasowe lub trwałe uszkodzenie tkanek występujące przy dużych dawkach; są to skutki wczesne
- ◆ **Skutki stochastyczne** – mogą wystąpić jedynie z pewnym prawdopodobieństwem; są to skutki późne

Postulaty ochrony radiologicznej – przypomnienie

Efekty deterministyczne



$$LD_{50/30} \approx 4 \text{ Sv}$$

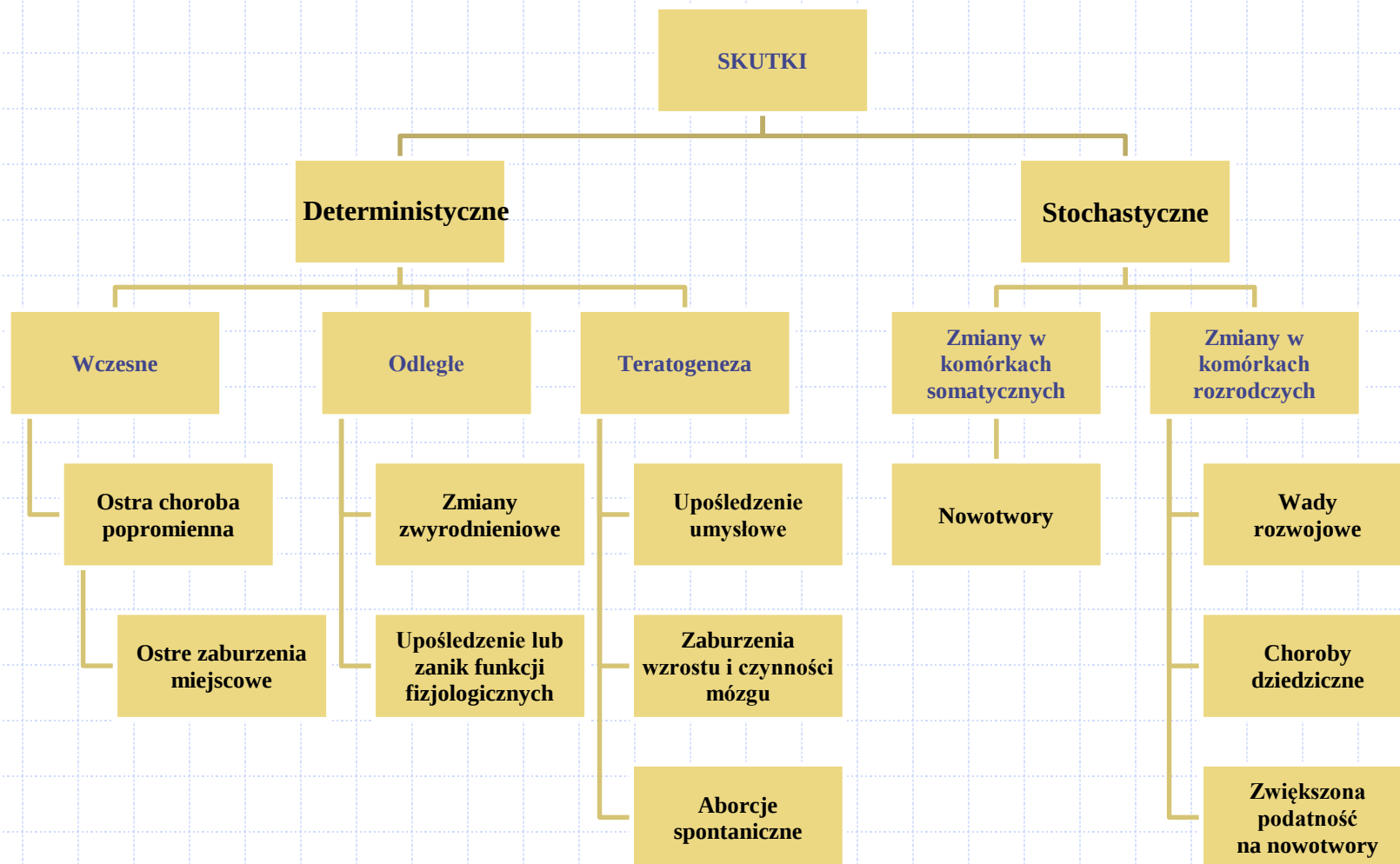
Efekty stochastyczne



$$RR = 5\% / \text{Sv}$$

czyli dla 4 Sv mamy 50% ryzyko śmierci po 30 dniach
oraz 20% wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu za 10 lat

Skutki deterministyczne i stochastyczne





SKUTKI DETERMINISTYCZNE

Skutki deterministyczne

- ◆ Występują dopiero po osiągnięciu pewnej konkretnej, zdeterminowanej dawki
- ◆ Uszkodzeniu lub zniszczeniu ulega wiele komórek, zazwyczaj cała tkanka, niekiedy narząd
- ◆ Pierwsze objawy mogą się pojawić już po kilku godzinach – im większa dawka tym wcześniej
- ◆ Ze wzrostem dawki zwiększa się nasilenie objawów

Przykładowe dawki progowe dla skutków deterministycznych dla tkanek promieniowrażliwych

<u>Tkanka</u> i skutek	Jednorazowa dawka całkowita [Sv]	Dawka roczna przy ekspozycji przewlekłej [Sv/rok]
<u>szpik kostny:</u> zaburzenie hematopoezy	0,5	> 0,4
<u>jądra:</u> przejściowa bezpłodność trwała bezpłodność	0,2 3,5 – 6,0	0,4 2,0
<u>jajniki:</u> przejściowa bezpłodność trwała bezpłodność	0,65 2,5 – 6,0	> 0,2 > 2,0
<u>soczewka oka:</u> początki zmętnienia zaćma	0,5 – 2,0 5,0	> 0,1 > 0,4

Na podstawie: M.Janiak, 2008

Współczynnik $LD_{50/30}$

- przypomnienie

- ◆ $LD_{50/30}$ (*lethal dose*) określa dawkę, przy której połowa osobników danego gatunku (populacji) umiera z przyczyn deterministycznych po 30 dniach od napromienienia, bez podjęcia leczenia
- ◆ Innymi słowy: $LD_{50/30}$ określa dawkę letalną (nie to samo co śmiertelna)
- ◆ Dla człowieka współczynnik ten wynosi od 2,5 do 6 Sv [siwertów] – średnio 3,5 Sv

Minimalne dawki śmiertelne $LD_{50/30}$ [Gy] dla wybranych organizmów żywych

 5 000	 10
 1 000	 8,5
 1 000	 8
 800	 5
 200	 2,5 - 3
 150	 2,5

LD_{50/30} dla innych gatunków

Pantofelek	ok. 3000 Gy
Osa	ok. 3000 Gy
Muszka owocowa	ok. 1000 Gy
Karaluch	100 Gy
Łosoś	15 Gy
Szczur laboratoryjny	6 – 8 Gy
Świnia	2,7 – 4,0 Gy

Skutki deterministyczne napromieniowania całego ciała (gamma lub X)

<i>Dawka [Sv]</i>	<i>Objawy laboratoryjne i kliniczne</i>	<i>Zakażenia</i>	<i>Stan napromienionych</i>	<i>Zgony</i>
<0,25	brak uchwytnych zaburzeń	brak	zdrowi	brak
0,25-0,5	przejściowy spadek liczby limfocytów we krwi w ciągu 1-2 dni	sporadycznie	zdrowi	brak
0,5-1,0	spadek liczby limfocytów we krwi w ciągu 1-2 dni; przejściowe niedomagania fizyczne (subkliniczna postać choroby popromiennej)	niewielko zwiększona częstotliwość	sporadyczne przypadki niezdolności do pracy	brak
1,0-2,0	spadek liczby limfocytów we krwi w ciągu 1 dnia; anoreksja, nudności, hematopoetyczna postać OChP (Ostrej Choroby Popromiennej)	zwiększona częstotliwość	ponad 50% niezdolnych do pracy	sporadyczne (przy braku leczenia)

Skutki deterministyczne napromieniowania całego ciała (gamma lub X) – c.d.

<i>Dawka [Sv]</i>	<i>Objawy laboratoryjne i kliniczne</i>	<i>Zakażenia</i>	<i>Stan napromieniowanych</i>	<i>Zgony</i>
2-4	jw.+ wzrost, potem spadek liczby granulocytów w ciągu 1-3 dni	wyraźnie zwiększona częstotliwość, ciężki przebieg	wszyscy niezdolni do pracy w ciągu kilkunastu godzin	do 50% (przy braku leczenia) w ciągu 4-6 tyg.
4-6	hematopoetyczna i żołądkowo-jelitowa postać OChP	powszechne o ciężkim przebiegu; częste posocznice	ciężki; wszyscy nie-zdolni do pracy w ciągu kilku godz.	>50% (przy braku leczenia) w ciągu 3-4 tyg.
6-10	żołądkowo-jelitowa postać OchP	jw..	b.ciężki; wszyscy niezdolni do pracy w ciągu kilkunastu minut	do 100% (mimo leczenia) w ciągu 3-4 tyg.
10-30	żołądkowo-jelitowa postać OChP	jw.	jw..	100% (mimo leczenia) w ciągu 1-2 tyg.
>20-30	mózgowo-naczyniowa postać OchP	nie zdążą się rozwinąć	porażenia mózgowo-sercowe; wszyscy nie-zdolni do pracy w ciągu kilku minut	100% (mimo leczenia) w ciągu 1-3 dni.

OChP = Ostra Choroba Popromienna

◆ ARS = *Acute Radiation Syndrome*

◆ MPA = *Morbus Postradialis Acuta*

◆ Zaburzenia ogólnoustrojowe spowodowane naświetleniem bardzo dużymi dawkami lub silnym wewnętrznym skażeniem izotopem promieniotwórczym

OChP

- ◆ Typ objawów oraz ich nasilenie i czas wystąpienia zależą m.in. od:
 - Całkowitej dawki zakumulowanej
 - Moc dawki (czyli dawki w czasie)
 - Zróżnicowania naświetlenia na poszczególne fragmenty ciała
 - Indywidualnej wrażliwości na promieniowanie (cecha ta bywa niekiedy bardzo ważna)

Postać hematopoetyczna OChP

- ◆ Dla dawek od 1 do 6 Sv
- ◆ Zwana też postacią hematologiczną
- ◆ Objawy zwiastujące: biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie, senność – występują do kilku godzin od napromienienia w zależności od dawki
- ◆ Następuje okres utajenia objawów, organizm wraca do względnej stabilności, po czym pojawiają się typowe skutki deterministyczne dla tej postaci OChP

Postać hematopoetyczna OChP – c.d.

- ◆ Objawy deterministyczne w zależności od dawki:
 - Stan I (lekki) - do 2 Sv: rokowanie dobre, pomoc ambulatoryjna albo samowyleczenie
 - Stan II (średni) między 2 a 4 Sv: wymaga leczenia szpitalnego, u nie leczonych śmiertelność do 50%
 - Stan III (ciężki) od 4 do 6 Sv: wymaga leczenia szpitalnego, mimo leczenia wysoka śmiertelność (do 100%), pojawiają się też objawy żołądkowo-jelitowej OChP

Postać żołądkowo-jelitowa OChP

- ◆ Dla dawek od 6 do 20 Sv
- ◆ Pierwsze objawy w ciągu kilkunastu minut
- ◆ Konwulsje, krwawienia wewnętrzne, obrzęki, posocznica, białaczka
- ◆ Śmiertelność do 100% w ciągu kilku tygodni
- ◆ Pojedyncze przypadki wyleczenia, powikłania w przyszłości (białaczka, bezpłodność etc.)

Postać mózgowo-naczyniowa OChP

- ◆ Powyżej 20 – 30 Sv
- ◆ W ciągu kilku minut porażenie mózgowo-sercowe, utrata przytomności, śpiączka
- ◆ Pozostałe objawy nie zdążą się ujawnić
- ◆ 100% śmiertelność do 3 dni od napromienienia
- ◆ Przy większych dawkach (>60 Sv) – śmierć natychmiastowa

Usta mężczyzny 21 dni po wchłonięciu drogą pokarmową dawki ok. 15 Gy



Obraz rany po napromienieniu dużymi dawkami w czasie
radioterapii po mastektomii na skutek awarii aparatury w
Białymstoku (ok. 80 Gy)



**14 tygodni
po ekspozycji na promieniowanie**



8 miesięcy

Zmiany skórne na udzie mężczyzny (spawacza pracującego przy budowie rurociągu), który przenosił w tylnej kieszeni spodni ^{192}Ir (iryd) - źródło będące częścią defektoskopu (radiograficzna ocena szczelności spawów), o aktywności 25 Ci (0,962TBq)



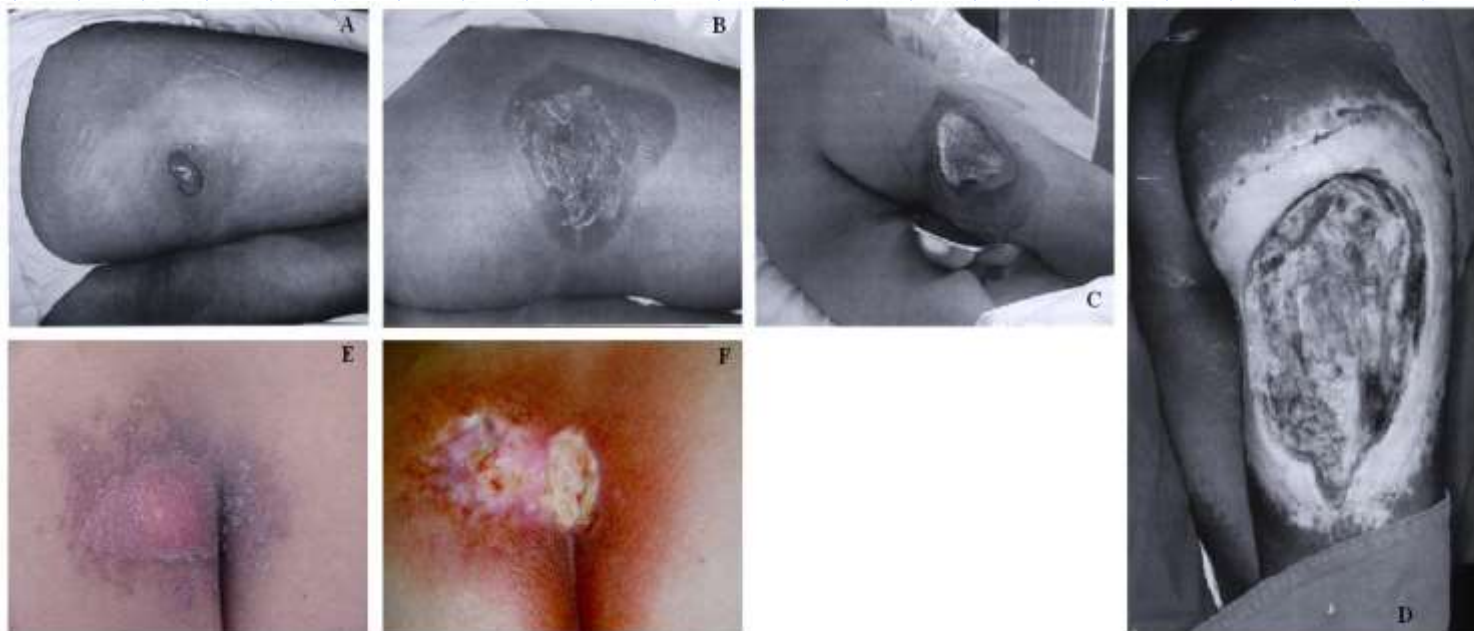
3 dzień i 10 dni po ekspozycji na promieniowanie

Zmiany skórne na pośladku żony wcześniej przedstawionego pacjenta, która usiadła na jego spodniach pozostawionych na krześle

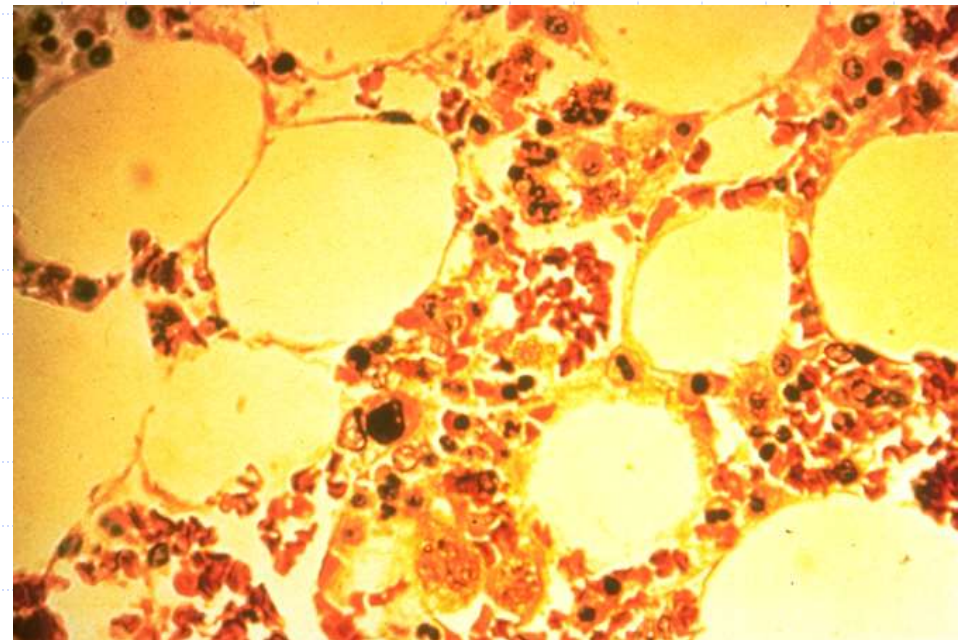
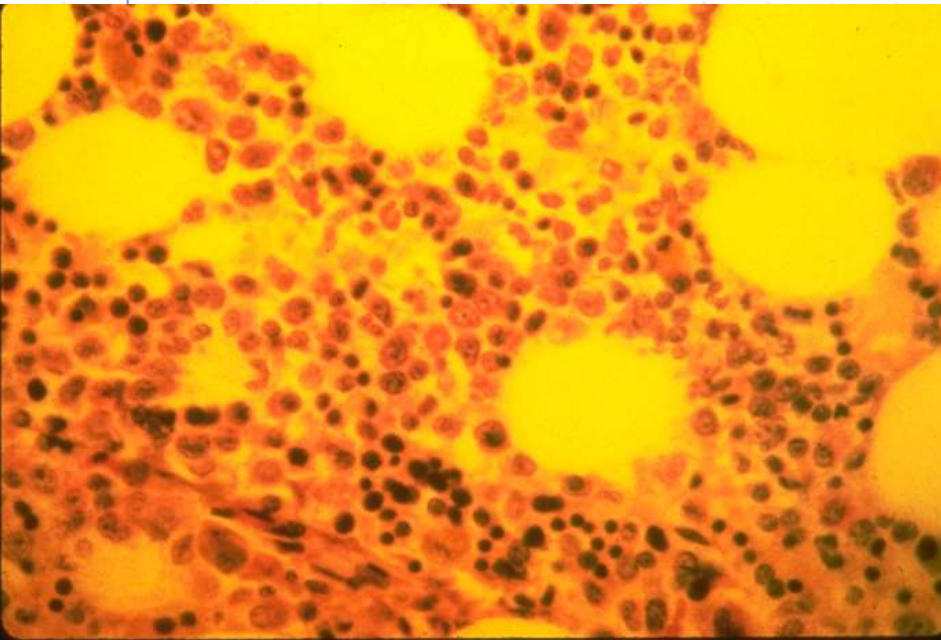


