

Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

Marilena Streit-Bianchi



Università degli Studi di Roma
« La Sapienza »



Istituto di Fisica

Schema della seconda lezione

13 Marzo

- Effetti immediati e a lungo termine ad alto e basso livello di dose (dati : Hiroshima and Nagasaki, Chernobyl, radiologi, lavoratori dell'industria nucleare)
- Stima dei rischi derivate da studi epidemiologici
- Limiti per le esposizioni lavorative e raccomandazioni ICRP

Schema della terza lezione

17 Marzo

Dalla Fisica delle Alte Energie alle Applicazioni: alcuni esempi

- TT un processo di trasferimento della conoscenza
- Terapia adronica
- PET
- Elaborazione di immagini
- Elettronica e rivelatori
- **GRID** Applicazioni mediche ed ambientali

Effetti Immediati

- Si osservano in tessuti a rapido turnover, dove la perdita di cellule è controbilanciata dalla produzione cellulare delle cellule progenitrici del tessuto. Il tempo necessario alla rigenerazione dei tessuti aumenta all'aumentare della dose ricevuta. La riduzione nella progressione cellulare genera ipoplasia cellulare e perdita di cellule funzionali del tessuto.
- Nei tessuti a rapido turnover il tempo di latenza per la manifestazione del danno dipende dal tempo di vita delle cellule mature del tessuto (da qualche giorno per le cellule intestinali fino a 100 giorni per gli eritrociti)
- I tessuti a rapido turnover (intestino, pelle) presentano un più corto periodo di latenza dei tessuti a turnover lento (per es. il rene).
- Nei tessuti che rispondono rapidamente al danno da radiazione il tempo di latenza non dipende dalla dose, mentre l'intensità e la durata nel tempo delle lesioni dipende da essa.

Sviluppo di effetti tardivi per irradiazioni cliniche

- La manifestazione clinica degli effetti tardivi di tipo deterministico da radiazioni è causata da processi di tipo continuo che si attivano e progrediscono dall'irradiazione. I cambiamenti immediati ed intermedi non sono normalmente associati a sintomatologie di tipo clinico.
- Gli effetti tardivi sono di tipo irreversibile, con una progressione temporale che dipende dalla dose. Gli effetti sono anche correlati al turnover dei tessuti ed il tempo necessario alla loro rigenerazione aumenta con l'aumentare della dose. La risposta dipende anche dalla risposta vascolare o dei tessuti connettivi. Il periodo di latenza per gli effetti di tipo cronico può oltrepassare 10 anni, non è lineare con la dose ed il periodo di latenza è minore quanto la dose è elevata.

Ref. Dörr W. EULEP-Workshop 2004

3 tipi di cinetica per gli effetti tardivi

a) Tipo 1 esponenziale.

Si osserva per irraggiamento ad alte dosi di volumi estesi

b) Tipo 2 componente esponenziale con una frazione costante .
Si osserva quando la dose totale applicata nel trattamento è inhomogenea. Per un gruppo di pazienti che hanno ricevuto dosi relativamente basse la probabilità di sviluppare effetti tardivi è praticamente nulla, mentre nell'altro sub-gruppo gli effetti si manifesteranno con una cinetica esponenziale.

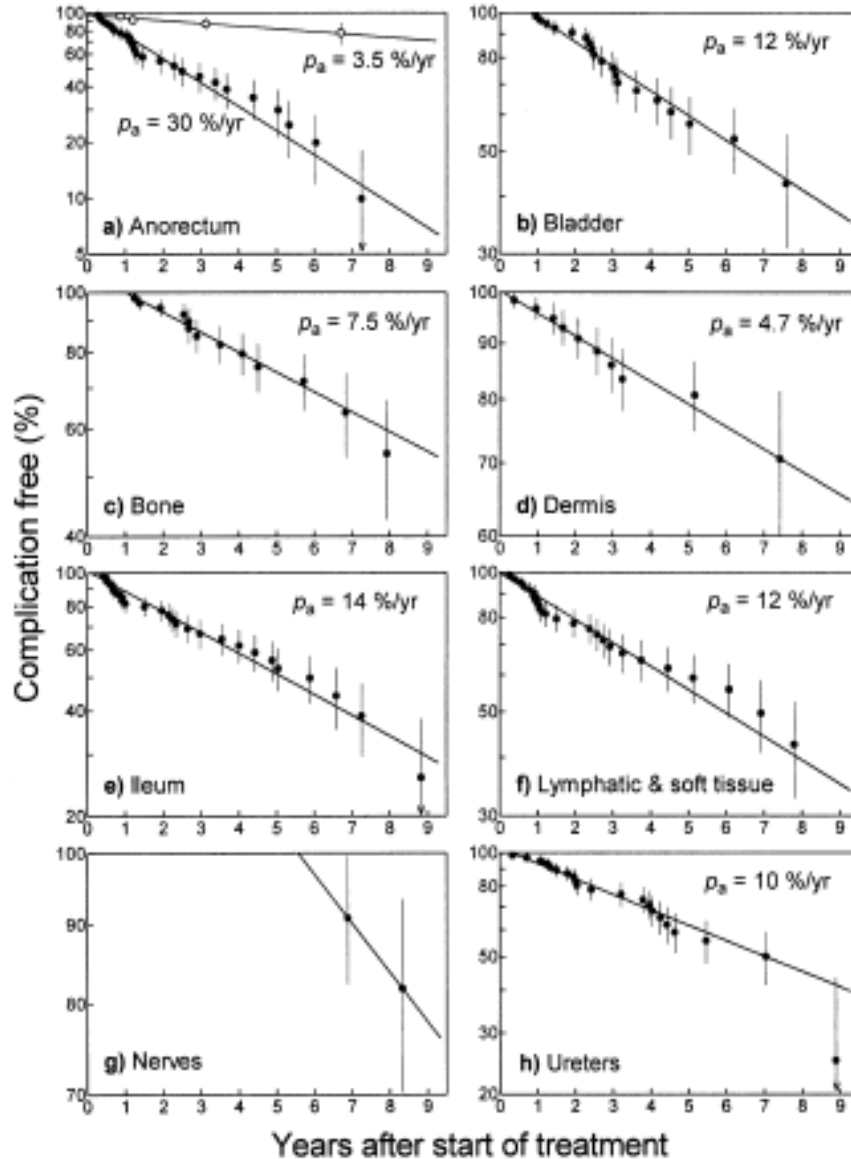
c) Tipo 3 curve a due componenti, declino rapido seguito da un declino esponenziale.

Si osserva frequentemente nell'irradiazione del polmone, della testa e delle regioni del collo.

Sviluppo di reazioni tardive per vari tessuti



H. Jung et al. / Radiotherapy and Oncology 61 (2001) 233-246



Trattamenti radioterapici
Ref. Jung H. 2004

Tempi di latenza per la manifestazione di effetti clinici dipendono dall'organo, dal sistema studiato e dalla dose.



Complicazioni tardive nei tessuti sani dopo radioterapia

Gli effetti tardivi riguardano anche i tessuti che presentano una risposta precoce e normalmente diversi tipi di lesioni si manifestano nello stesso organo (Nel polmone la fibrosi puo' manifestarsi dopo la polmonite. Nella pelle la fibrosi, o la telangectasia segue in generale la desquamazione.) Il periodo di latenza varia enormemente e la telangectasia, i linfoedemi o le mielopatie da radiazioni possono manifestarsi anche a distanza di anni.

Ref. Rezvani M. e Ray S., EULEP-Workshop 2004

Effetti stocastici delle radiazioni

Effetti tardivi

alcuni anni (leucemie) o molti anni dopo l'irradiazione (tumori solidi) . La probabilità dell' aumento di apparizione di tali tumori permane per tutta la vita.

- **Non c'è nessuna evidenza di mutazioni specifiche attribuibili alle radiazioni**

L'apparizione dei tumori: un processo a piu' stadi

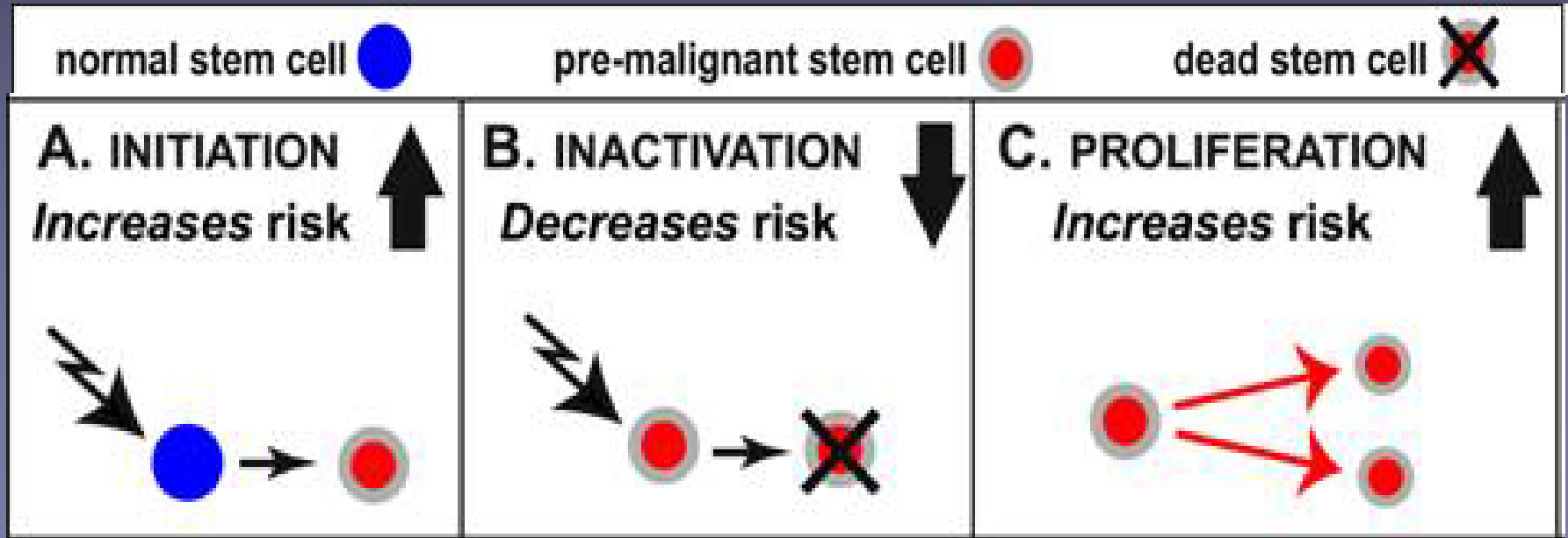
- Iniziazione (fase pre-neoplastica)
- Promozione (crescita e sviluppo di un clone pre-neoplastico)
- Conversione di tipo maligno
- Progressione (crescita rapida di carattere invasivo con un alto tasso di mutazioni indipendente dall'irradiazione)
- Apparizione di patologie

I due modi di attivazione dei proto-oncogeni

- Per mutazione dei nucleotidi con conseguente produzione di una proteina diversa:
 - aumento dell'attività della proteina
 - perdita dei siti di regolazione
 - creazione di proteine ibride
- L' aumento della concentrazione di proteine:
 - aumento dell'espressione genica
 - aumento della stabilità della proteina
 - duplicazione o amplificazione del gene che codifica per la proteina

Rischio di cancro alle alti dosi

Proliferazione di cellule in uno stadio pre-maligno durante la ripopolazione dell' organo



Ref. : Hall E.J.

