

Ιατρική Φυσική

Ε.Κ.Π.Α. 2024-2025

Ε. Στυλιάρης – Π. Παπαγιάννης

Ακτινοπροστασία:

- Βιολογικές επιδράσεις ιοντιζουσών ακτινοβολιών
- Διεθνές σύστημα ακτινοπροστασίας

Εισαγωγή στην **Δοσιμετρία:**

αναλυτική, υπολογιστική, πειραματική

Π. Ι. Παπαγιάννης

Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής
Ιατρική Σχολή Αθηνών
(Κτήριο 5, Γραφείο 21)



210 7462442



ppapagi@med.uoa.gr



<http://mpl.med.uoa.gr/>

Βιολογικές επιδράσεις ιοντιζουσών ακτινοβολιών

Δομή της παρουσίασης:

- Βιολογικά αποτελέσματα σε μοριακό επίπεδο
- Βιολογικά αποτελέσματα σε κυτταρικό επίπεδο
- Τροποποιητικοί παράγοντες της δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας
- Βιολογικά αποτελέσματα σε επίπεδο ιστών - οργάνων – οργανισμού
 - Κατηγοριοποίηση των βιολογικών αποτελεσμάτων:
 - Καθορισμένα αποτελέσματα (αντιδράσεις των ιστών)
 - Στοχαστικά αποτελέσματα

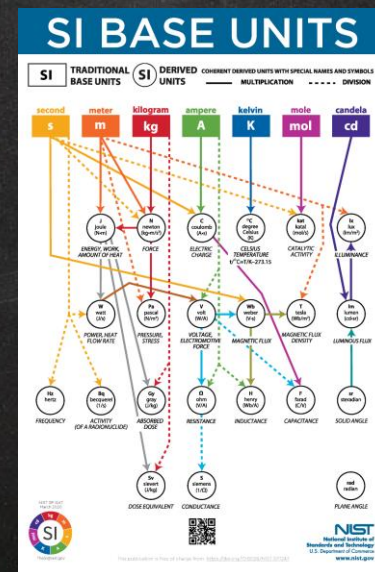
Δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας

- ❑ Η **ιοντίζουσα** ακτινοβολία έχει (αποδεδειγμένα) δυσμενή βιολογικά αποτελέσματα.
- ❑ Εφόσον κατά την αλληλεπίδρασή της με την ύλη απορροφάται ενέργεια, τα βιολογικά αποτελέσματα θα συναρτώνται της απορροφούμενης ενέργειας.
- ❑ Ονομάζουμε **απορροφούμενη δόση**, D , σε τυχόν σημείο P του υλικού το πηλίκο της μέσης τιμής της μεταδιδόμενης ενέργειας προς τη μάζα απειροστού όγκου με κέντρο το σημείο P :

$$D_P = \frac{\bar{\varepsilon}}{m} \text{ (για } m \rightarrow 0 \text{)}$$

με μονάδες **Gray** ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule} / \text{kg}$)

- ❑ Η δόση αποτελεί αυστηρά ορισμένο φυσικό μέγεθος για το οποίο τηρούνται μετρολογικά πρότυπα.



Βλάβη προκαλεί η «ποιότητα» και όχι η ποσότητα της ενέργειας

- Η δόση που σε περίπτωση εφάπαξ ολόσωμης ακτινοβολήσης θα επιφέρει το θάνατο στο 50% των εκτιθέμενων εντός 60 ημερών, είναι $LD_{50/60}=4 \text{ Gy}$.
- Αντιστοιχεί σε βιολογικά ακίνδυνη μετάδοση ενέργειας (4 J ανά kg, ή 1 cal που μπορεί να αυξήσει τη θερμοκρασία 1 kg νερού κατά $0,001^{\circ}\text{C}$).
- Το βιολογικό αποτέλεσμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας οφείλεται στο γεγονός ότι οι **διεγέρσεις και οι ιοντισμοί** των ατόμων που επάγει οδηγούν σε **θραύση χημικών δεσμών** των μορίων στα οποία ανήκουν τα άτομα αυτά.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Άμεση δράση

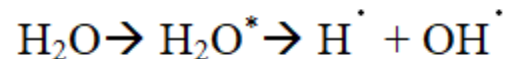
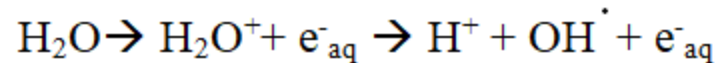
- Ο όρος άμεση δράση αναφέρεται σε αλληλεπιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με άτομα σημαντικών οργανικών μορίων του κυττάρου (π.χ. ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, RNA, DNA).
- Ως αποτέλεσμα της θραύσης χημικών δεσμών, παράγονται άτυπα ή μη λειτουργικά μόρια με διαφορετικές ιδιότητες από τα αντίστοιχα αρχικά.
- Η σχετική σημασία της άμεσης δράσης είναι μικρή για ακτινοβολία φωτονίων (ευθύνεται για το 30% περίπου της βιολογικής βλάβης).

Έμμεση δράση

- Τα κύτταρα των θηλαστικών αποτελούνται κατά >70% από νερό.
- Ο όρος έμμεση δράση αναφέρεται στην πρόκληση βλάβης σε οργανικά μόρια του κυττάρου από δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού.

Ραδιόλυση του νερού

- Αρχικά αποτελέσματα αλληλεπίδρασης ιοντίζουσας ακτινοβολίας με μόρια νερού:



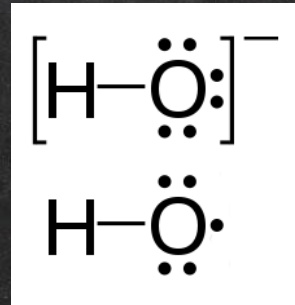
- H_2O^+ : ιονισμένα μόρια νερού
- H_2O^* : διεγερμένα μόρια νερού
- e^-_{aq} : ελεύθερα «ενυδατωμένα» ηλεκτρόνια
- H^+ : κατιόν υδρογόνου
- $\text{OH}^\cdot$: ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου
- $\text{H}^\cdot$: ελεύθερη ρίζα υδρογόνου

Η σημασία των ελευθέρων ριζών

- Ο όρος ελεύθερη ρίζα αναφέρεται σε ένα ελεύθερο άτομο, μόριο ή συγκρότημα ατόμων, το οποίο φέρει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και συνεπώς χαρακτηρίζεται από **αυξημένη δραστικότητα** ανεξαρτήτως εάν είναι ηλεκτρικά ουδέτερο ή φορτισμένο.

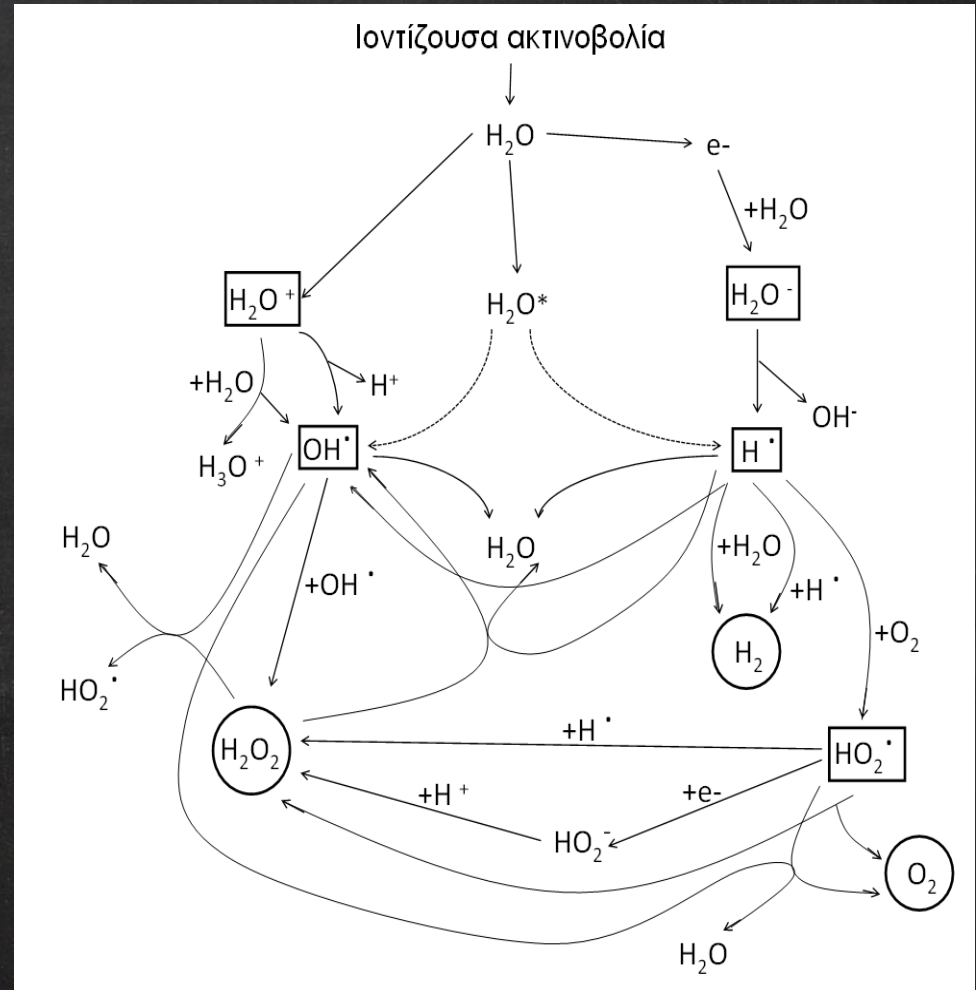
- Π.χ. ιόν υδροξυλίου

έναντι ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου



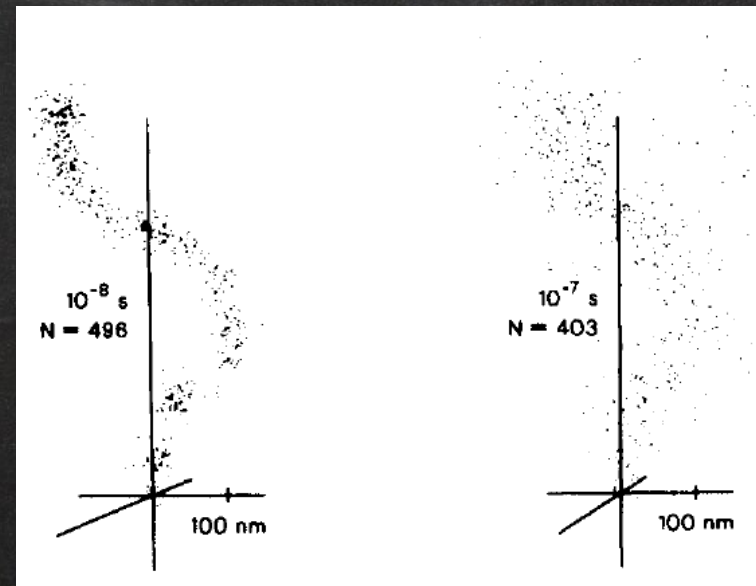
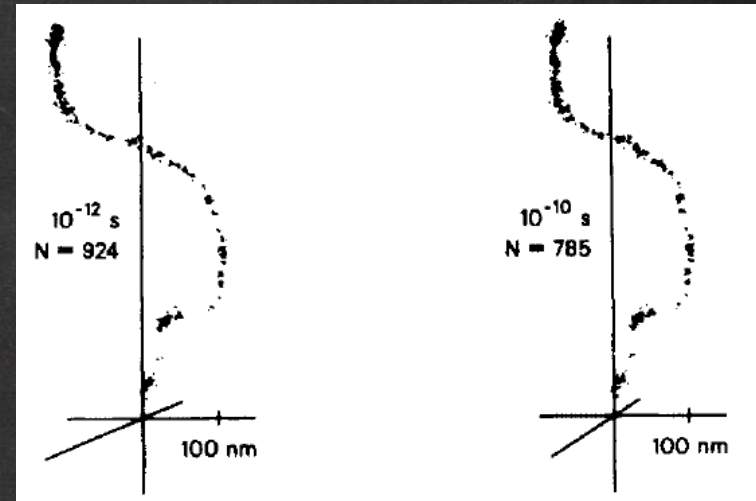
Ραδιόλυση του νερού

- Τα αρχικά προϊόντα της ραδιόλυσης συμμετέχουν ακολούθως σε δεκάδες αντιδράσεις μεταξύ τους ή με άλλα μόρια του συστήματος.
- Συνολικά επικρατεί ο **οξειδωτικός χαρακτήρας** λόγω της παραγωγής ελεύθερων ριζών υδροξυλίου ($\text{OH}^\cdot$) και υπεροξυλίου ($\text{HO}_2^\cdot$), και υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2).



Έμμεση δράση

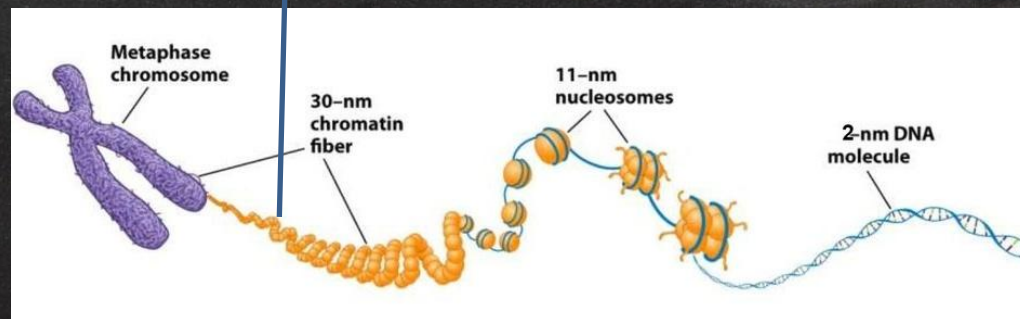
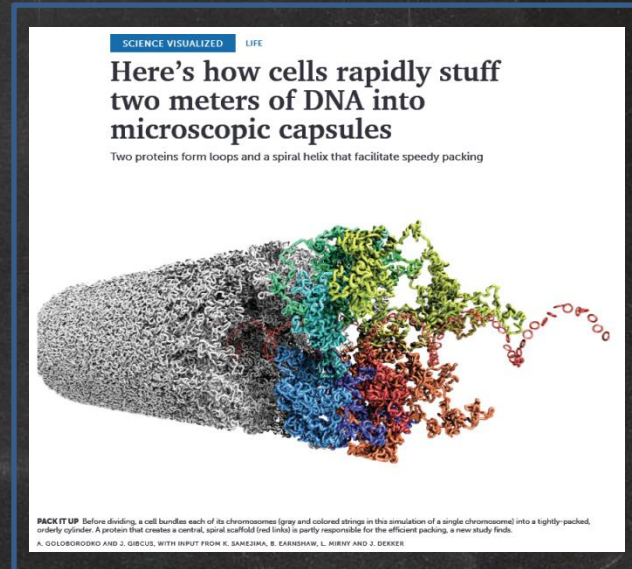
- Οι οξειδωτικοί παράγοντες από τη ραδιόλυση του νερού διαχέονται και αντιδρούν με οργανικά μόρια του κυττάρου με αποτέλεσμα τη **θραύση χημικών δεσμών**.
- Έτσι, ενισχύεται έμμεσα η δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, και αυξάνει η πιθανότητα να πληγεί ο όποιος κρίσιμος ενδοκυτταρικός στόχος.



Η σημασία της βλάβης του DNA

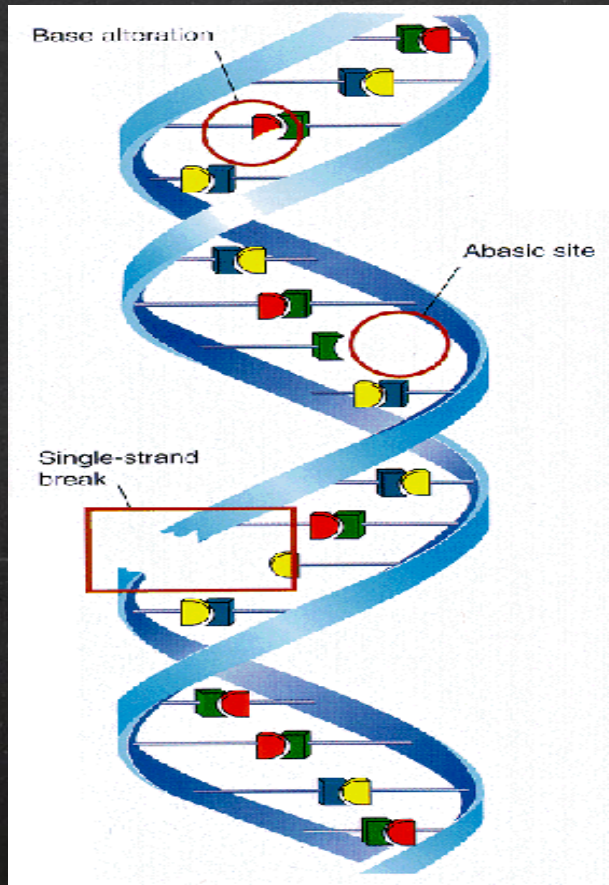
Παρότι έμμεσες, οι ενδείξεις ότι το DNA αποτελεί τον κρίσιμο στόχο της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι αδιάσειστες:

- Αποτελέσματα επιλεκτικής ακτινοβολήσης (σωμάτια α/microbeams) δείχνουν μέση δόση πυρήνα για τη θανάτωση κυττάρου 1.5 Gy, ενώ ακόμα και 250 Gy δόση στο κυτταρόπλασμα δεν έχει αποτέλεσμα στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου.
- Η ακτινο-ευαισθησία του κυττάρου στην τριτωμένη θυμιδίνη είναι αρκετές τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από αυτή στο τριτωμένο ύδωρ.