26 dni i 2 lata po ekspozycji na promieniowanie

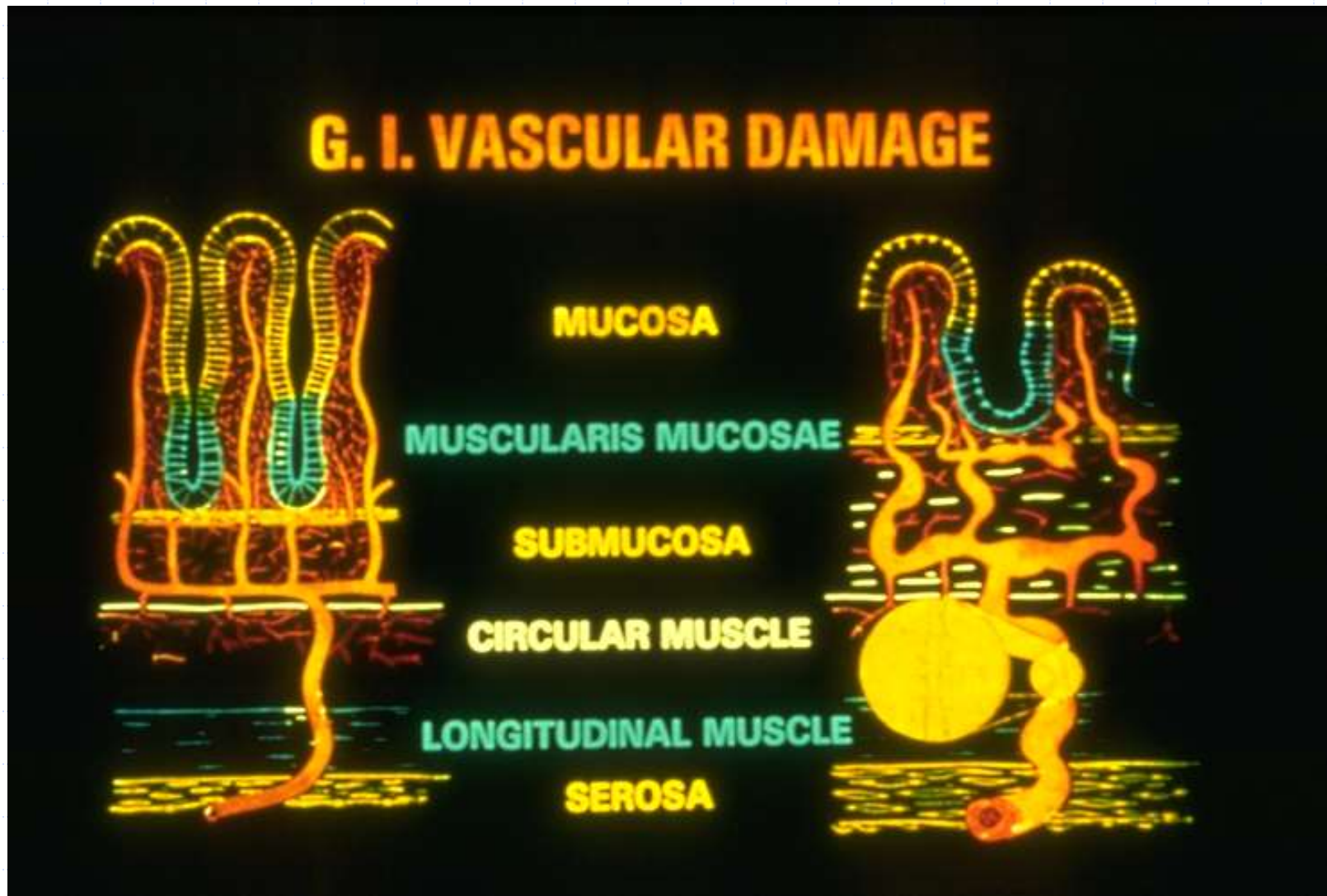
Zmiany skórne wywołane irydem ^{192}Ir



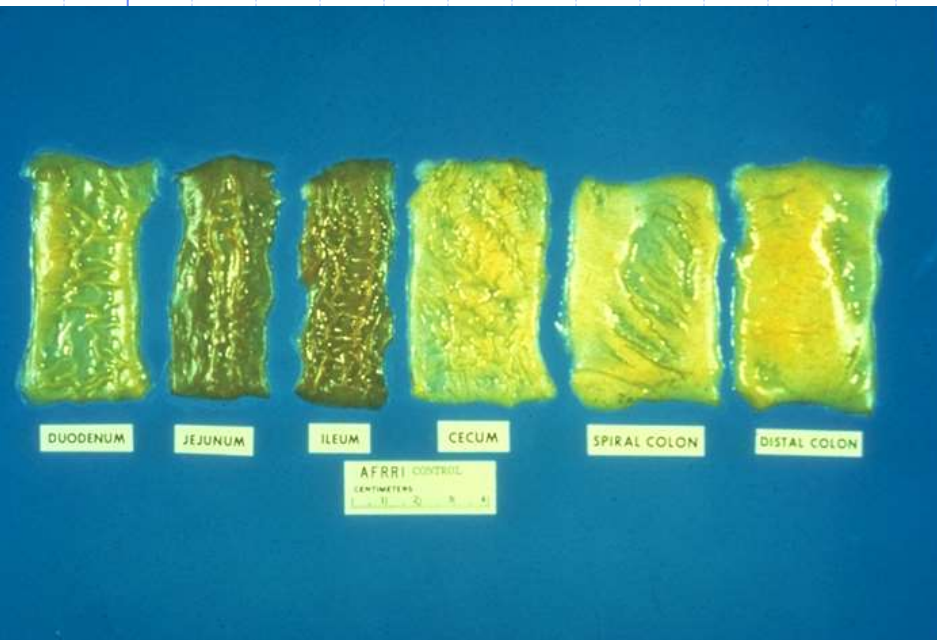
Szpik kostny przed (z lewej) i po napromienieniu



Ściana jelita przed (z lewej) i po napromienieniu



Śluzówka przewodu pokarmowego świni w zespole żołądkowo-jelitowym





Pozostałe skutki deterministyczne

Popromienny zespół płucny

◆ Popromienne zapalenie płuc:

- naświetlenie klatki piersiowej 8-12 Gy promieniowaniem gamma lub X
- Objawy po kilku tygodniach: gorączka, kaszel, ból klatki piersiowej, duszności
- Zanik bariery immunologicznej

◆ Zazwyczaj po roku czasu następuje zwłóknienie płuc

Wczesna przejściowa niewydolność psychofizyczna

- ◆ ETI = *Early Transient Incapacitation*
- ◆ dla dawek powyżej kilku Sv może w ciągu pierwszych kilku minut wystąpić niezdolność do wykonywania zadań umysłowych i fizycznych
- ◆ Ustępuje samoczynnie po kilkunastu minutach

Przewlekły zespół popromienny

- ◆ W przypadku pochłonięcia dawki > 1 Gy przez okres min. 3 lat występują objawy:
 - Ogólne upośledzenie sprawności organizmu
 - Upośledzenie układu krwiotwórczego i odpornościowego
 - Procesy zwyrodnieniowe i wzrost zakażeń
 - Spadek/zanik płodności, spadek możliwości regeneracyjnych organizmu
 - Zaburzenia układu nerwowego i gospodarki hormonalnej

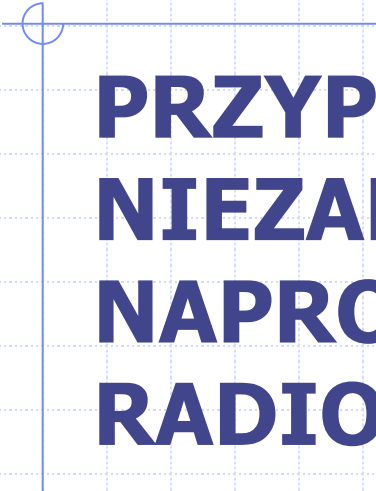
Popromienny zespół skórny





Poparzenia popromienne

- ◆ BB = *beta burns*
- ◆ Występują głównie po naświetleniach w radioterapii, są najczęstszymi skutkami deterministycznymi w medycynie
- ◆ Głównie promieniowanie beta oraz X
- ◆ Cechy charakterystyczne:
 - Rumień występujący dopiero z pewnym opóźnieniem
 - Pieczenie, świąd, ból, uczucie „podpalenia od wewnątrz”
 - Odporne na leki przeciwbólowe
 - W późniejszym okresie, w zależności od dawki, może nastąpić łuszczyca, bielactwo, owrzodzenie, blizny, nowotwory



PRZYPADKI POWAŻNYCH NIEZAMIERZONYCH NAPROMIENIOWAŃ W RADIOTERAPII (RAPORT ICRP 86)

Suplement do wykładu

Przypadek 1: Stosowanie błędnego wykresu krzywej rozpadu ^{60}Co (USA, 1974-76)

Początkowa kalibracja wiązki ^{60}Co była prawidłowa, ale krzywa rozpadu ^{60}Co wykreślona została niewłaściwie - jej nachylenie było bardziej strome niż dla rozpadu rzeczywistego źródła, co powodowało zaniżenie wartości mocy dawki obliczanej na podstawie tej krzywej. Zastosowane czasy napromieniania były dłuższe od właściwych, prowadząc w ten sposób do przedawkowania, które wzrastało wraz z upływem czasu, dochodząc do 50% w momencie wykrycia błędu. Nie wykonano żadnych pomiarów wiązki promieniowania w ciągu 22 miesięcy, a całkowita liczba poszkodowanych pacjentów wyniosła 426. Spośród 183 pacjentów, którzy przeżyli rok, u 34% wystąpiły bardzo poważne powikłania.

Przypadek 2: Brak pełnego zrozumienia i przetestowania systemu planowania leczenia (Wielka Brytania, 1982-90)

W szpitalu większość napromieniowań wykonywana była przy SSD równym 100cm. Dla napromieniowań przy SSD różnym od standardowego (100cm), poprawki na odległość były zwykle wykonywane przez techników radioterapii. Gdy nabyto system planowania leczenia, technicy kontynuowali stosowanie ręcznie obliczanych poprawek na odległość, nie zdając sobie sprawy z tego, że algorytm systemu już uwzględniał zmianę odległości. W wyniku tego postępowania, poprawka na odległość była stosowana dwukrotnie, prowadząc do zaniżania podawanej dawki (aż o 30%). Problem pozostawał nie wykryty w ciągu ośmiu lat, a poszkodowanych zostało 1045 pacjentów. U 492 pacjentów wystąpiły wznowy, które prawdopodobnie spowodowane były zaniżeniem podanej dawki.

Przypadek 3: Nieprzetestowanie zmiany w procedurze wprowadzania danych do systemu planowania leczenia (Panama, 2000)

System planowania leczenia pozwalał na wprowadzenie czterech bloków osłonowych przy obliczaniu rozkładu dawki - każdy blok oddzielnie.

Potrzeba użycia pięciu bloków osłonowych doprowadziła do odstępiania od standardowej procedury wprowadzania bloków - kilka bloków wprowadzano w postaci jednej osłony.

Instrukcje dla użytkowników zawierały pewne niejasności w odniesieniu do danych wejściowych dotyczących bloków osłonowych. Komputerowy system planowania leczenia obliczał czasy napromieniania, które były dwukrotnie większe od prawidłowych (prowadząc do 100% przedawkowania). Komputerowe obliczenia czasów napromieniania nie były sprawdzane przez porównanie z obliczeniami ręcznymi.

W wyniku błędu poszkodowanych zostało 28 pacjentów. W ciągu roku po zdarzeniu, przynajmniej pięciu z nich zmarło w wyniku przedawkowania.

Przypadek 4: Ponowne użycie przestarzałego pliku komputerowego do leczenia ^{60}Co (USA, 1987-88)

Po wymianie źródła uaktualniono pliki komputerowe systemu planowania z wyjątkiem pliku, którego nie miano dalej stosować (plik wykorzystywano do planowania napromieniania mózgu z użyciem dodatkowego trymera). Plik jednak nie został usunięty z systemu. Nowy lekarz radioterapeuta zdecydował o zastosowaniu dodatkowego trymera i posłużył się tym nieaktualnym plikiem, zawierającym dane dotyczące poprzedniego źródła ^{60}Co . Nie było żadnego, ani podwójnego ani ręcznego, sprawdzania obliczeń dawki. 33 pacjentów otrzymało dawki o 75% wyższe od zamierzonych.

Przypadek 5: Wadliwa naprawa akceleratora i problemy z wzajemnym informowaniem się członków zespołu (Hiszpania, 1990)

Po wystąpieniu uszkodzenia akceleratora podjęto próbę jego naprawy. Wiązka elektronów została przywrócona, ale z błędnym nastawieniem energii elektronów. Akcelerator wytwarzał elektrony o energii 36 MeV niezależnie od wybranej przyciskiem wartości energii wiązki. Leczenie wznowiono bez powiadomienia fizyków o konieczności dozymetrycznego sprawdzenia wiązki. Występującą rozbieżność między wyświetlaną a wybraną wartością energii, przypisano uszkodzeniu wskaźnika, bez zbadania przyczyny tej rozbieżności.

W wyniku ogromnego przedawkowania i niewłaściwego rozkładu dawki spowodowanego nieodpowiednią energią elektronów poszkodowanych zostało 27 pacjentów. Przynajmniej 15 spośród nich zmarło w wyniku przedawkowania, a u dwóch dalszych przedawkowanie było jedną z głównych przyczyn zgonu.

Przypadek 6: Wadliwe działanie urządzenia do brachyterapii HDR (USA, 1992)

Źródło brachyterapeutyczne HDR (high dose rate) odłączyło się od mechanizmu prowadzącego i pozostało w ciele pacjenta. Podczas gdy wyświetlacz na konsoli wskazywał na wycofanie się źródła do pozycji ochronnej, zewnętrzny monitor sygnalizował obecność promieniowania w pomieszczeniu. Personel nie zbadał występującej rozbieżności za pomocą przenośnego przyrządu dozymetrycznego.

Źródło pozostawione w ciele pacjenta przez kilka dni spowodowało ogromne przedawkowanie, w wyniku którego pacjent zmarł.

Przypadek 7: Błędna kalibracja źródła ^{60}Co (Kostaryka, 1996)

Źródło promieniotwórcze aparatu teleterapeutycznego zostało wymienione. Podczas kalibracji wiązki błędnie odczytano wskazania zegara (fizyk medyczny przyjął w obliczeniach, że 0.3 min to 30 s), co doprowadziło do zaniżenia mocy dawki.

W następstwie, czasy napromieniania obliczane w oparciu o błędną moc dawki były o około 60% dłuższe od wymaganych.

Poszkodowanych zostało 117 pacjentów. W ciągu dwóch lat po zdarzeniu, co najmniej 17 pacjentów zmarło w wyniku przedawkowania.

(koniec suplementu do wykładu)



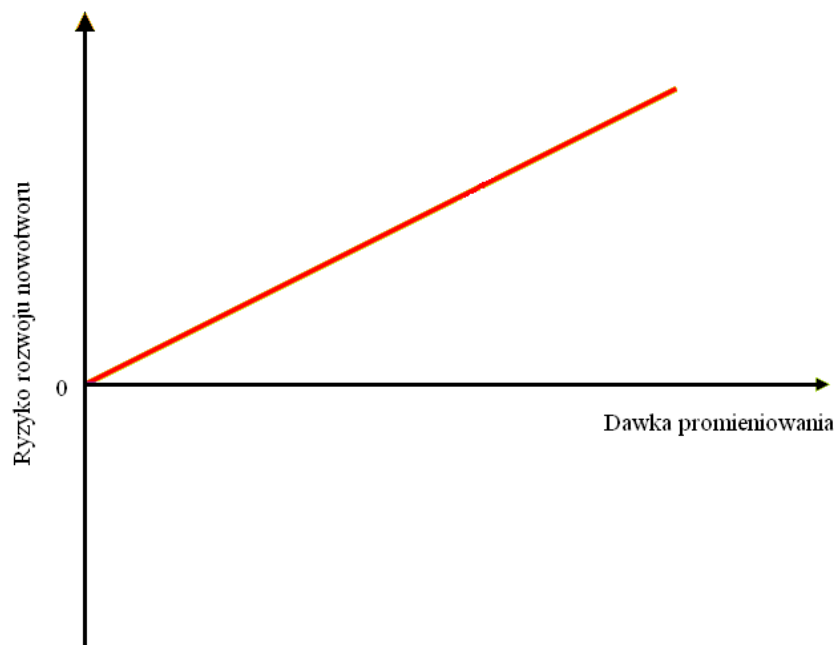
SKUTKI STOCHASTYCZNE

Skutki stochastyczne

- ◆ Mogą (lecz nie muszą) się pojawić z pewnym prawdopodobieństwem, zazwyczaj wiele lat po napromienieniu
- ◆ Najczęstszymi skutkami stochastycznymi są choroby nowotworowe
- ◆ W ochronie radiologicznej zakłada się, że prawdopodobieństwo rośnie wraz z dawką (tzw. hipoteza LNT)

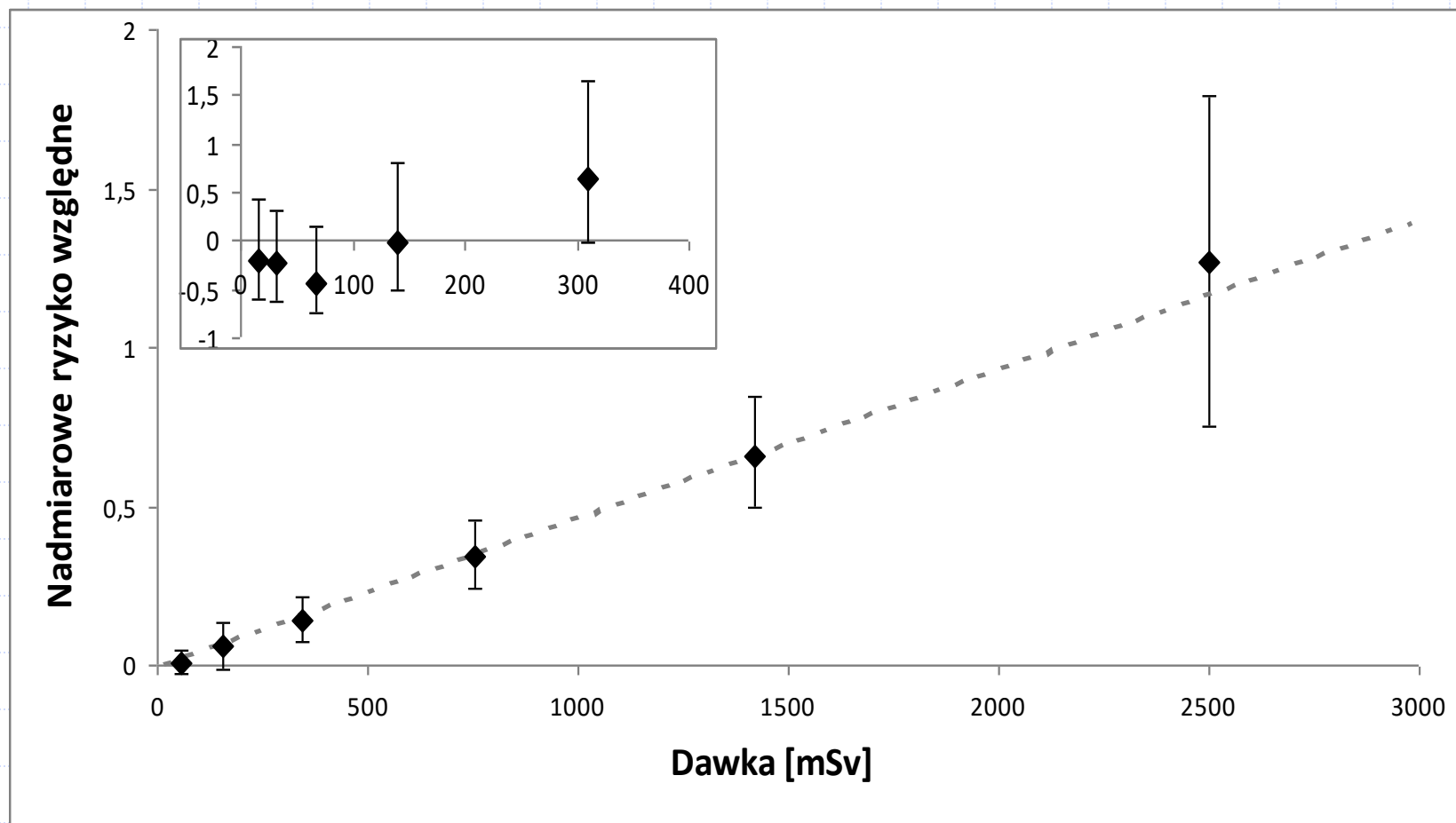
Hipoteza LNT

- ◆ Hipoteza Liniowa Bezprogowa = *Linear No-Threshold, LNT*
- ◆ Zakłada, iż prawdopodobieństwo zachorowalności na raka rośnie wraz z dawką
Niewielkie ryzyko także dla bardzo małych dawek równych naturalnemu tłu



Wystarczy jedna
zmutowana komórka

Skąd się wzięła hipoteza liniowa?



Dane Life Span Study (LSS) – ofiary bombardowań Hiroszimy i Nagasaki.

Duży wykres: całkowita śmiertelność nowotworowa, mały wykres: śmiertelność z powodu białaczek

Hipoteza LNT – czy prawdziwa?