- Il processo di trasformazione neoplastica procede dunque attraverso l'accumulo successivo di mutazioni a carico dei geni che governano la proliferazione e la morte cellulare programmata.

Processo di iniziazione tumorale da radiazioni

- Una risposta di tipo lineare alle bassi dosi è attendibile e il processo dovrebbe essere indipendente dall'intensità di dose dato che la possibilità d'interazione tra le diverse tracce degli elettroni è rara.

Fattori che influenzano l'induzione del cancro da radiazioni

- **Genetici** (susceptibilità individuale) (disordini genetici) i.e. individui portatori di geni suscettibili al cancro o con deficit genetici possono essere piu' sensibili. Studi sono in corso per determinare i fattori che facilitano l'espressione di tali geni.
- **Ambientali**

Mutazioni spontanee indotte dalle radiazioni



- Gli esseri umani ereditano 3×10^9 coppie di basi del DNA da ognuno dei genitori. Ogni cellula contiene 6×10^9 coppie di basi. Normalmente ogni nuova cellula presenta circa 120 nuove mutazioni.

Le radiazioni ionizzanti e I prodotti chimici sono agenti mutageni.

Gli studi molecolari e citogenetici indicano che le radiazioni agiscono mediante meccanismi di tipo “gene-loss”.

- Le radiazioni ionizzanti producono un danno complesso al DNA in forma di cluster che raramente si osserva nei processi ossidativi che occorrono nelle cellule presentanti mutazioni spontanee.
- In media 50 mGy di radiazioni a basso LET producono 2 lesioni nel doppio filamento del DNA o 1 cluster complesso per cellula (ICRP 103)

Mutazioni ereditate

- Le delezioni multilocus rappresentano la classe predominante di mutazioni radioindotte compatibili con la vita.
- Meno di 1% della popolazione è **radiosensibile** a causa di mutazioni ereditate

Aumentata incidenza di cancro per le generazioni future conseguente all'irraggiamento dei genitori?

Table 1. Incidence of leukemia in ICR mice after paternal exposure to X-rays before conception

Stage at exposure	Dose (Gy)	Incidence (%)	
		Acute	Fractionated
Post-gonia	0.36	1/141 (0.71)	–
	2.16	3/356 (0.84)	1/170 (0.59)
	5.04	2/173 (1.16)	0/105 (0.0)
Spermatogonia	0.36	1/132 (0.76)	–
	2.16	1/276 (0.36)	–
	5.04	0/41 (0.0)	0/135 (0.0)
Controls	0	2/548 (0.36)	2/548 (0.36)

Adult ICR males were irradiated 1 to 28 days or more than 64 days before conception for post-gonial or spermatogonial treatment, respectively. For fractionated irradiation, 0.36 Gy of X-rays were given at 2 hr intervals. Details were given in the previous reports^{2,3}.

Esperienze sui topi

Ref. Nomura T. 1978, 1982, 1990

Toyoda et al 1990 riportano che l'esposizione paterna al ²⁵²Cf (65% neutroni) produce in topi F₁ una incidenza di epatomi 10 volte piu' elevata

Table 4. Incidence of tumors other than leukemia in ICR mice after maternal exposure to X-rays before conception

Dose (Gy)	Acute		Fractionated	
	Lung tumors	Others	Lung tumors	Others
0.36	6/144 (4.2)	1 OC	–	–
1.08	4/73 (5.5)	1 OC	7/100 (7.0)	1 OC
2.16	31/231 (13.4) ^{a)}	2 OC	8/137 (5.8)	1 OC
3.6	9/66 (13.6) ^{a)}	–	11/157 (7.0)	–
0	26/548 (4.7)	1 OC	26/548 (4.7)	1 OC

Details are given in the legends to Tables 1 and 3. OC, ovarian tumor.

^{a)} p<0.01

Periodo di latenza(anni) per vari tipi di tumori

Sito	Medio	Minimo
Tiroide	20	5
Seno	23	10
Pelle	25	10
Osso	20	2-3
Leucemia	7	2



Carcinogenesi da radiazioni (glossario e studi di epidemiologia descrittiva)

Cancro tumore maligno a potenziale illimitato di crescita, capace di invadere i tessuti circostanti o estendersi in altre parti del corpo per metastasi. Induzione. Mortalità

- **Rischio Assoluto** = tasso di una malattia in una popolazione
- **Rischio Relativo** = Rapporto tra il rischio in persone esposte rispetto a quelle non esposte allo specifico agente
- **Eccesso Relativo di Rischio** = Tasso di una malattia in una popolazione esposta/tasso di malattia in una popolazione non esposta meno 1
- **Eccesso Assoluto di Rischio** = tasso di malattia in una popolazione esposta meno il tasso di tale malattia in popolazione non esposta
- **Studi Life Span** = monitoraggio dei sopravvissuti durante l'intero arco della vita collezionando tutte le informazioni sulla loro salute per stimare i vari tipi di rischio
- Problematica dell'additività dei rischi

Epidemiologia

Il tasso di incidenza = numero di nuovi casi di una malattia per una popolazione di 100000 persone. Dipende dal tempo e dal momento di inizio dell'osservazione e dall'intervallo scelto per l'investigazione

Il tasso di incidenza standardizzato per età, si usa nei confronti di tassi di incidenza relativi a più popolazioni per evitare una possibile confusione dovuta alla loro differente struttura per età.

dipende da:

- età al momento dell'esposizione
- sesso
- tipo di cancro



UNSCEAR 2006 Vol.1

ISBN 978-92-1-142263-4

Annesso A. Studi Epidemiologici sulle radiazioni e tumori

Annesso B: Valutazioni epidemiologiche delle malattie cardiovascolari e altre malattie non-tumorali

Impatto del livello di dose sul potere statistico e dimensione del campione

Under an assumption of a linear association between radiation dose and the probability of cancer induction the sample size required to detect a radiation effect with adequate statistical power (e.g. 80%) is approximately proportional to the inverse square of the ERR Coefficient (UNSCEAR 2006)

- Se ERR è 0.4 Sv^{-1} 765 morti per tumore sarebbero necessarie per ottenere una probabilità statisticamente significativa (Statistical power 80%).
- Se ERR è 0.04 Sv^{-1} 50000 morti per tumore sarebbero necessarie per ottenere una probabilità statisticamente significativa (Statistical power 80)
- .

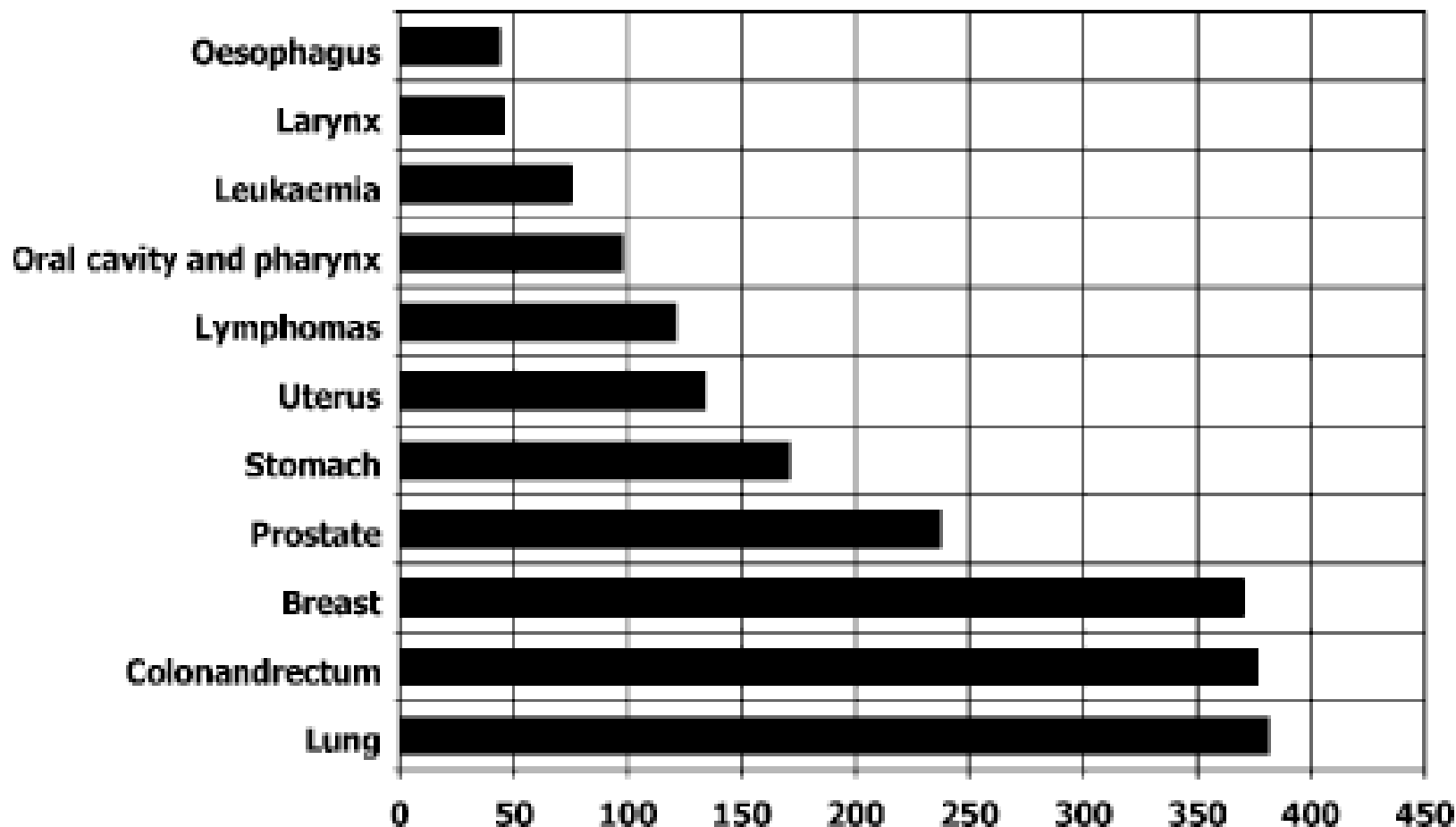
Sorgenti di informazione

- Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki
- Chernobyl (2240000 persone sotto osservazione nel 2005, 94% liquidatori, 89% evacuati, 85% residenti nei territori contaminati, 79% bambini direttamente o indirettamente toccati dall'incidente (di cui 643000 nati dai liquidatori))
- incidenti
- lavoratori professionalmente esposti
- pazienti (radioterapia)