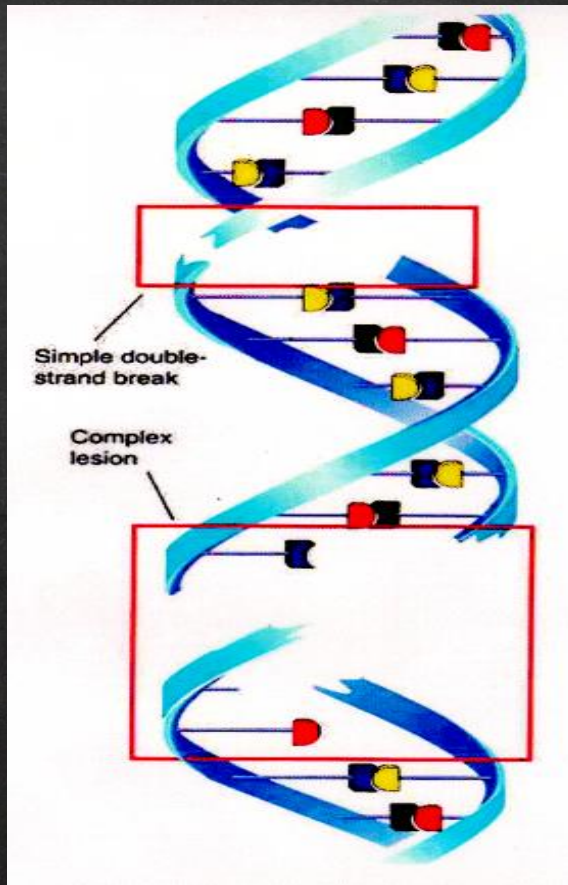
Η σημασία της βλάβης του DNA

Η θραύση χημικών δεσμών λόγω άμεσης ή έμμεσης δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας προκαλεί διάφορα είδη βλάβης με σημαντικότερα:



□ βλάβη ή απώλεια βάσεων

□ θραύση του ενός κλώνου (Single Strand Break-SSB)

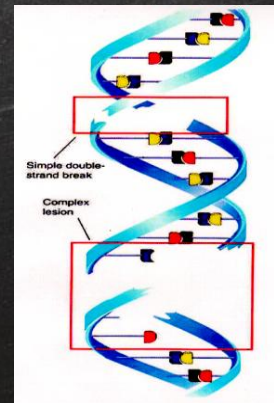
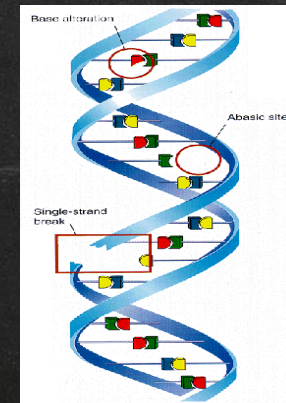


□ θραύση και των δύο κλώνων (Double Strand Break-DSB)

□ σύνθετη συστοιχία βλαβών

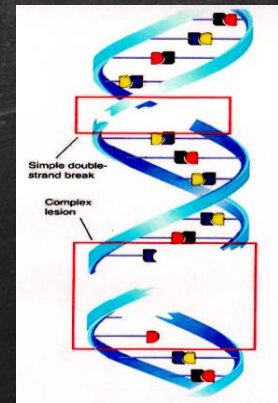
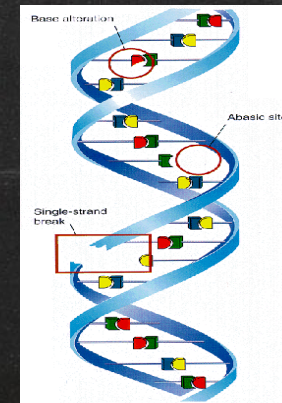
Η σημασία της βλάβης του DNA

- Πάνω από 100.000 βλάβες του DNA σημειώνονται καθημερινά στα κύτταρα των θηλαστικών αυτογενώς ή λόγω της επίδρασης άλλων παραγόντων.
- 1 Gy δόσης από ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων προκαλεί περίπου 10^5 ιονισμούς ανά κύτταρο ($d=10\mu\text{m}$) και, δια της άμεσης ή έμμεσης δράσης, περίπου 1000 βλάβες βάσεων, 1000 SSB, και 40 DSB στο DNA ($d=2\text{ nm}$).
- Δεν είναι όλες οι βλάβες εξίσου σημαντικές !!!



Η σημασία της βλάβης του DNA

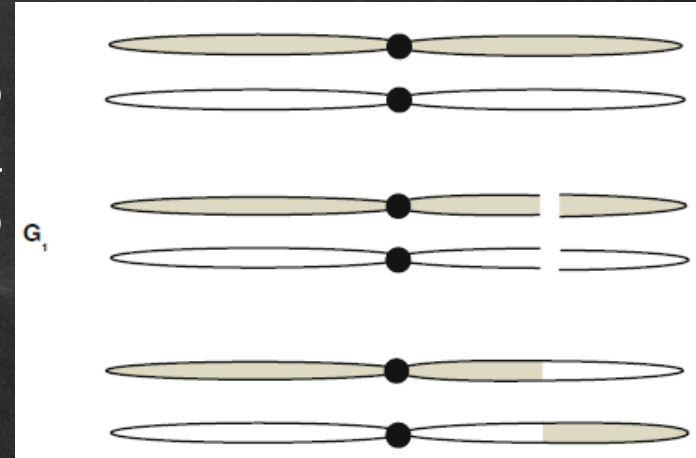
- Το κύτταρο διαθέτει αποτελεσματικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης της βλάβης.
- Πρόδρομο των διαφόρων βιολογικών αποτελεσμάτων αποτελεί το μικρό ποσοστό **μη επιδιορθωμένων** ή **ανεπιτυχώς επιδιορθωμένων** βλαβών του DNA, και το είδος της βλάβης που συσχετίζεται καλύτερα με τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (ειδικότερα τον κυτταρικό θάνατο) είναι οι DSB και οι εστίες σύνθετης συστοιχίας βλαβών.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Γονιδιακές μεταλλάξεις

- Η **ανεπιτυχής επιδιόρθωση** βλάβης του DNA μπορεί να οδηγήσει σε **αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων** και συνεπώς **μετάλλαξη** (λόγω αντικατάστασης, ελλείμματος ή ένθεσης βάσεων).
- **Ανεπιτυχώς επιδιορθωμένες DSB** (εκτός από χρωμοσωματικές ανωμαλίες) μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε **μετάλλαξη** λόγω συμμετρικής αντιμετάθεσης θραυσμάτων του χρωμοσώματος.
- Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων ποικίλει και μπορεί να οδηγήσει στην έκφραση μιας τροποποιημένης πρωτεΐνης και την αύξηση ή μείωση των επιπέδων μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης.

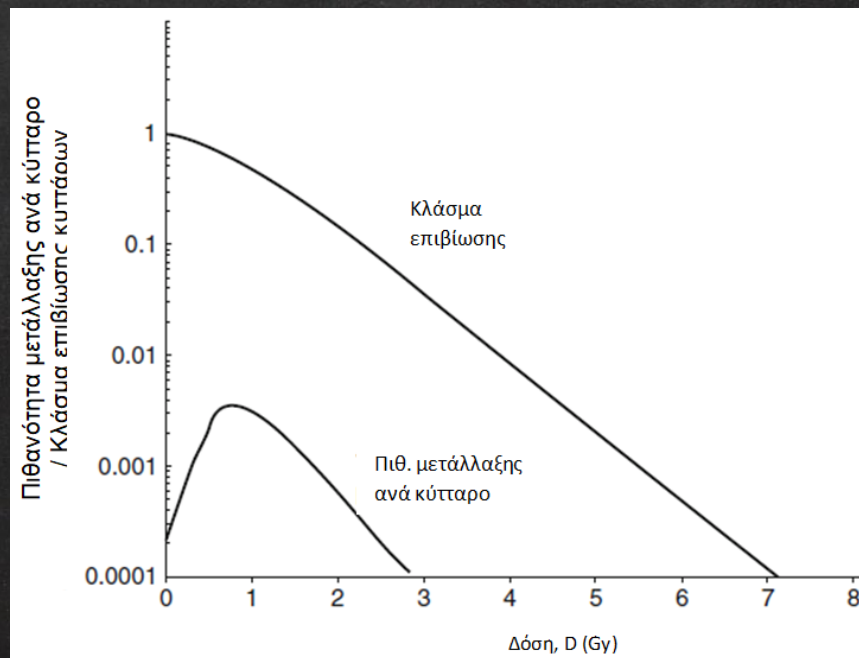


Γονιδιακές μεταλλάξεις

- Αν και ο μηχανισμός της καρκινογένεσης είναι πολύπλοκος και αφορά το συστημικό επίπεδο οργάνωσης της βιολογικής ύλης παρά το κυτταρικό, το στοχαστικό αποτέλεσμα της **καρκινογένεσης** που θα συζητηθεί στα επόμενα οφείλεται σε μεταλλάξεις τριών κατηγοριών γονιδίων:
 - **Πρωτο-ογκογονιδίων** που φυσιολογικά ελέγχουν τη συχνότητα διαίρεσης και το βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων αλλά η μετάλλαξή τους οδηγεί σε ογκογονίδια που αγνοούν τα εξω-κυτταρικά σήματα που θα ανέστελλαν τη διαίρεση με αποτέλεσμα ραγδαίο πολλαπλασιασμό που οδηγεί σε καρκίνο.
 - **Ογκοκατασταλτικών γονιδίων** που φυσιολογικά καταστέλλουν την κυτταρική διαίρεση, βοηθούν την επιδιόρθωση βλαβών του DNA, και καθορίζουν την απόπτωση των κυττάρων, και επομένως η μετάλλαξή τους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό που οδηγεί σε καρκίνο.
 - **Γονιδίων απαραίτητων για την επιδιόρθωση του DNA.**

Γονιδιακές μεταλλάξεις

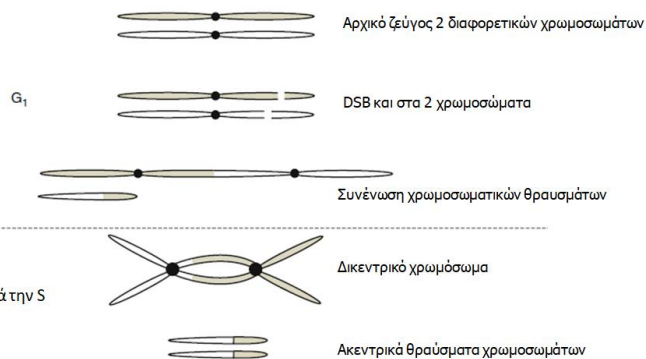
- Μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων μπορούν να μεταβιβαστούν στους απογόνους και αποτελούν **κληρονομήσιμες βλάβες**.
- Οι μεταλλάξεις αυτές είναι όμοιες με αυτές που συμβαίνουν αυθόρμητα ή φυσικά (απουσία έκθεσης) και η δόση ακτινοβολίας επηρεάζει μόνο τη συχνότητα εμφάνισης και όχι τα ποιοτικά τους χαρακτηριστικά.
- Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων αυξάνει με τη δόση ακτινοβολίας αν και σε μεγάλες δόσεις κυριαρχεί ο **κυτταρικός θάνατος** οπότε ο αριθμός των μεταλλαγμένων κυττάρων μειώνεται.



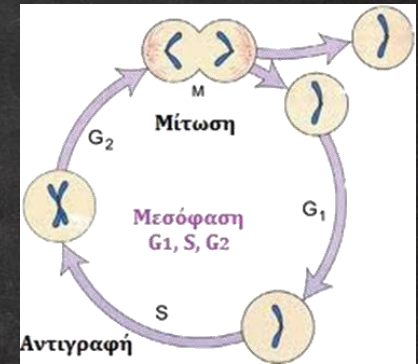
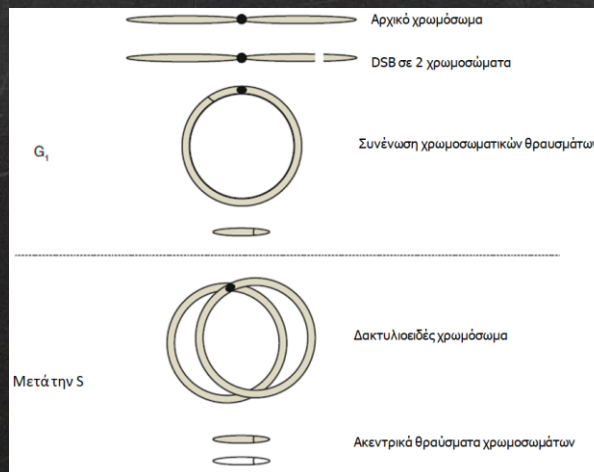
Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

- Μη επιτυχώς επιδιορθωμένες DSB (ή πιθανότερα σύνθετες συστοιχίες βλάβης) λόγω της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, μπορεί να οδηγήσουν σε **χρωμοσωματικές ανωμαλίες**.
- Παραδείγματα χρωμοσωματικών ανωμαλιών που θα οδηγήσουν σε μιτωτικό θάνατο του κυττάρου:

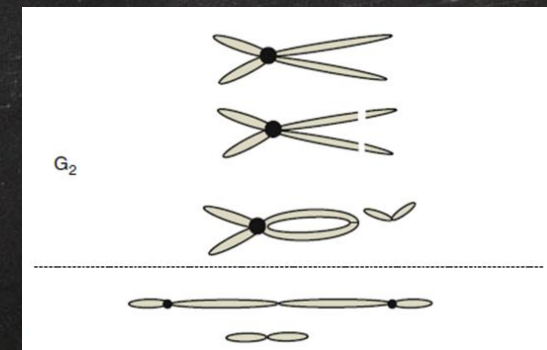
□ Δικεντρικά χρωμοσώματα



□ Δακτύλιοι

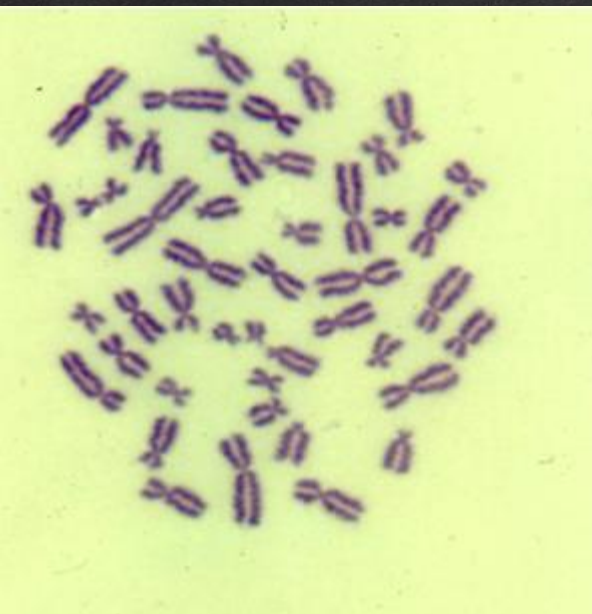


□ Γέφυρα ανάφασης



Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

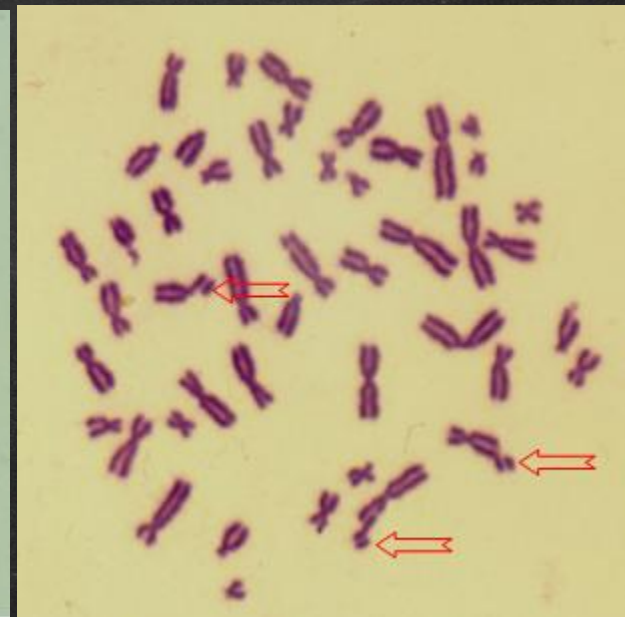
0 Gy



6 Gy στη G1



6 Gy στη G2

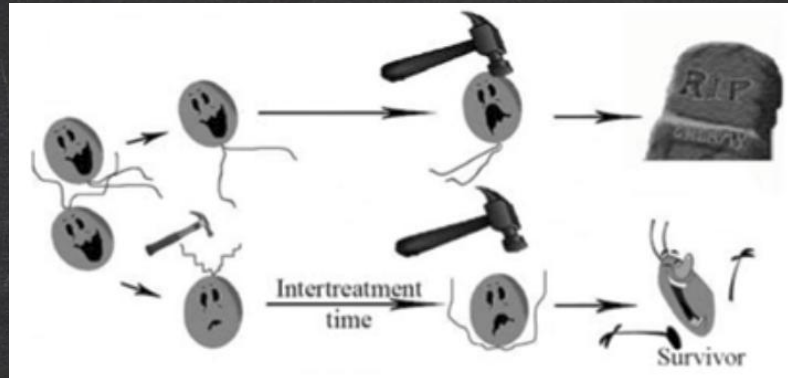


Κυτταρικός θάνατος

- **πολύ υψηλή δόση:**
εκτεταμένες βλάβες σε DNA, πρωτεΐνες, μεμβράνη → **νέκρωση**
- **υψηλή δόση:**
μη επιδιορθώσιμη βλάβη DNA → **απόπτωση**
- **λιγότερο υψηλή δόση:**
διακοπή κυττ. κύκλου:
 - επιδιόρθωση επιτυχής? → **κανένα αποτέλεσμα**
 - επιδιόρθωση ανεπιτυχής? → **μιτωτική καταστροφή**
(καθυστερημένη νέκρωση/απόπτωση)

Νεότερες θεωρήσεις

- **προσαρμογή της απόκρισης στην ακτινοβολία** (adaptive response): μια δόση «προσαρμογής» οδηγεί σε μείωση του αποτελέσματος επακόλουθης δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας.



Παρά τις φαινομενολογικές αποδείξεις για την ενεργοποίηση διαφόρων βιολογικών αποκρίσεων (επαναπληθυσμοποίηση, επιδιόρθωση βλάβης, κυτταρικός θάνατος), δεν υπάρχουν συνεπείς ενδείξεις για τη μείωση των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας στην περιοχή δόσεων 1-50 mGy.

Νεότερες θεωρήσεις

- **Επιγενετικές αποκρίσεις** (μεταβολή της γονιδιακής λειτουργίας των κυττάρων χωρίς να έχει επέλθει μεταβολή στην αλληλουχία του DNA):
 - **γονιδιακή αστάθεια** (genomic instability)
οι απόγονοι κυττάρων που επιβιώνουν της ακτινοβολήσης εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων και χρωμοσωματικών ανωμαλιών.
 - **μεταβίβαση σημάτων** μεταξύ κυττάρων μετά την ακτινοβολήση (bystander signaling)
κύτταρα σε καλλιέργεια μπορεί να υποστούν θάνατο ή μεταλλάξεις λόγω βλάβης σε παρακείμενα κύτταρα χωρίς τα ίδια να πληγούν από την ακτινοβολία.
- Ο ρόλος των επιγενετικών αποκρίσεων δεν θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένος, ενώ σε πολλές περιπτώσεις λαμβάνεται έμμεσα υπόψη στην ποσοτικοποίηση του κινδύνου βάσει επιδημιολογικών δεδομένων.

Τροποποιητικοί παράγοντες

- Δεδομένη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας δεν σημαίνει δεδομένο βιολογικό αποτέλεσμα.
- Υπάρχουν τρεις κατηγορίες τροποποιητικών παραγόντων:
 - **Χημικοί**
 - **Βιολογικοί**
(φάση κυτταρικού κύκλου, είδος κυττάρου)
 - **Φυσικοί**
(είδος ακτινοβολίας, κατάτμηση δόσης, ρυθμός δόσης)

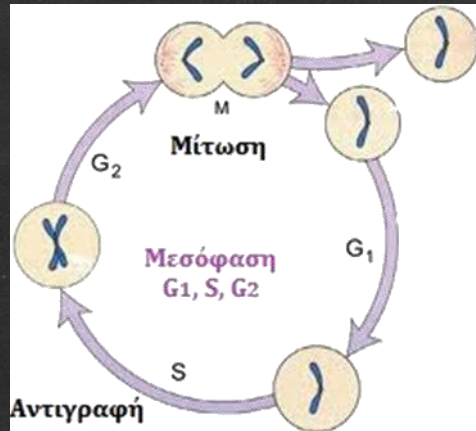
Χημικοί παράγοντες

- Πλήθος χημικών παραγόντων εμφανίζει ενισχυτικό ή κατασταλτικό ρόλο στη βιολογική επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (π.χ. μοριακό οξυγόνο, δεσμευτές δραστικών ελευθέρων ριζών όπως οι θειόλες και διάφορες αντιοξειδωτικές βιταμίνες, ανάλογα της θυμιδίνης).
- Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το οξυγόνο.