- ◆ Hipoteza LNT nie bierze pod uwagę odpowiedzi adaptacyjnej oraz faktu, że organizm jest w stanie sam naprawić skutki napromienienia
- ◆ Najnowsze badania w większości obaliły hipotezę liniową LNT w obszarze małych dawek
- ◆ Jednakże wciąż obowiązuje w normach, światowych standardach ochrony radiologicznej i prawie atomowym (zasada ALARA)
- ◆ Dla dużych dawek ($>0,2$ Sv) LNT jest prawdziwa
→ ekstrapolacja do niskich dawek

Nowotwory

- ◆ Promieniowanie jonizujące jest kancerogenem – indukuje nowotwory
- ◆ Dla dużych dawek ilość wyindukowanych komórek nowotworowych rośnie wraz z dawką
- ◆ Nowotwory popromienne niczym nie różnią się od spontanicznych
- ◆ Jednakże niektóre ich typy częściej powstają w wyniku napromienienia
- ◆ Długi czas inkubacji: średnio 10 lat, min. 3 dla białaczek

Typowe nowotwory popromienne

- ◆ Wszystkie typy białaczek
- ◆ Mięsaki kości
- ◆ Nowotwory tarczycy (głównie w wyniku wchłonięcia radioaktywnego jodu-131)
- ◆ Raki płuc
- ◆ Narządów moczowych
- ◆ Skóry (inne niż czerniaki)

Ryzyko nowotworowe oparte o LNT

- ◆ Na podstawie danych LSS (Hiroshima i Nagasaki) oraz późniejszych badań epidemiologicznych (pracownicy przemysłu jądowego i medycznego), oszacowano ogólne ryzyko dla nowotworów popromiennych na **5%/Sv**
- ◆ Jednak dla poszczególnych typów nowotworów ta wartość może się znacznie różnić

Ryzyko nowotworowe wg wytycznych ICRP103

Cała populacja	Nominalny współczynnik ryzyka (przypadki na 10 000 osób na Sv)	%/Sv
Przełyk	15	0,15
Żołądek	79	0,79
Okreźnica	65	0,65
Wątroba	30	0,3
Płuco	114	1,14
Kości	7	0,07
Skóra	1000	10
Pierś	112	1,12
Jajnik	11	0,11
Pęcherz moczowy	43	0,43
Tarczycy	33	0,33
Szpik kostny	42	0,42
Pozostałe	144	1,44
Gonady (choroby dziedziczne)	20	0,2
5% na całe ciało	-	5

Zawężone dla osób w wieku produkcyjnym

Populacja w wieku produkcyjnym (18-64 lat)	Nominalny współczynnik ryzyka (przypadki na 10 000 osób na Sv)	%/Sv
Przełyk	16	0,16
Żołądek	60	0,6
Okreźnica	50	0,5
Wątroba	21	0,21
Płuco	127	1,27
Kości	5	0,05
Skóra	670	6,7
Pierś	49	0,49
Jajnik	7	0,07
Pęcherz moczowy	42	0,42
Tarczycza	9	0,09
Szpik kostny	23	0,23
Pozostałe	88	0,88
Gonady (choroby dziedziczne)	12	0,12
5% na całe ciało	-	5

Table A.4.1. Summary of sex-averaged nominal risks and detriment.

Tissue	Nominal Risk Coefficient (cases per 10,000 persons per Sv)	Lethality fraction	Nominal risk adjusted for lethality and quality of life*	Relative cancer-free life lost	Detriment (relating to column 1)	Relative detriment ⁺
a) Whole population						
Oesophagus	15	0.93	15.1	0.87	13.1	0.023
Stomach	79	0.83	77.0	0.88	67.7	0.118
Colon	65	0.48	49.4	0.97	47.9	0.083
Liver	30	0.95	30.2	0.88	26.6	0.046
Lung	114	0.89	112.9	0.80	90.3	0.157
Bone	7	0.45	5.1	1.00	5.1	0.009
Skin	1000	0.002	4.0	1.00	4.0	0.007
Breast	112	0.29	61.9	1.29	79.8	0.139
Ovary	11	0.57	8.8	1.12	9.9	0.017
Bladder	43	0.29	23.5	0.71	16.7	0.029
Thyroid	33	0.07	9.8	1.29	12.7	0.022
Bone Marrow	42	0.67	37.7	1.63	61.5	0.107
Other Solid	144	0.49	110.2	1.03	113.5	0.198
Gonads (Heritable)	20	0.80	19.3	1.32	25.4	0.044
Total	1715		565		574	1.000
b) Working age population (18–64 years)						
Oesophagus	16	0.93	16	0.91	14.2	0.034
Stomach	60	0.83	58	0.89	51.8	0.123
Colon	50	0.48	38	1.13	43.0	0.102
Liver	21	0.95	21	0.93	19.7	0.047
Lung	127	0.89	126	0.96	120.7	0.286
Bone	5	0.45	3	1.00	3.4	0.008
Skin	670	0.002	3	1.00	2.7	0.006
Breast	49	0.29	27	1.20	32.6	0.077
Ovary	7	0.57	6	1.16	6.6	0.016
Bladder	42	0.29	23	0.85	19.3	0.046
Thyroid	9	0.07	3	1.19	3.4	0.008
Bone Marrow	23	0.67	20	1.17	23.9	0.057
Other Solid	88	0.49	67	0.97	65.4	0.155
Gonads (Heritable)	12	0.80	12	1.32	15.3	0.036
Total	1179		423		422	1.000

* Defined as $R \cdot q + R \cdot (1 - q) \cdot ((1 - q_{\min}) / q + q_{\min})$, where R is the nominal risk coefficient, q is the lethality, and $(1 - q_{\min}) / q + q_{\min}$ is the weight given to non-fatal cancers. Here $q_{\min}$ is the minimum weight for non-fatal cancers. The $q_{\min}$ correction was not applied to skin cancer (see text).

⁺ The values given should not be taken to imply undue precision but are presented to 3 significant figures to facilitate the traceability of the calculations made.

Zmiany u potomstwa

- ◆ Przebadano dzieci i wnuki ofiar Hiroszimy, Nagasaki i Czarnobyla – nie stwierdzono wzrostu jakichkolwiek schorzeń
- ◆ Także wśród tzw. „ofiar Czarnobyla” nie stwierdzono żadnego wzrostu schorzeń poza udokumentowanymi 4000 nowotworami tarczycy (badania m.in. ONZ)

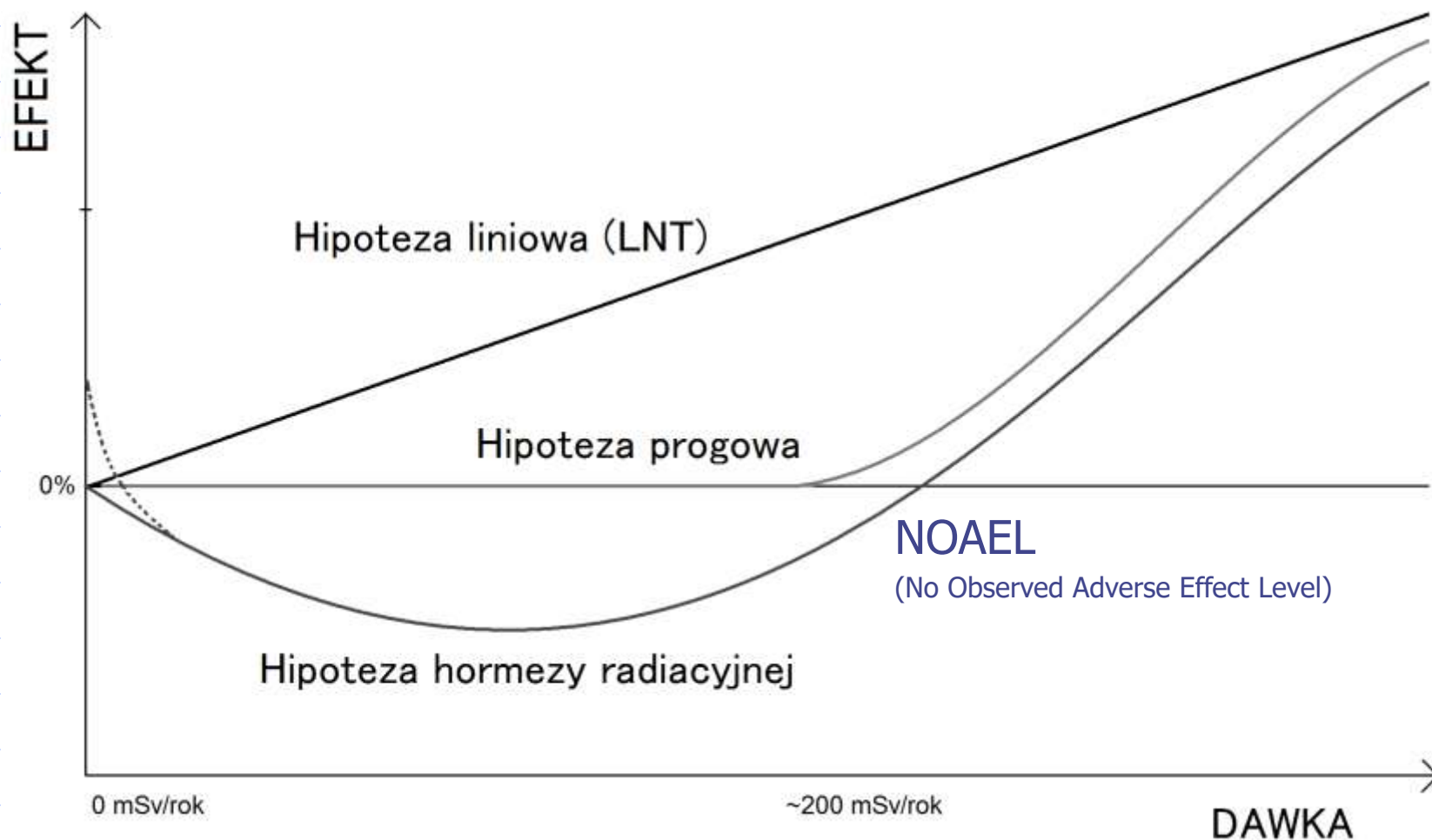
Choroby dziedziczne

- ◆ Napromienienie gonad dawką 0,1 Gy zwiększa ryzyko raka o 0,005 – 0,075% (na podstawie badań na myszach – ekstrapolacja - LNT!)
- ◆ Jednak ryzyko naturalnych i spontanicznych chorób dziedzicznych w populacji ogólnej wynosi 5-10%, więc udział promieniowania jest marginalny (jeśli w ogóle istnieje) w tym niskim przedziale dawek

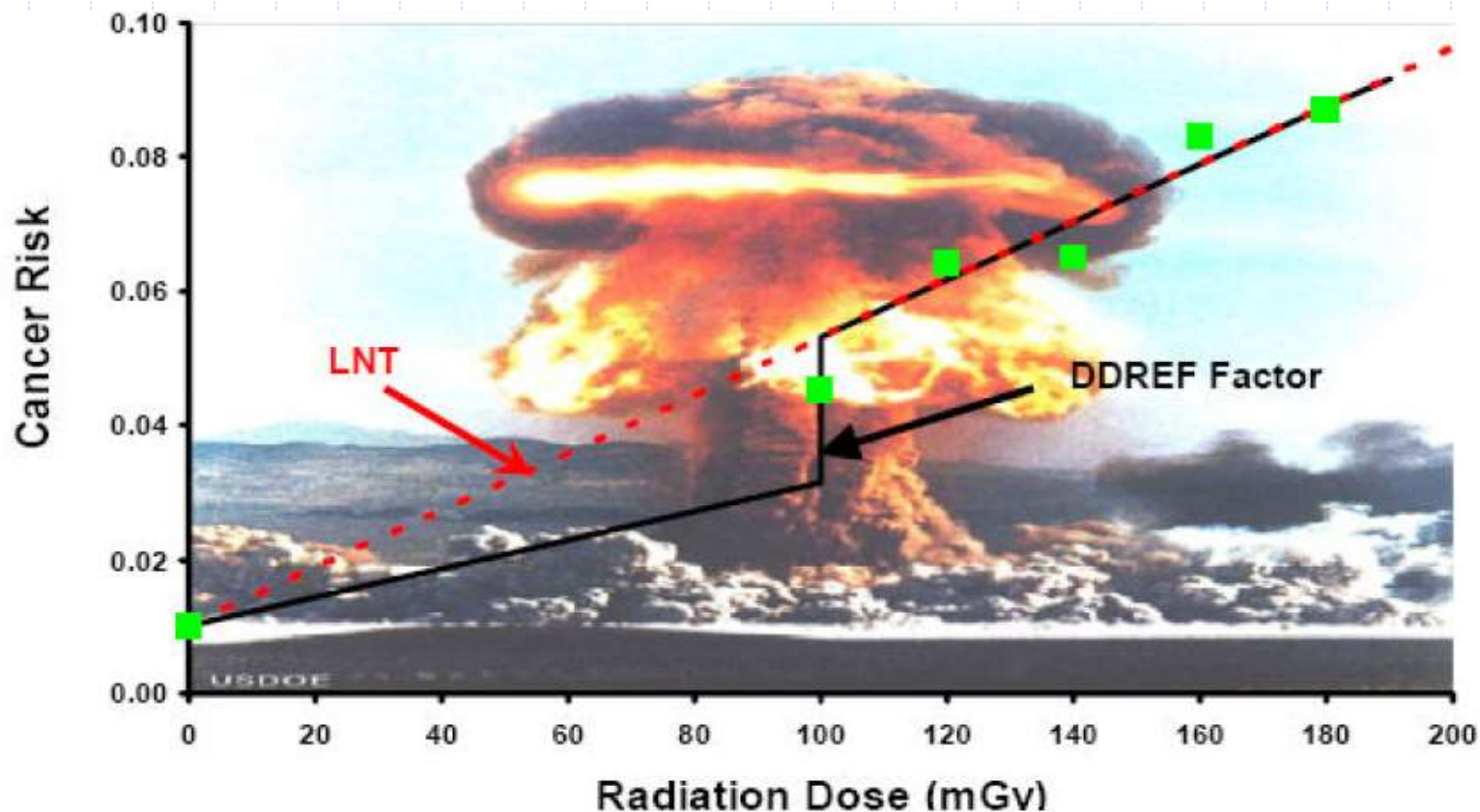
Skutki opierania się o LNT

- ◆ Liniowe szacowanie ryzyka radiacyjnego
- ◆ Pojęcie dawki skutecznej
- ◆ Zasada ALARA (w Polsce: optymalizacji)
- ◆ Pojęcie dawki granicznej
- ◆ Różne dawki graniczne
- ◆ Skutki społeczne
 - zwiększone koszty OR
 - radiofobia
 - ...
- ◆ ale LNT jest prosta w stosowaniu!

Alternatywne modele



Czynnik DDREF – czyli próba ratowania LNT poprzez jej złamanie



Wprowadzane w ramach hipotezy LNT zmiany nachylenia prostej w zależności od wielkości dawki i mocy dawki – w oparciu o dane dotyczące ofiar bombardowań Hiroszimy i Nagasaki
(czynnik DDREF – od ang. *Dose - Dose Rate Effectiveness Factor*)



PODSTAWY EPIDEMIOLOGII

Ryzyko, Standardowy Wskaźnik Umieralności

- ◆ Ryzyko (R) - oznaczamy tak liczbę zachorowań/śmierci z danej (analizowanej) przyczyny w stosunku do zachorowań/śmierci ze wszystkich przyczyn
- ◆ Standardowy wskaźnik umieralności (SMR, Standard Mortality Ratio) - jest wynikiem dzielenia liczby zgonów (z analizowanej przyczyny, np. zgonów nowotworowych) przez liczbę zgonów ze statystyk ogólnych regionu lub kraju. Wartość SMR większa/mniejsza od jedności oznacza, iż występuje wzrost/spadek liczby zgonów w analizowanej grupie w stosunku do ogółu populacji
- ◆ Istnieje również pojęcie standardowego wskaźnika zachorowań, SIR (ang. standardized incidence ratio), gdzie zamiast umieralności analizuje się wszystkie przypadki zachorowań (np. zachorowania nowotworowe).

Iloraz szans (Odds Ratio)

- ◆ Iloraz Szans, zwany też Wskaźnik Znaczenia, Wskaźnik Pewności (OR, Odds Ratio) - określa przyrost/spadek ryzyka w stosunku do grupy kontrolnej. Do jego wyznaczenia niezbędna jest informacja o liczbie zarejestrowanych przypadków A_0 w grupie kontrolnej oraz o liczbie wszystkich osób B_0 w grupie kontrolnej (wobec czego przyjmuje się $OR = A_0/B_0 \equiv 1$). Dla grupy narażonej liczba zarejestrowanych przypadków wynosi A_1 a liczba badanych osób B_1 . Wobec tego wartość OR dla grupy narażonej jest stosunkiem A_1/B_1 przez A_0/B_0 . Użycie OR jest wygodne wszędzie tam, gdzie z różnych przyczyn nie jest możliwe znalezienie w pełni reprezentatywnej grupy kontrolnej. W takiej sytuacji stosunek liczby zarejestrowanych przypadków do wszystkich przypadków w grupie kontrolnej przyjmuje się za punkt odniesienia dla obliczeń ryzyka w grupie narażonej.

Ryzyko względne (RR)

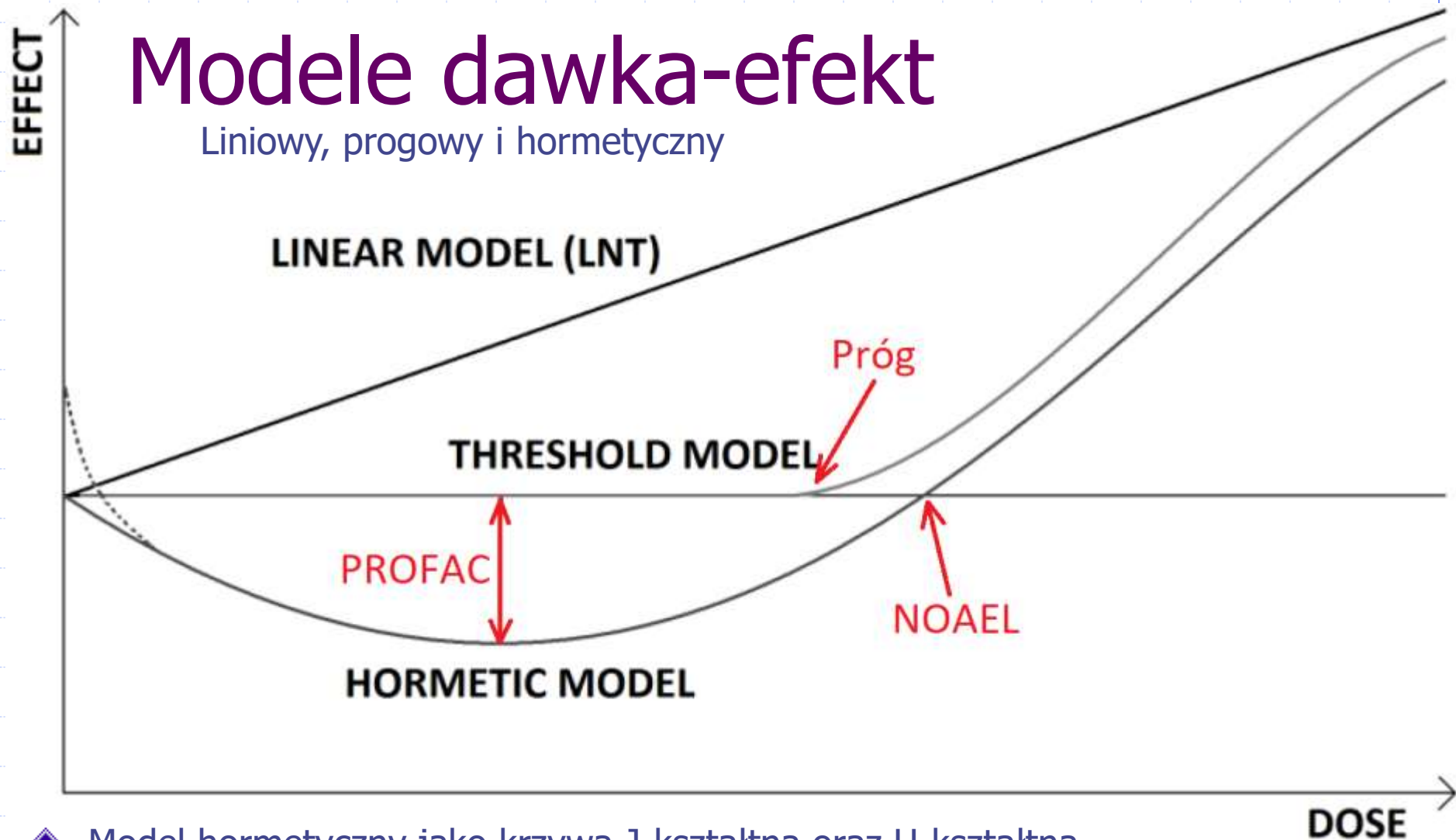
- ◆ Ryzyko względne, w skrócie RR (ang. *relative risk* lub *relative risk ratio* lub ogólniej *risk ratio*), jest wynikiem dzielenia liczby zgonów/przypadków zachorowań z analizowanej przyczyny (np. nowotworów) przez liczbę zgonów/przypadków zachorowań w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej. Grupą kontrolną może być albo grupa wewnętrzna danej populacji (np. nienarażeni pracownicy tego samego zakładu), bądź też hipotetyczna (wysymulowana) liczba spodziewanych zachorowań/zgonów, bez czynnika indukującego dane schorzenie.
- ◆ W ogólności ryzyko względne zapisać można jako: $RR = OBS / EXP$, gdzie *OBS* oznacza liczbę przypadków obserwowanych, zaś *EXP* liczbę przypadków spodziewanych. Użycie RR uniezależnia wynik od znaczących różnic pomiędzy populacją badaną (np. pracownikami przemysłu jądrowego) a populacją ogólną (ogółem ludności).
- ◆ Wartość RR większa/mniejsza od jedności oznacza, iż występuje wzrost/spadek liczby zgonów/przypadków zachorowań z analizowanej przyczyny w stosunku do grupy kontrolnej.

Ryzyko nadmiarowe (ERR)

- ◆ Ryzyko nadmiarowe, w skrócie ERR (ang. *excess relative risk*), jest wynikiem działania $ERR = RR - 1$. Dzięki takiemu podejściu analizowane są wszelkie odchylenia od ryzyka normalnego jako odstępstwa od sytuacji uznanej za typową (dla której $ERR = 0$).
- ◆ Niekiedy używane jest pojęcie nadmiarowego wskaźnika umieralności EMR (ang. *excess mortality ratio*) równe $SMR - 1$.