Cancro: incidenza in Europa



Europe* (number of cases, both sexes, in thousands)

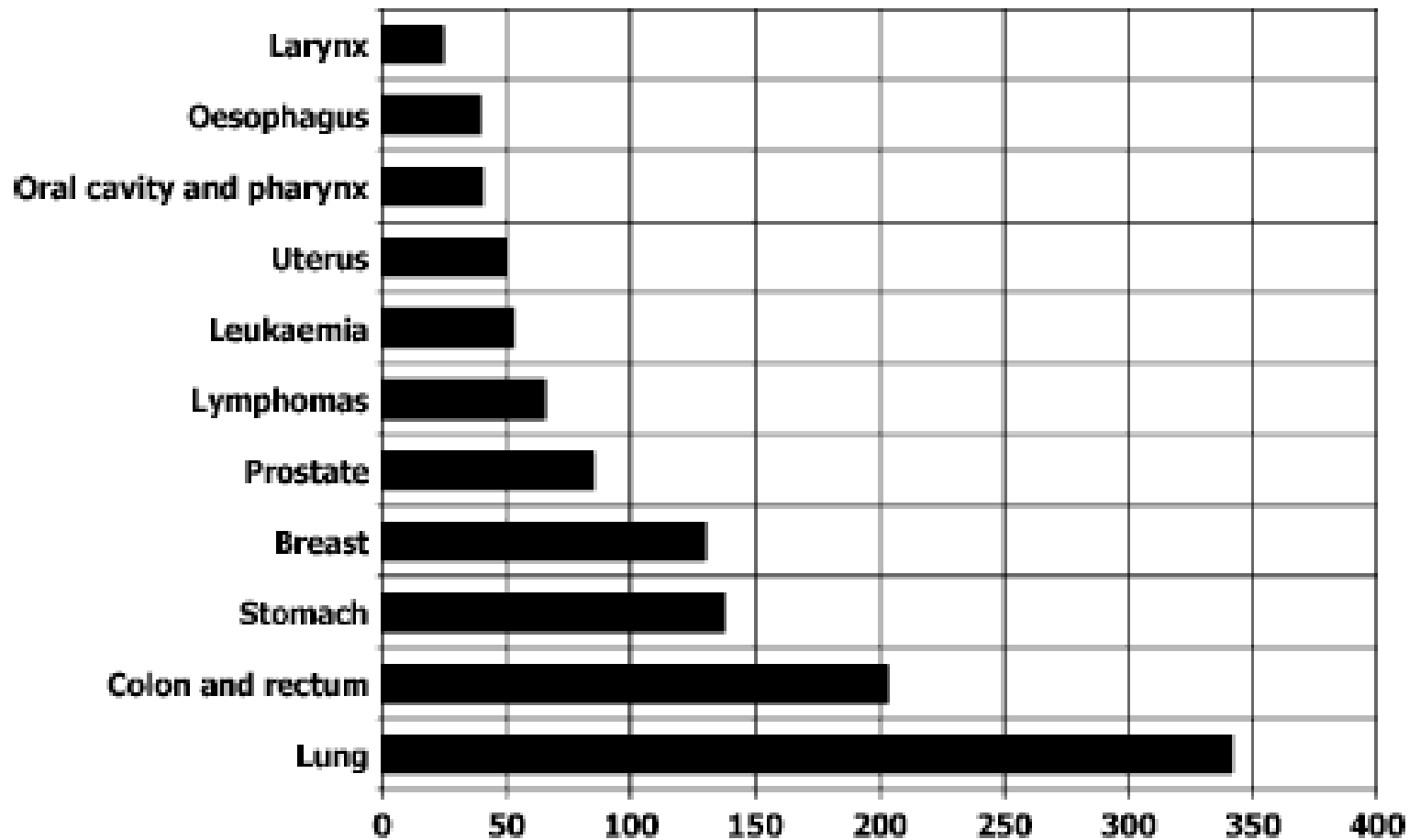


Ref. CERN Servizio Medico

Cancro: mortalità in Europa

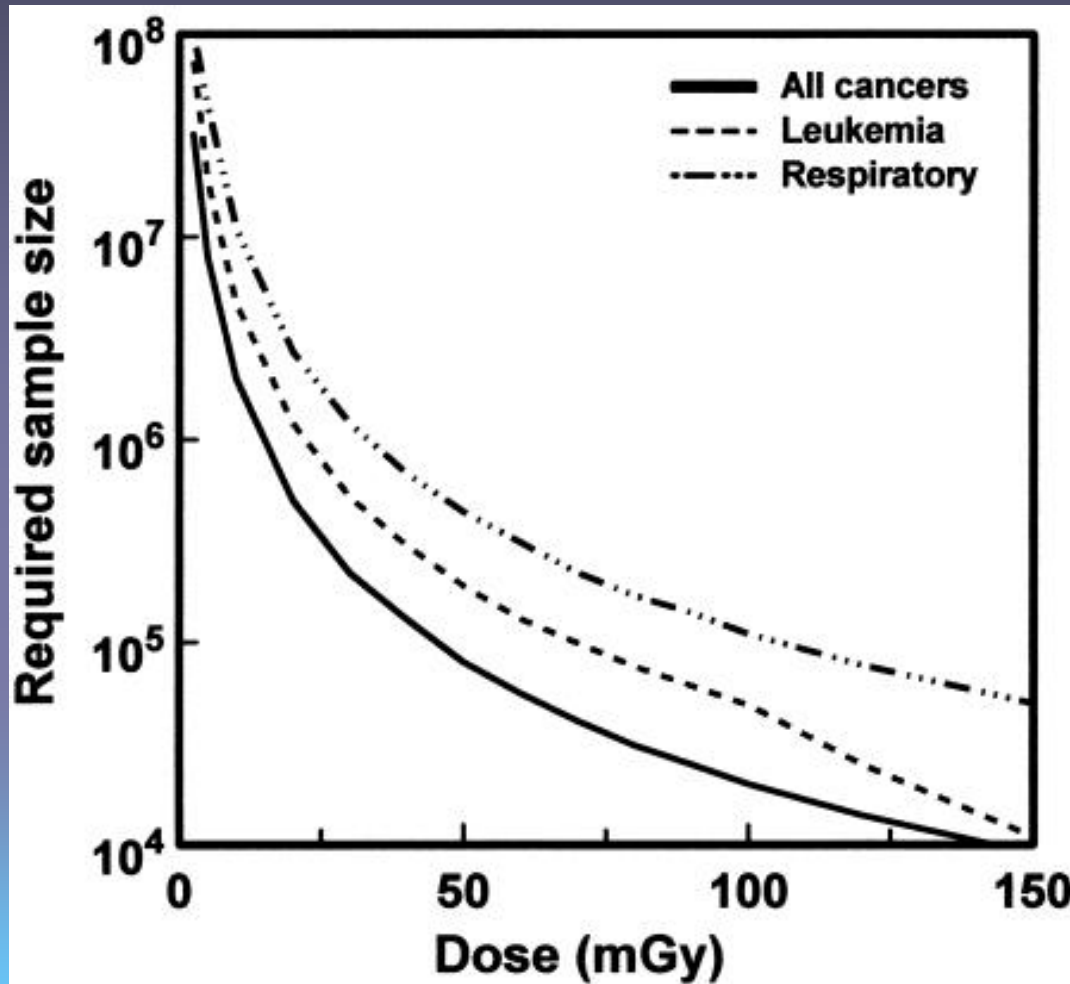


Europe* (number of deaths, both sexes, in thousands)



Ref. CERN Servizio Medico

Dimensione del campione necessario per individuare un aumento statisticamente significativo di mortalità per cancro



Ref. Brenner D. J. et al. 2003

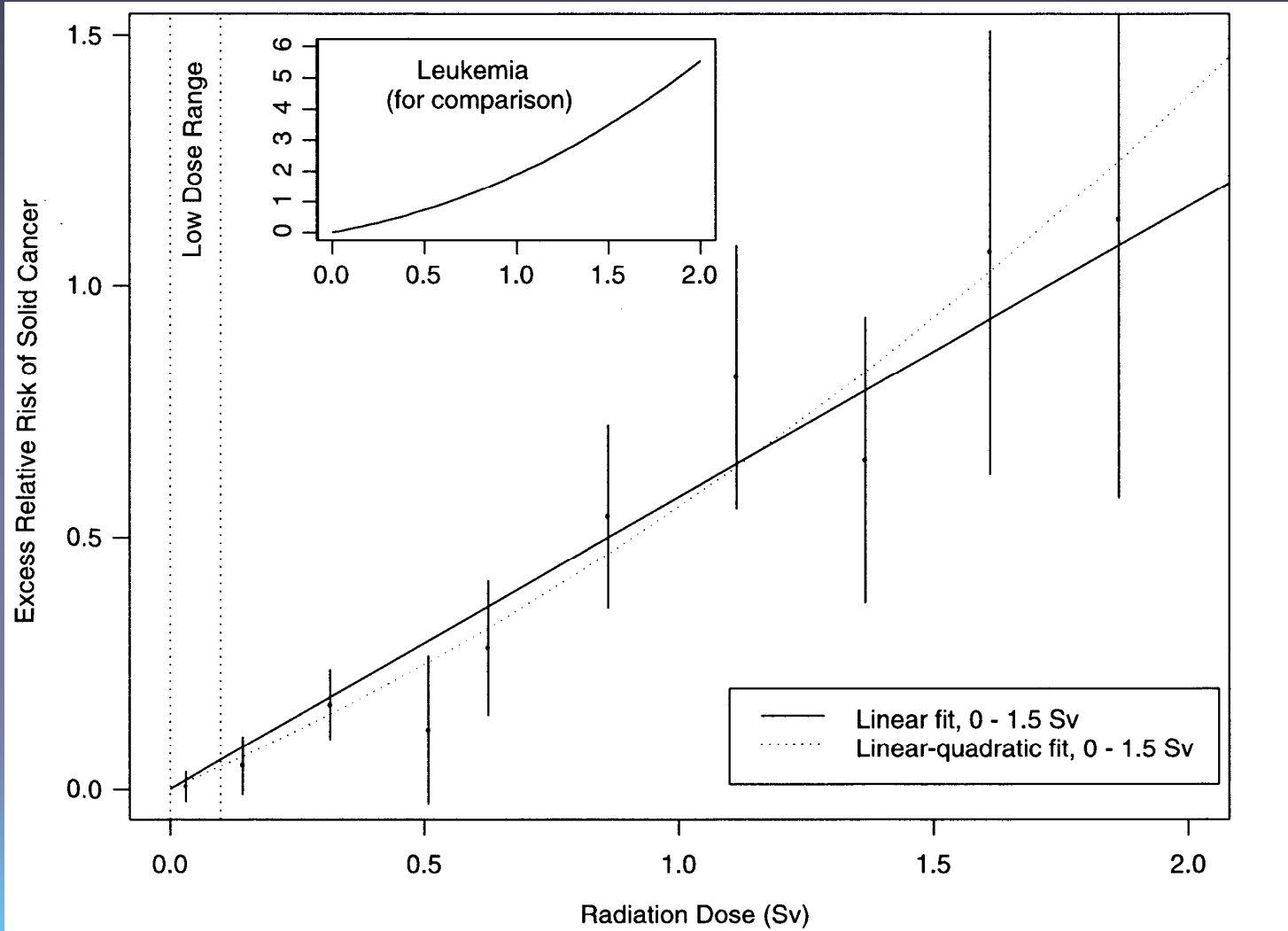


In generale: Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki

- **Giovani** presentano un rischio sia relativo che assoluto maggiore delle persone anziane
- **Donne** hanno un rischio maggiore per i tumori solidi dell'uomo
- Il tasso di incremento dei tumori solidi dovuti alla radiazione persiste durante tutta la vita ed è indipendente dall'età al momento dell'esposizione
- **45% dei sopravvissuti al bombardamento erano ancora vivi a fine 2000**