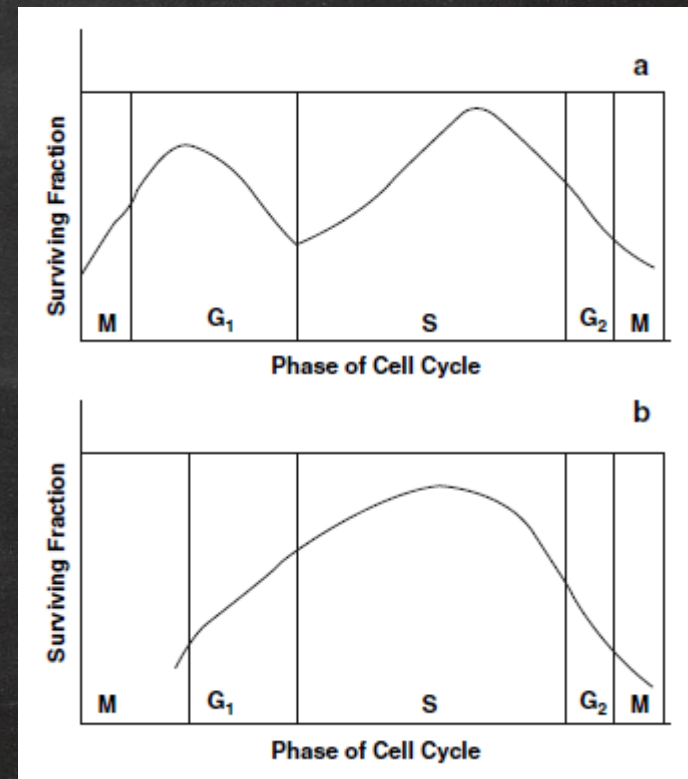
Προάγει την έμμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας λόγω σχηματισμού επιπρόσθετων δραστικών ελευθέρων ριζών όπως υπεροξύλιο και οργανικές ρίζες υπεροξειδίου ($H^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2^{\cdot}$, $R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$)

Βιολογικοί παράγοντες:

φάση κυτ. κύκλου



- Το κύτταρο είναι ευπρόσβλητο από την ιοντίζουσα ακτινοβολία σε όλες τις φάσεις του κύκλου του, αλλά η ευαισθησία δεδομένου τύπου κυττάρων ποικίλλει από φάση σε φάση.
- Οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί λειτουργούν σε όλες τις φάσεις του κύκλου αλλά είναι αποδοτικότεροι στη φάση S.
- Η φάση της **μεγαλύτερης ευαισθησίας** είναι η **G₂** και η **μίτωση** ενώ τα κύτταρα είναι, σχετικά, **λιγότερο ευαίσθητα** στη φάση S.



Βιολογικοί παράγοντες:

είδος κυττάρου

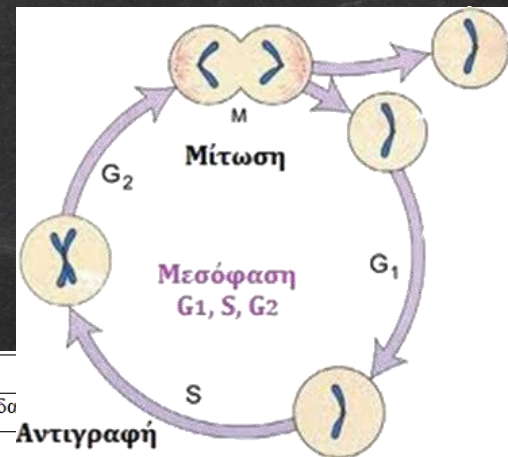
- Σύμφωνα με τον εμπειρικό νόμο των Bergonie και Tribondeau, η ακτινοευαισθησία του κυττάρου είναι **ανάλογη της μιτωτικής του δραστηριότητας και αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης του.**
- Εξαίρεση αποτελούν τα λεμφοκύτταρα και τα ώριμα ωοκύτταρα.

Σχετική ευαισθησία των κυττάρων των θηλαστικών

Ομάδα 1	Ωριμα ωοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ερυθροβλάστες, σπερματογόνια κύτταρα
Ομάδα 2	Μυελοκύτταρα, κοκκιώδη κύτταρα, εντερικά κύτταρα, βλαστικά κύτταρα της επιδερμίδας
Ομάδα 3	Γαστρικοί αδένες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεπτών αγγείων του αίματος
Ομάδα 4	Οστεοβλάστες, χονδροβλάστες, σπερματοκύτταρα και σπερματίδες
Ομάδα 5	Πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια, οστεοκύτταρα
Ομάδα 6	Παρεγχυματικά κύτταρα, ινοβλάστες
Ομάδα 7	Κύτταρα του συνδετικού ιστού, ινοκύτταρα, χονδροκύτταρα, φαγοκύτταρα
Ομάδα 8	Μυϊκά και νευρικά κύτταρα

Βιολογικοί παράγοντες

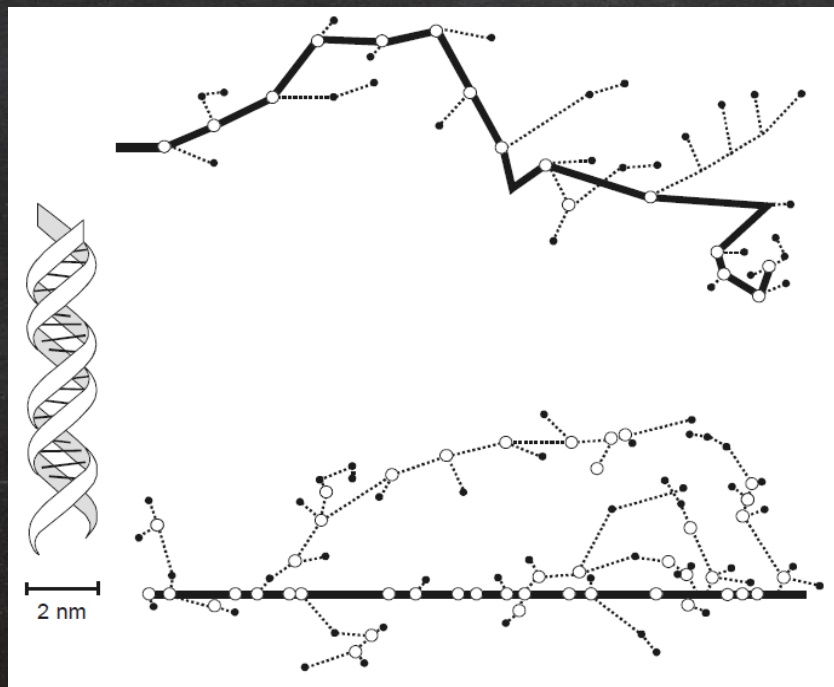
- Σύμφωνα με τα παραπάνω, η σχετική ευαισθησία στην ακτινοβολία θα συναρτάται του **φύλου** και της **ηλικίας** κατά τη στιγμή της ακτινοβολήσης!
- Το γεγονός αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την εκτίμηση του κινδύνου βάσει επιδημιολογικών δεδομένων που θα συζητηθεί στα επόμενα.



Ομάδα 1	Ωριμα ωοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ερυθροβλάστες, σπερματογόνια κύτταρα
Ομάδα 2	Μυελοκύτταρα, κοκκιώδη κύτταρα, εντερικά κύτταρα, βλαστικά κύτταρα της επιδερμίδας
Ομάδα 3	Γαστρικοί αδένες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεπτών αγγείων του αίματος
Ομάδα 4	Οστεοβλάστες, χονδροβλάστες, σπερματοκύτταρα και σπερματίδες
Ομάδα 5	Πολυμορφοπύρρινα λευκά αιμοσφαίρια, οστεοκύτταρα
Ομάδα 6	Παρεγχυματικά κύτταρα, ινοβλάστες
Ομάδα 7	Κύτταρα του συνδετικού ιστού, ινοκύτταρα, χονδροκύτταρα, φαγοκύτταρα
Ομάδα 8	Μυϊκά και νευρικά κύτταρα

Φυσικοί παράγοντες: Είδος ακτινοβολίας

- Διαφορετικά είδη ακτινοβολίας έχουν διαφορετική απώλεια ενέργειας ανά μονάδα διαδρομής (**Linear Energy Transfer – LET**), άρα διαφορετική **πυκνότητα ιονισμών/διεγέρσεων** ανά μονάδα διαδρομής, και άρα διαφορετικό **βιολογικό αποτέλεσμα**.



e^- 500 eV

Σωματίο α 4 MeV

Φυσικοί παράγοντες: Είδος ακτινοβολίας

- Για να ληφθεί υπόψη το είδος της ακτινοβολίας, έχει εισαχθεί το μέγεθος **ισοδύναμη δόση** ιστού ή οργάνου, T , που συμβολίζεται με H_T και ισούται με το άθροισμα της απορροφούμενης δόσης από κάθε είδος ακτινοβολίας, R , σταθμισμένης με ένα αδιάστατο παράγοντα w_R που σχετίζεται με το LET.

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

- Στη μονάδα της ισοδύναμης δόσης (J / kg όπως και για τη δόση) έχει δοθεί το ειδικό όνομα Sievert (Sv).
- Το w_R για ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων είναι 1 ανεξάρτητα από την ενέργεια.

Είδος ακτινοβολίας	w_R
Φωτόνια (χ και γ) όλων των ενεργειών	1
Ηλεκτρόνια	1
Πρωτόνια	2
Σωματία α , θραύσματα σχάσης, βαρέα ιόντα	20
Νετρόνια	5-20

Φυσικοί παράγοντες: Κλασματοποίηση

Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης

Αν N_0 ο αρχικός αριθμός κυττάρων, ποιος θα είναι ο αριθμός των κυττάρων, N , που θα επιβιώσουν μετά από έκθεση σε δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας D ;

Ισοδύναμα, ποιο θα είναι το κλάσμα επιβίωσης (surviving fraction), $S = N/N_0$;

ΙΣΤΟΡΙΚΑ:

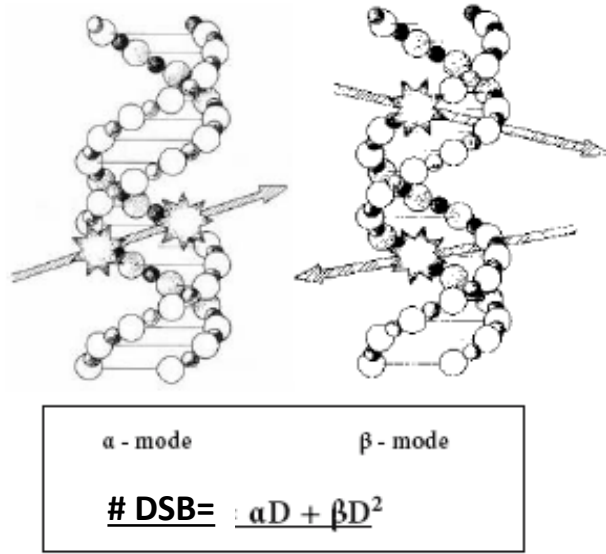
ΘΕΩΡΙΑ 1 κρίσιμου στόχου

ΘΕΩΡΙΑ m κρίσιμων στόχων

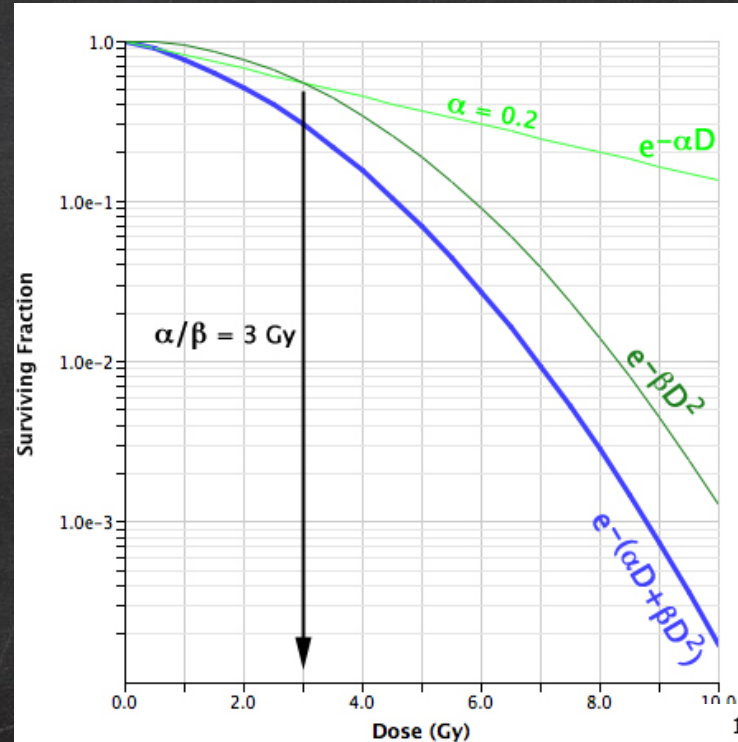
Αλλά το επικρατέστερο και κλινικά χρησιμοποιούμενο (καίτοι μηχανιστικό και υποκείμενο σε σημαντική αβεβαιότητα) μοντέλο κυτταρικής επιβίωσης είναι το γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο ή **LQ model**

Φυσικοί παράγοντες: Κλασματοποίηση

καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης σύμφωνα με το Linear-Quadratic μοντέλο

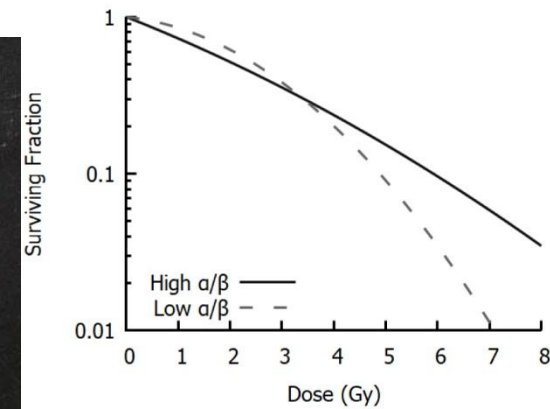


Αναμενόμενος # DSBs:
 $\alpha D + \beta D^2$
 όπου α , β ,
 παράμετροι
 ακτινοευαισθησίας
 κάθε είδους κυττάρου



Η σημασία
 του α/β

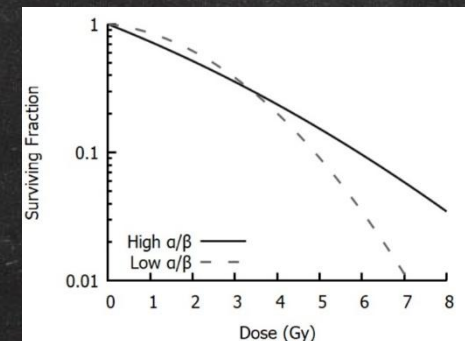
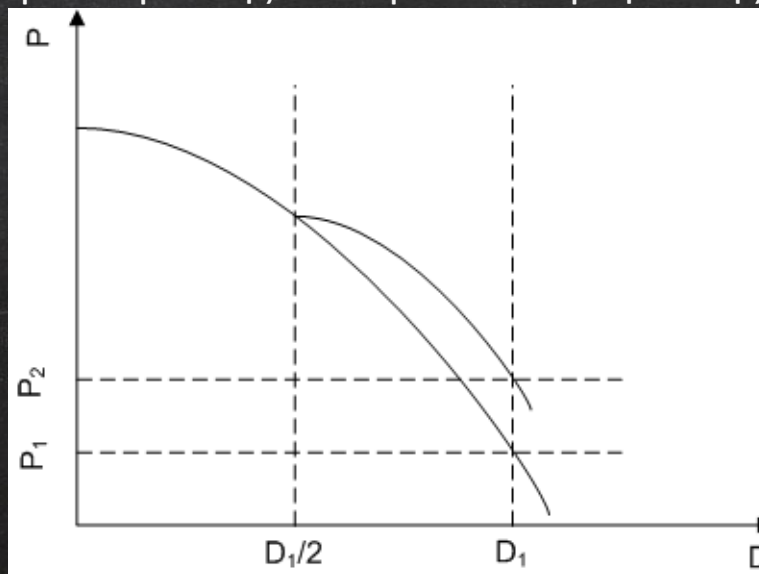
Κλάσμα επιβίωσης, $S =$
 $N/N_0 = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)]$



Φυσικοί παράγοντες: Κλασματοποίηση

- Η κλασματική χορήγηση μιας δόσης (π.χ. n κλάσματα d , $n \times d = D$) έχει μικρότερο βιολογικό αποτέλεσμα από την εφάπαξ χορήγηση της ίδιας δόσης, D , καθώς στην πρώτη περίπτωση δίνεται χρόνος να αναλάβουν δράση οι επανορθωτικοί μηχανισμοί.
- $S(1 \times D) = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)]$, $S(n \times d) = \exp[-(\alpha d + \beta d^2)]^n = \exp[-nd(\alpha + \beta d)]$, $dD < D^2$

Π.χ. κλάσμα επιβίωσης κυττάρων συναρτήσει της δόσης:



Φυσικοί παράγοντες: Κλασματοποίηση

Βιολογικά ενεργή δόση, $BED = -\ln S / \alpha$

MedPhys_Exam_2024_07_01.pdf



2

of 2



Automatic Zoom



ΘΕΜΑ 3^ο

(α) Ποιες προϋποθέσεις πρέπει να εκπληρώνονται για να υφίστανται συνθήκες ηλεκτρονιακής ισορροπίας (charged particle equilibrium-CPE) σε ένα όγκο υλικού V; Ακόμα και υπό αυτές τις προϋποθέσεις, σε ποια σημεία του V θα ισχύουν συνθήκες CPE;

(β) Από ποιους παράγοντες εξαρτάται η δια βίου πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου λόγω έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία;

(γ) Σχεδιάστε την πιθανότητα εμφάνισης συναρτήσει της δόσης τόσο για τα καθορισμένα όσο και για τα στοχαστικά βιολογικά αποτελέσματα της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Πως μας προφυλάσσουν τα όρια δόσης που τίθενται από τη νομοθεσία από τα παραπάνω βιολογικά αποτελέσματα;

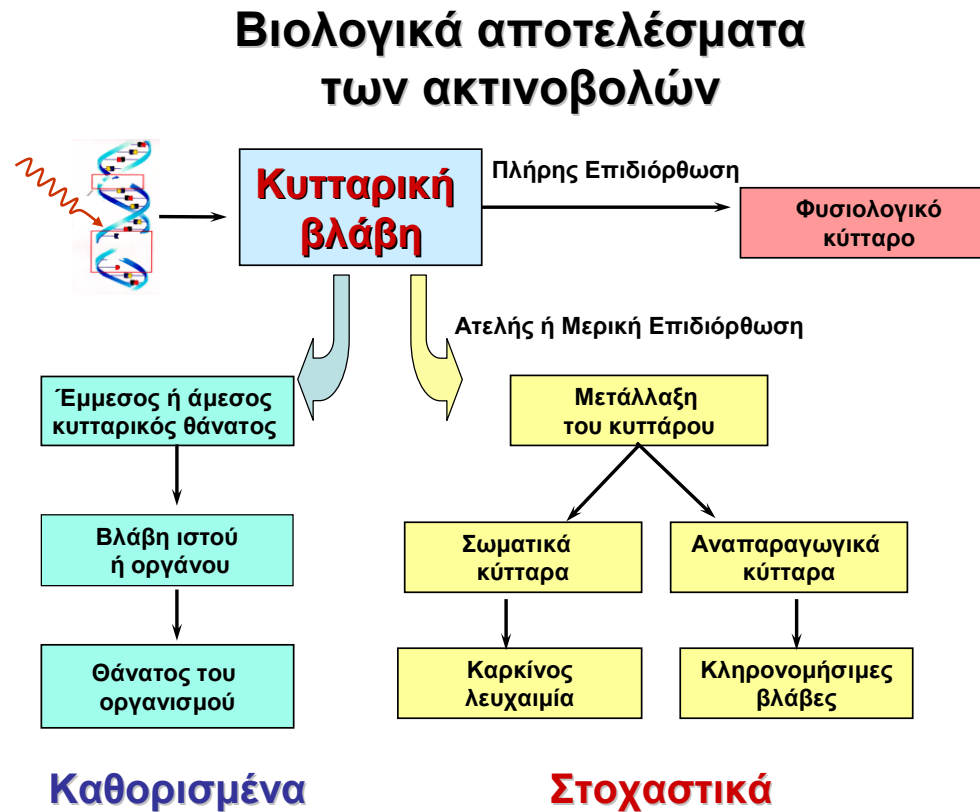
(δ) Ένα τυπικό σχήμα ακτινοθεραπείας καρκίνου του δέρματος ($\alpha/\beta = 10$) περιλαμβάνει τη χορήγηση $n_1 = 23$ κλασμάτων δόσης $d_1 = 2,5$ Gy. Αν το κλάσμα επιβίωσης, S , των καρκινικών κυττάρων περιγράφεται από το γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο: $S = \exp(-\alpha d - \beta d^2)$, υπολογίστε τον αριθμό κλασμάτων, n_2 , δόσης $d_2 = 3$ Gy για την επίτευξη του ίδιου θεραπευτικού αποτελέσματος από απόψεως βιολογικά ενεργού δόσης: $BED = -\ln S / \alpha$. Ποιους παράγοντες δεν λαμβάνει υπόψη ο παραπάνω υπολογισμός;

Φυσικοί παράγοντες: Ρυθμός δόσης

- Η αύξηση του **ρυθμού δόσης** σχετίζεται με τον περιορισμό της αποτελεσματικότητας των κυτταρικών επιδιορθωτικών μηχανισμών, και κυρίως με αύξηση της πιθανότητας δημιουργίας DSB λόγω ιονισμών κατά μήκος της τροχιάς δύο διαφορετικών σωματιδίων ακτινοβολίας.
- Οδηγεί σε **αύξηση** του βιολογικού αποτελέσματος (και άρα μείωση της κυτταρικής επιβίωσης).