PROBLEM NISKICH DAWEK PROMIENIOWANIA



- ◆ Model hormetyczny jako krzywa J-kształtna oraz U-kształtna
- ◆ NOAEL – No Observed Adverse Effects Level (dla krzywej U-kształtnej są 2 punkty NOAEL)
- ◆ PROFAC – Protection Factor
- ◆ LNT – Linear No-Threshold

Czym są niskie dawki?

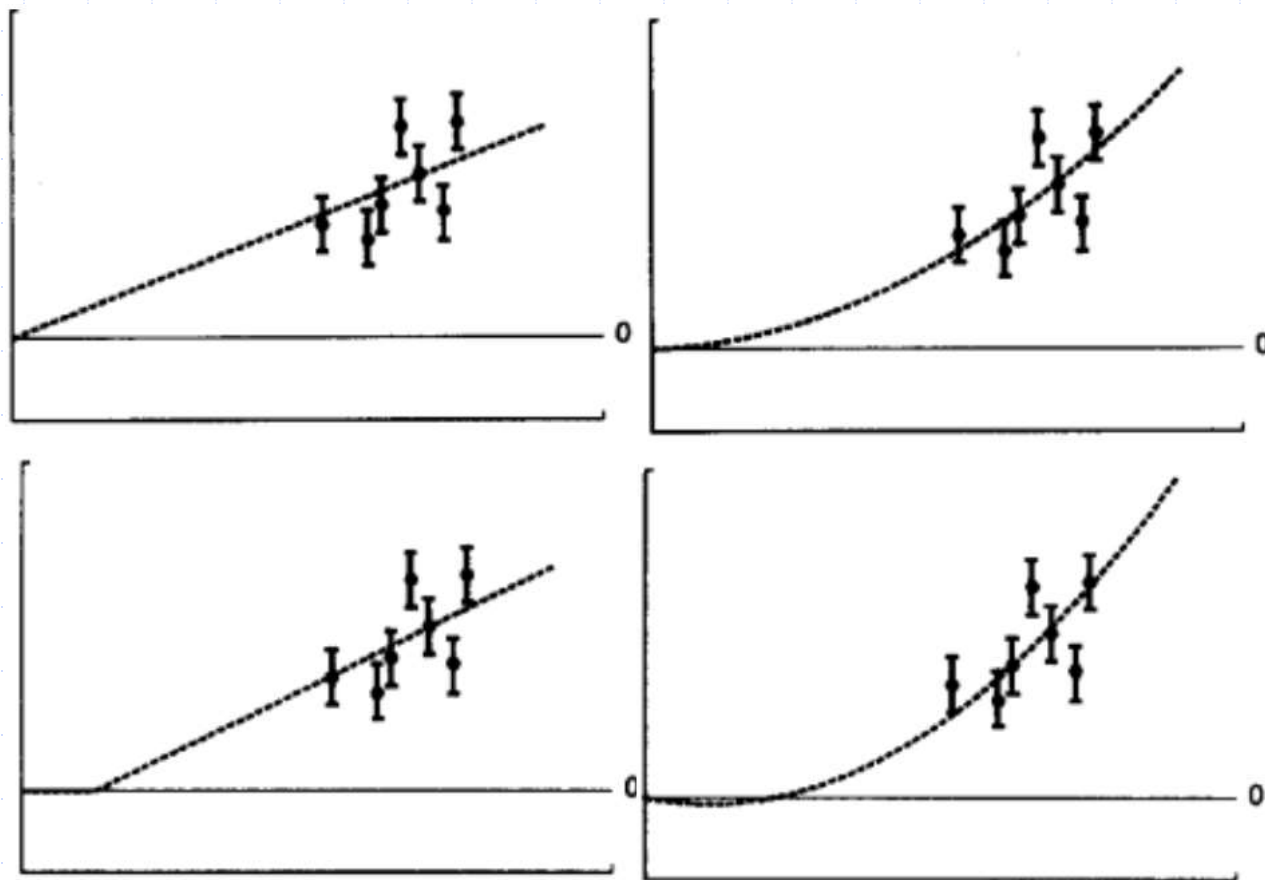
- ◆ Brak jednej ścisłej definicji
- ◆ Próba zdefiniowania w raporcie BEIR VII:
< 100 mSv jako dawka jednorazowa dla promieniowania o niskim LET
- ◆ W raporcie UNSCEAR 2012:
< 100 mGy jako dawka jednorazowa oraz < 6 mGy/h jako moc dawki
- ◆ Przyjmuje się także **< 200 mSv/rok**

(jako roczna dawka skuteczna)

Po co nam taka definicja?

- ◆ W obszarze dawek średnich i wysokich (tj. powyżej ok. 200 mSv/rok) – dane eksperymentalne wskazują zasadniczo liniowy wzrost ryzyka nowotworowego wraz z dawką
- ◆ Dla dawek niskich – brak tak jednoznacznych danych
- ◆ Czy hipoteza liniowa jest słuszna???

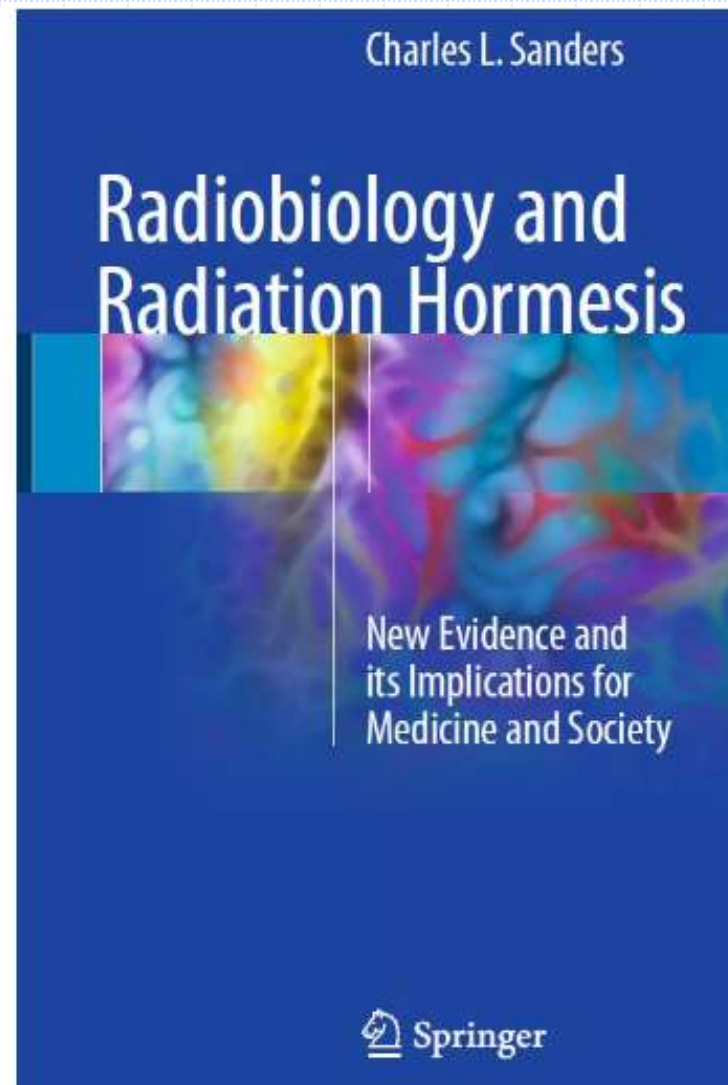
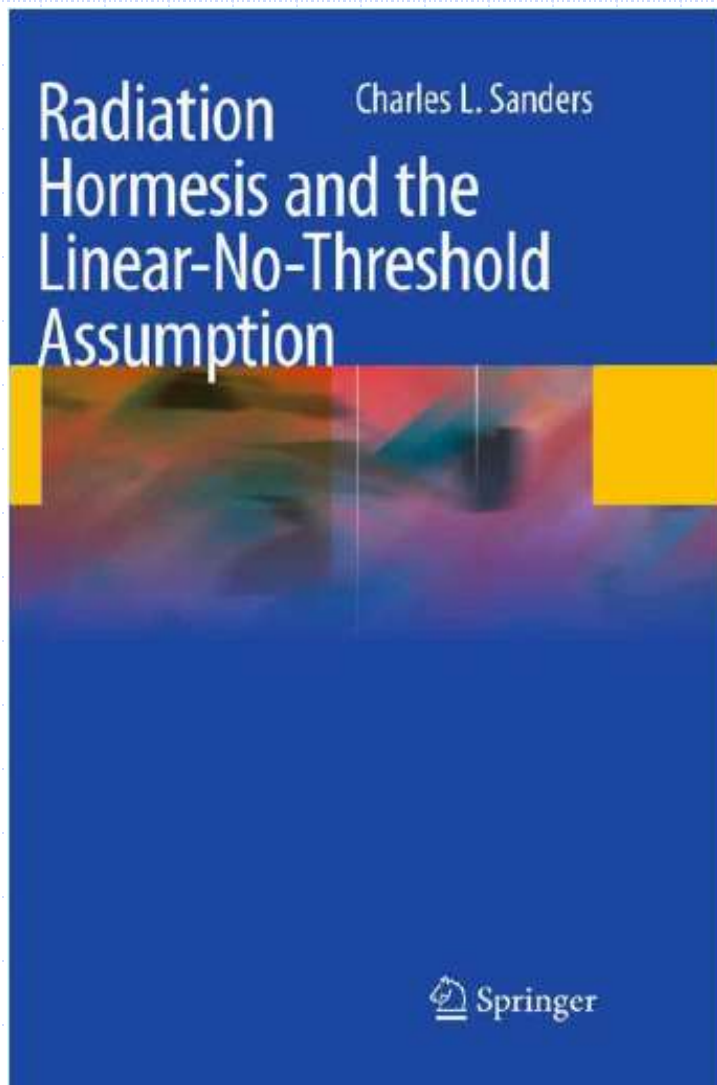
Problem wyboru modelu



Hormeza radiacyjna

- ◆ Teoria całkowicie odmienna od LNT
- ◆ Zakłada, iż niskie dawki promieniowania działają korzystnie dla naszego zdrowia
- ◆ Wg niej zwiększając dawkę (w ramach dopuszczalnej) zwiększamy średni czas życia i rzadziej chorujemy na nowotwory
- ◆ Idea hormezy jako takiej (XVII wiek): *„Wszystko podane w za dużej ilości szkodzi – to dawka czyni trucizną”* (Paraselsius)
- ◆ Hipoteza ta w odniesieniu do promieniowania nie została jednak jednoznacznie udowodniona

Aktualnie największy zbiór danych pokazujących efekt hormetyczny



Przykładowe dane pokazujące efekt hormetyczny

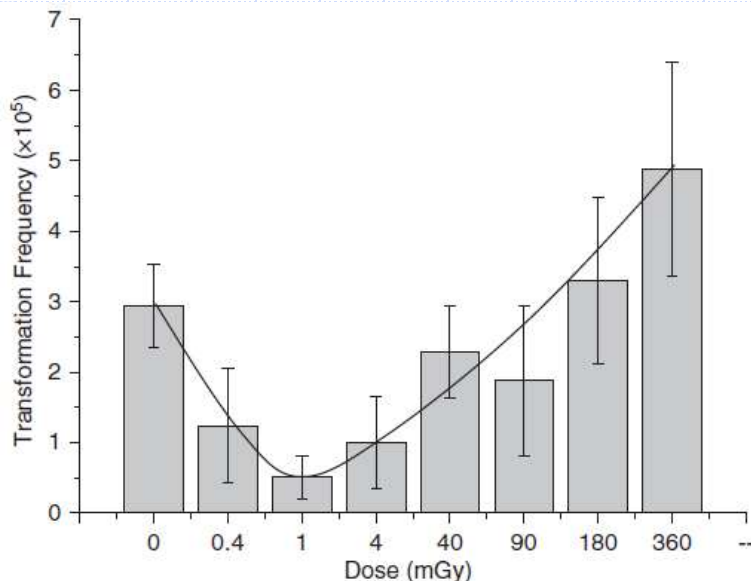


Fig. 2.9 Neoplastic transformation of HeLa x skin fibroblast hybrid cells treated with 60 kVp X-rays [93]

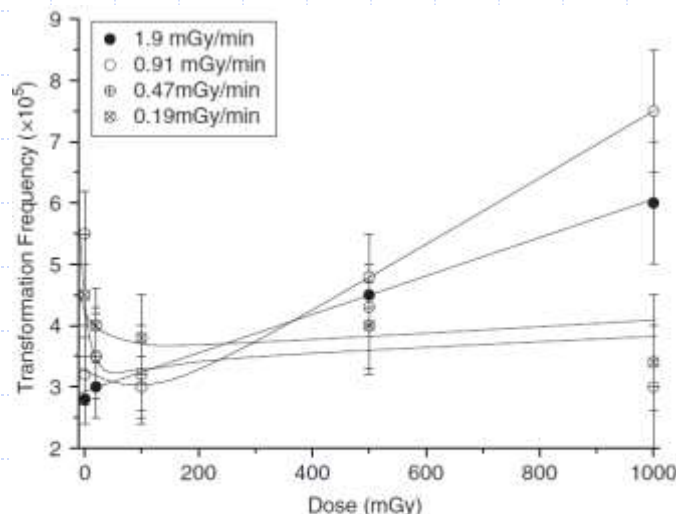


Fig. 2.10 Influence of dose rate (30 keV ^{125}I) on neoplastic transformation [88]

93. Redpath JL (2006) Suppression of neoplastic transformation in vitro by low doses of low let radiation. Dose Response 4:302–308

88. Elmore E, Lao X-Y, Kapadia R et al (2006) The effect of dose rate on radiation-induced neoplastic transformation in vitro by low doses of low-LET radiation, Radiat Res 166: 832–838

39. Fisher DR, Weller RE (2010) Carcinogenesis from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ in beagle dogs: evidence for radiation homeostasis at low doses? Health Phys 99:357–362

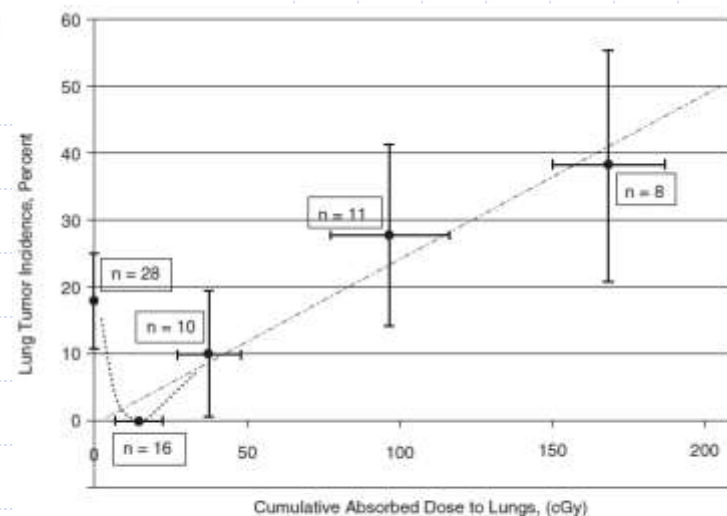


Fig. 5.5 Lung tumors in beagle dogs from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ as a function of lung dose (Adapted from Fisher DR and RE Weller. Carcinogenesis from inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ in beagle dogs: Evidence for radiation homeostasis at low doses? Health Physics, © 2010 [39])

Przykładowe dane #2

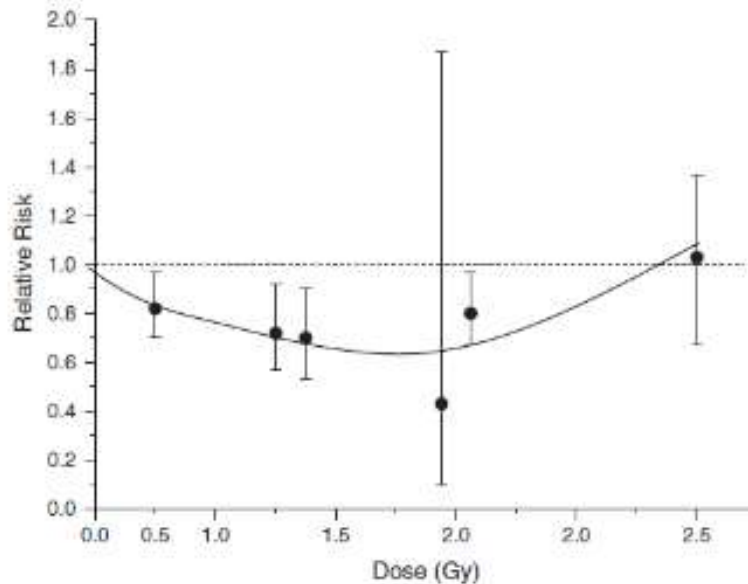


Fig. 5.1 Relative risk of lung cancer in patients given repeated fluoroscopic examinations during therapy for tuberculosis [20, 21], and in contralateral lung lobe receiving radiation from radiotherapy for breast cancer [23]. The figure is redrawn from Rossi and Zaider [24]

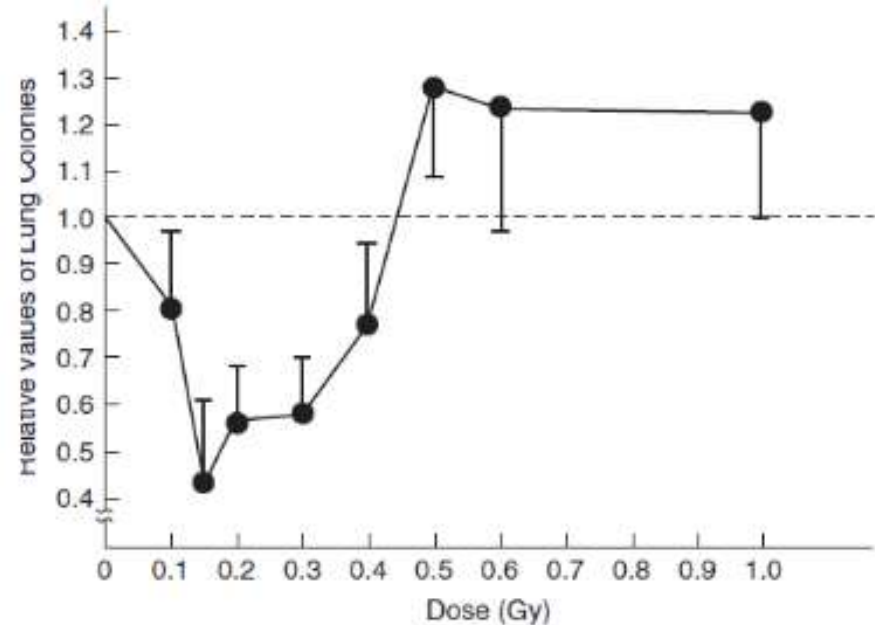


Fig. 14.3 Effect of TBI in mice given 12 days after transplantation of Lewis lung cancer cells. Lung colonies were counted at 20 days after TBI. Values are relative to that obtained for unirradiated mice 1

16. Sakamoto K, Myogin M, Hosoi Y et al (1997) Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper half body irradiation. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 9:161-75

23. Neugut AL, Robinson E, Lee WC et al (1993) Lung cancer after radiation therapy for breast cancer. *Cancer* 71:3054-3057

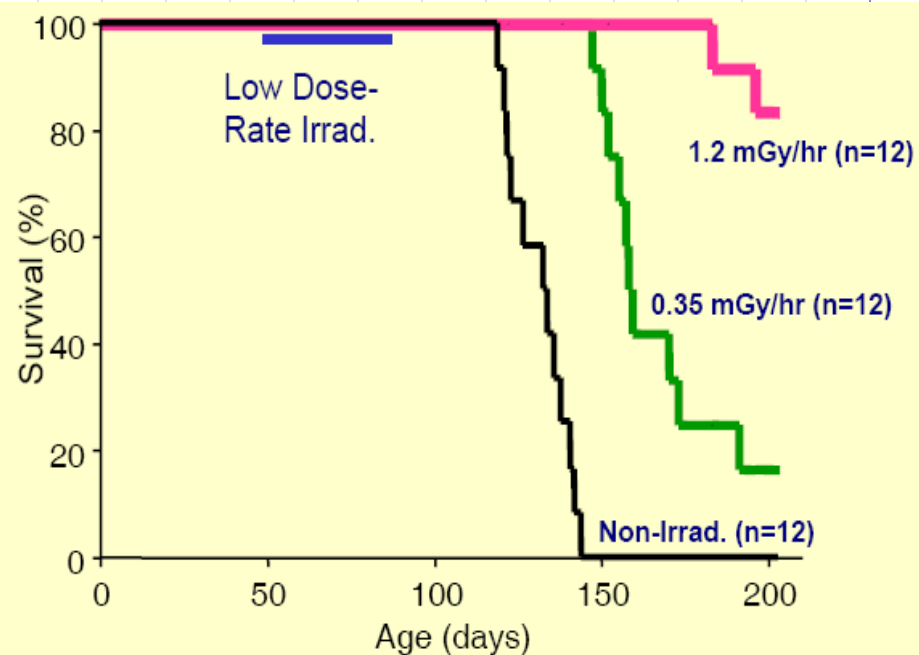
24. Rossi HH, Zaider M (1997) Radiogenic lung cancer: the effects of low doses of low linear energy transfer (LET) radiation. *Radiat Environ Biophys* 36:85-88

Myszy po 90 dniach...