Persone in osservazione durante tutta la vita

Aumento del rischio relativo per i tumori solidi Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki



Ref. BEIR VII 2006

Tumori solidi

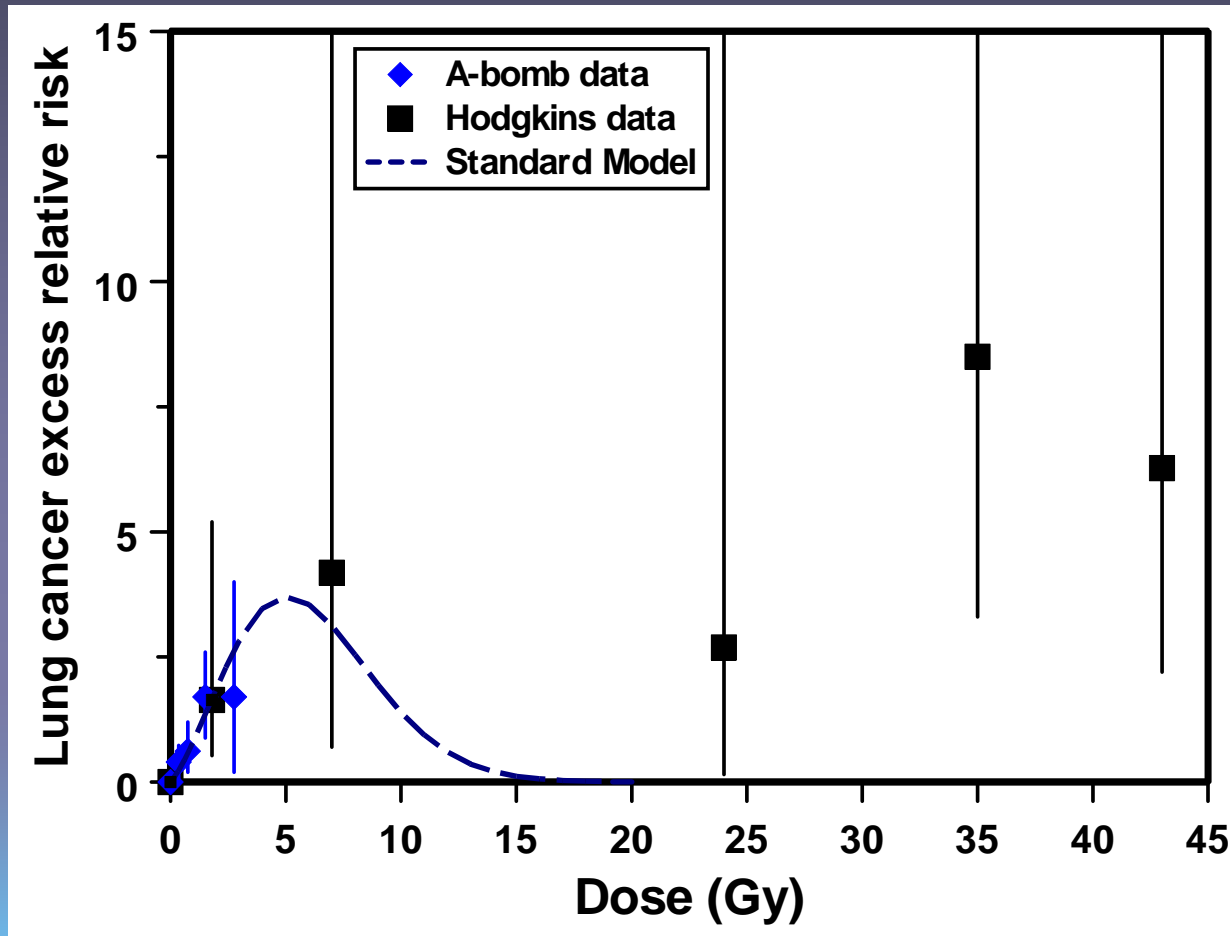
Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki

- 17,448 tumori primari diagnosticati tra il 1958 – 1998 tra 105,427 persone della coorte di cui è stata stimata la dose individual e che non presentavano tumori prima del 1958 (tra i cancri della pelle sono stati esclusi i melanomi).

“It was estimated that, at age 70 after exposure at age 30, solid cancer rates increase by about 35% per Gy (90% CI 28%; 43%) for men and 58% per Gy (43%; 69%) for women. For all solid cancers as a group, the excess relative risk (ERR per Gy) decreases by about 17% per decade increase in age at exposure (90% CI 7%; 25%) after allowing for attained-age effects, while the ERR decreased in proportion to attained age to the power 1.65 (90% CI 2.1; 1.2) after allowing for age at exposure.”

Ref. Preston D.L. et al. 2007

EER: cancro polmonare

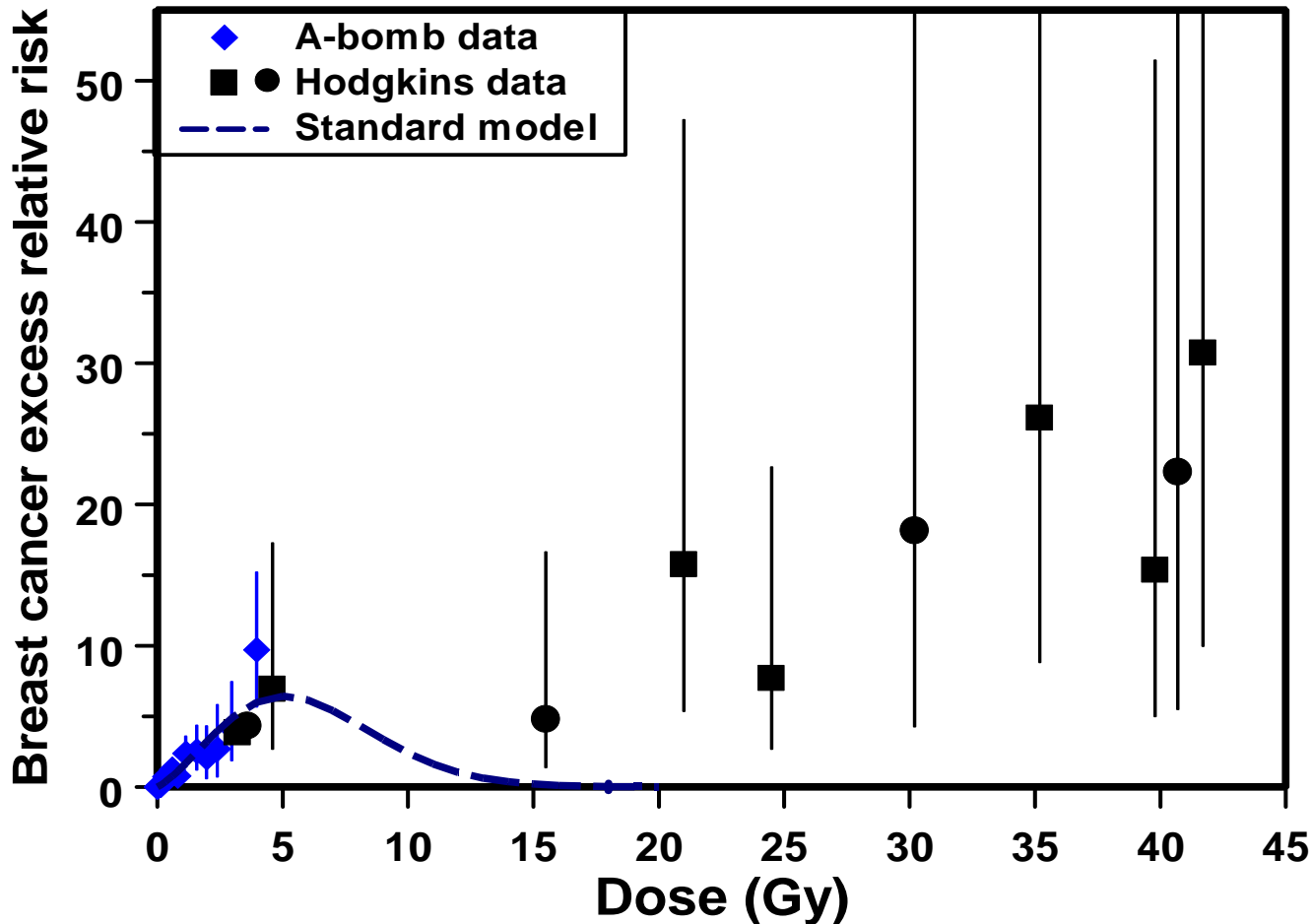


*Ref. Sachs R.K. &
Brenner D. J. 2005*

Cancro al polmone: radiazioni e fumo

- Rischio additivo (pazienti trattati in Olanda per il tumore di Hodgkin's mostrano effetto sopramoltiplicativo)
- I risultati dei Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki non concordano con quelli ottenuti per i pazienti sottoposti a fluoroscopia (Canada e Massachusset) (in questi ultimi non si è evidenziata alcuna associazione positiva tra dose e rischio)