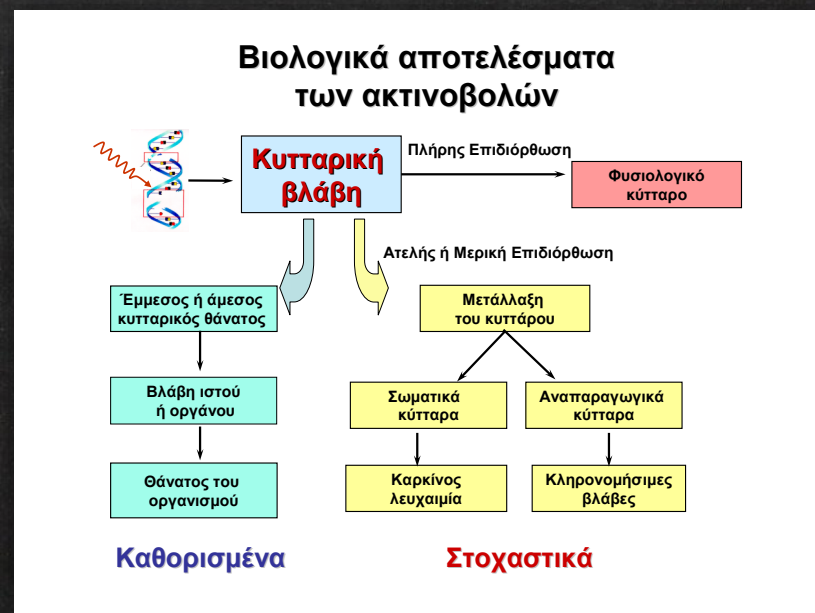
**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ
ΙΣΤΩΝ-ΟΡΓΑΝΩΝ-ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ**

Κατηγοριοποίηση βιολογικών αποτελεσμάτων



Καθορισμένα αποτελέσματα

Καθορισμένα αποτελέσματα (deterministic effects) ή **επιβλαβείς αντιδράσεις των ιστών** καλούνται κλινικά αποτελέσματα, ανιχνεύσιμα μετά από έκθεση σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας, που οφείλονται στη θανάτωση ή τη βαρεία δυσλειτουργία μεγάλου αριθμού κυττάρων ενός ιστού.



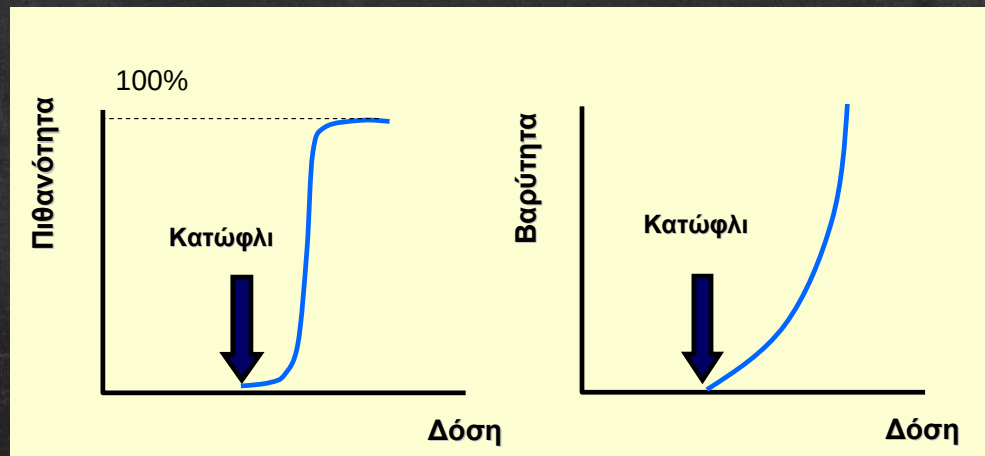
Καθορισμένα αποτελέσματα: είδη - χρόνος εμφάνισης

Διακρίνονται σε πρώιμα και καθυστερημένα:

- **Πρώιμα** (ώρες-εβδομάδες μετά την έκθεση):
 - Φλεγμονώδεις αντιδράσεις
 - Καταστροφή επιθηλίου
 - Μεγάλη απώλεια κυττάρων
- **Καθυστερημένα** (μήνες-έτη μετά την έκθεση):
 - Επακόλουθου τύπου (αποτέλεσμα πρώιμης αντίδρασης, π.χ. νέκρωση δέρματος)
 - Γενικού τύπου (αποτέλεσμα βλάβης ιστού π.χ. εν τω βάθει ιστικές νεκρώσεις λόγω αρτηριακής απόφραξης)

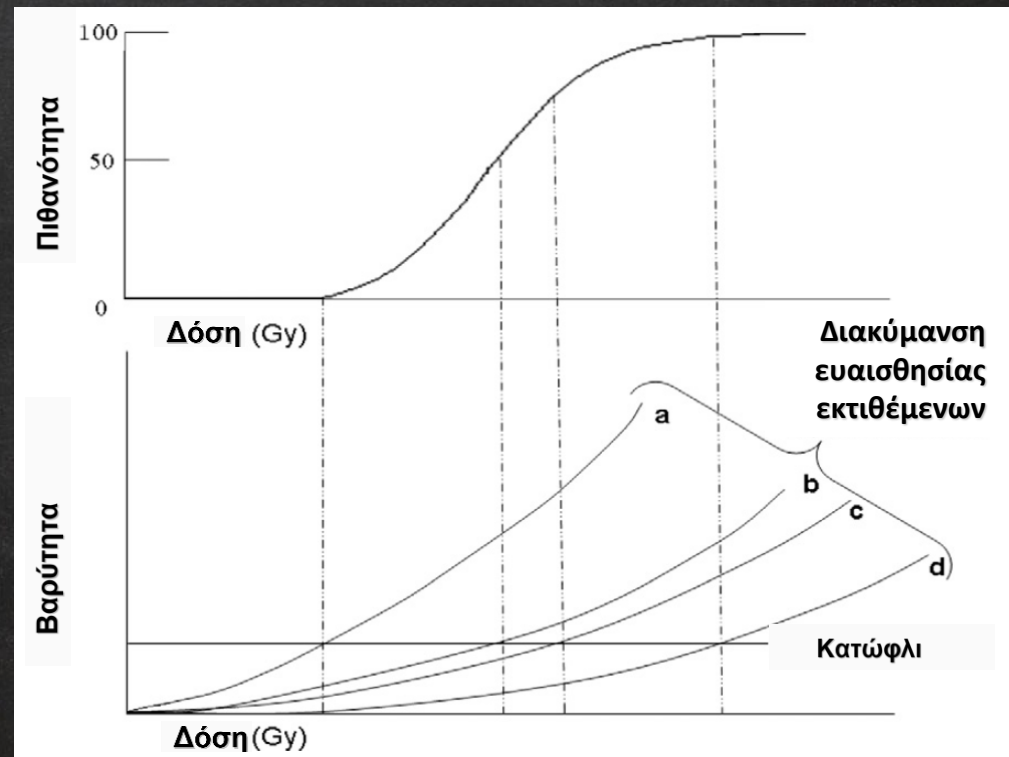
Καθορισμένα αποτελέσματα: πιθανότητα εμφάνισης - βαρύτητα

- Για να επέλθει βλάβη που να οδηγήσει σε καθορισμένο αποτέλεσμα απαιτείται απαραίτητως η υπέρβαση ενός **κατωφλίου δόσης**.
- Η **βαρύτητα της βλάβης** στον ιστό κλιμακώνεται ταχύτατα με την αύξηση της δόσης πάνω από το σχετικό κατώφλι.



Καθορισμένα αποτελέσματα: πιθανότητα εμφάνισης - βαρύτητα

- Το κατώφλι δόσης εξαρτάται από το **ρυθμό δόσης** (θα διαφέρει μεταξύ ακαριαίων εφάπαξ δόσεων και χρόνιων χαμηλών δόσεων εκφρασμένων ως επαναλαμβανόμενων ετήσιων δόσεων).
- Το κατώφλι δόσης εξαρτάται από τη **σχετική ευαισθησία** των εκτιθέμενων ατόμων.
- Συχνά χρησιμοποιείται η **εκτιμώμενη δόση για συχνότητα εμφάνισης 1% ($ED_{1\%}$)** με αναφορά στο ρυθμό δόσης όπως συνάγεται από στατιστική επεξεργασία δεδομένων.



Καθορισμένα αποτελέσματα: δεδομένα κατωφλίου δόσης

Effect	Organ/tissue	Time to develop effect	Acute exposure (Gy)	^b Highly fractionated (2 Gy per fraction) or equivalent protracted exposures (Gy)	Annual (chronic) dose rate for many years (Gy y ⁻¹)
Temporary sterility	Testes	3-9 weeks	~0.1	NA	0.4
Permanent sterility	Testes	3 weeks	~6	<6	2.0
Permanent sterility	Ovaries	< 1 week	~3	6.0	>0.2
Depression of haemopoiesis	Bone marrow	3-7 days	~0.5	~10-14Gy	>0.4
Xerostomia	Salivary glands	1 week	NA	<20	NA
Dysphagia, stricture	Oesophagus	3-8 months	NA	55	NA
Dyspepsia, ulceration	Stomach	2 years	NA	50	NA
Stricture	Small intestine	1.5 years	NA	45	NA
Stricture	Colon	2 years	NA	45	NA
Anorectal dysfunction	Rectum	1 year	NA	60	NA
Hepatomegaly, ascites	Liver	2 weeks to 3 months	NA	<30-32	NA
Main phase of skin reddening	Skin (large areas)	1-4 weeks	<3-6	30	NA
Skin burns	Skin (large areas)	2-3 weeks	5-10	35	NA
Temporary hair loss	Skin	2-3 weeks	~4	NA	NA
Late atrophy	Skin (large areas)	> 1 year	10	40	NA
Telangiectasia @ 5 years	Skin (large areas)	> 1 year	10	40	NA
Cataract (visual impairment)	Eye	>20 years	~0.5	~0.5	~0.5 divided by years duration ^c
Acute pneumonitis	Lung	1-3 months	6-7	18	NA
Oedema	Larynx	4-5 months	NA	70	NA
Renal failure	Kidney	> 1 year	7-8	18	NA
Fibrosis/necrosis	Bladder	> 6 months	15	55	NA

Stricture	Ureters	>6 months	NA	55-60	NA
Fracture	Adult bone	> 1 year	NA	50	NA
Fracture	Growing bone	< 1 year	NA	25	NA
	Muscle	Several years	NA	55	NA
Endocrine dysfunction	Thyroid	>10 years	NA	>18	NA
Endocrine dysfunction	Pituitary	>10 years	NA	≤10	NA
Paralysis	Spinal cord	> 6 months	NA	55	NA
Necrosis	Brain	> 1 year	NA	55-60	NA
Cognitive defects	Brain	Several years	1-2	<20	NA
Cognitive defects infants <18 months	Brain	Several years	0.1-0.2	NA	NA

^aMost values rounded to nearest Gy; ranges indicate area dependence for skin and differing medical support for bone marrow; NA= Not Available.

^bDerived in most cases from fractionated radiotherapeutic exposures, generally using 2 Gy per fraction. For other fraction sizes, the following formula can be used, where D is total dose (number of fractions multiplied by d), d is dose per fraction (2 Gy in the case of D₁, and new value of d in the case of D₂), and the ratio α/β can be found in the appropriate Section of this report:

$$D_1[1+2/(\alpha/\beta)] = D_2[1+d_2/(\alpha/\beta)]$$

Protracted doses at a low dose rate of around 1 cGy per minute are approximately iso-effective to doses delivered in 2 Gy fractions at high dose-rate for some tissues, but this equivalence is dependent on the repair half-time of the particular tissue.

Further details can be found in Joiner and Bentzen, 2009; Bentzen and Joiner, 2009; van der Kogel, (2009).

^c The values quoted for the lens assume the same incidence of injury irrespective of the acute or chronic nature of the exposure, with more than 20 years followup. It is emphasised that great uncertainty is attached to these values.

ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context.

[Ann ICRP. 2012]

Καθορισμένα αποτελέσματα: δεδομένα κατωφλίου δόσης

- Βάσει της τρέχουσας γνώσης, η πιθανότητα οποιοσδήποτε ιστός ή όργανο να παρουσιάσει κλινικά εκδηλούμενη αντίδραση είναι πρακτικά **αμελητέα** για απορροφούμενη δόση **έως 100 mGy** (100 mSv για ακτινοβολία φωτονίων/ηλεκτρονίων).
- Αυτό ισχύει τόσο για χαμηλές ακαριαίες εφάπαξ δόσεις, όσο και χρόνιες χαμηλές δόσεις, εκφρασμένες ως επαναλαμβανόμενες ετήσιες δόσεις.
- **«Κρίσιμα» όργανα** στο πλαίσιο του αντικειμένου της συζήτησης αποτελούν:
 - Δέρμα
 - Αιμοφόρα αγγεία
 - Φακός οφθαλμού

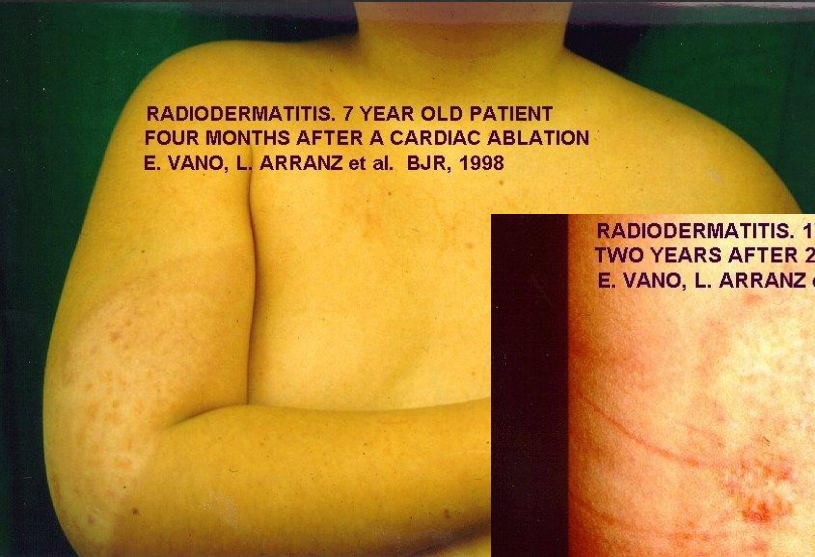
Καθορισμένα αποτελέσματα: δέρμα

- Προσεγγιστικά δεδομένα κατωφλίου εφάπαξ δόσης για την εμφάνιση αντίδρασης του ανθρώπινου δέρματος στην ακτινοβολή κατά την ιατρική έκθεση σε ακτινοσκόπηση παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

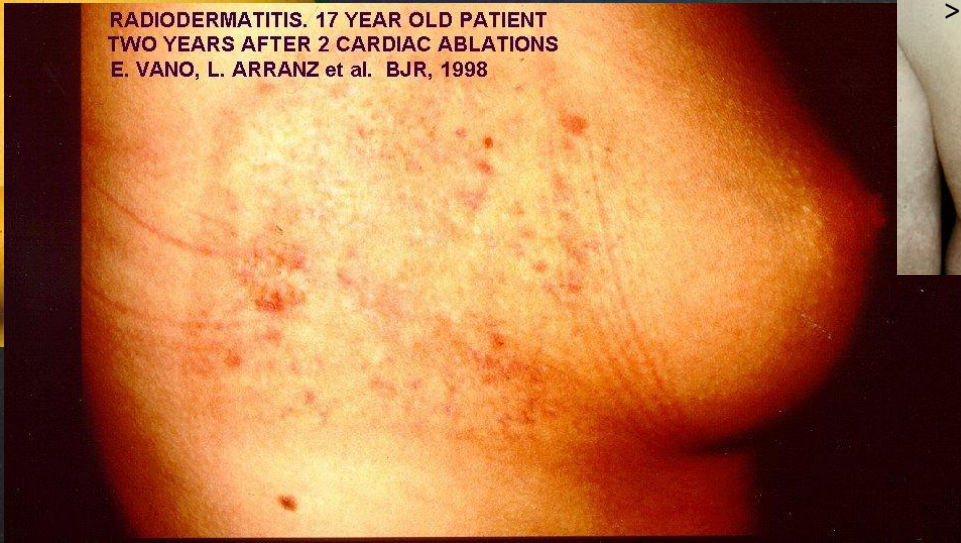
Αντίδραση	Δόση κατωφλίου (ED ₁ σε Gy)	Χρόνος εμφάνισης
Πρόωρο παροδικό ερύθημα	2	2-24 h
Κύρια ερυθηματώδης αντίδραση	6	~1.5 w
Προσωρινή αποτρίχωση	3	~3 w
Μόνιμη αποτρίχωση	7	~3 w
Ξηρή απολέπιση	14	~4-6 w
Υγρή απολέπιση	18	~4 w
Εξέλκωση	24	>6 w
Ώψιμο ερύθημα	15	8-10 w
Ισχαιμική δερματική νέκρωση	18	>10 w
Δερματική ατροφία	10	>52 w
Τηλαγκειεκτασία	10	>52 w
Δερματική νέκρωση	>15?	>52 w

Καθορισμένα αποτελέσματα: δέρμα

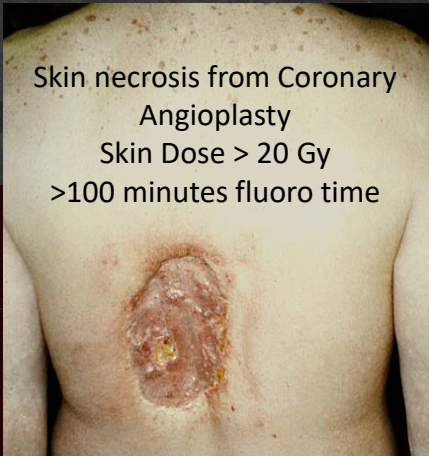
- Καθορισμένα αποτελέσματα μπορούν να εμφανιστούν στο δέρμα για παρατεταμένους χρόνους ακτινοσκόπησης που οδηγούν σε απορροφούμενη δόση δέρματος μεγαλύτερη των 2 Gy.