Irradiated

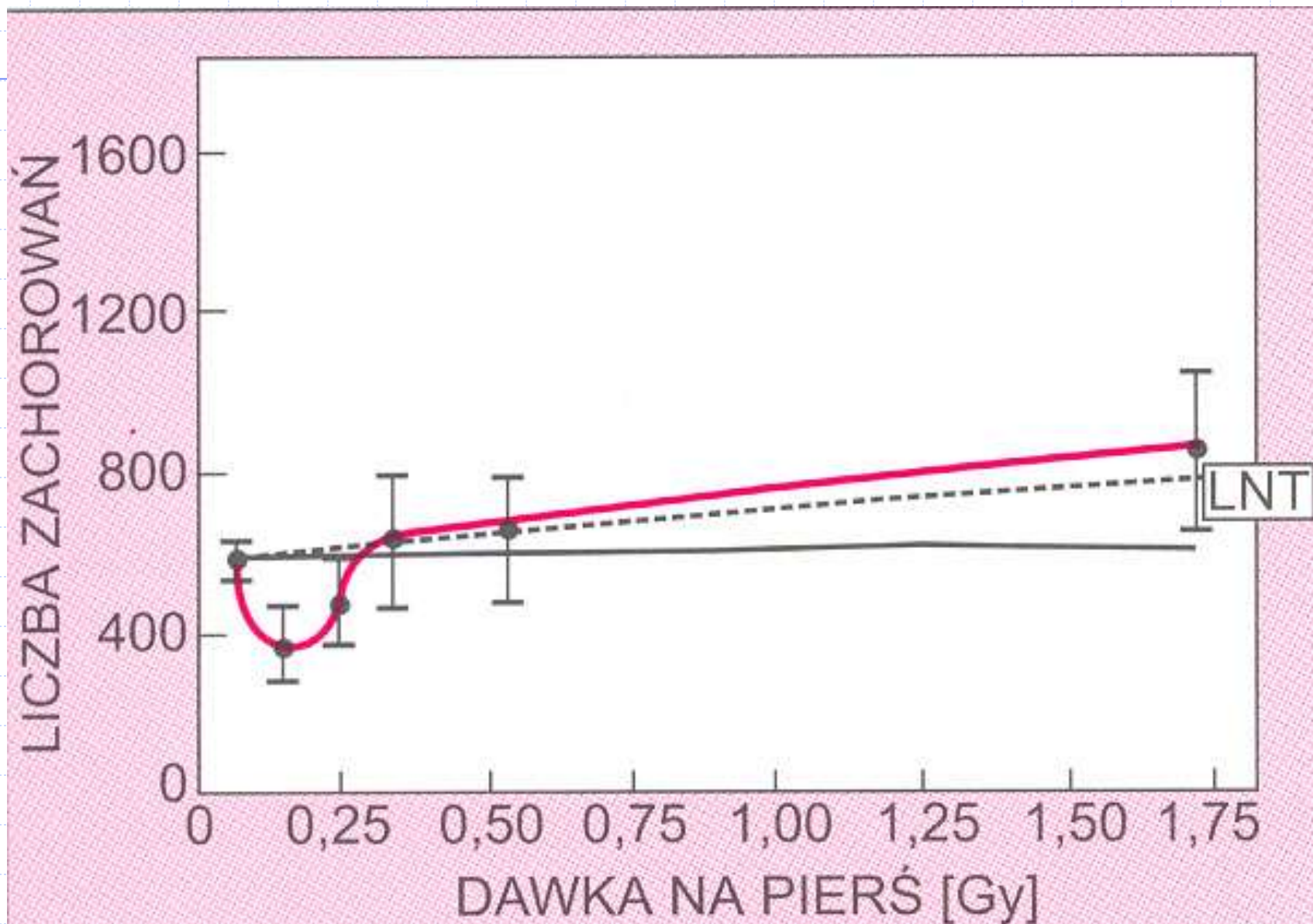


Non-Irradiated

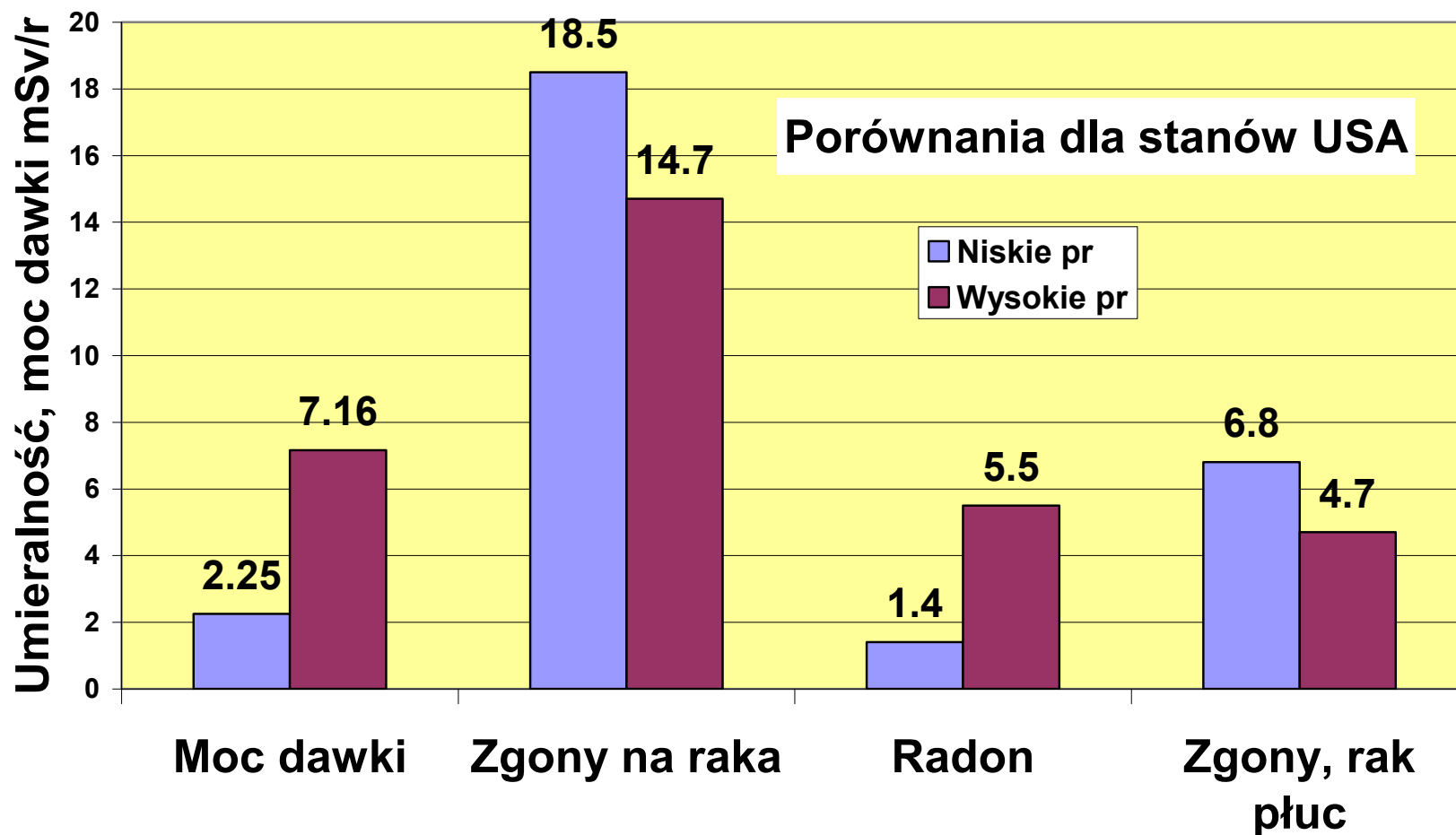


Przeżywalność myszy napromieniowanych niskimi dawkami jest wyraźnie wyższa

Nowotwory piersi wśród kobiet

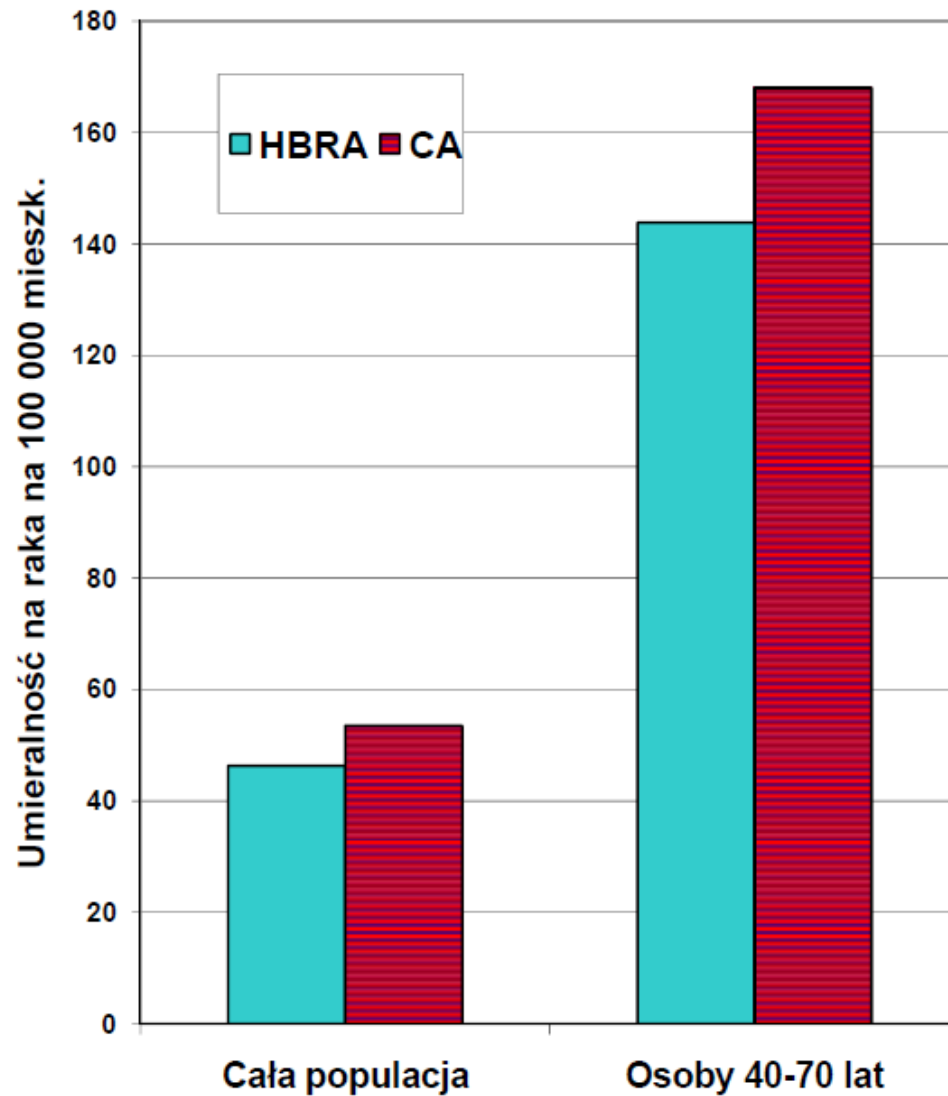


Mniejsza umieralność na raka w stanach USA o wyższym tle promieniowania

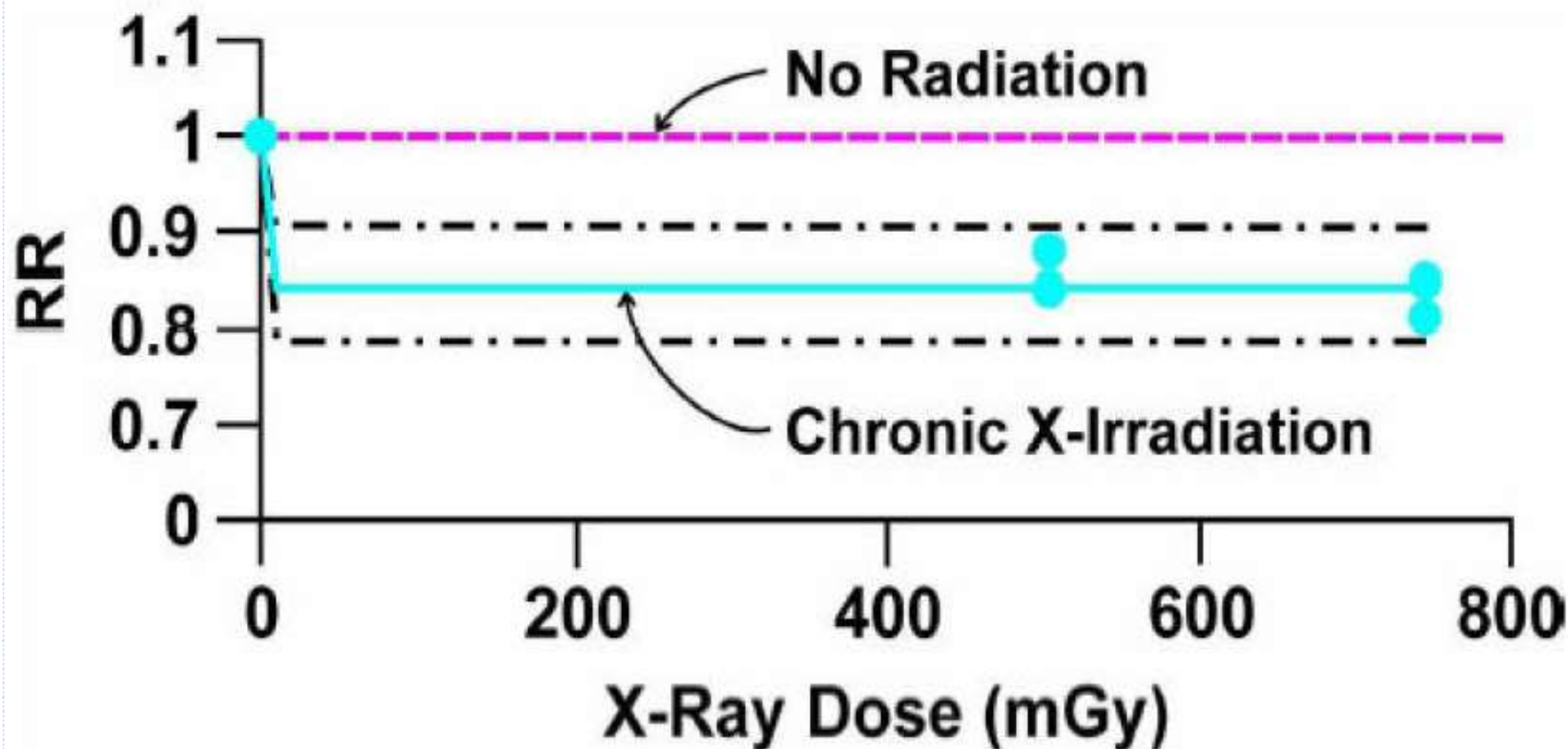


Dane z Chin

- HBRA = High Background Radiation Area
- CA = Control Area



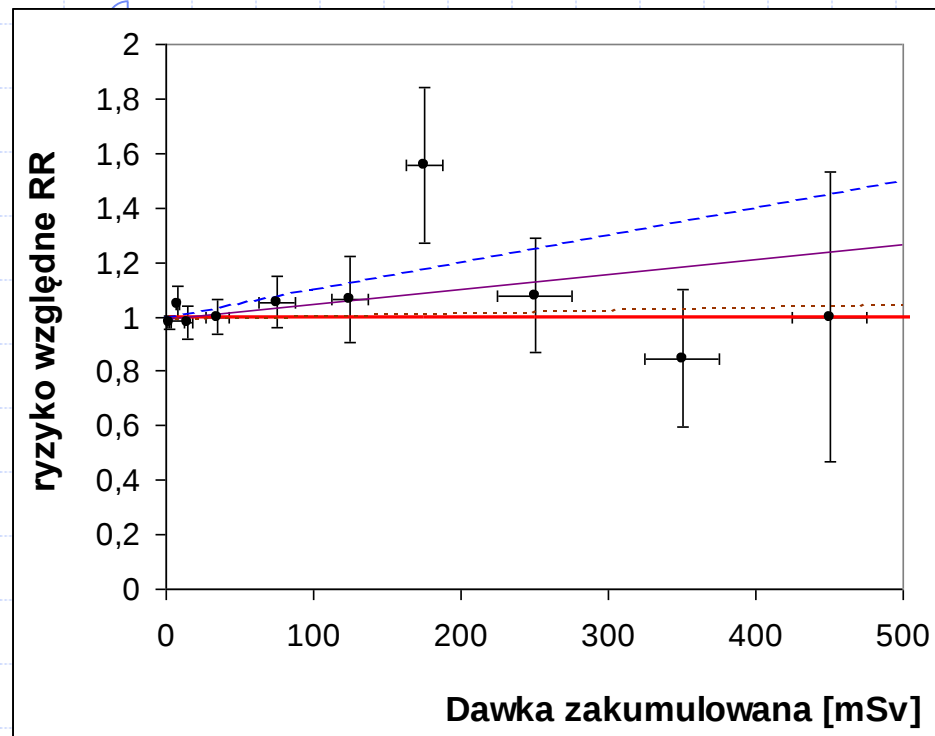
Kanada – nowotwory płuc



Howe, J. Radiat. Res. 142 (1995) 295-304

Ryzyko względne śmiertelności na raka płuc wśród kanadyjskich pacjentów chorych na gruźlicę w zależności od otrzymanej dawki

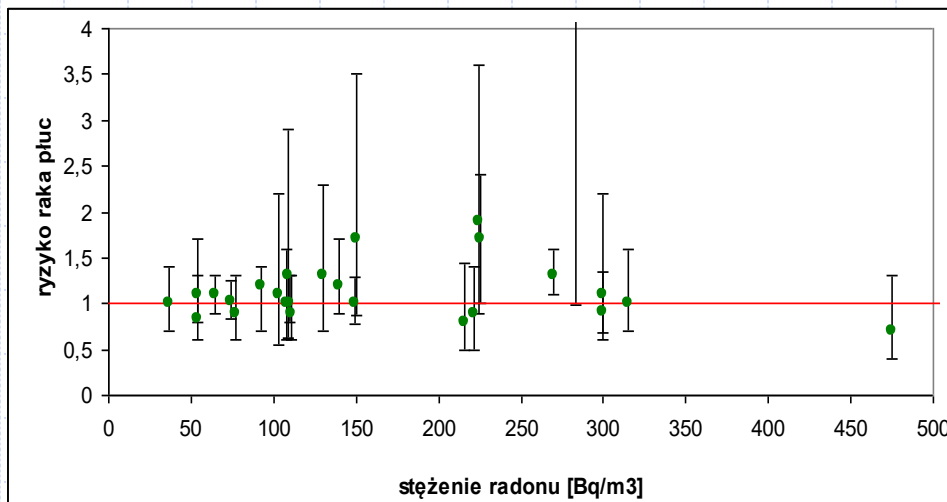
Wiele wyników jest niejednoznacznych



Cardis, E., et al. (2007) 'The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks', *Rad. Res.*, Vol. 167, pp.396-416.