ERR: Tumore del seno



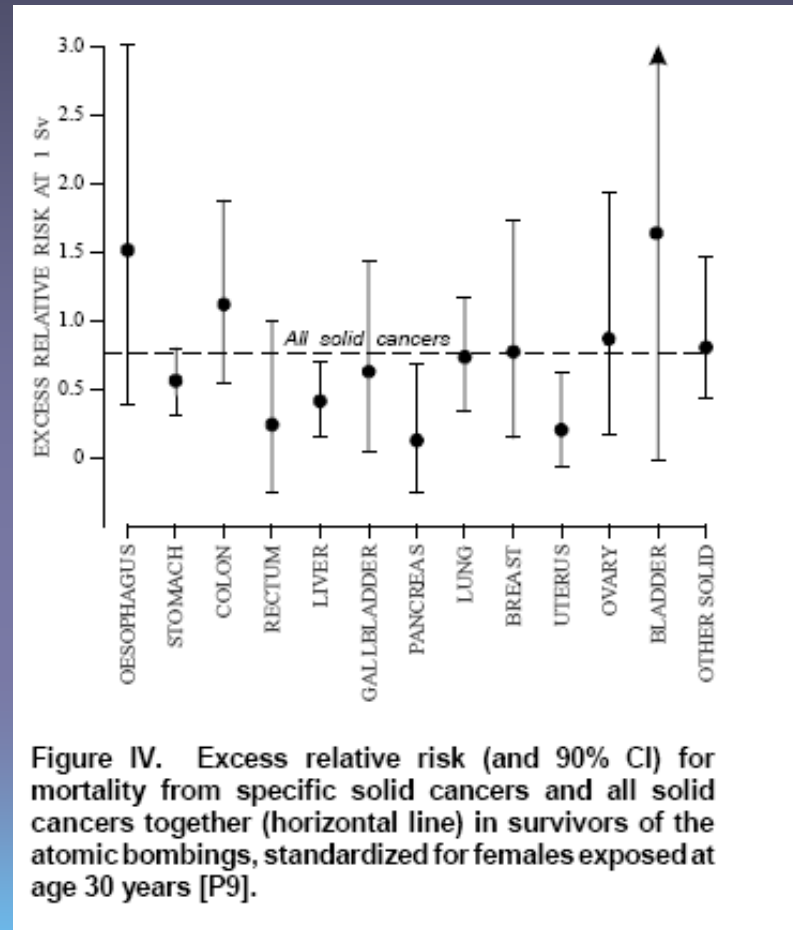
Ref. Sachs R.K. & Brenner D.J. 2005

ERR per tutti i tipi di tumori solidi

Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki

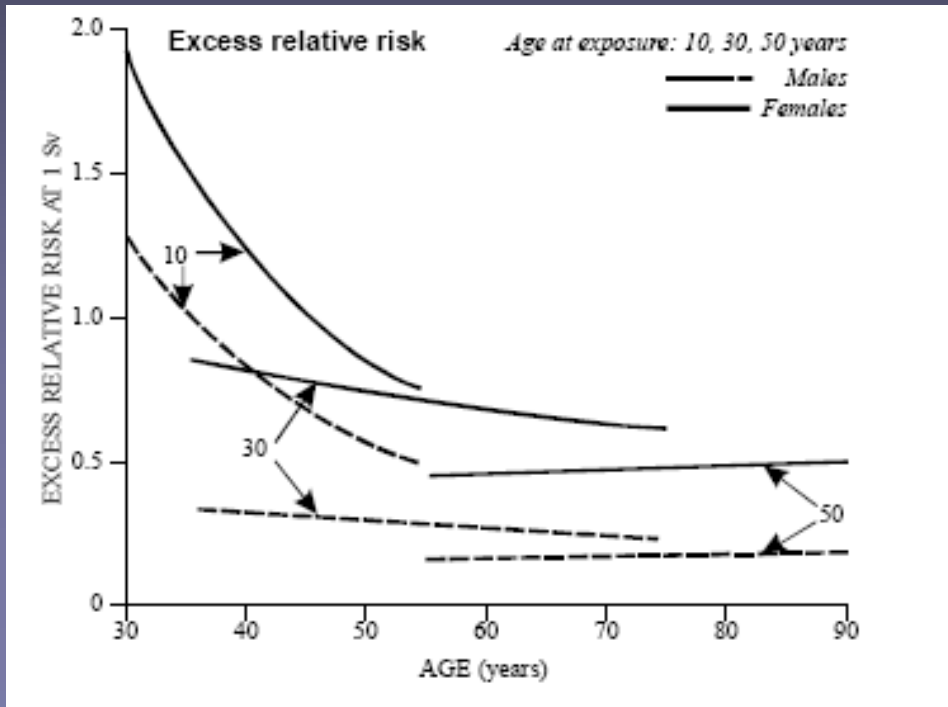
La variazione di ERR/Sv/
per sito tumorale non è
statisticamente
significativa

EER= Excess Relative Risk



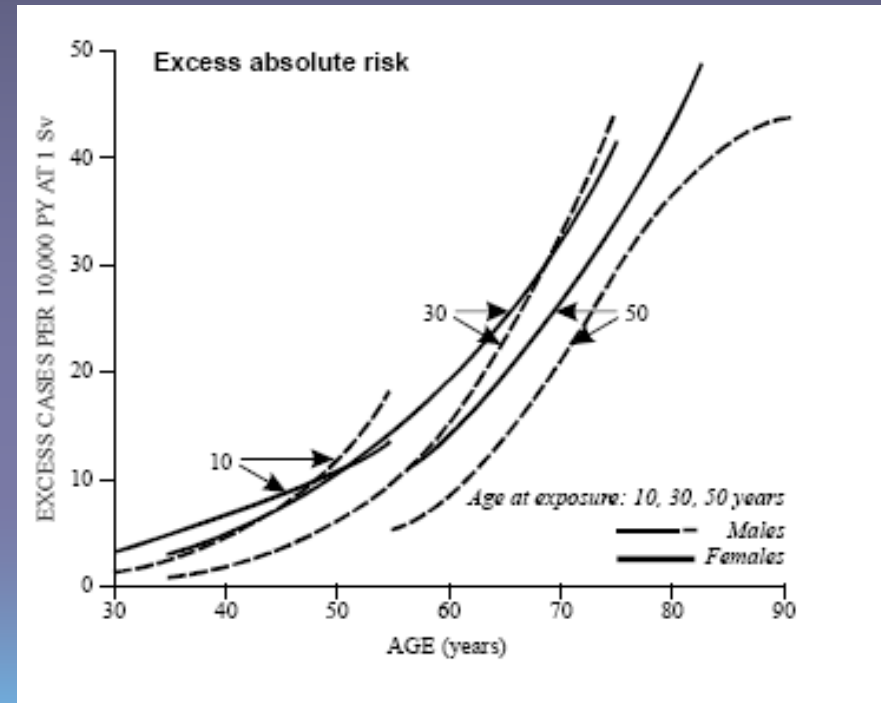
ERR e EAR per i tumori solidi

Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki



Ref. UNSCEAR 2000

Pierce D.A. et al. 1996



Riduzione della speranza di vita

Sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki

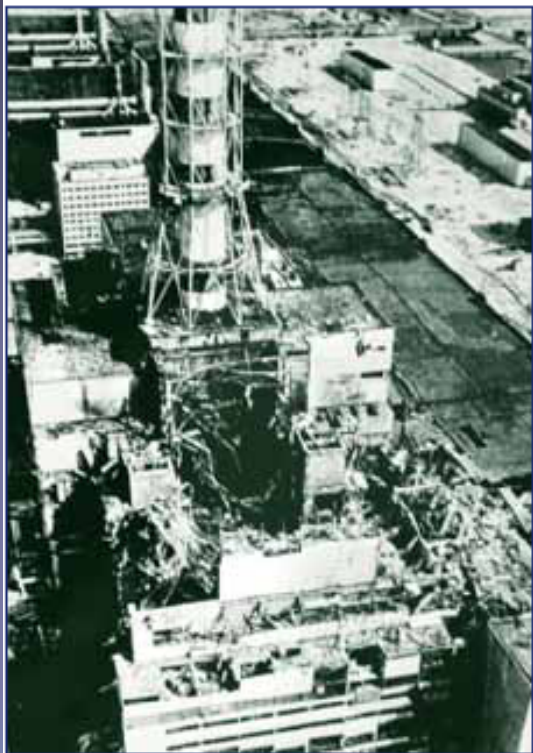
- Diminuzione della speranza di vita di circa 1.3 anni/Gy.

Per i membri della coorte aventi ricevuto dosi < 1 Gy tale valore è 2 mesi,

Per le persone (numero limitato) con dosi stimate ≥ 1 Gy il valore è 2.6 anni.

Ref. Cologne J.B. & Preston D. L. 2000

Major releases of radionuclides from unit 4 of the Chernobyl reactor continued for ten days following the April 26 explosion. These included radioactive gases, condensed aerosols and a large amount of fuel particles. The total release of radioactive substances was about 14 EBq⁵, including 1.8 EBq of iodine-131, 0.085 EBq of ¹³⁷Cs, 0.01 EBq of ⁹⁰Sr and 0.003 EBq of plutonium radioisotopes. The noble gases contributed about 50% of the total release.



More than 200 000 square kilometres of Europe received levels of ¹³⁷Cs above 37 kBq m⁻². Over 70 percent of this area was in the three most affected countries, Belarus, Russia and Ukraine. The deposition was extremely varied, as it was enhanced in areas where it was raining when the contaminated air masses passed. Most of the strontium and plutonium radioisotopes were deposited within 100 km of the destroyed reactor due to larger particle sizes.

Many of the most significant radionuclides had short physical half-lives. Thus, most of the radionuclides released by the accident have

decayed away. The releases of radioactive iodines caused great concern immediately after the accident. For the decades to come ¹³⁷Cs will continue to be of greatest importance, with secondary attention to ⁹⁰Sr. Over the longer term (hundreds to thousands of years) the plutonium isotopes and americium-241 will remain, although at levels not significant radiologically.