RADIODERMATITIS. 7 YEAR OLD PATIENT
FOUR MONTHS AFTER A CARDIAC ABLATION
E. VANO, L. ARRANZ et al. BJR, 1998



RADIODERMATITIS. 17 YEAR OLD PATIENT
TWO YEARS AFTER 2 CARDIAC ABLATIONS
E. VANO, L. ARRANZ et al. BJR, 1998



Skin necrosis from Coronary
Angioplasty
Skin Dose > 20 Gy
>100 minutes fluoro time

Καθορισμένα αποτελέσματα: αιμοφόρα αγγεία

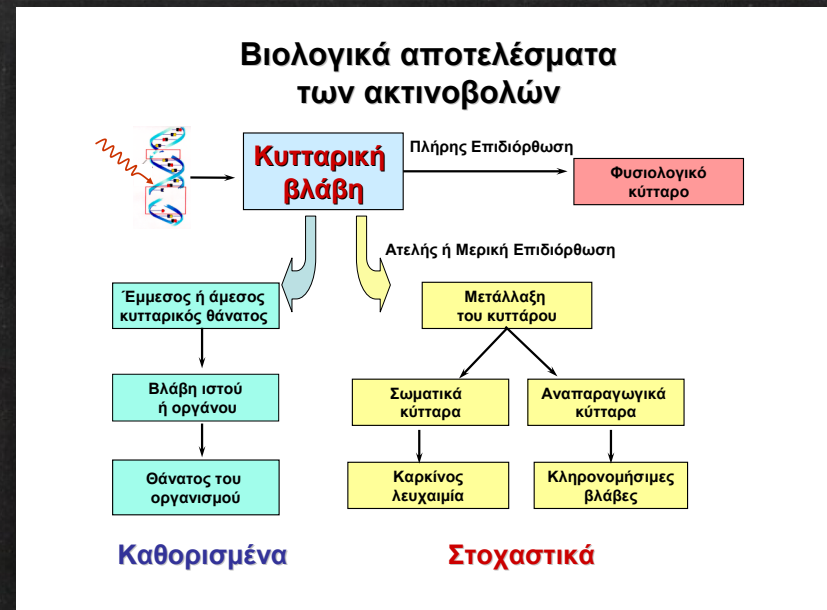
- Νέα δεδομένα υποδεικνύουν την εμφάνιση **καρδιακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου** περισσότερο από δέκα έτη μετά την έκθεση, αν σημειωθεί υπέρβαση **κατωφλίου δόσης 0.5 Gy** στην καρδιά ή το αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου, αντίστοιχα.
- Δεδομένης της αβεβαιότητας των σχετικών αποτελεσμάτων, θεωρείται ότι το παραπάνω κατώφλι ισχύει τόσο για εφάπαξ όσο και για κλασματοποιημένες ή χρόνιες εκθέσεις.
- Αν και τα παραπάνω δεδομένα χαρακτηρίζονται από σημαντική αβεβαιότητα, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό των ιατρικών εκθέσεων.

Καθορισμένα αποτελέσματα: φακός οφθαλμού

- Επί σειρά ετών η δημιουργία καταρράκτη θεωρούταν καθορισμένο αποτέλεσμα, με δόση κατωφλίου ίση με 5 Gy για εφάπαξ, >8 Gy για κλασματοποιημένη και >0,15 Gy για χρόνια έκθεση.
- Η δόση κατωφλίου για την πρόκληση ανιχνεύσιμης θολερότητας στο φακό του οφθαλμού είναι χαμηλότερη (0.5-2 Gy για εφάπαξ έκθεση, 5 Gy για κλασματοποιημένη και >0,1 Gy για χρόνια έκθεση).
- Ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας καταρράκτη δεν έχει αποσαφηνιστεί, και πιθανώς να μην υφίσταται κατώφλι δόσης για το σχηματισμό καταρράκτη και αυτός να συνδέεται με τη χρονική εξέλιξη ανιχνεύσιμης θολερότητας του φακού.
- Καθώς σε αυτή την περίπτωση ο κίνδυνος της έκθεσης του οφθαλμού υποεκτιμάται, προτείνεται η υιοθέτηση **δόσης κατωφλίου ίσης με 0.5 Gy**.
- Δεδομένης και της αβεβαιότητας, δεν υφίσταται ανιχνεύσιμη διαφορά στη δόση κατωφλίου μεταξύ εφάπαξ και παρατεταμένης (χρόνιας) έκθεσης.

Στοχαστικά αποτελέσματα

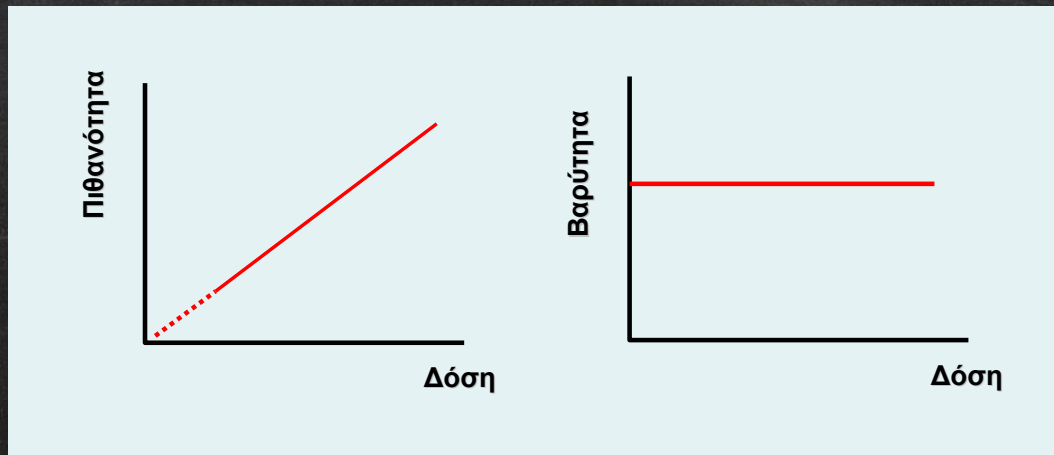
Στοχαστικά αποτελέσματα (stochastic effects) καλούνται κλινικά αποτελέσματα της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (καρκίνος, λευχαιμία, κληρονομήσιμες βλάβες) που **πιθανώς** θα εκδηλωθούν μακροπρόθεσμα λόγω κυτταρικών μεταλλάξεων.



Στοχαστικά αποτελέσματα: πιθανότητα εμφάνισης - βαρύτητα

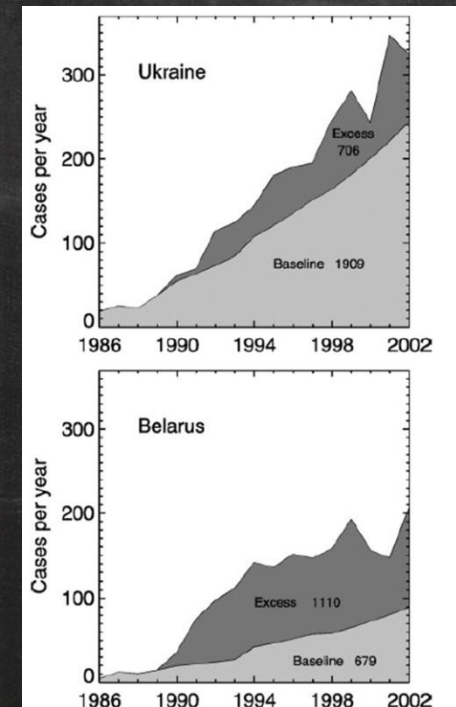
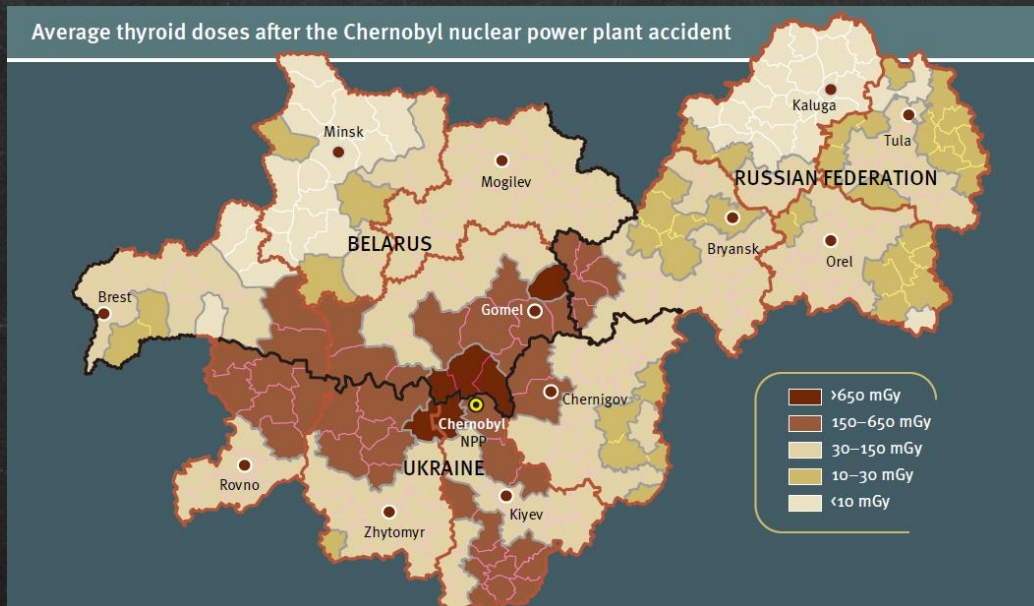
Σύμφωνα με την επικρατούσα σήμερα θεώρηση:

- η **πιθανότητα** εμφάνισής στοχαστικού αποτελέσματος **αυξάνει ευθέως ανάλογα με τη δόση** (για την εμφάνισή τους δεν απαιτείται υπέρβαση κάποιου κατωφλίου – δόσης)
- η **βαρύτητα** του αποτελέσματος (π.χ. η εξέλιξη της νόσου) είναι ανεξάρτητη της δόσης



Στοχαστικά αποτελέσματα: πιθανότητα εμφάνισης ...;

- Τα αποτελέσματα από μελέτες ακτινοβόλησης κυττάρων και κυτταρικών καλλιιεργειών δεν μπορούν να προεκβληθούν σε επίπεδο οργανισμού.
- Είναι συνεπώς αναγκαία η καταφυγή σε στατιστικά δεδομένα (επιδημιολογικές μελέτες σύγκρισης εκτεθειμένων ομάδων με το μη εκτεθειμένο πληθυσμό ώστε να παρατηρηθεί στατιστικά πιθανώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιβλαβών συνεπειών).



Στοχαστικά αποτελέσματα: πιθανότητα εμφάνισης ...;

- ❑ Λόγω συγχυτικών παραγόντων (φυσικό υπόβαθρο ακτινοβολίας, μεταλλάξεις αυθόρμητες ή από άλλους παράγοντες), το απαιτούμενο στατιστικό δείγμα για ασφαλή συμπεράσματα σε δόσεις $<100 \text{ mSv}$ είναι πρακτικά απαγορευτικό.
- ❑ Τα αποτελέσματα χρήζουν προεκβολής στην περιοχή δόσεων που αφορά τις ιατρικές εκθέσεις με μαθηματικά μοντέλα που οφείλουν αφενός να αναπαράγουν τις παρατηρήσεις στην περιοχή των υψηλών δόσεων και αφετέρου να είναι συμβατά με τη γνώση σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο.
- ❑ Σε κάθε περίπτωση, η παραπάνω διαδικασία υπόκειται σε αβεβαιότητα.

Στοχαστικά αποτελέσματα: πηγές επιδημιολογικών δεδομένων

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι ένας από τους καλύτερα μελετημένους παράγοντες. Ομάδες ατόμων που εκτέθηκαν και μελετήθηκαν επιδημιολογικά εμπίπτουν στις ακόλουθες κατηγορίες:

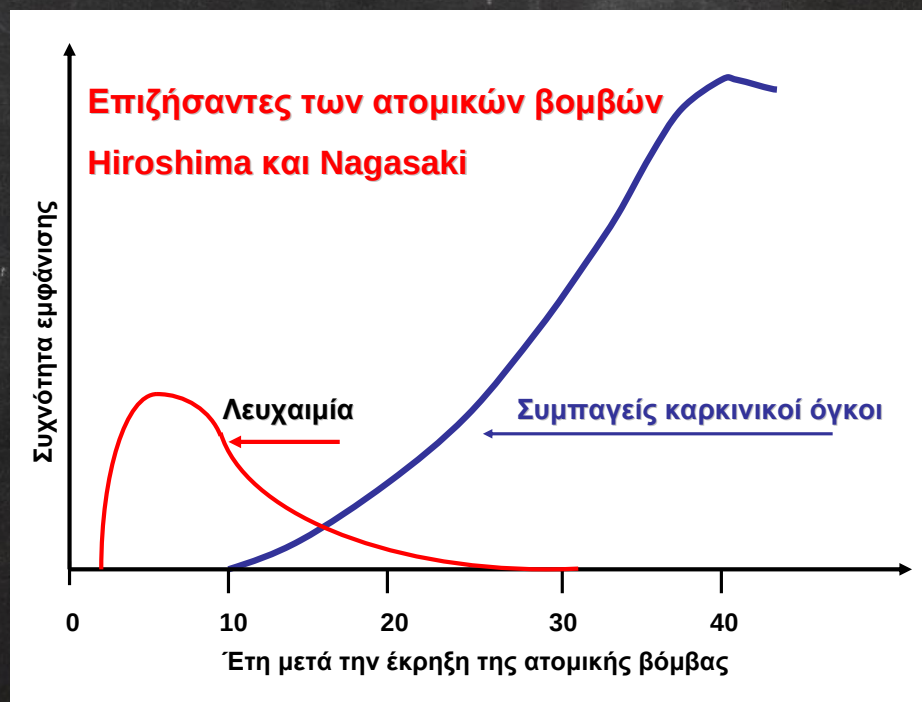
- Ατυχήματα-πυρηνικές δοκιμές-ρίψη ατομικών βομβών:
 - **Hiroshima & Nagasaki Ιαπωνία 1946**
 - Γειτνίαση με περιοχές πυρηνικών δοκιμών (π.χ. Nevada USA προ του 1962)
 - Γειτνίαση με περιοχές πυρηνικών ατυχημάτων (π.χ. Chernobyl Ουκρανία το 1986)
- Ιατρικές εκθέσεις:
 - Ογκολογικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία (καρκίνος μήτρας και μαστού, λέμφωμα Hodgkin's)
 - Άτομα που υποβλήθηκαν κατά το παρελθόν σε ακτινοθεραπεία για ασθένειες που σήμερα δεν αντιμετωπίζονται πλέον ακτινοθεραπευτικά (π.χ. αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μαστίτιδα, κοινή μυκητιασική λοίμωξη δέρματος).
 - Ακτινοδιαγνωστικές εκθέσεις (π.χ. τεχνητός πνευμοθώρακας για θεραπεία φυματίωσης υπό ακτινοσκόπηση, έκθεση κυήματος)
- Επαγγελματικές εκθέσεις (π.χ. ακτινολόγοι, εργάτες σε ορυχεία ουρανίου, εργάτες σε μονάδες παραγωγής πυρηνικής ενέργειας)

Στοχαστικά αποτελέσματα: πηγές επιδημιολογικών δεδομένων

Η πλέον έγκυρη και στατιστικά ισχυρή επιδημιολογική μελέτη βιολογικής επίδρασης των ακτινοβολιών αφορά τους επιζήσαντες από την έκρηξη των δύο ατομικών βομβών σε Hiroshima & Nagasaki της Ιαπωνίας το 1946.

Σε αυτή, μελετώνται δια βίου (Life Span Study - LSS) περίπου 93.000 άτομα. Επιπλέον του μεγάλου δείγματος:

- Ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορά σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα.
- Η χρονική περίοδος παρακολούθησης ξεπερνά τα 60 έτη.
- Το εύρος των δόσεων είναι μεγάλο, (από 0 έως 6 Sv), με μέση τιμή τα 0.24 Sv (30.000 άτομα έλαβαν δόσεις 5 -100 mSv).
- Ο υπολογισμός δόσης είναι ακριβής.
- Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ονομαστικής επίπτωσης καρκίνου και θνησιμότητας.



Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

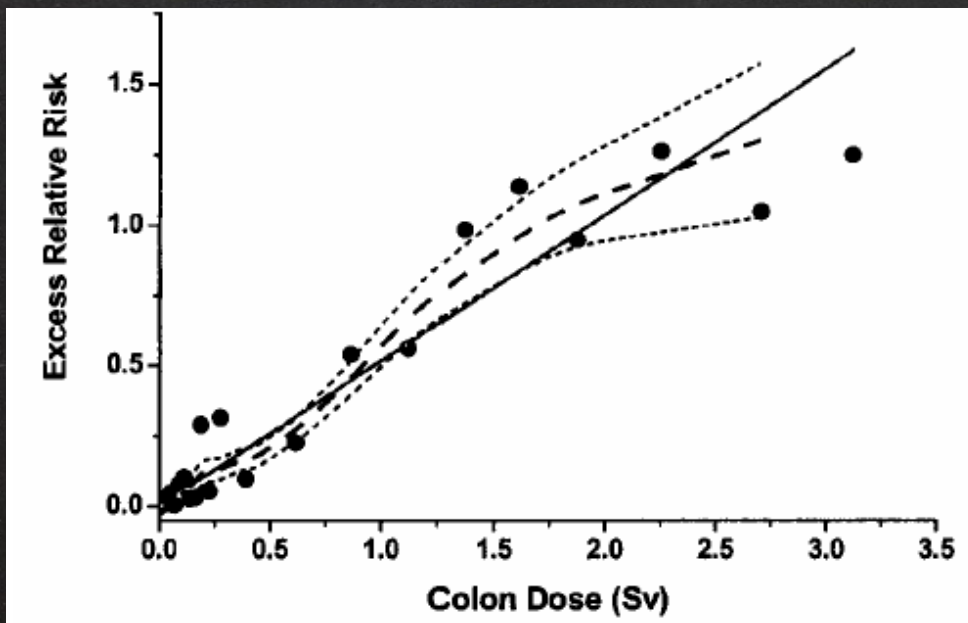
- Η δια βίου μελέτη εκτεθειμένων σε ακτινοβολία πληθυσμών (π.χ. Hiroshima & Nagashaki LSS) επιτρέπει τον προσδιορισμό του **ρυθμού επίπτωσης** στοχαστικού αποτελέσματος (εμφάνισης ή θανάτου εξ αυτού).
- Ο ρυθμός επίπτωσης, $\lambda(t)$, ποσοτικοποιεί τη συχνότητα εμφάνισης νέων κρουσμάτων σε καθορισμένη χρονική περίοδο (αριθμός κρουσμάτων ανά ανθρωπο-έτη παρατήρησης, π.χ. ανά 10.000 άτομα ανά έτος).
- Καθώς αντικείμενο της μελέτης αποτελεί ο επιπλέον κίνδυνος λόγω της έκθεσης στην ιοντίζουσα ακτινοβολία, τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα μέτρα κινδύνου είναι:
 - ο **επιπλέον απόλυτος κίνδυνος** (excess absolute risk - **EAR**): $EAR = \lambda - \lambda_0$
 - και ο **επιπλέον σχετικός κίνδυνος** (excess relative risk - **ERR**): $ERR = (\lambda - \lambda_0) / \lambda_0$όπου λ_0 ο ρυθμός επίπτωσης του στοχαστικού αποτελέσματος σε μια μη εκτεθειμένη ομάδα πληθυσμού (όμοια με την εκτεθειμένη στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά).
- Βάσει αυτών: $\lambda = \lambda_0 + EAR = \lambda_0 + \lambda_0 \cdot ERR = \lambda_0 (1 + ERR)$

Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Εκτός από τη δόση, D , η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου συναρτάται του **φύλου, s , της ηλικίας κατά την έκθεση, e , καθώς και της ηλικίας, a .**
- Η ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου οφείλει να λάβει υπόψη τις παραπάνω εξαρτήσεις:

$$\lambda(s,e,a,D)=\lambda_0(s,a)+EAR(s,e,a,D)=\lambda_0(s,a) (1+ERR(s,e,a,D))$$

- Π.χ., αποτελέσματα από Hiroshima & Nagasaki LSS:



ERR θανάτου από συμπαγή καρκινικό όγκο οποιουδήποτε τύπου, συναρτήσει της ισοδύναμης δόσης στο κόλον, ως μέση τιμή για τα δύο φύλα και $a=70$, $e=30$.