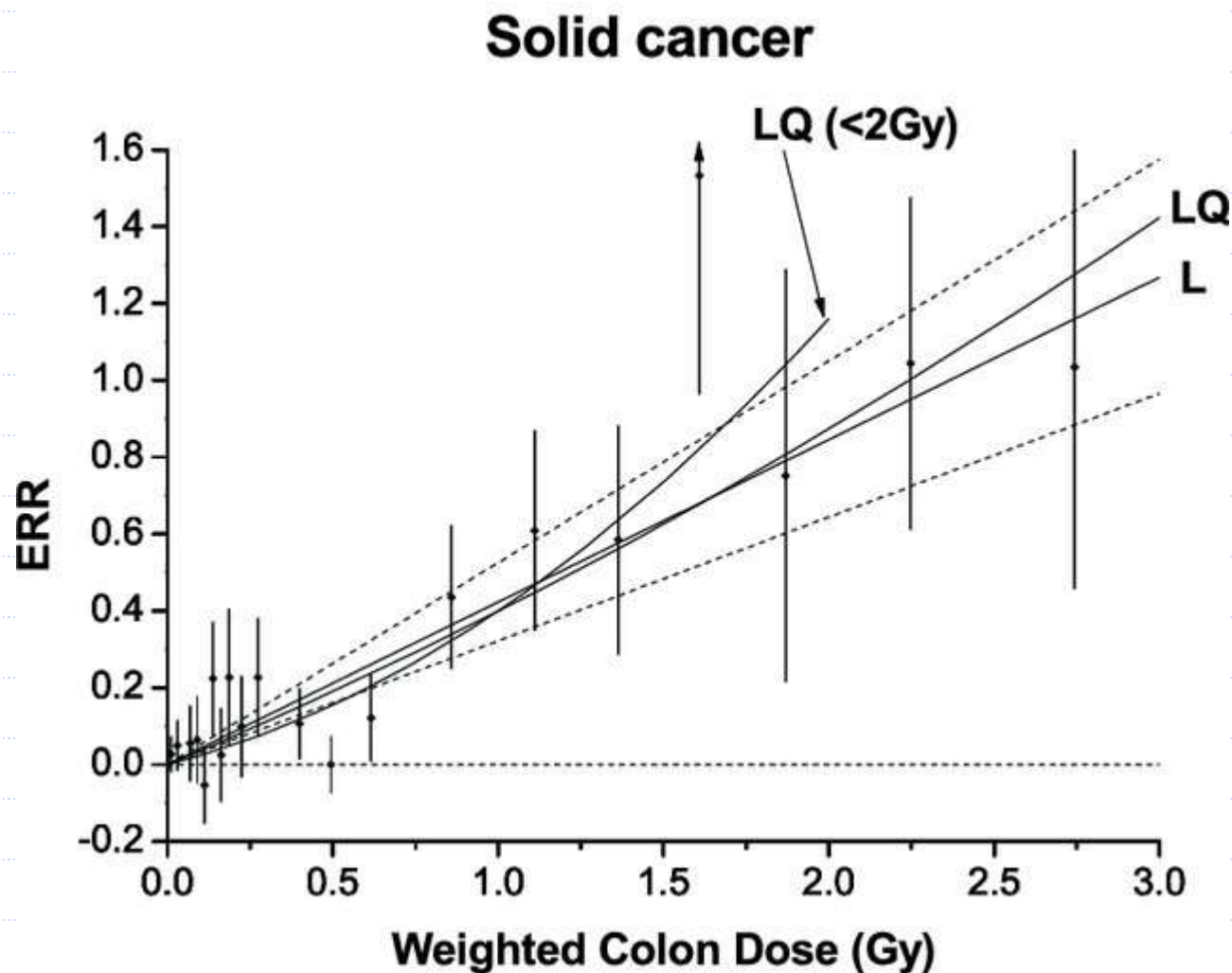
← względne ryzyko nowotworowe dla pracowników przemysłu jądrowego z 15 krajów

Lubin JH, Boice JD. Lung Cancer Risk From Residential Radon: Meta-analysis of Eight Epidemiologic Studies. *J Natl Cancer Inst* 89:49-57; 1997.

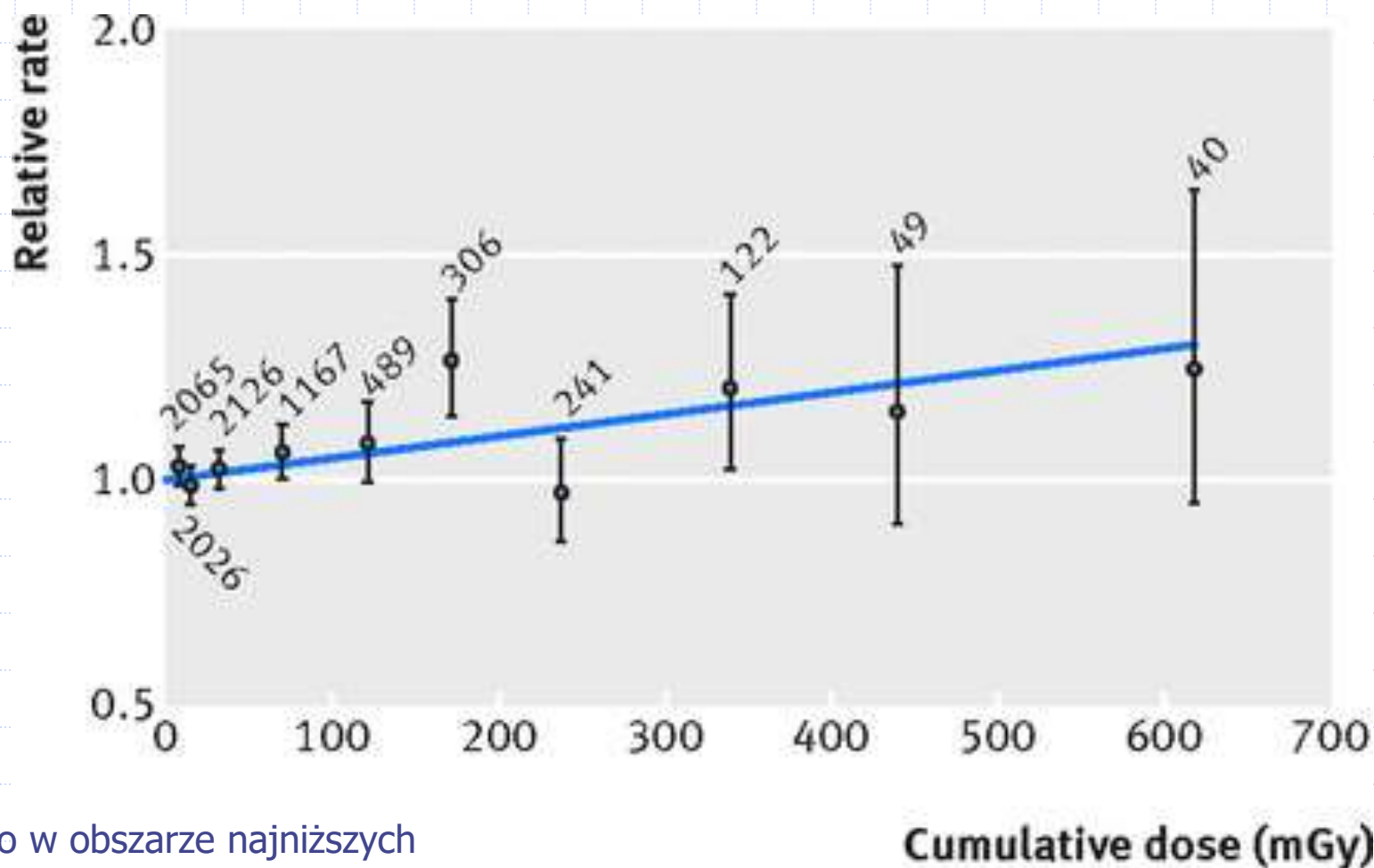


łączona analiza względnego ryzyka raka płuc od wdychanego radonu dla 8 krajów →

LSS study – dane z 2003 roku



Badania INWORKS – ponad 300,000 pracowników przemysłu jądrowego z Francji, USA i Wlk. Brytanii



Mimo to w obszarze najniższych dawek (4 punkty z lewej) wzrost nie jest statystycznie znaczący

Ryzyko radonowe

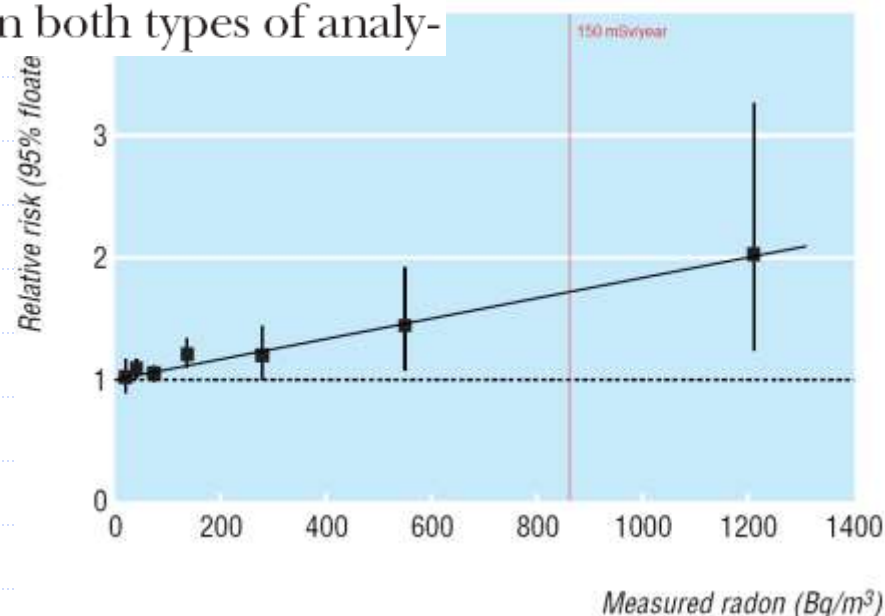
– Darby et al. 2004

Statistical methods

We assessed the association between radon and lung cancer in two ways. Firstly, a model was fitted in which the risk of lung cancer was proportional to $(1+\beta x)$ where x is measured radon concentration and β the proportionate increase in risk per unit increase in measured radon. Secondly, we subdivided cases and controls by categories of measured radon concentration and plotted relative risks across different categories against estimated mean exposure levels in those categories. In both types of analy-

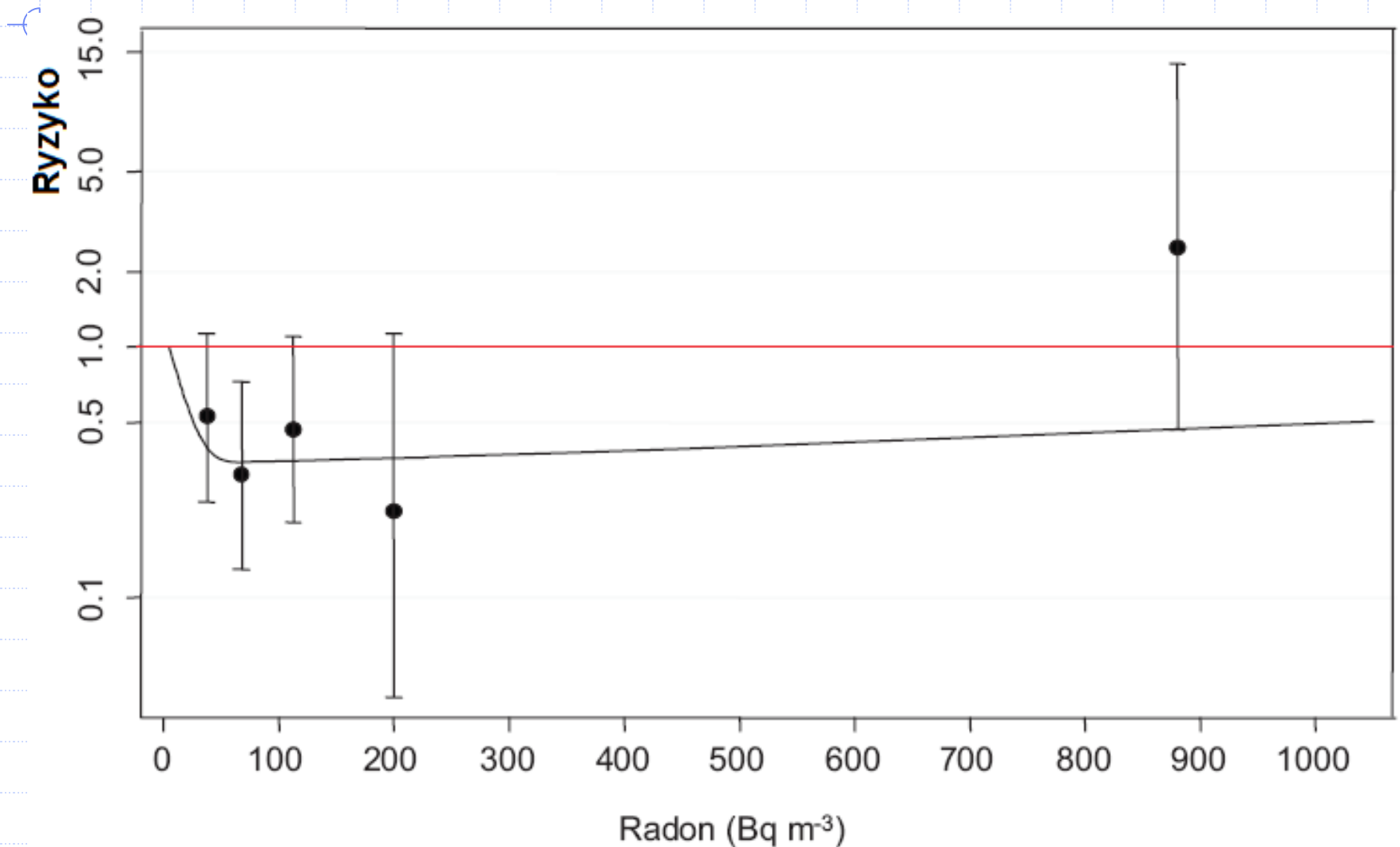
$$\text{ERR [\%/mSv/rok]} =$$

$$= 0,47^{+0,42}_{-0,31}$$

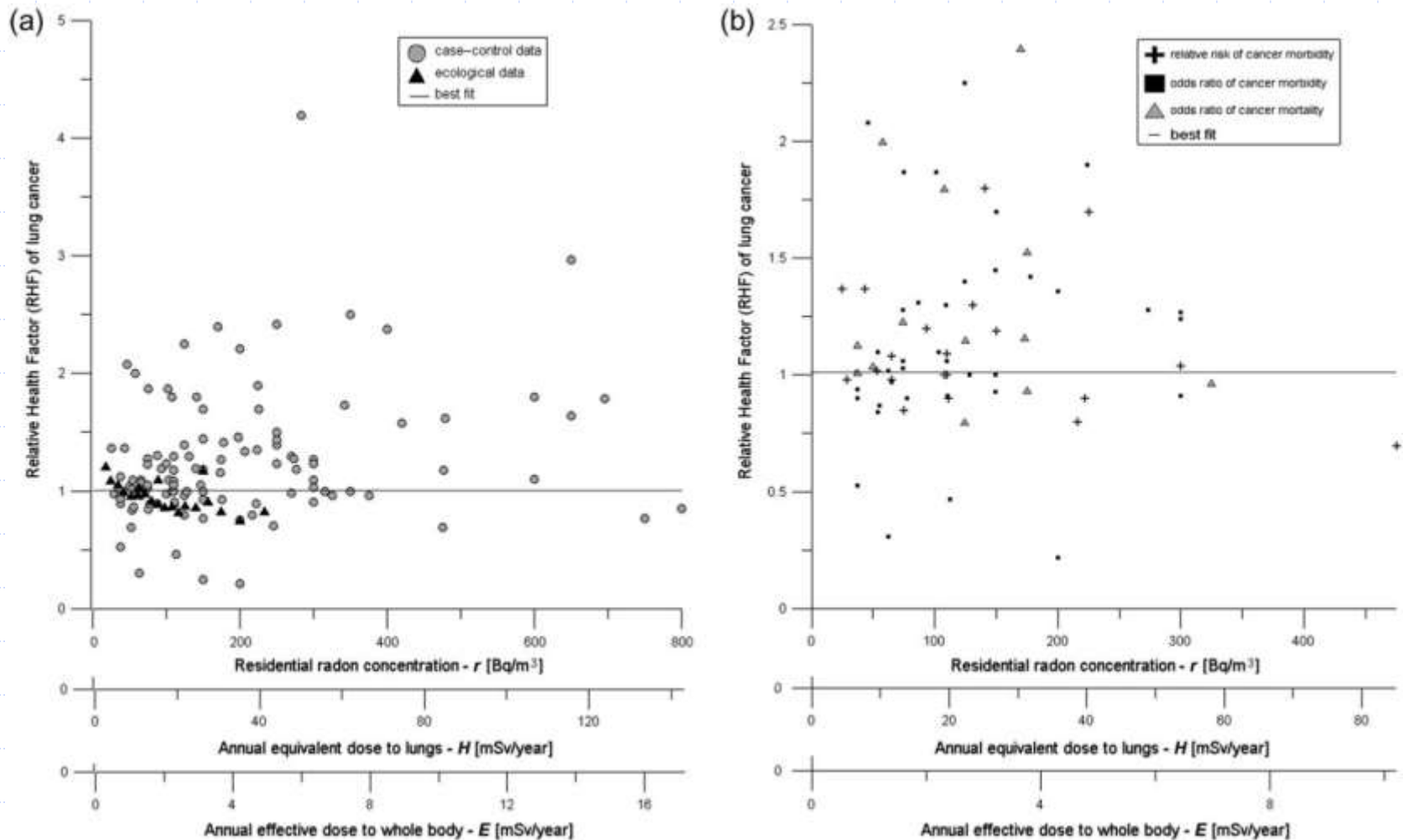


Inne badania radonu

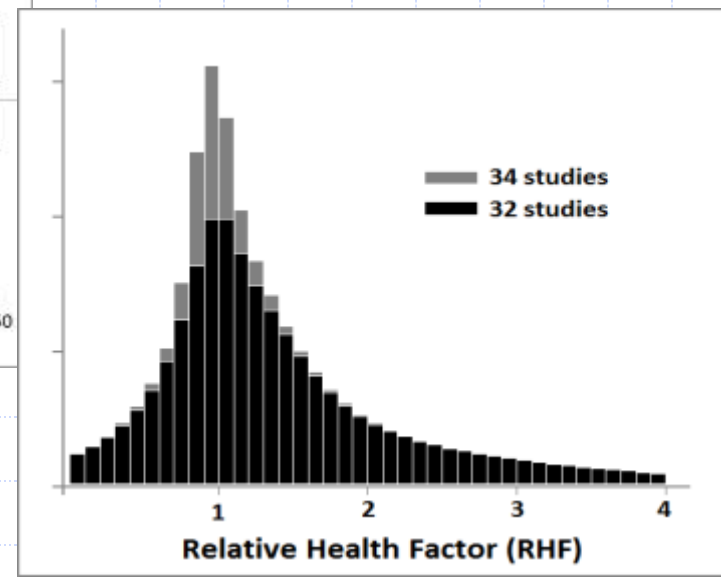
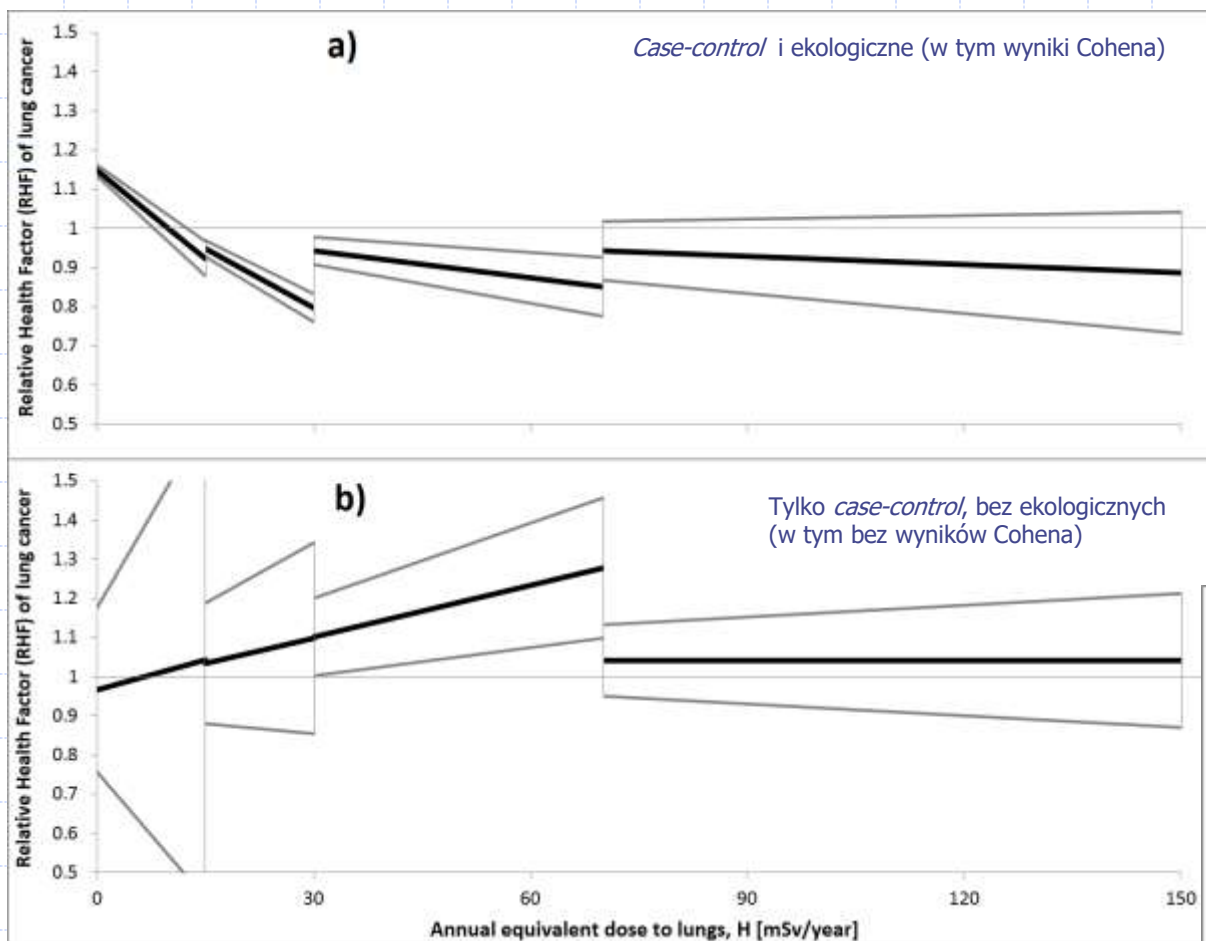
– Thompson et al. 2008 r.