1 EBq = 10¹⁸ Bq (Becquerel).

¹³¹I

Tempo di dimezzamento
8.0545±0.0063 giorni

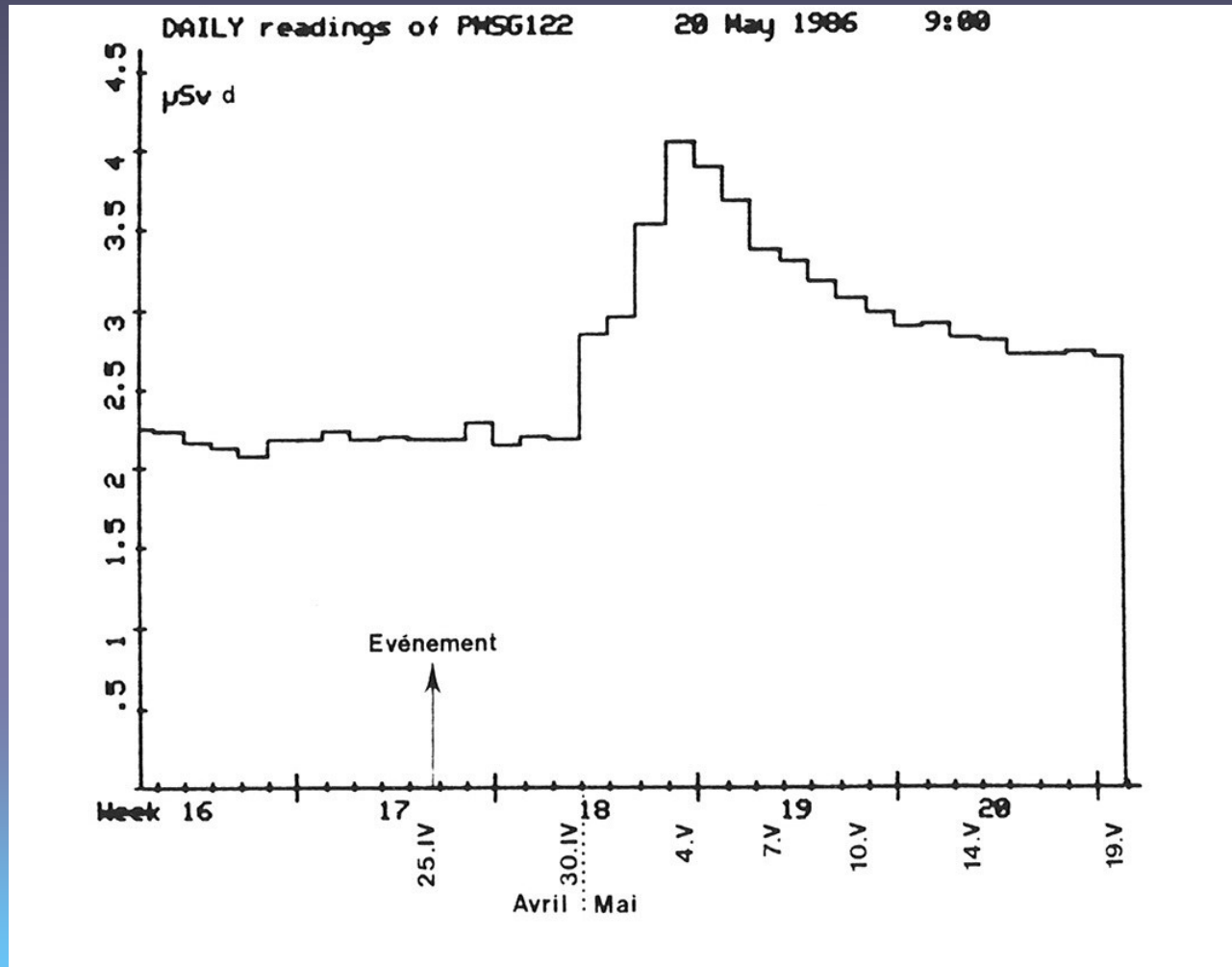
¹³⁷Cs

Tempo di dimezzamento
30.1 anni

⁹⁰Sr

Tempo di dimezzamento
28.1 anni

Cernobyl: monitor di sito del CERN



Cernobyl: dose efficace

Table 1. Estimates of mean effective doses (mSv) for population groups of interest (Cardis *et al* 1996, UNSCEAR 2000).

Population	Approximate size of population	Mean effective dose (mSv)
Liquidators (1986–1987, 30 km zone)	240 000	100
Evacuees of 1986	116 000	33
Persons living in contaminated areas:		
<i>Deposition density of ^{137}Cs > 37 kBq m⁻²</i>	5 200 000 ^a	10 ^b
<i>Deposition density of ^{137}Cs > 555 kBq m^{-2c}</i>	270 000	50 ^b

^a Including approximately 1 900 000 persons from Belarus, 2 000 000 from Russia and 1 300 000 from Ukraine (UNSCEAR 2000).

^b For the period 1986–2005.

^c Strict control zones (included in the areas with deposition density >37 kBq m⁻²).

An estimated 350 000 clean-up workers or "liquidators" from the army, power plant staff, local police and fire services were initially involved in containing and cleaning up the radioactive debris during 1986-1987. About 240 000 liquidators received the highest radiation doses while conducting major mitigation activities within the 30 km zone around the reactor. Later, the number of registered liquidators rose to 600 000, although only a small fraction of these were exposed to high levels of radiation.

In the spring and summer of 1986, 116 000 people were evacuated from the area surrounding the Chernobyl reactor to non-contaminated areas. Another 230 000 people were relocated in subsequent years.

Cernobyl:

Dosi ricevute dai « clean-up workers »

Table 2. Distribution of doses to clean-up workers as recorded in state Chernobyl registries (UN Chernobyl Forum 2006).

Country and period	Number of clean-up workers	Percentage for whom dose is available	External dose (mSv)			
			Mean	Median	75th (%)	95th (%)
Belarus						
1986–1987	31 000	28	39	20	67	111
1986–1989	63 000	14	43	24	67	119
Russian Federation						
1986	69 000	51	169	194	220	250
1987	53 000	71	92	92	100	208
1988	20 500	83	34	26	45	94
1989	6 000	73	32	30	48	52
1986–1989	148 000	63	107	92	180	240
Ukraine						
1986	98 000	41	185	190	237	326
1987	43 000	72	112	105	142	236
1988	18 000	79	47	33	50	134
1989	11 000	86	35	28	42	107
1986–1989	170 000	56	126	112	192	293

Ref. Cardis E. et al 2006

Cernobyl: stima di dose alla tiroide

Table 3. Estimates of thyroid doses (Goulko *et al* 1996, Likhtarov *et al* 2005, Minenko 2000, UNSCEAR 2000).

Population	Size of population	Mean thyroid dose (Gy)		
		0-7 years	Adults	Total
Evacuees of 1986, including	116 131	1.82	0.29	0.48
villages, Belarus	24 725	3.10	0.68	1.00
Pripyat town	49 360	0.97	0.07	0.17
villages, Ukraine	28 455	2.70	0.40	0.65
Belarus				
Entire country	10 000 000	0.15	0.04	0.05
Gomel region	1 680 000	0.61	0.15	0.22
Ukraine				
Entire country	55 000 000	—	—	0.01
Region around Chernobyl NPP	500 000	—	—	0.38
Kiev city	3 000 000	—	—	0.04
Russian Federation				
Entire country	150 000 000	—	—	0.002
Bryansk region	1 457 500	0.16	0.026	0.04
Kaluga, Orel, Tula regions	4 000 000	—	—	0.01

Ref. Cardis E. *et al* 2006



Studi epidemiologici su popolazioni Europee

<i>Country</i>	<i>Study region</i>	<i>Age group</i>	<i>Average absorbed dose (mGy)^a</i>
Thyroid studies			
Croatia	Whole country	All ages	15 ^b
Greece	Whole country	20-60 years	5
Hungary	Whole country	All ages	3 ^b
Poland	Krakow, Nowy Sacz	All ages	4 ^b
Turkey	Five most affected areas on Black Sea coast and Edirne province	All ages	1.5 ^b
Leukaemia studies			
Bulgaria	Whole country	Adults	2
		Children 0-14 years	2
Finland	Whole country	Children 0-14 years	2
Germany	Bavaria	Children 0-14 years	4
Greece	Whole country	Children 0-14 years	1
Hungary	Six counties	All ages	0.7
Romania	Whole country	Children 0-14 years ^c	3
Sweden	Whole country	Children 0-14 years	4
Turkey	Five most affected areas on Black Sea coast and Edirne province	All ages	0.7

a To thyroid in thyroid studies and to bone marrow in leukaemia studies; assumes bone marrow dose is numerically equal to effective dose and dose in children is the same as in adults.
b Assumes population-weighted thyroid dose is three times that to adults.
c Age at death.



Cernobyl: Acute radiation sickness (ARS)

- **Morte di 47 lavoratori**
- 28 emergency workers died from acute radiation
- Delle 237 persone sospettate inizialmente soffrire di ARS, nel **1989 solo 134 casi sono stati riconosciuti come tali**, tutti sono sotto controllo medico.

esposizione interna:
short-lived radioiodines
e radiotellurici,
radionuclidi long-lived
(Cesium)

esposizione esterna:
Raggi γ e β alla pelle e occhi
(principalmente nei liquidatori
=recovery operation workers)

Popolazione (anno dell' esposizione)	Numero	Dose media su 20 anni (mSv)
Liquidatori (1986-1987) Fortemente esposti	240000	> 100
Evacuati (1986)	116000	> 33
Residenti (>555kBq/m ²)	270000	> 50
Residenti in zone a bassa contaminazione (37 kBq/m ²)	5000000	10-20

Cernobyl: Cancro alla Tiroide

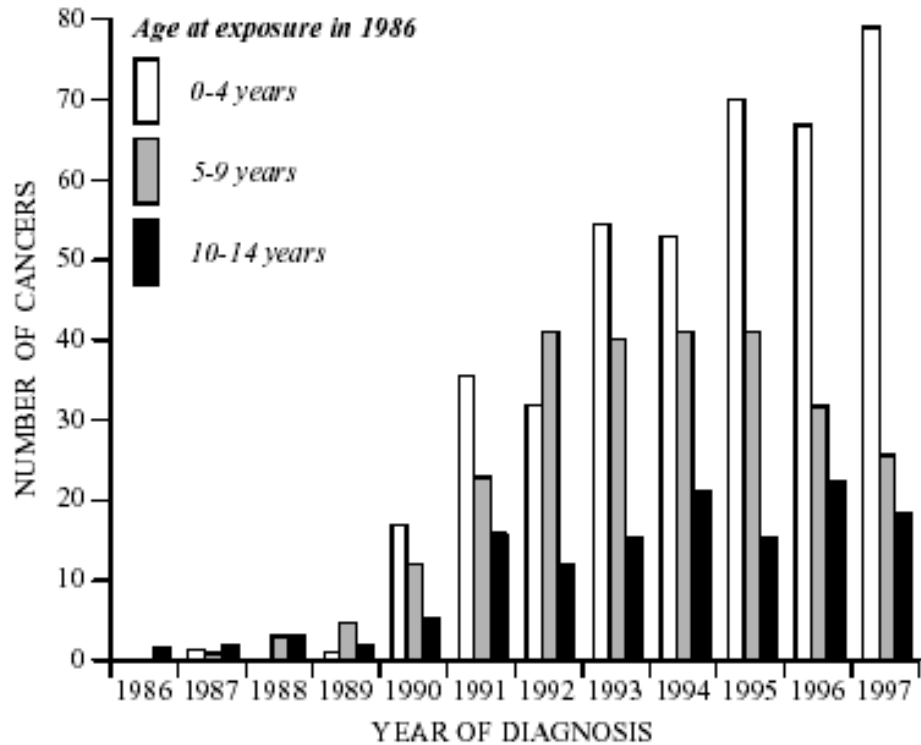
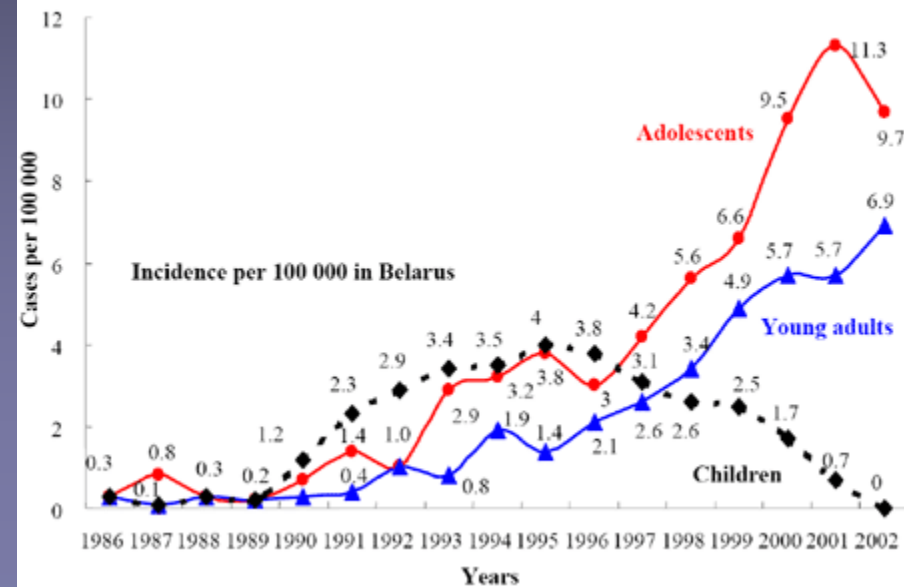


Figure XXVI. Number of diagnosed thyroid cancer cases in Belarus as a result of the Chernobyl accident [K41].