Συνεχής γραμμή: γραμμική προσαρμογή στα δεδομένα,

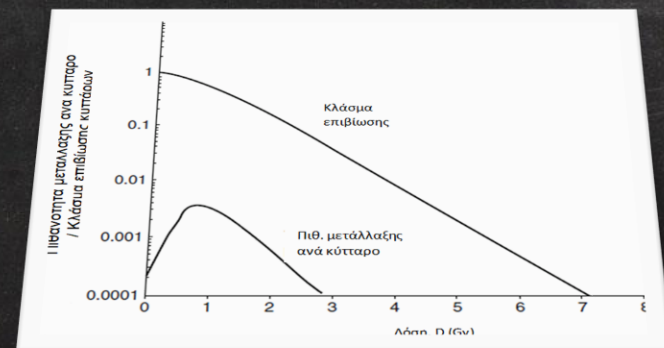
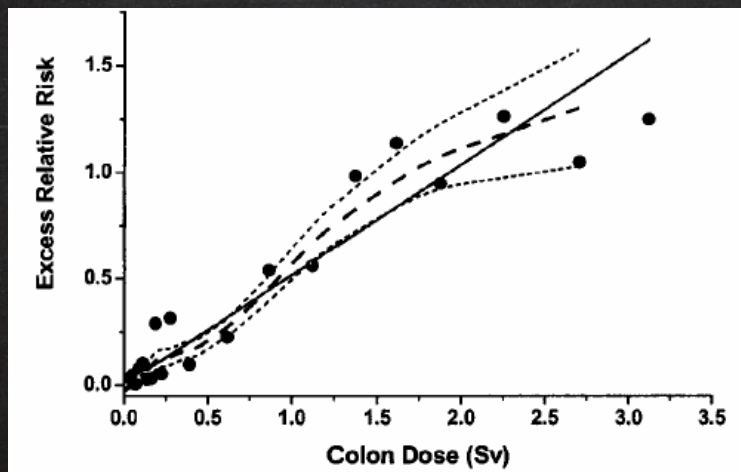
Διακεκομμένη γραμμή: ομαλή εκτίμηση της συσχέτισης βάσει των δεδομένων

Διάστικτες γραμμές: το περιθώριο ενός τυπικού σφάλματος περί της ομαλής εκτίμησης.

(Preston et al, Radiat Res 160, 2003)

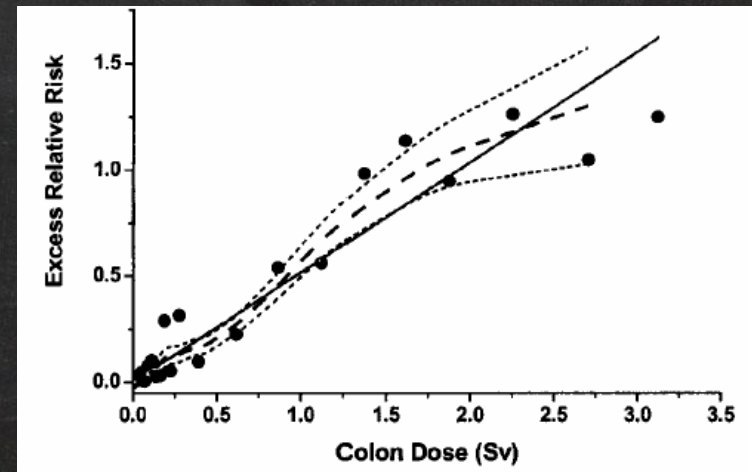
Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Η στατιστική ανάλυση εμφανίζει **σαφή γραμμική συσχέτιση του κινδύνου θανάτου λόγω καρκινογένεσης με τη δόση έως ισοδύναμη δόση 3 Sv** (το ίδιο ισχύει και για τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκινογένεσης).
- Μπορεί με άλλα λόγια να θεωρηθεί ότι: $ERR(s,e,a,D) = ERR(s,e,a) * D$, όπου η κλίση της καμπύλης $ERR(s,e,a)$ είναι ο συντελεστής επιπλέον σχετικού κινδύνου.
- Σε **μεγαλύτερες δόσεις**, παρατηρείται μείωση της κλίσης της καμπύλης καθώς η αύξηση της δόσης πέραν του κατωφλίου δόσης για καθορισμένα αποτελέσματα συνεπάγεται αύξηση του αριθμού των νεκρών κυττάρων και την υστέρηση των ιστών ή των οργάνων σε αριθμό κυττάρων που δυνητικά μπορούσαν να μεταλλαχθούν.



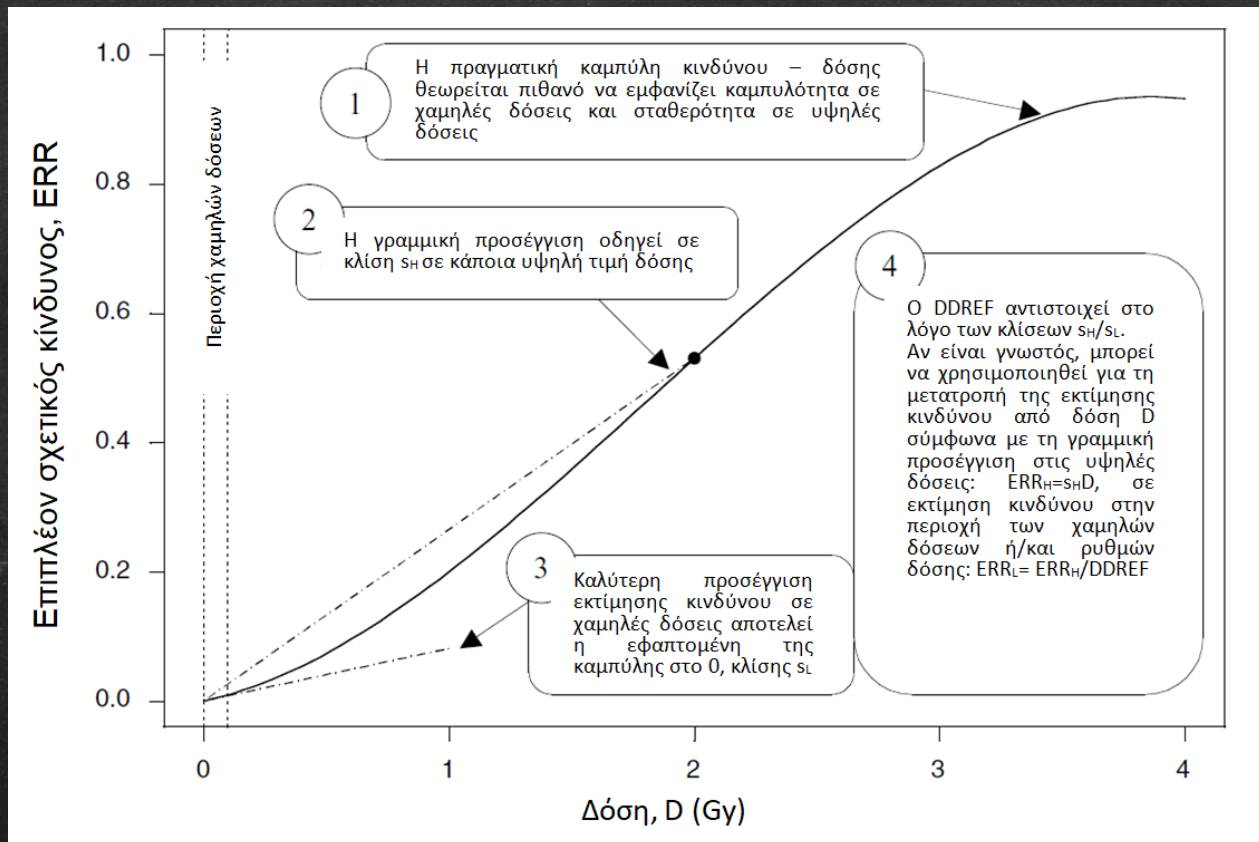
Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Στην περιοχή των **χαμηλών δόσεων** η στατιστική επεξεργασία δεν δίνει σαφείς ενδείξεις μη γραμμικότητας ή κατωφλίου δόσης.
- Τα εν λόγω δεδομένα όμως αφορούν μεγάλο ρυθμό δόσης και περιλαμβάνουν και μεγάλες δόσεις, ενώ η μελέτη του μέρους του πληθυσμού που εκτέθηκε σε χαμηλότερες δόσεις είναι στατιστικά αδύναμη.
- Πειραματικά και ραδιοβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν μειωμένο κίνδυνο στην περιοχή των χαμηλών δόσεων και ρυθμών δόσης.
- Για να ληφθούν υπόψη τα παραπάνω, θεωρείται ότι στην περιοχή χαμηλής δόσης και ρυθμού δόσης **ο επιπλέον κίνδυνος συνεχίζει να είναι ευθέως ανάλογος της δόσης με κλίση μειωμένη κατά ένα παράγοντα αποτελεσματικότητας δόσης και ρυθμού δόσης $DDREF=2$ (Dose and Dose Rate Effectiveness Factor).**
- Η προσέγγιση αυτή αποκαλείται και **γραμμικό χωρίς κατώφλι μοντέλο ή LNT** (Linear Non Threshold model).



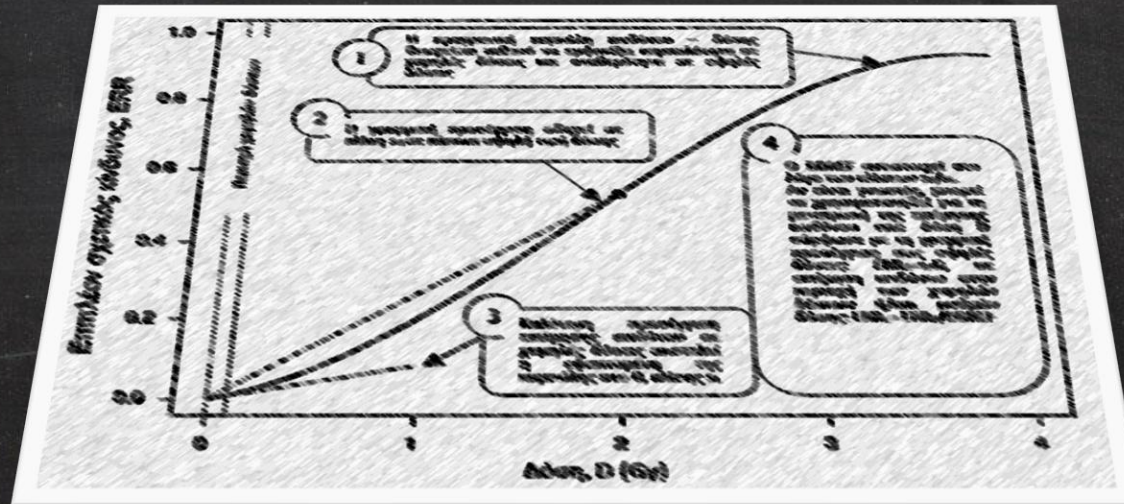
Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Ο **DDREF** ισούται με τον αδιάστατο παράγοντα με τον οποίο πρέπει να διαιρεθεί η κλίση της καμπύλης αύξησης κινδύνου-δόσης των αποτελεσμάτων της Hiroshima & Nagashaki LSS, για να συμφωνεί με τα διαθέσιμα δεδομένα στην περιοχή χαμηλής δόσης και ρυθμού δόσης.



Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Η τιμή του παράγοντα DDREF εξαρτάται από τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του και υπόκειται σε αβεβαιότητα.
- Σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις (BEIR VII, 2006) κυμαίνεται μεταξύ 1.1-2.3 με την τιμή DDREF=2 να υιοθετείται στις συστάσεις που αποτελούν τη βάση του διεθνούς συστήματος ακτινοπροστασίας (ICRP 103, 2007).



Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Στα στατιστικά αποτελέσματα του κινδύνου εμφάνισης ή θανάτου από συμπαγή καρκινικό όγκο, **τόσο συνολικά όσο και για τα επιμέρους μελετώμενα όργανα**, προσαρμόζεται το εξής μαθηματικό μοντέλο :

$$ERR \text{ ή } EAR = \beta_s D e^{\gamma e^*} (a/60)^n$$

όπου: τα β_s , γ και n προκύπτουν από την προσαρμογή, το β_s διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων, και $e^* = (e-30)/10$ για $e < 30$ και $e = 0$ για $e \geq 30$ (οι παράμετροι έχουν διαφορετική τιμή για το EAR και το ERR).

- Διαφορετικό μαθηματικό μοντέλο χρησιμοποιείται για τον καρκίνο του μαστού και του θυρεοειδή όπου τα στατιστικά δεδομένα προέρχονται από την ανάλυση πολλών πηγών επιδημιολογικών δεδομένων (συμπεριλαμβανομένων αυτών από τους επιζήσαντες της ρίψης ατομικής βόμβας)
- Διαφορετικό μαθηματικό μοντέλο χρησιμοποιείται και για την λευχαιμία μιας και είναι το μοναδικό στοχαστικό αποτέλεσμα για το οποίο υπάρχει σαφής ένδειξη μη γραμμικής σχέσης επιπλέον κινδύνου – δόσης

(θεωρείται: $ERR(s,e,a,D) = D (1+\theta D) ERR(s,e,a)$ όπου η παράμετρος θ προκύπτει από την προσαρμογή).

Στοχαστικά αποτελέσματα: μεθοδολογία εκτίμησης κινδύνου

- Τα αποτελέσματα της μελέτης Hiroshima & Nagashaki LSS μεταφέρονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς με διαφορετική ονομαστική επίπτωση στοχαστικών αποτελεσμάτων (λ_0).
- Σε συνδυασμό με επιδημιολογικά δεδομένα ονομαστικής επίπτωσης της εμφάνισης καρκίνου ή/και της θνησιμότητας λόγω αυτού, μπορεί να υπολογιστεί ο αντίστοιχος **δια βίου κίνδυνος ή LAR** (Lifetime Attributable Risk)

$$LAR(s, e, D) = \int_{a=e+L}^{a=100} (\lambda(s, e, a, D) - \lambda_0(s, a)) \frac{S(a)}{S(e)} da$$

όπου: L λανθάνουσα περίοδος (L=5 για συμπαγής όγκους και 3 για λευχαιμία) και $S(a)/S(e)$ η συνδυαστική πιθανότητα κάποιος που ζει ελεύθερος νόσου στην ηλικία e να φτάσει στην ηλικία a.

- Ο LAR ισοδυναμεί με την **αθροιστική πιθανότητα πρόωρης εμφάνισης καρκίνου λόγω ακτινοβολίας ή θανάτου λόγω αυτού καθ' όλη την υπολειπόμενη διάρκεια του βίου τυχόντος εκτιθέμενου ατόμου.**
- Σχετικά αποτελέσματα προσφέρονται για στατιστικές και ατομικές εκτιμήσεις του κινδύνου, αρκεί να λαμβάνεται υπόψη η αβεβαιότητα που τα συνοδεύει και να γίνεται σύγκριση με τον αντίστοιχο ονομαστικό κίνδυνο.

Στοχαστικά αποτελέσματα: εκτίμηση κινδύνου καρκίνου

Πίνακας 3. Εκτίμηση του δια βίου κινδύνου (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης συμπαγούς καρκινικού όγκου και θνησιμότητας λόγω αυτού* κατόπιν ακτινοβολήσης μελών του πληθυσμού των Η.Π.Α. (διάστημα εμπιστοσύνης 95%**).

Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 εκτεθειμένα άτομα. (BEIR VII, 2006)

Σενάριο έκθεσης	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
0.1Gy στο γενικό πληθυσμό	800 (400, 1590)	1310 (690, 2490)	410 (200, 830)	610 (300, 1230)
0.1Gy σε ηλικία 10 ετών	1330 (660, 2660)	2530 (1290, 4930)	640 (300, 1390)	1050 (470, 2330)
0.1Gy σε ηλικία 30 ετών	600 (290, 1260)	1000 (500, 2020)	320 (150, 650)	490 (250, 950)
0.1Gy σε ηλικία 50 ετών	510 (240, 1100)	680 (350, 1320)	290 (140, 600)	420 (210, 810)
1 mGy ανά έτος ισοβίως	550 (280, 1100)	970 (510, 1840)	290 (140, 580)	460 (230, 920)
10 mGy ανά έτος από 18-65 έτη	2600 (1250, 5410)	4030 (2070, 7840)	1410 (700, 2860)	2170 (1130, 4200)

* αποτέλεσμα άθροισης των επιμέρους LAR με χρήση DDREF=1.5

** περιλαμβάνεται η αβεβαιότητα της δειγματοληψίας, της μεταφοράς στον εν λόγω πληθυσμό, και του DDREF

Στοχαστικά αποτελέσματα: εκτίμηση κινδύνου λευχαιμίας

Πίνακας 4. Εκτίμηση του δια βίου κινδύνου (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης λευχαιμίας και θνησιμότητας λόγω αυτής κατόπιν ακτινοβολήσης μελών του πληθυσμού των Η.Π.Α. (διάστημα εμπιστοσύνης 95%*).

Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 εκτεθειμένα άτομα. (BEIR VII, 2006)

Σενάριο έκθεσης	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
0.1Gy στο γενικό πληθυσμό	100 (33, 300)	72 (21, 250)	69 (22, 220)	52 (14, 190)
0.1Gy σε ηλικία 10 ετών	120 (40, 360)	86 (25, 300)	70 (21, 240)	53 (13, 210)
0.1Gy σε ηλικία 30 ετών	84 (31, 230)	62 (22, 170)	64 (23, 180)	51 (17, 150)
0.1Gy σε ηλικία 50 ετών	84 (24, 290)	62 (16, 230)	71 (20, 250)	54 (14, 210)
1 mGy ανά έτος ισοβίως	67 (19, 230)	51 (13, 200)	47 (13, 180)	38 (9, 160)
10 mGy ανά έτος από 18-65 έτη	360 (110, 1140)	270 (79, 920)	290 (84, 970)	220 (61, 820)

* περιλαμβάνεται η αβεβαιότητα της δειγματοληψίας και της μεταφοράς στον εν λόγω πληθυσμό.