Meta-analiza wyników 34 badań nad wpływem radonu na nowotwory płuc



Najbardziej prawdopodobna zależność = brak zależności



Radon to tylko część problemu wpływu naturalnego tła promieniowania na zdrowie



Guarapari (Brazylia)
27 $\mu\text{Sv/h}$



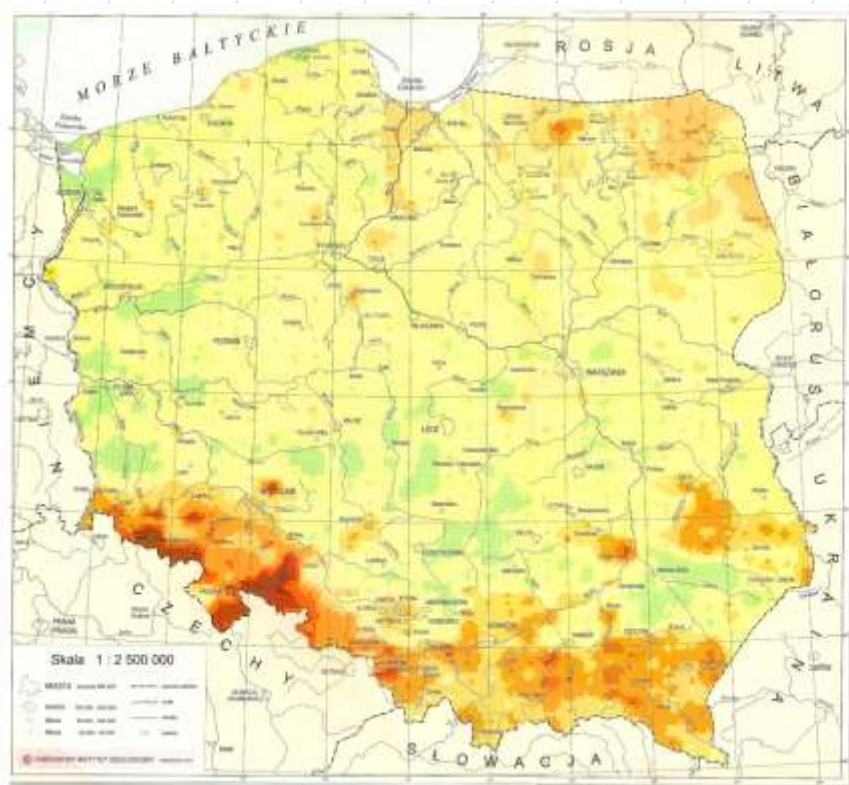
Radon to tylko część problemu wpływu naturalnego tła promieniowania na zdrowie



Ramsar (Iran)
126 $\mu\text{Sv/h}$

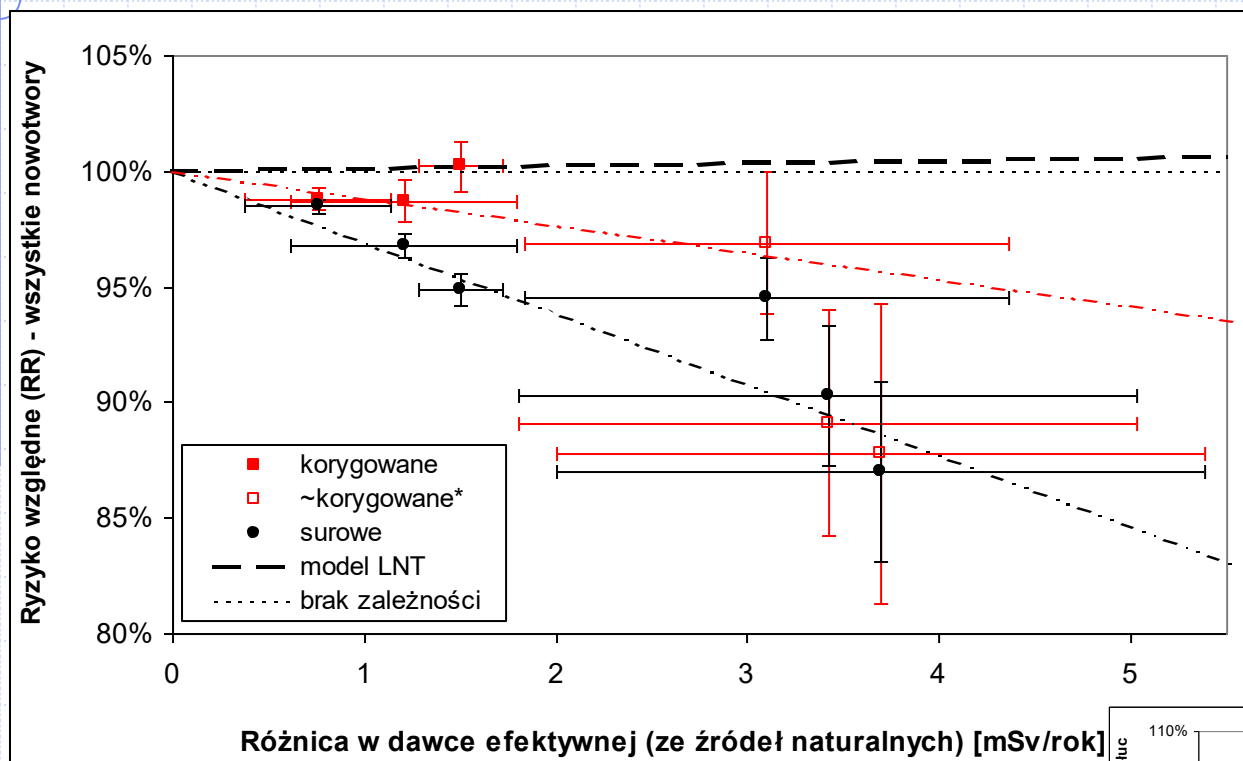


Radon to tylko część problemu wpływu naturalnego tła promieniowania na zdrowie



przypadek Polski + 6 czynników konfundujących
(wiek, palenie, bezrobocie, wykształcenie, status ekonomiczny, zanieczyszczenie powietrza)

Naturalne tło promieniowania w Polsce



wszystkie nowotwory:

RR = -1,17 (-1,51; -0,60)

%/mSv/rok

($\chi^2 = 6,3$; $p=0,02$)

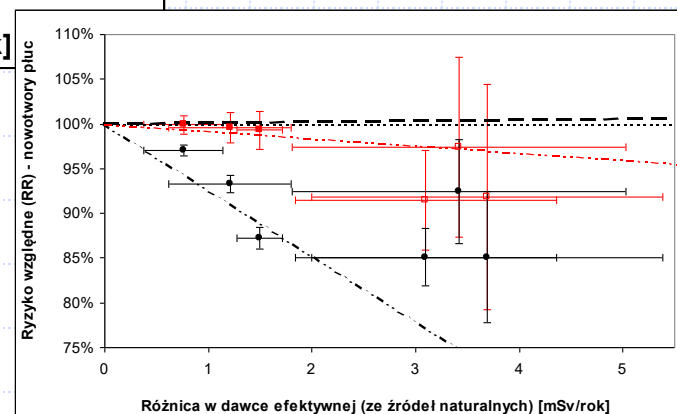
nowotwory płuc:

RR = -0,82 (-1,55; +0,10)

%/mSv/rok

($\chi^2 = 1,7$; $p=0,2$)

Śmiertelność z powodu wszystkich nowotworów (u góry) oraz samych nowotworów płuc (po prawej)

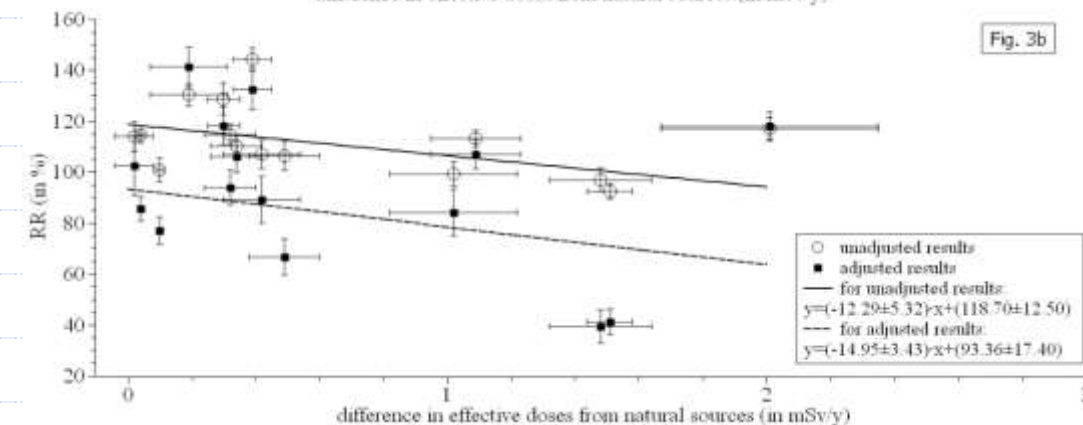
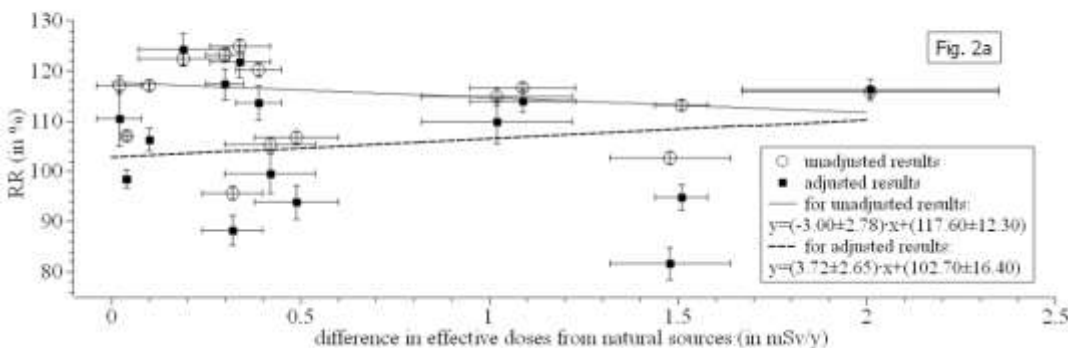
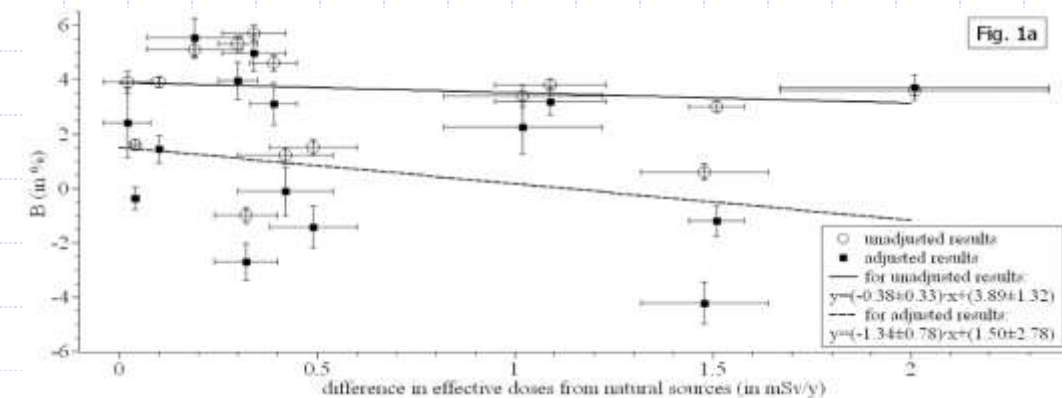


Analizując dane wojewódzkie dla 16 województw

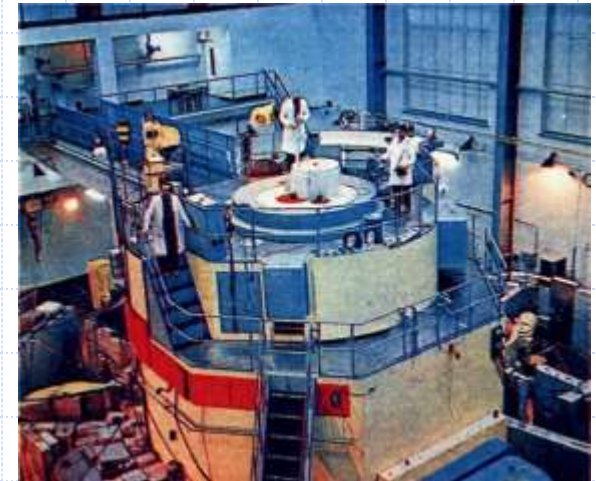
← ryzyko bezwzględne śmiertelności dla wszystkich typów nowotworów

← ryzyko względne śmiertelności dla wszystkich typów nowotworów

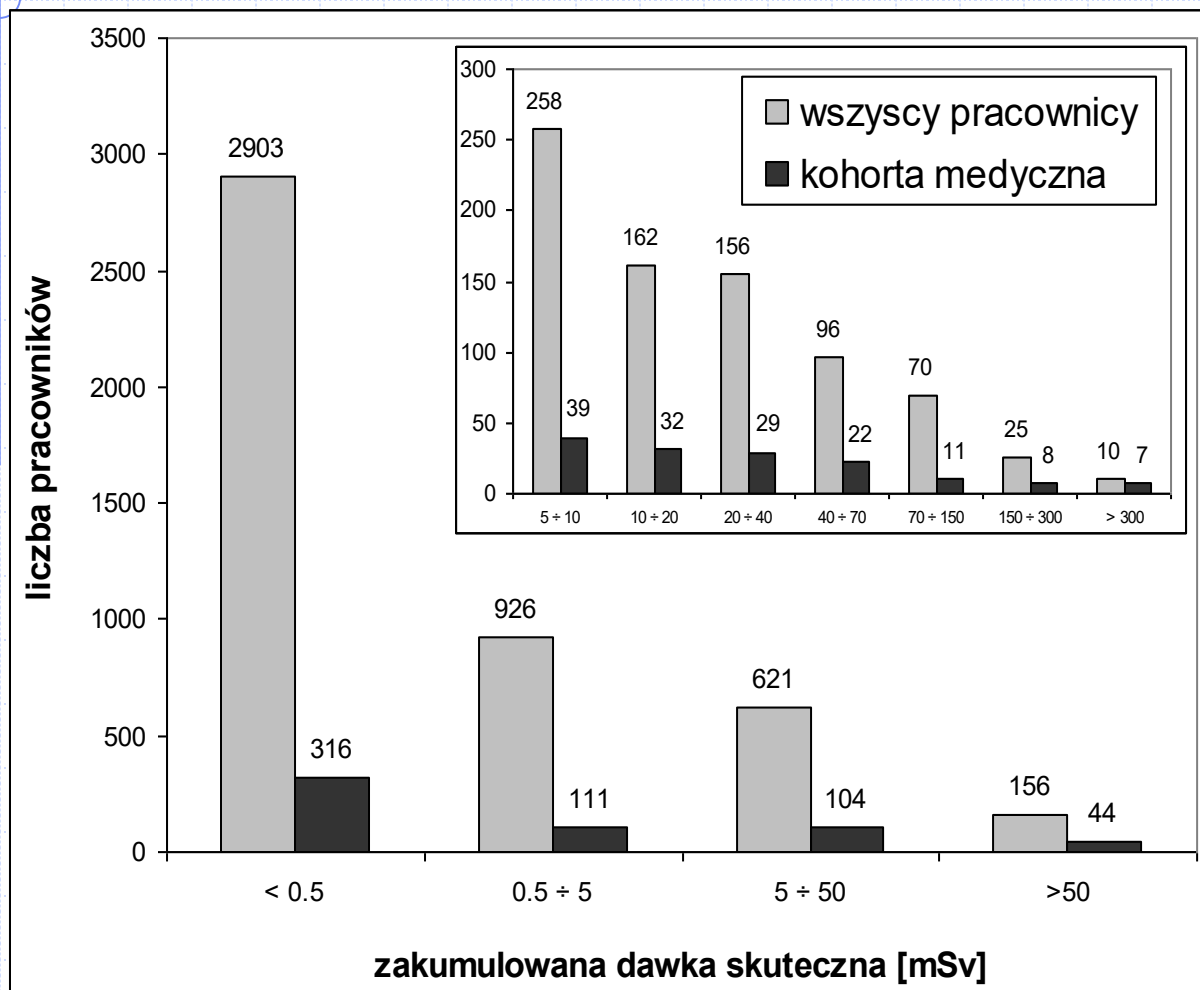
← ryzyko względne zachorowalności dla nowotworów płuc i oskrzeli



A jak to wygląda wśród pracowników ośrodka jądrowego w Świerku?



Pracownicy ośrodka w Świerku



4606 osób:

Dane dozymetryczne
z lat 1956-2001

575 osób:

Kohorta medyczna
na podstawie danych
miejscowego ośrodka
zdrowia

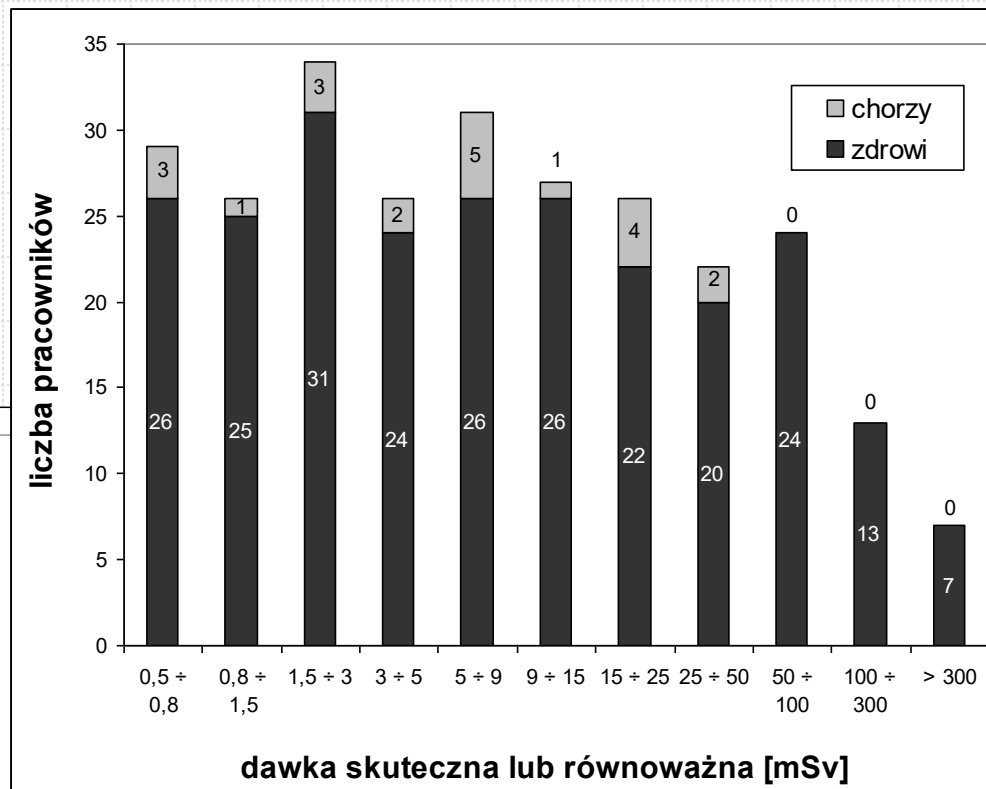
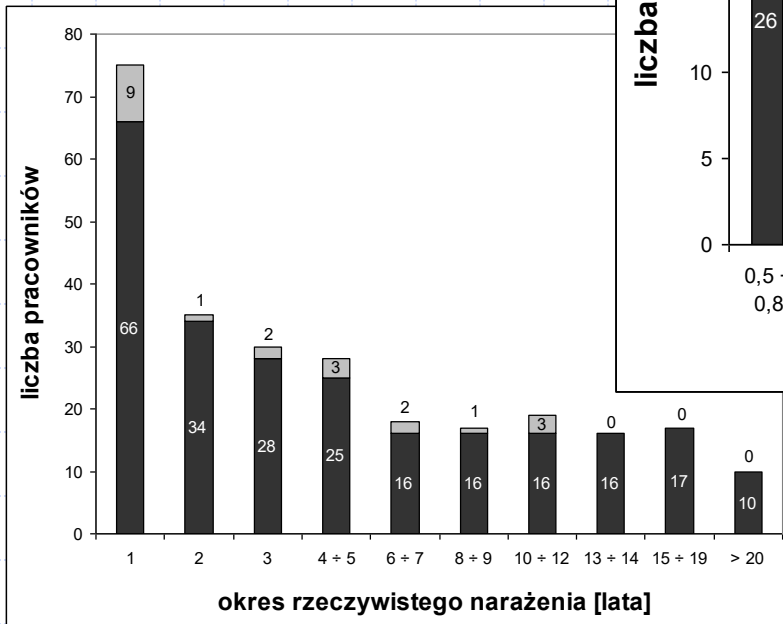
Fornalski K.W., Dobrzyński L. 'The cancer risk among workers of the nuclear centre at Świerk, Poland'. Nukleonika, vol. 58, no. 4, 2013, pp. 537-542.