Incidenza di cancro tiroideo in Belarus 1986-2002



Ref. Yamashita S. 2006
Demidchik E.P. 2006

Ref. UNSCEAR 2000



Cernobyl: Cancro alla tiroide nei bambini

85% di bambini, 3 anni o irradiati in utero.

60% di bambini tra 4-15 anni e 50% di adolescenti che hanno ricevuto dosi tra 50-300 mGy

>15000 bambini nati tra il 1979 - 1986 hanno ricevuto > 2 Gy.

Numero di casi di cancro tiroideo diagnosticati tra 1986 e 2002 per Paese e età al momento dell' esposizione

età irradiazione	Belarus (1)	Russian Federation (2)	Ukraine (3)	Total
<15	1711	349	1762	3822
15-17	299	134	582	1015
Totale	2010	483	2344	4837

9 bambini morti
(Ref. Chernobyl Forum 2005)

- 1) Cancer registry Belarus 2006
- 2) Russian National Medical and dosimetric registry 2006
- 3) Cancer registry of Ukraine 2006

Ref. Cardis E. et al 2006

<http://www.chernobyltissuebank.com/>



Cernobyl: Cancro negli adulti

1. Miglioramento della diagnosi, formalizzazione del reporting e della registrazione dei casi possono avere una influenza sui dati statistici
2. Alcuni degli studi presentano limiti di tipo metodologico
3. **Per i tumori solidi il periodo di latenza è lungo, troppo presto per valutare l'impatto radiologico dell'incidente**
4. "There have been reports of an elevated incidence of all solid cancers combined as well as of specific cancers in Belarus, the Russian Federation and Ukraine, but much of the increase appears to be due to other factors, including improvements in registration, reporting and diagnosis....

In the coming years, careful studies of selected populations and health outcomes are needed in order to study the full effects of the accident and compare them to predictions"

Ref. "Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on"
Cardis E. et al. 2006

Leucemia in recovery operation workers

Table 65
Incidence of leukaemia and all cancer during 1993–1994 among recovery operation workers and residents of contaminated areas
[C2]

Country	<i>Leukaemia cases^a</i>		<i>All cancer cases^a</i>		<i>Standardized incidence ratio (SIR)</i>	
	<i>Observed</i>	<i>Expected</i>	<i>Observed</i>	<i>Expected</i>	<i>Leukaemia</i>	<i>All cancer</i>
Recovery operation workers^b						
Belarus	9	4.5	102	136	200	75
Russian Federation	9	8.4	449	405	108	111
Ukraine	28	8	399	329	339	121
Residents of contaminated areas^c						
Belarus	281	302	9 682	9 387	93	103
Russian Federation	340	328	17 260	16 800	104	103
Ukraine	592	562	22 063	22 245	105	99

a ICD9 codes: 204-208 (leukaemia) and 140-208 (all cancer); expected cases are for age- and sex-matched members of the general population.

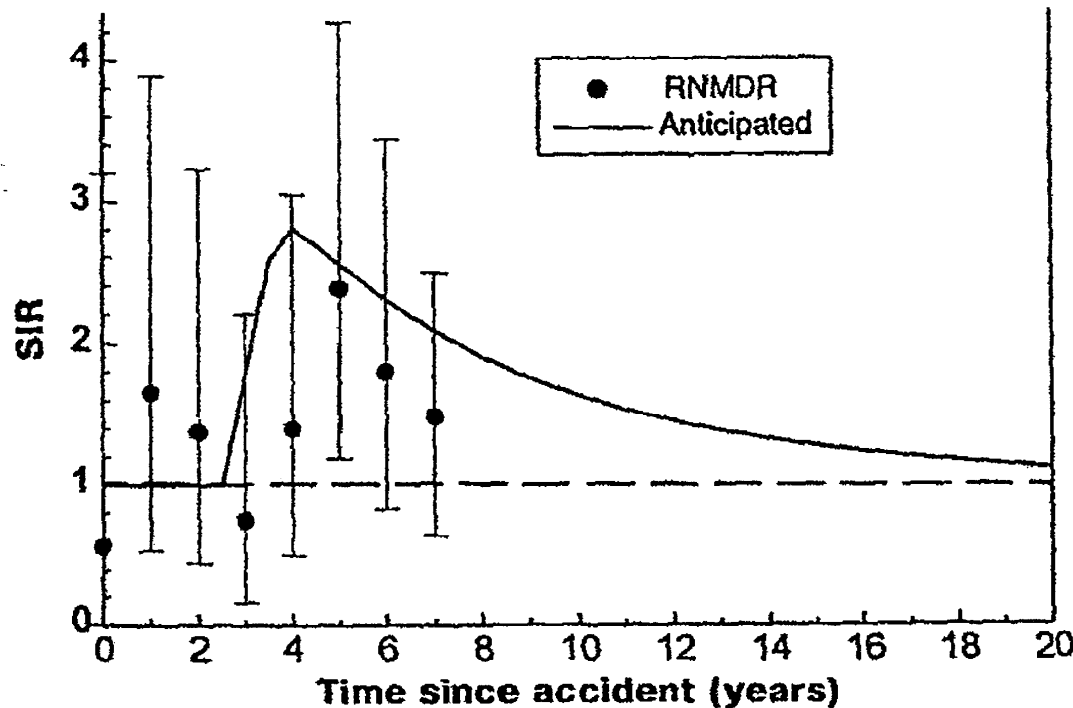
b Males who worked in the 30-km zone during 1986 and 1987.

c Areas with ¹³⁷Cs deposition density > 185 kBq m⁻².

Ref. UNSCEAR 2000

Cernobyl: Leucemia in clean-up workers

Figure 4.3 Anticipated and Observed Standardised Incidence Ratios of Leukaemia in Russian Clean-up Workers (bars give 95% confidence intervals)



source: reproduced from Ivanov *et al* (1997d)

Raddoppio delle Leucemie del tipo non-CLL (1986 – 1996) nei liquidatori russi esposti a >150 mGy di dose esterna (Ref. Ivanov V.K. et al 2003c).

Chernobyl: Leucemia

Expert assessment

Consensus

Conclusions regarding whether there is evidence of an increased risk of leukaemia associated with exposure to radiation from Chernobyl are different for liquidation workers and the general population. On balance, there is no convincing evidence that the incidence of leukaemia has increased in adult residents of the exposed populations that have been studied in Russia and Ukraine. However, few studies of the general adult population have been conducted to date, and they have employed ecological designs that are relatively insensitive.

In liquidation workers, initial studies revealed little increase in the incidence of leukaemia associated with Chernobyl radiation exposure. However, the most recent studies suggest a two-fold increase in the incidence of non-CLL leukaemia between 1986 and 1996 in Russian liquidation workers exposed to more than 150 mGy (external dose). On-going studies of liquidation workers are expected to provide additional information on the magnitude of a possible increased risk of leukaemia, based on individual estimates of radiation dose.

Cernobyl: articolo recente sulla leucemia

- “Empirical studies in affected populations are summarized, and it is concluded that, **possibly apart from Russian cleanup workers, no meaningful evidence** of any statistical association between exposure and leukemia risk **as yet exists.**”

Ref. *Howe G. R. 2007* “LEUKEMIA FOLLOWING THE CHERNOBYL ACCIDENT” *Health Physics*. 93(5):512-515.

Chernobyl: Tumori solidi

Giovani piu' suscettibili degli adulti
Donne piu' suscettibili degli uomini

Report of the UN Chernobyl Forum
Expert Group "Health"

One important caveat should be borne in mind when considering evidence of increases in solid cancers among Chernobyl-exposed populations. The typical minimal latency period for solid cancers seen in high-dose studies is of the order of ten-fifteen years, so no increase in risk for solid cancers would be expected to manifest itself until the end-1990s at the earliest. Thus, if solid cancers are to occur from Chernobyl radiation exposure, they would only now begin to appear.

Liquidation workers

Ivanov et al. (2004b) examined a cohort of 55,718 Russian liquidation workers who worked within the 30-km zone during 1986-1987, and who have documented external dose estimates ranging from 0.001 to 0.3 Gy (mean 0.13 Gy). A total of 1370 solid cancer cases were diagnosed during 1991 to 2001 (including 43 thyroid cancer cases). They reported slight increases of cancer incidence in this cohort during the periods 1991-2001 (ERR/Gy = 0.33; 95% CI -0.39-1.22) and 1996-2001 (ERR/Gy = 0.19; 95% CI -0.66-1.27) compared to an internal control group, and noted that these results agreed well with those obtained in comparisons to population rates for Russia. This study was based on registry data without additional diagnostic confirmation, and therefore may include misdiagnosed cases, and be subject to underreporting due to false negatives. The possibility of screening bias cannot be excluded, although the similarity of comparisons to internal and external controls suggests that such bias had little impact if any.