Στοχαστικά αποτελέσματα: ονομαστικός κίνδυνος

Πίνακας 5. Ονομαστικός δια βίου κίνδυνος (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας λόγω αυτού στο γενικό πληθυσμό των Η.Π.Α.. Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 άτομα του πληθυσμού. Σε παρένθεση δίνεται ο αριθμός απολεσθέντων ετών ζωής. (BEIR VII, 2006)

Είδος καρκίνου*	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
Σύνολο συμπαγών όγκων	45500	36900	22100 (11)	17500 (11)
Στομάχου	1200	720	670 (11)	430 (12)
Κόλου	4200	4200	2200 (11)	2100 (11)
Ήπατος	640	280	490 (13)	260 (12)
Πνεύμονα	7700	5400	7700 (12)	4600 (14)
Μαστού	-	12000	-	3000 (15)
Προστάτη	15900	-	3500 (8)	-
Μήτρας	-	3000	-	750 (15)
Ωοθηκών	-	1500	-	980 (14)
Ουροδόχου κύστης	3400	1100	770 (9)	330 (10)
Άλλοι συμπαγείς	12500	8800	6800 (13)	5100 (13)
Θυρεοειδούς	230	550	40 (12)	60 (12)
Λευχαιμία	830	590	710 (12)	530 (13)

* στους συμπαγείς όγκους δεν περιλαμβάνεται ο καρκίνος του θυρεοειδή και ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος.

Στοχαστικά αποτελέσματα: παράδειγμα εκτίμησης κινδύνου

- Έστω γυναίκα εργαζόμενη με ακτινοβολίες που δέχεται (ολοσωματική) δόση 5 mSv ετησίως, καθ' όλη τη διάρκεια του επαγγελματικού της βίου.

Πίνακας 3. Εκτίμηση του δια βίου κινδύνου (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης συμπαγούς καρκινικού όγκου και θνησιμότητας λόγω αυτού* κατόπιν ακτινοβολήσης μελών του πληθυσμού των Η.Π.Α. (διάστημα εμπιστοσύνης 95%**). Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 εκτεθειμένα άτομα. (BEIR VII, 2006)

Σενάριο έκθεσης	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
0.1Gy στο γενικό πληθυσμό	800 (400, 1590)	1310 (690, 2490)	410 (200, 830)	610 (300, 1230)
0.1Gy σε ηλικία 10 ετών	1330 (660, 2660)	2530 (1290, 4930)	640 (300, 1390)	1050 (470, 2330)
0.1Gy σε ηλικία 30 ετών	600 (290, 1260)	1000 (500, 2020)	320 (150, 650)	490 (250, 950)
0.1Gy σε ηλικία 50 ετών	510 (240, 1100)	680 (350, 1320)	290 (140, 600)	420 (210, 810)
1 mGy ανά έτος ισοβίως	550 (280, 1100)	970 (510, 1840)	290 (140, 580)	460 (230, 920)
10 mGy ανά έτος από 18-65 έτη	2600 (1250, 5410)	4030 (2070, 7840)	1410 (700, 2860)	2170 (1130, 4200)

* αποτέλεσμα άθροισης των επιμέρους LAR με χρήση DDREF=1.5

** περιλαμβάνεται η αβεβαιότητα της δειγματοληψίας, της μεταφοράς στον εν λόγω πληθυσμό, και του DDREF

□ Δια βίου κίνδυνος εμφάνισης συμπαγούς όγκου:

$$4.030 * (5/10) / 100.000$$

□ Δια βίου κίνδυνος θανάτου λόγω συμπαγούς όγκου:

$$2.170 * (5/10) / 100.000$$

Στοχαστικά αποτελέσματα: παράδειγμα εκτίμησης κινδύνου

- Έστω γυναίκα εργαζόμενη με ακτινοβολίες που δέχεται (ολοσωματική) δόση 5 mSv ετησίως, καθ' όλη τη διάρκεια του επαγγελματικού της βίου.

Πίνακας 4. Εκτίμηση του δια βίου κινδύνου (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης λευχαιμίας και θνησιμότητας λόγω αυτής κατόπιν ακτινοβολήσης μελών του πληθυσμού των Η.Π.Α. (διάστημα εμπιστοσύνης 95%*).

Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 εκτεθειμένα άτομα. (BEIR VII, 2006)

Σενάριο έκθεσης	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
0.1Gy στο γενικό πληθυσμό	100 (33, 300)	72 (21, 250)	69 (22, 220)	52 (14, 190)
0.1Gy σε ηλικία 10 ετών	120 (40, 360)	86 (25, 300)	70 (21, 240)	53 (13, 210)
0.1Gy σε ηλικία 30 ετών	84 (31, 230)	62 (22, 170)	64 (23, 180)	51 (17, 150)
0.1Gy σε ηλικία 50 ετών	84 (24, 290)	62 (16, 230)	71 (20, 250)	54 (14, 210)
1 mGy ανά έτος ισοβίως	67 (19, 230)	51 (13, 200)	47 (13, 180)	38 (9, 160)
10 mGy ανά έτος από 18-65 έτη	360 (110, 1140)	270 (79, 920)	290 (84, 970)	220 (61, 820)

* περιλαμβάνεται η αβεβαιότητα της δειγματοληψίας και της μεταφοράς στον εν λόγω πληθυσμό.

□ Δια βίου κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμίας:

$$270 * (5/10) / 100.000$$

□ Δια βίου κίνδυνος θανάτου λόγω λευχαιμίας:

$$220 * (5/10) / 100.000$$

Στοχαστικά αποτελέσματα: παράδειγμα εκτίμησης κινδύνου

- Έστω γυναίκα εργαζόμενη με ακτινοβολίες που δέχεται (ολοσωματική) δόση 5 mSv ετησίως, καθ' όλη τη διάρκεια του επαγγελματικού της βίου.

Πίνακας 5. Ονομαστικός δια βίου κίνδυνος (Lifetime Attributable Risk-LAR) εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας λόγω αυτού στο γενικό πληθυσμό των Η.Π.Α.. Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αριθμό περιστατικών ή θανάτων ανά 100.000 άτομα του πληθυσμού. Σε παρένθεση δίνεται ο αριθμός απολεσθέντων ετών ζωής. (BEIR VII, 2006)

Είδος καρκίνου*	Εμφάνιση		Θνησιμότητα	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανδρες	Γυναίκες
Σύνολο συμπαγών όγκων	45500	36900	22100 (11)	17500 (11)
Στομάχου	1200	720	670 (11)	420 (12)
Κόλου	4200	4200	2200 (11)	2100 (11)
Ήπατος	640	280	490 (13)	260 (12)
Πνεύμονα	7700	5400	7700 (12)	4600 (14)
Μαστού	-	12000	-	3000 (15)
Προστάτη	15900	-	3500 (8)	-
Μήτρας	-	3000	-	750 (15)
Ωοθηκών	-	1500	-	980 (14)
Ουροδόχου κύστης	3400	1100	770 (9)	330 (10)
Άλλοι συμπαγείς	12500	8800	6800 (13)	5100 (13)
Θυρεοειδούς	230	550	40 (12)	60 (12)
Λευχαιμία	830	590	710 (12)	530 (13)

* στους συμπαγείς όγκους δεν περιλαμβάνεται ο καρκίνος του θυρεοειδούς και ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος.

- Συνολικός δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου:

$$(4.030+270) \cdot (5/10) / 100.000 = 0,0215$$

≈ 2,2 % επιπλέον του 37,5 %

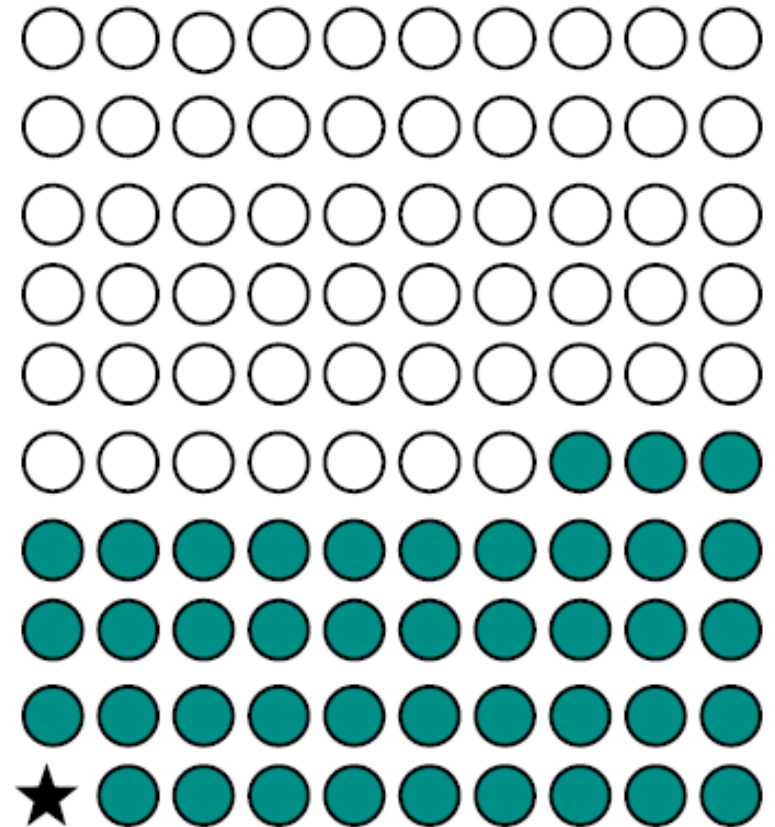
- Συνολικός δια βίου κίνδυνος θανάτου:

$$(2.170+220) \cdot (5/10) / 100.000 = 0,01195$$

≈ 1,2 % επιπλέον του 18 %

Στοχαστικά αποτελέσματα: παράδειγμα εκτίμησης κινδύνου

- Στη διάρκεια ζωής ενός δείγματος 100 ατόμων με σύσταση ως προς το φύλο και την ηλικία αντιπροσωπευτική του πληθυσμού των Η.Π.Α., αναμένεται η εμφάνιση 42 περιστατικών καρκίνου.
- Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων, αναμένεται περίπου ένας επιπλέον καρκίνος λόγω εφάπαξ έκθεσης του δείγματος των 100 ατόμων που θα οδηγήσει σε ολοσωματική δόση 100 mSv (επιπλέον του φυσικού υποβάθρου).



Στοχαστικά αποτελέσματα: εκτίμηση κινδύνου

- Αν η έκθεση δεν είναι ολοσωματική...;
- Είναι επίσης διαθέσιμα δεδομένα LAR εμφάνισης ή θνησιμότητας ανά όργανο.

TABLE 12D-1 Lifetime Attributable Risk of Cancer Incidence^a

Cancer Site	Age at Exposure (years)		
	0	5	10
Males			
Stomach	76	65	55
Colon	336	285	241
Liver	61	50	43
Lung	314	261	216
Prostate	93	80	67
Bladder	209	177	150
Other	1123	672	503
Thyroid	115	76	50
All solid	2326	1667	1325
Leukemia	237	149	120
All cancers	2563	1816	1445
Females			
Stomach	101	85	72
Colon	220	187	158
Liver	28	23	20
Lung	733	608	504
Breast	1171	914	712
Uterus	50	42	36
Ovary	104	87	73
Bladder	212	180	152
Other	1339	719	523
Thyroid	634	419	275
All solid	4592	3265	2525
Leukemia	185	112	86
All cancers	4777	3377	2611

NOTE: Number of cases per 100,000 persons exposed to a sin

^aThese estimates are obtained as combined estimates based leukemia, which is based on a linear-quadratic model.

TABLE 12D-2 Lifetime Attributable Risk of Cancer Mortality^a

	Age at Exposure (years)										
Cancer Site	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
<i>Males</i>											
Stomach	41	34	30	25	21	16	15	13	11	8	4
Colon	163	139	117	99	84	61	60	57	49	36	21
Liver	44	37	31	27	23	16	16	14	12	8	4
Lung	318	264	219	182	151	107	107	104	93	71	42
Prostate	17	15	12	10	9	7	6	7	7	7	5
Bladder	45	38	32	27	23	17	17	17	17	15	10
Other	400	255	200	162	134	94	88	77	58	36	17
All solid	1028	781	641	533	444	317	310	289	246	181	102
Leukemia	71	71	71	70	67	64	67	71	73	69	51
All cancers	1099	852	712	603	511	381	377	360	319	250	153
<i>Females</i>											
Stomach	57	48	41	34	29	21	20	19	16	13	8
Colon	102	86	73	62	53	38	37	35	31	25	15
Liver	24	20	17	14	12	9	8	8	7	5	3
Lung	643	534	442	367	305	213	212	204	183	140	81
Breast	274	214	167	130	101	61	35	19	9	5	2
Uterus	11	10	8	7	6	4	4	3	3	2	1
Ovary	55	47	39	34	28	20	20	18	15	10	5
Bladder	59	51	43	36	31	23	23	22	22	19	13
Other	491	287	220	179	147	103	97	86	69	47	24
All solid	1717	1295	1051	862	711	491	455	415	354	265	152
Leukemia	53	52	53	52	51	51	52	54	55	52	38
All cancers	1770	1347	1104	914	762	542	507	469	409	317	190

NOTE: Number of deaths per 100,000 persons exposed to a single dose of 0.1 Gy.

^aThese estimates are obtained as combined estimates based on relative and absolute risk transport and have been adjusted by a DDREF of 1.5, except for leukemia, which is based on a linear-quadratic model.

Στοχαστικά αποτελέσματα: κληρονομήσιμες βλάβες

- Όσον αφορά στο στοχαστικό αποτέλεσμα της κληρονομήσιμης βλάβης, τα επιδημιολογικά αποτελέσματα δείχνουν **ότι δεν υφίστανται στατιστικά σημαντικά ανιχνεύσιμα αποτελέσματα** στους περίπου 30.000 απογόνους αυτών που επέζησαν της έκρηξης ατομικής βόμβας.
- Σε συμφωνία με την παρατήρηση αυτή, τα νεώτερα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι προκειμένου για χαμηλές ή χρόνιες δόσεις ακτινοβολίας **ο κίνδυνος κληρονομήσιμης βλάβης είναι αμελητέος σε σχέση με τον αντίστοιχο ονομαστικό κίνδυνο.**

Στοχαστικά αποτελέσματα & διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας

- Με στόχο τη διαμόρφωση ενός απλού συστήματος εκτίμησης του κινδύνου από την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, στις διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας (ICRP 103, 2007) που αποτελούν τη βάση του διεθνούς συστήματος ακτινοπροστασίας, ακολουθείται μια διαφορετική προσέγγιση.
- Ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου αποδιδόμενου στην ακτινοβολία για κάθε ιστό/όργανο LAR_T (αριθμός επιπλέον περιστατικών ανά 10.000 άτομα ανά Sv ισοδύναμης δόσης) υπολογίστηκε ως **μέση τιμή διαφορετικών πληθυσμών** λαμβάνοντας υπόψη ηλικιακή σύσταση αντιπροσωπευτική του γενικού πληθυσμού και των εργαζομένων (18-64 έτη). (LNT με DDREF=2).
- Ακολούθησε στάθμιση ως προς:
 - τη **θνησιμότητα**, χρησιμοποιώντας ποσοστά θνησιμότητας, k_T , βάσει αντιπροσωπευτικών εθνικών δεδομένων επιβίωσης ασθενών με καρκίνο.
 - την **ποιότητα ζωής**, με τη χρήση αδιάστατου παράγοντα ενδεικτικού της σχετικής νοσηρότητας και της βασάνου που σχετίζεται με κάθε τύπο μη θανατηφόρου καρκίνου, q_T .
 - τα **έτη απολεσθείσας ζωής**, χρησιμοποιώντας τη μέση απώλεια ζωής σε σχέση με το φυσιολογικό προσδόκιμο, I_T , βάσει εθνικών βάσεων δεδομένων για τον καρκίνο.
- Το αποτέλεσμα των παραπάνω υπολογισμών αποτελεί την εκτίμηση της **ενδεχόμενης ακτινικής βλάβης (radiation detriment) D_T** , κάθε ιστού T:

$$D_T = [k_T LAR_T + q_T (1 - k_T) LAR_T] I_T$$

Στοχαστικά αποτελέσματα & διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας

- Λόγω της αβεβαιότητας τους, τα αποτελέσματα της ακτινικής βλάβης D_T κανονικοποιήθηκαν στη μονάδα και ομαδοποιήθηκαν σε τέσσερις αδρές κατηγορίες σχετικής βλάβης.
- Οι αδιάστατοι παράγοντες που προέκυψαν αποκαλούνται **παράγοντες στάθμισης ιστού**, w_T

Ιστοί	w_T	Σw_T
Μυελός των οστών, Κόλον, Πνεύμονες, Στομάχι, Μαστός, Εναπομένοντες ιστοί*	0.12	0.72
Γονάδες	0.08	0.08
Ουροδόχος κύστη, οισοφάγος, ήπαρ, θυρεοειδής	0.04	0.16
Επιφάνεια οστών, εγκέφαλος, σιελογόνοι αδένες, δέρμα	0.01	0.04

*Εναπομένοντες ιστοί: επινεφρίδια, εξωθωρακική περιοχή, χοληδόχος, καρδιά, νεφροί, λεμφικοί αδένες, μύες, επιθήλιο στόματος, πάγκρεας, προστάτης (♂), λεπτό έντερο, σπλήνας, θύμος αδένας, μήτρα / τράχηλος (♀).

Tissue	w_T	Σw_T
Bone-marrow (red), Colon, Lung, Stomach, Breast, Remainder Tissues* (Nominal w_T applied to the average dose to 14 tissues)	0.12	0.72
Gonads	0.08	0.08
Bladder, Oesophagus, Liver, Thyroid	0.04	0.16
Bone surface, Brain, Salivary glands, Skin	0.01	0.04

* Remainder Tissues (14 in total): Adrenals, Extrathoracic (ET) region, Gall bladder, Heart, Kidneys, Lymphatic nodes, Muscle, Oral mucosa, Pancreas, Prostate, Small intestine, Spleen, Thymus, Uterus/cervix.

Στοχαστικά αποτελέσματα & διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας

Βάσει των παραγόντων στάθμισης ιστού, w_T , ορίζεται η **ενεργός δόση, E**:

$$E = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R}$$

- Η ενεργός δόση αποτελεί άθροισμα της ισοδύναμης δόσης των ιστών/οργάνων που ακτινοβολούνται, σταθμισμένων ως προς τη σχετική ακτινική τους βλάβη.
- Μετράται επίσης σε Sv αλλά διακρίνεται εύκολα από την ισοδύναμη δόση καθώς δεν αναφέρεται σε δεδομένο ιστό ή όργανο.
- Βάσει των παραπάνω, η ενεργός δόση είναι το δοσιμετρικό μέγεθος που σχετίζεται με τον ενδεχόμενο συνολικό κίνδυνο για την υγεία, ανεξάρτητα από το είδος της προσβάλλουσας ακτινοβολίας, τις συνθήκες ακτινοβολήσης, και την περιοχή του ανθρωπίνου σώματος που ακτινοβολείται.
- Η ενεργός δόση αντιστοιχεί αριθμητικά στην ολοσωματική ισοδύναμη δόση που έπρεπε να δεχθεί το εκτιθέμενο άτομο ώστε να διατρέξει τον ίδιο κίνδυνο ακτινικής βλάβης με αυτόν που διατρέχει από την τοπική ακτινοβολήση ενός και μόνον ιστού με ισοδύναμη δόση H_T .