Pracownicy ośrodka w Świerku

Ryzyko nowotworowe:

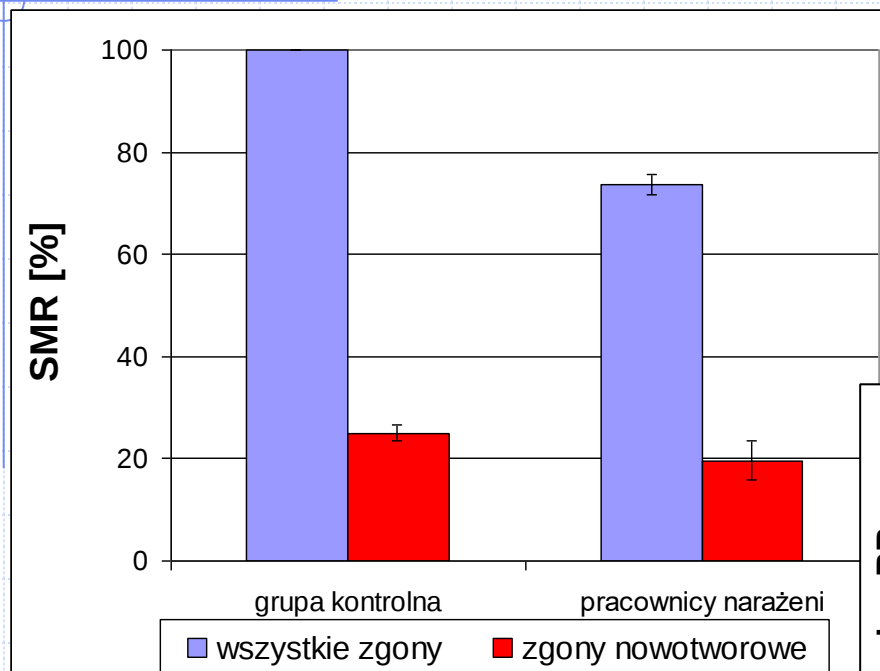
OR = 0,90 (0,62 - 1,18)

AOR = 0,86 (0,58 - 1,14)



Wśród 52 osób, które otrzymały dawki > 35 mSv, nie zaobserwowano ani jednego przypadku nowotworu

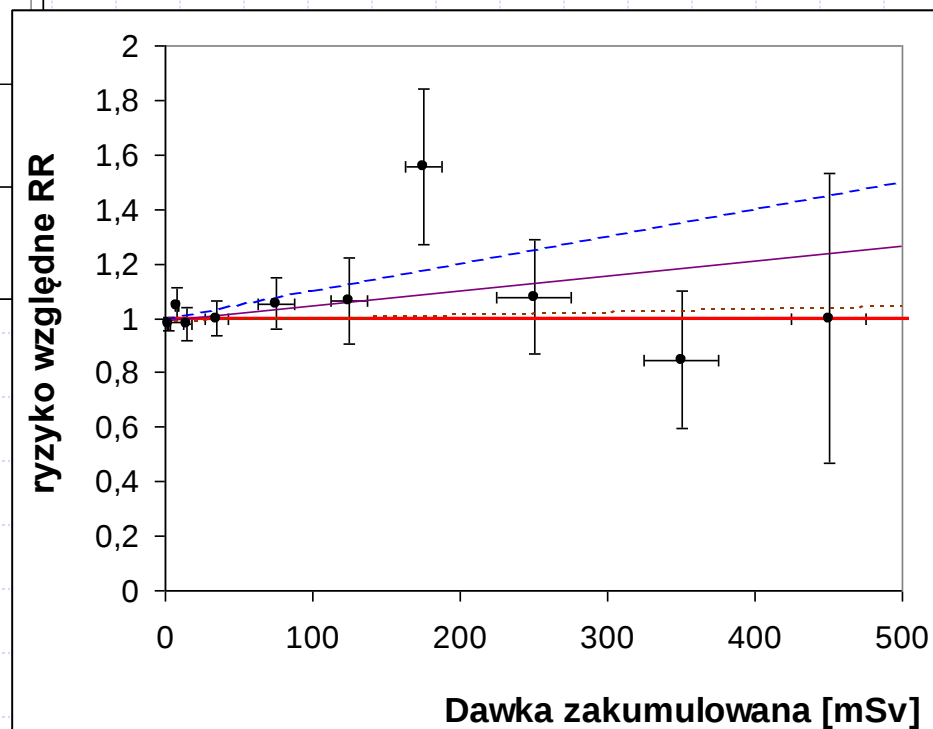
Pracownicy przemysłu jądrowego



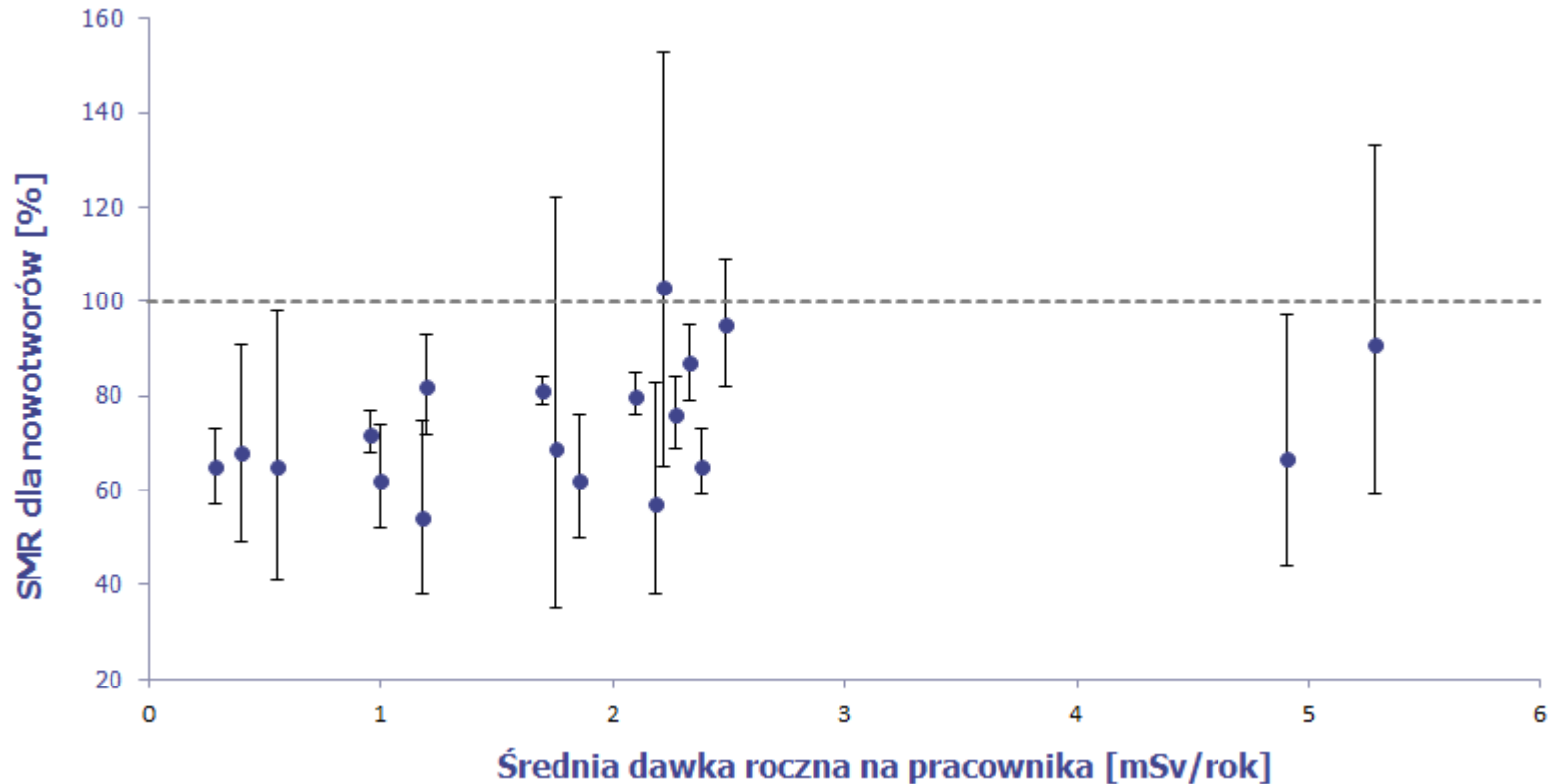
Dane IARC (2007) –
Międzynarodowej Agencji
ds. Badań Nowotworów
- 24 158 zgonów

$SMR = (76,1 \pm 6,5)\%$

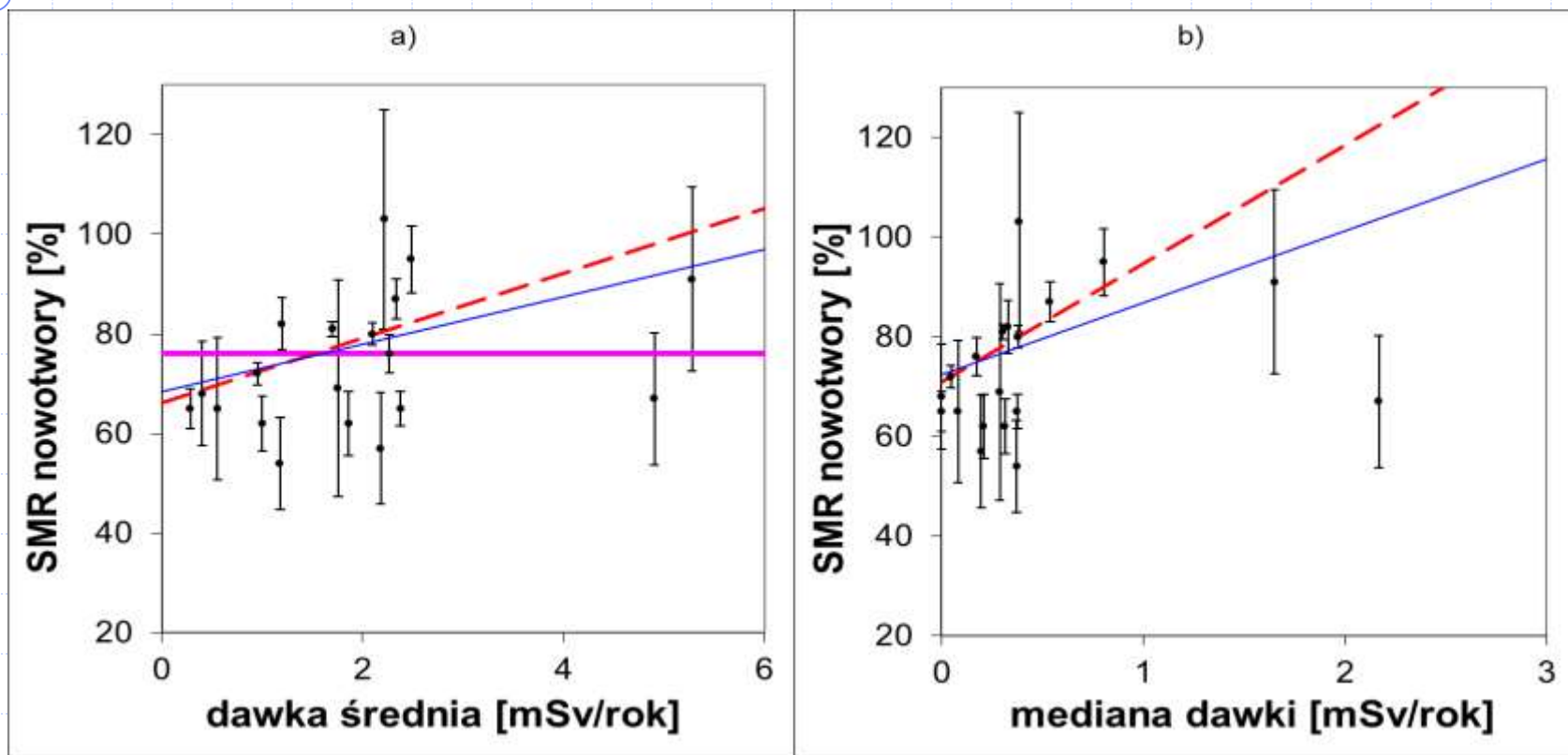
Efekt Zdrowego Pracownika?



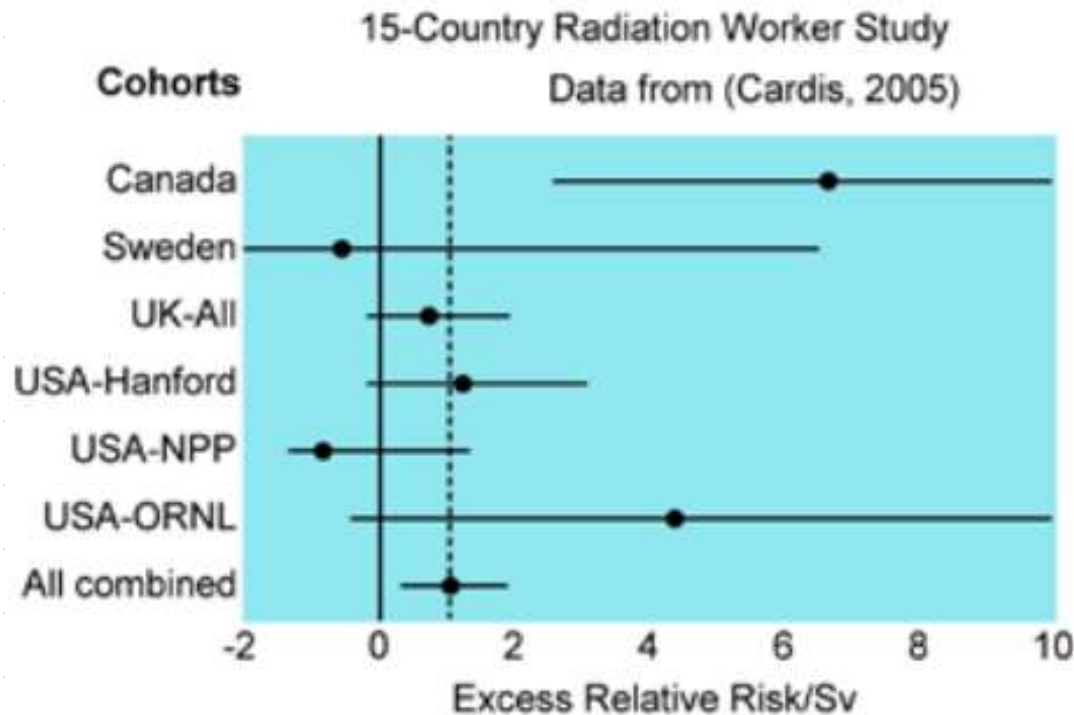
SMR dla pracowników z 15 krajów



Pracownicy przemysłu jądowego

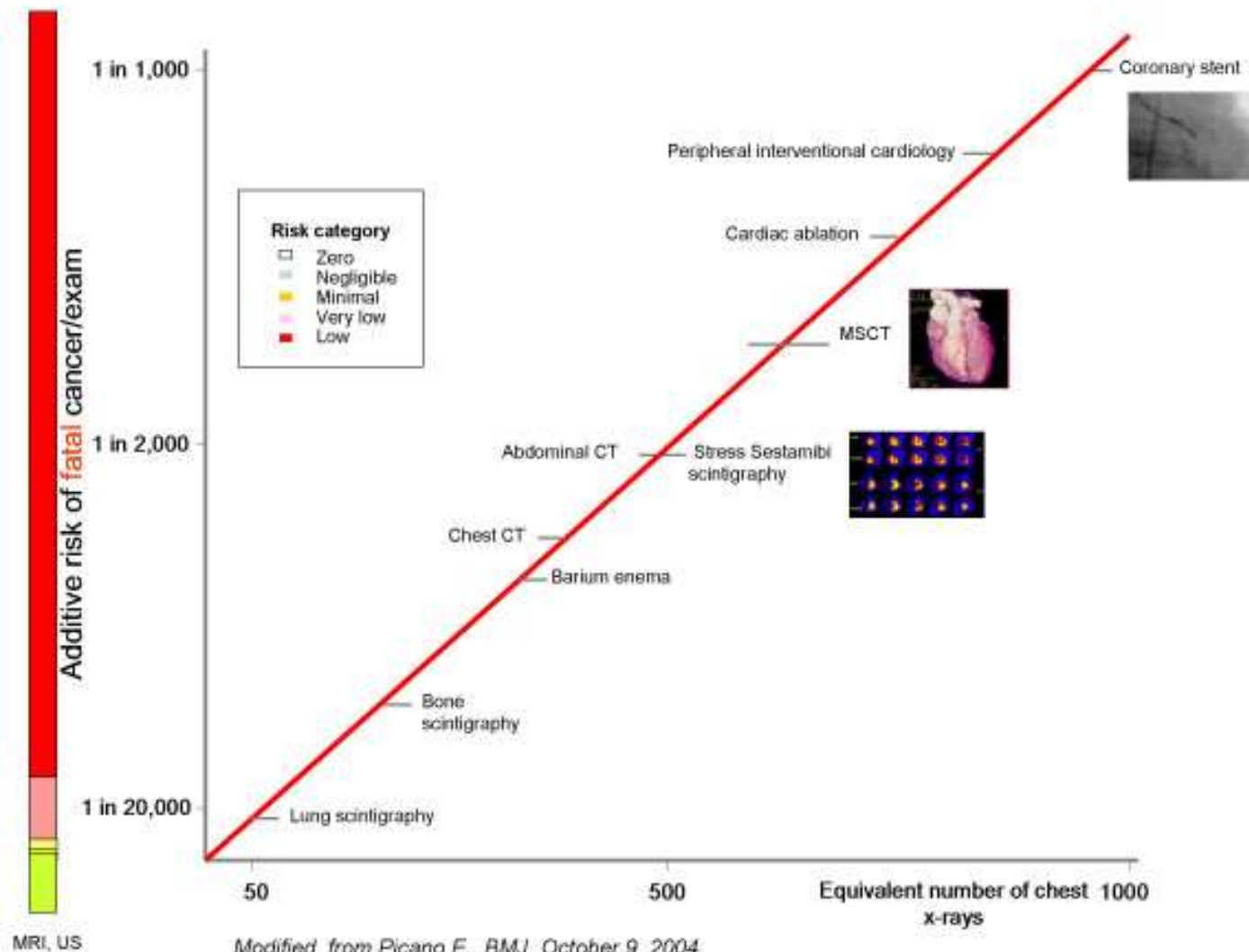


ERR dla pracowników z 15 krajów



Rys. 7. Nadmiarowe ryzyko względne (*Excess Relative Risk/Sv*) zachorowalności na wszystkie nowotwory (z wyjątkiem białaczek) w przeliczeniu na 1 Sv, w populacjach, w których liczba zgonów przekroczyła 100. Dane według Cardis i in. (2005)

Przyjmowane ryzyko radiacyjne dla badań medycznych (LNT)



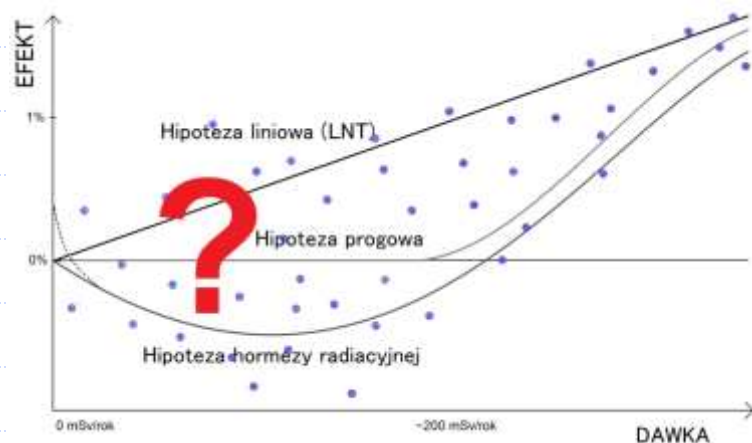
Naturalne ograniczenia takich analiz

- ◆ Problem ilości danych i wiarygodności statystycznej – im niższa dawka tym trudniej
- ◆ Żadne z samodzielnie przeanalizowanych (przez mnie osobiście) danych nie wskazują na słuszność hipotezy LNT w obszarze niskich dawek
- ◆ W kilku przypadkach występuje słaby efekt hormetyczny, jednakże jego wiarygodność statystyczna jest niska
- ◆ Jedyny kompromis: analiza wpływu promieniowania na człowieka wskazuje na brak jakiegokolwiek efektu dla dawek mniejszych lub równych przynajmniej 22,5 mSv/rok

Jaki model stosować?

- ◆ Z punktu widzenia przepisów prawa, standardów ochrony radiologicznej oraz podejścia zachowawczego (konserwatywnego) – stosujemy model LNT
- ◆ Z punktu widzenia większości realnych danych eksperymentalnych i epidemiologicznych – w obszarze niskich dawek model LNT jest nieprawdziwy, a więc z punktu widzenia badań naukowych często używa się modelu progowego
- ◆ Model hormetyczny jest dziś używany jedynie jako ciekawostka lub do celów porównawczych z innymi modelami

Jak nie epidemiologia to co?



← brak jednoznacznego potwierdzenia jakiegokolwiek zależności

- ◆ Dane epidemiologiczne (lub podobne) rodzą wiele problemów natury wiarygodności statystycznej
- ◆ Inne podejście: modelowanie