Στοχαστικά αποτελέσματα & διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας

- Η ενεργός δόση αποτελεί το λειτουργικό μέγεθος που χρησιμοποιείται για τις ανάγκες ακτινοπροστασίας στο πλαίσιο ιατρικών εκθέσεων, καθώς οι τελευταίες σπάνια είναι ολοσωματικές.
- Ο (σταθμισμένος ως προς την ακτινική βλάβη) δια βίου κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ή κληρονομήσιμης βλάβης ανά μονάδα ενεργού δόσης είναι:

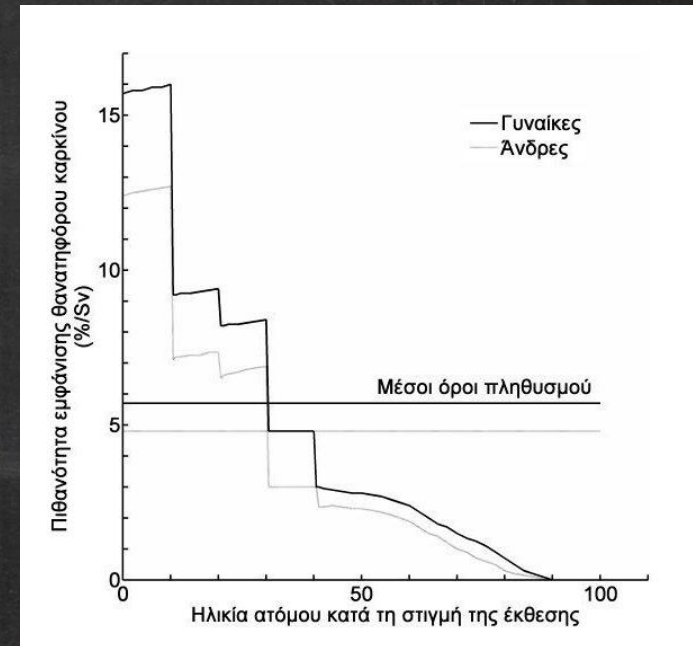
Εκτεθειμένος πληθυσμός	Καρκίνος	Κληρονομήσιμη βλάβη
Γενικός πληθυσμός	5.5 % Sv ⁻¹	0.2 % Sv ⁻¹
Ενήλικες	4.1 % Sv ⁻¹	0.1 % Sv ⁻¹

Πεδίο εφαρμογής

- Για μέσο άτομο (ως προς το φύλο, την ηλικία κατά την έκθεση, την περιοχή)
- Για δόσεις <0.2 Gy ή ρυθμό δόσης <0.1 Gy h⁻¹ για δόσεις ≥ 0.2 Gy
- Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για σκοπούς ακτινοπροστασίας (όχι για ατομική εκτίμηση κινδύνου)

Στοχαστικά αποτελέσματα & διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας

- Λόγω της μεθόδου υπολογισμού του παράγοντα στάθμισης ιστού, w_T , η ενεργός δόση:
 - είναι σταθμισμένη ως προς την ακτινική βλάβη
 - δεν λαμβάνει υπόψη την διακύμανση του κινδύνου συναρτήσει του φύλου ή της ηλικίας.
- Η ενεργός δόση οφείλει συνεπώς να χρησιμοποιείται ως γενικός δείκτης σταθμισμένου κινδύνου σε ένα ερμαφρόδιτο ομοίωμα αναφοράς για λόγους βελτιστοποίησης της ακτινοπροστασίας.
- Η ενεργός δόση **ΔΕΝ** πρέπει να χρησιμοποιείται ως βάση για επιδημιολογικές εκτιμήσεις ή ως εξατομικευμένο μέτρο κινδύνου.
- Για τους παραπάνω σκοπούς οφείλει να χρησιμοποιείται η ισοδύναμη δόση σε συνδυασμό με διαθέσιμα αποτελέσματα επιπλέον κινδύνου συναρτήσει ιστού, φύλου, ηλικίας, και ηλικίας κατά την έκθεση.



Εκτεθειμένος πληθυσμός	Καρκίνος	Κληρονομήσιμη βλάβη
Γενικός πληθυσμός	5.5 % Sv ⁻¹	0.2 % Sv ⁻¹
Ενήλικες	4.1 % Sv ⁻¹	0.1 % Sv ⁻¹

Η ενεργός δόση δεν είναι παρά ένα εργαλείο εκτίμησης του σχετικού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό και τους ενήλικες

Π.χ. :

Table 15.2 Typical mean effective doses and DAP values from interventional procedures

Diagnostic interventional procedures	Mean effective dose (mSv)	Mean DAP (Gy cm ²)	Equivalent number of PA chest radiograph (each 0.02 mSv)
Coronary angiography	3.1	26	155
Lower extremity	3.5	14	175
Thoracic aortography	4.1	34.5	205
Pulmonary angiography	5		250
Peripheral arteriography	7.1	27.2	355
Abdominal aortography	12		600
Renal angiography	13.7	86	685

Table 15.3 Typical mean effective doses and DAP values from therapeutic interventional procedures

Interventional therapeutic procedures	Mean effective dose (mSv)	Mean DAP (Gy cm ²)	Equivalent number of PA chest radiograph (each 0.02 mSv)
Upper extremity arteriography	0.9	18	45
Thrombolysis	3.5	13.5	175
Lower extremity arteriography	4.5	18	225
Vascular stenting	10.4	40	520
Renal angiography	11.7	81	585
Insertion of caval filters	12.5	48	625
PTCA, stent placement	15.1	58	755
Radiofrequency ablation	17.3		865
Mitral valvuloplasty	29.3	162	1,465

Η ενεργός δόση δεν είναι παρά ένα εργαλείο εκτίμησης του σχετικού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό και τους ενήλικες

Π.χ. : <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray>

ABDOMINAL REGION 	Procedure	Approximate effective radiation dose	DENTAL 	Procedure	Approximate effective radiation dose	Comparable to natural background radiation for:
	Computed Tomography (CT)–Abdomen and Pelvis			Dental X-ray	0.005 mSv	1 day
	Computed Tomography (CT)–Abdomen and Pelvis, repeated with and without contrast material			Panoramic X-ray	0.025 mSv	3 days
	Computed Tomography (CT)–Colonography			Cone Beam CT	0.18 mSv	22 days
	Intravenous Urography (IVU)					
	Barium Enema (Lower GI X-ray)					
	Upper GI Study with Barium					
BONE 	Procedure	Approximate effective radiation dose	HEART 	Procedure	Approximate effective radiation dose	Comparable to natural background radiation for:
	Lumbar Spine			Coronary Computed Tomography Angiography (CTA)	8.7 mSv	3 years
	Extremity (hand, foot, etc.) X-ray			Cardiac CT for Calcium Scoring	1.7 mSv	6 months
				Non-Cardiac Computed Tomography Angiography (CTA)	5.1 mSv	Less than 2 years
CENTRAL NERVOUS SYSTEM 	Procedure	Approximate effective radiation dose	MEN'S IMAGING 	Procedure	Approximate effective radiation dose	Comparable to natural background radiation for:
	Computed Tomography (CT)–Brain			Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours
	Computed Tomography (CT)–Brain, repeated with and without contrast material					
Computed Tomography (CT)–Head and Neck						
Computed Tomography (CT)–Spine						
CHEST 	Procedure	Approximate effective radiation dose	NUCLEAR MEDICINE 	Procedure	Approximate effective radiation dose	Comparable to natural background radiation for:
	Computed Tomography (CT)–Chest			Positron Emission Tomography–Computed Tomography (PET/CT) Whole body protocol	22.7 mSv	7.6 years
Computed Tomography (CT)–Lung Cancer Screening						
Chest X-ray						
WOMEN'S IMAGING 	Procedure	Approximate effective radiation dose	Procedure	Approximate effective radiation dose	Comparable to natural background radiation for:	
	Computed Tomography (CT)–Chest		Bone Densitometry (DEXA)	0.001 mSv	3 hours	
	Computed Tomography (CT)–Lung Cancer Screening		Screening Digital Mammography	0.21 mSv	26 days	
	Chest X-ray		Screening Digital Breast Tomosynthesis (3D Mammogram)	0.27 mSv	33 days	

Για την εκτίμηση κινδύνου σε ειδικές ομάδες/συνθήκες οφείλει να χρησιμοποιείται ο δια βίου κίνδυνος (LAR)

Π.χ. :

Table 7. Age- and sex-averaged additional cancer incidence risk associated to radiological procedures in children compared with baseline cancer risk

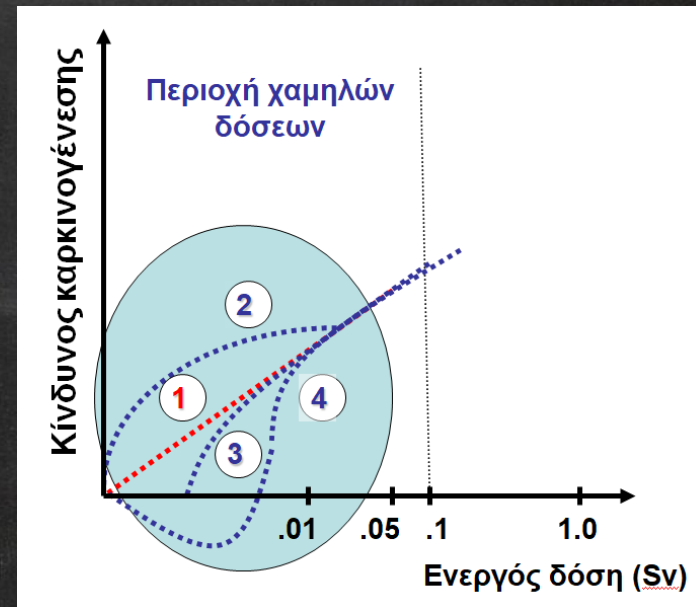
Risk qualification	Probability of cancer incidence in the general population (% LBR)	Probability of cancer incidence in the general population if adding this extra level of risk (% LBR + % LAR)	Proposed risk qualification
Catheterization intervention	42	42.36	Moderate
Catheterization diagnostic	42	42.25	Low ^a
CT angiography head	42	42.16	Low
CT chest	42	42.15	Low
CT abdomen	42	42.12	Low
CT angiography abdomen	42	42.12	Low
CT pelvis	42	42.10	Low
CT head	42	42.06	Low
Barium swallow oesophagus	42	42.05	Low
Barium enema colon	42	42.04	Low
Perfusion lung scan	42	42.04	Low
Fluoroscopy tube placement	42	42.04	Low
Chest PA and lateral	42	42.00	Negligible

^a Level of risk between low and moderate needs to consider the patient age in the risk-benefit discussion. PA, posterior anterior

Source: Data for the USA population, adapted from Johnson et al. (2014), with permission

Στοχαστικά αποτελέσματα: αμφισβήτηση του LNT μοντέλου

- Οι διεθνείς συστάσεις ακτινοπροστασίας βασίζονται στο γραμμικό χωρίς κατώφλι μοντέλο (LNT).
- Σύμφωνα με αυτό (καμπύλη 1) στην περιοχή των χαμηλών δόσεων και ρυθμού δόσης ο επιπλέον κίνδυνος εμφάνισης στοχαστικών αποτελεσμάτων είναι ανάλογος με τη δόση, με συντελεστή αναλογίας μειωμένο κατά τον παράγοντα αποτελεσματικότητας δόσης και ρυθμού δόσης (DDREF).
- Ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης στοχαστικών αποτελεσμάτων αιτιολογείται από το γεγονός ότι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης κυτταρικών βλαβών είναι καλύτερα προσαρμοσμένοι σε χαμηλές δόσεις και χαμηλούς ρυθμούς δόσεων ακτινοβολίας, που είναι συγκρίσιμοι με αυτούς του υποβάθρου της φυσικής ακτινοβολίας του περιβάλλοντος.

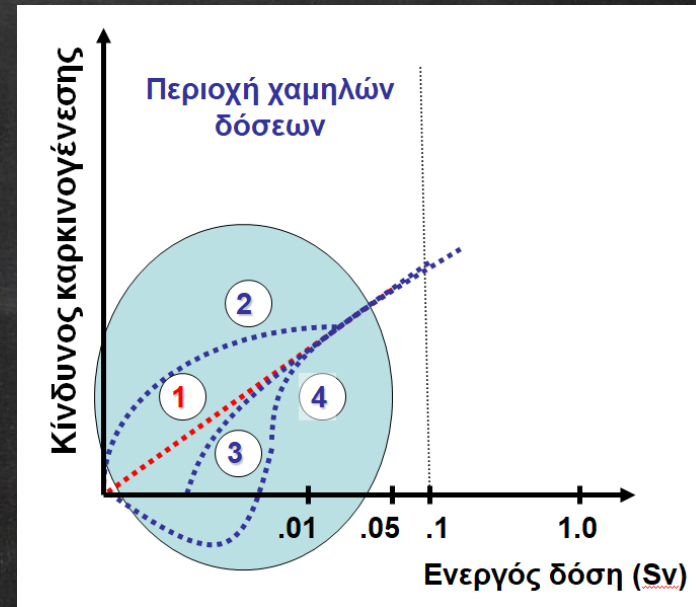


Στοχαστικά αποτελέσματα: αμφισβήτηση του LNT μοντέλου

Πειραματικά αποτελέσματα μελέτης κυτταρικών μηχανισμών απόκρισης/επιδιόρθωσης βλάβης στην περιοχή χαμηλών δόσεων, υποστηρίζουν διαφορετικά μοντέλα:

Καμπύλη 2: υπερ-γραμμικό μοντέλο λόγω:

- υπερευαισθησίας λόγω γενετικής προδιάθεσης κάποιων ατόμων
- επαγωγής γονιδιακής αστάθειας μετά την ακτινοβολήση (genomic instability)
- πιθανής ύπαρξης οδών επικοινωνίας μεταξύ ακτινοβοληθέντων και μη κυττάρων (bystander signalling) που οδηγεί σε μεταλλάξεις και στα μη ακτινοβοληθέντα κύτταρα.

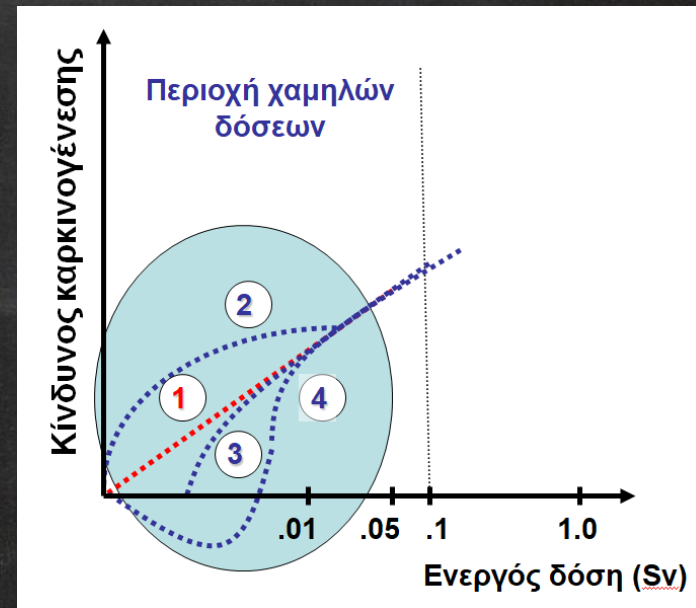


Στοχαστικά αποτελέσματα: αμφισβήτηση του LNT μοντέλου

Πειραματικά αποτελέσματα μελέτης κυτταρικών μηχανισμών απόκρισης/επιδιόρθωσης βλάβης στην περιοχή χαμηλών δόσεων, υποστηρίζουν διαφορετικά μοντέλα:

Καμπύλες 3,4: υπο-γραμμικό μοντέλο λόγω:

- προσαρμοστικότητας, ευαισθητοποίησης και εγρήγορσης των κυτταρικών μηχανισμών επιδιόρθωσης σε χαμηλούς ρυθμούς δόσεων (adaptive response)
- πιθανής ύπαρξης χαμηλού κατωφλίου δόσης, κάτω από το οποίο επιδιορθώνονται όλες οι κυτταρικές οι βλάβες
- όρμησης (hormesis) όπου η απόπτωση των μεταλλαγμένων προς όφελος νέων, υγιών κυττάρων συμβάλλει στην αναζωογόνηση του ιστού οπότε οι χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας είναι ενδεχομένως ευεργετικές για τον οργανισμό.



Στοχαστικά αποτελέσματα: αμφισβήτηση του LNT μοντέλου

Η πιθανότητα κάποιοι από τους παραπάνω μηχανισμούς να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης στοχαστικών αποτελεσμάτων από την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, και κυρίως το υπο-γραμμικό μοντέλο, έχει οδηγήσει σε **δριμεία κριτική του LNT**.

Commentary

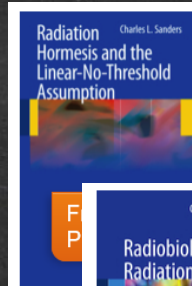
Ethics of Adoption and Use of the Linear No-Threshold Model

Moshe Yanovskiy^{1,2}, Yair Y. Shaki¹, and Yehoshua Socol¹ 

Abstract

The linear no-threshold (LNT) model of ionizing radiation-induced cancer assumes that every increment of radiation dose, no matter how small, constitutes an increased cancer risk for humans. Linear no-threshold is presently the most widely applied model for radiation risk assessment. As such, it imposes very heavy burden on the society in both economic and human terms. This model, which was adopted in late 1950s in the wake of massive government investments in science, is controversial and raises important ethical issues. **This article identifies 2 issues often missed: scientists usurping the role of policy makers and seeking funding and power.** These issues should be considered together with the scientific controversy raging over the validity of the LNT model and the multiple other ethical issues regarding its ongoing use.

Dose-Response:
An International Journal
January-March 2019; 1-3
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1559325818822602
journals.sagepub.com/home/dos



© 2010

Radiation Hormesis and the Linear-No-Threshold Assumption

© 2017

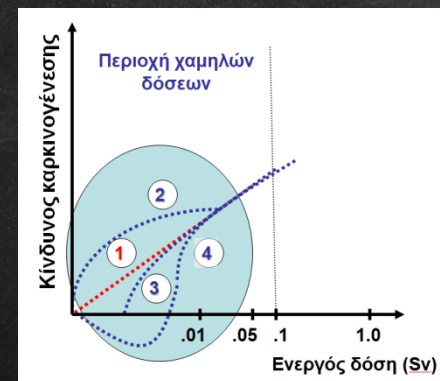


Radiobiology and Radiation Hormesis

New Evidence and its Implications for Medicine and Society

Authors: Sanders, Charles L.

Η επίσημη θέση είναι ότι οι αβεβαιότητες σχετικά με ρόλο των μηχανισμών που υποστηρίζουν μοντέλο συσχέτισης κινδύνου στοχαστικών αποτελεσμάτων – δόσης παραμένουν ακόμη μεγάλες για τους αποδοθεί προς το παρόν πρακτική σημασία.



Βιολογικά αποτελέσματα ακτινοβόλησης κατά την κύηση

- ❑ Ο κίνδυνος καρκινογένεσης κατόπιν έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης κρίνεται ότι δεν είναι μεγαλύτερος από αυτό που επάγει η έκθεση κατά την παιδική ηλικία.
- ❑ Όσον αφορά τις αντιδράσεις των ιστών (καθορισμένα αποτελέσματα) λόγω έκθεσης κατά την κύηση:
 - ❑ Για την εμφάνιση δυσπλασίας και νευρολογικών αποτελεσμάτων θεωρείται ότι απαιτείται υπέρβαση κατωφλίου δόσης 100 mGy.
 - ❑ Παρότι παραμένει αβέβαια η σχέση της δόσης με την μείωση του IQ, ο κίνδυνος κρίνεται άνευ πρακτικής σημασίας σε χαμηλές δόσεις.
- ❑ Συνολικά ο κίνδυνος για το κύημα είναι μικρός για δόση < 100 mGy και αμελητέος για δόση < 50 mGy!

Για περισσότερες πληροφορίες:

- Μελετήστε τις σημειώσεις που θα βρείτε στο eclass του μαθήματος
- Ανατρέξτε στο διαδικτυακό τόπο των οργανισμών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία των σημειώσεων αυτών, και ιδιαίτερα:
 - Διεθνής οργανισμός ατομικής ενέργειας (ΙΑΕΑ)
<https://rpor.iaea.org>
 - Ελληνική επιτροπή ατομικής ενέργειας
www.eeae.gr