Cernobyl: effetti sulla riproduzione

Table 68
Comparison of reproductive effects in population groups in the Russian Federation during 1980-1993
 [B19, L27, L28, L29]

Parameter / effect	Ratio of effect before and after accident ^a							
	Bryansk region			Tula region			Ryazan region	
	<37 kBq m ⁻²	37-185 kBq m ⁻²	185-555 kBq m ⁻²	<37 kBq m ⁻²	37-185 kBq m ⁻²	185-555 kBq m ⁻²	<37 kBq m ⁻²	37-185 kBq m ⁻²
Birth rate	0.81	0.83	0.75	0.87	0.73	0.69	1.0	0.90
Spontaneous abortions	1.27	1.34	1.34	0.90	1.03	1.18	1.22	0.91
Congenital anomalies	0.66	1.41	1.67	1.32	1.28	0.91	1.43	0.91
Stillbirths	0.66	1.39	1.29	1.50	0.93	1.41	0.90	0.97
Perinatal mortality	1.18	1.13	0.91	0.77	1.57	1.21	1.13	1.00
Premature births	1.07	0.95	1.39	0.88	0.86	0.71	0.83	1.23
Overall diseases in newborns	1.02	1.03	1.42	1.06	1.32	1.29	1.00	1.38
Overall unfavourable pregnancy outcome	1.07	1.16	1.35	0.95	0.97	0.92	1.07	1.00

^a Number of women examined before and after accident: Bryansk region: 3,500-4,100 in each area; Tula region, 2,400 (<37 kBq m⁻²), 2,100 (37-185 kBq m⁻²) and 810-860 (185-555 kBq m⁻²); Ryazan region, 1,600-1,00 (<37 kBq m⁻²) and 1,200-1,400 (37-185 kBq m⁻²).

Ref. UNSCEAR 2000

Chernobyl: Sindrome Down

W.H.O. Ref. Bennet B., Repacholi M., Z. Carr 2006 Report of the UN Chernobyl Forum

Expert Group "Health"

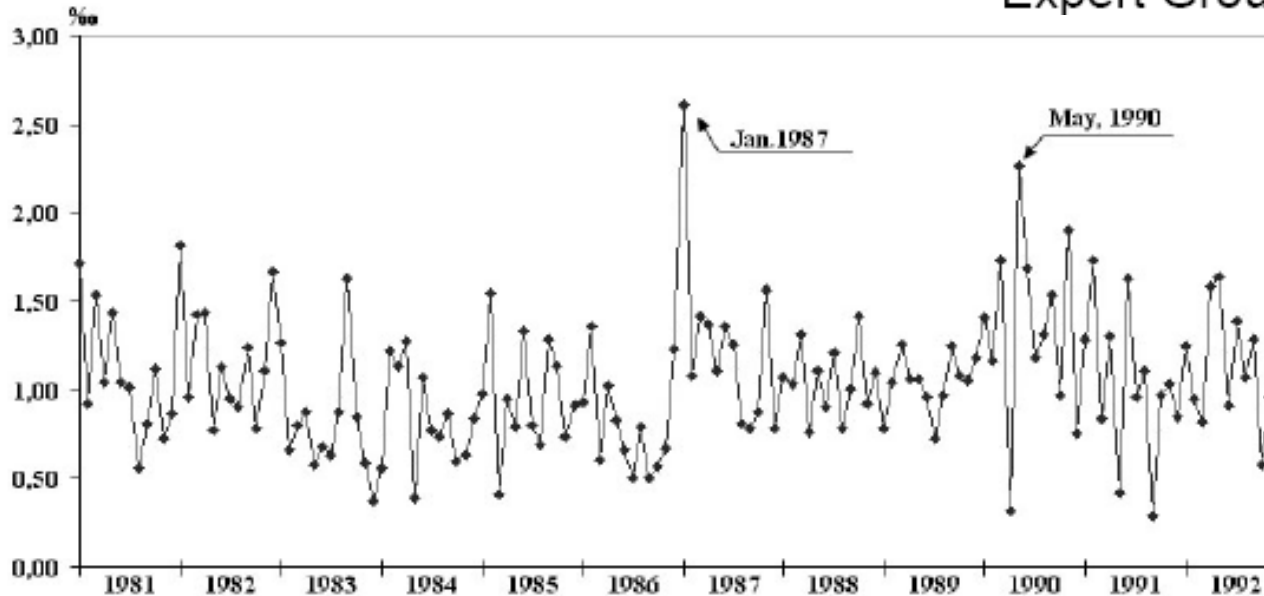


Figure 4 Monthly prevalence at birth of Down's syndrome in Belarus for the period of 1981 to 1992 (n=1961) (Zatsepin et al., 2004).

There is a report of an increase in Down's syndrome in children conceived during the period of high radiation exposure in Belarus (Zatsepin et al., 2004) (Figure 4). The high value for the month of January 1987 is clearly seen in the figure. Overall, however there does not appear to be an overall trend in of an increasing incidence of Down's syndrome from before or since the accident.

Impatto Psicologico

- Aumento dei suicidi tra i sopravvissuti Hiroshima & Nagasaki esposti a basse dosi (0–90 mGy) (Ref. Kusumi et al. 1993).
- Relazione diretta tra il tasso di suicidi e la distanza di residenza dal sito di test atomici (Ref. Alimkhanov, 1995).
- Suicidi rappresentano la causa piu' elevata di morte tra i "clean-up workers" in Estonia (Ref. Rahu et al., 1997).

Ref. Loganovsky K. 2007



Cernobyl: Altri tipi di effetti

- Malattie cardiovascolari e cerebro-vascolari
- Malattie del sangue

Per saperne di piu':

<http://www.unscear.org/unscear/en/chernobyl.html>

http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/en/

<http://www.iaea.org/NewsCenter/Focus/Chernobyl/index.html>

The ARCH project will investigate the state of research into the health consequences of the Chernobyl accident. IARC is having a coordinating role.

Press Release 187, 16/02/2009

<http://www.iarc.fr/en/Media-Centre/IARC-Press-Releases/Communiqués-recents/Agenda-for-Research-on-Chernobyl-Health-Chernobyl-Public-Health-Research-coordinated-by-IARC>

Danni cardiovascolari: tra gli effetti tardivi della radioterapia

- Tali effetti variano da pericarditi asintomatiche a disfunzioni severe.
- J. Wondergem ha osservato, conseguentemente all'irradiazione, cambiamenti nella espressione delle citochinine. Danni vascolari e perdita progressiva di capillari possono produrre fibrosi e miocitolisi .



Cernobyl: studi in paesi europei

- Finlandia: Intensità di dose mensile = fondo naturale raddoppiato. Diminuzione del tasso delle nascite fenomeno, non correlabile al fallout, iniziato avanti il 1986. Piccolo aumento, statisticamente significativo, di aborti spontanei tra Luglio-Dicembre 1986 (tasso insolitamente basso nell'87 e 88). Ref. Auvinen A. et al. 2001
- Grecia: Leucemia, casi registrati dal 1980. Bambini esposti in utero incidenza 2.6 volte maggiore rispetto a quelli non esposti. Ref. Petridou et al. 1996
- Germania: Aumento casi di trisomia 21 a Berlino 9 mesi dopo l'incidente. Ref. Sperling K. et al. 1994.
Dati greci non confermati da uno studio tedesco. Ref. Steiner et al. 1998
Malformazioni congenitali non evidenziate in Bavaria. Ref. Irl C. et al. 1995
- Svezia: leggero aumento di trisomia e leucemia infantile (effetto random o legato all'esposizione?). Ref. Ericson A. & Kallen B. 1994
Nessun aumento di malformazioni. Ref. De Wals P. & Dolk W. 1990

Radiologi



Table I

	British radiologists study [1] ^a	US radiologists study [6,7]
Number of radiologists	2,629	6,510
Control physicians	Rates estimated from census data	23,215
Profession entry years	1920 - 1979	1920 -1969
Last year of follow up	1996	1974
No. of radiologists deceased	837 (35%)	1,871 (29%)
SMR for all cancer mortality ^b	1.04 (n.s.)	1.31 (s.s.)
SMR for non-cancer mortality ^b	0.86 (s.s.)	1.18 (s.s.)
SMR for all cancer mortality ^b for most recent entry cohort	0.71 (n.s.) (profession entry 1955-1979)	1.15 (n.s.) (profession entry 1940-69)

n.s., not statistically significant ($p > 0.05$).

s.s., statistically significant ($p < 0.05$).

^a Restricted to radiologists who entered the profession after 1920.

^b SMRs relative to all physicians; this is the most appropriate comparison group as death rates in 25-74 year old British physicians are about half those of the general public [8].

Ref.

Brenner D. J. e Hall E. J. 2003

SMR=Standardized Mortality Ratio

US survey = radiologi dal 1960.
British survey = radiologi che hanno cominciato ad esercitare nel 1970 (dosi inferiori e follow-up piu' corto)

Dosi annuali per i primi radiologi ~1 Gy/anno (Braestrup C.B. 1957)

La coorte Britannica ,1955-1970, mostra una diminuzione della della mortalità rispetto al gruppo di controllo (Cameron L.S. 2002 e Daunt S. 2002)

Marilena Streit-Bianchi

Impatto delle nuove tecnologie nell'induzione del cancro

- 10% dei pazienti che si presentano ai centri per il trattamento dei tumori presentano tumori secondari (stile di vita, fattori genetici, RT)
10-anni, tasso di sopravvivenza per pazienti trattati per cancro del seno o della prostata.
- *I pazienti piu' giovani, vista la alta sopravvivenza dovuta al trattamento, presentano una piu' alta probabilità di apparizione di tumori secondari radio-indotti associati al trattamento come l'IMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy)*

Aumento di esami CT in USA e stima di rischio attribuibile

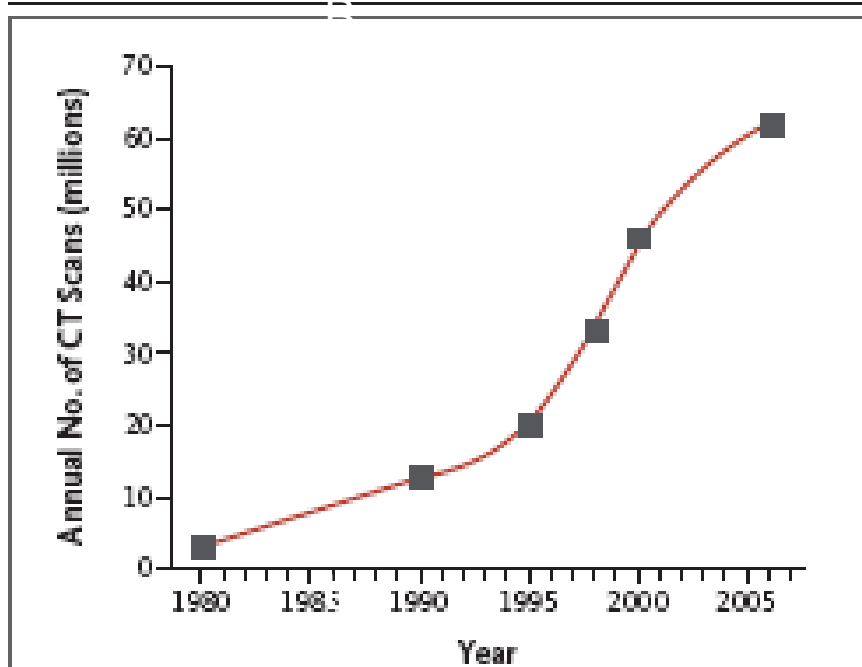
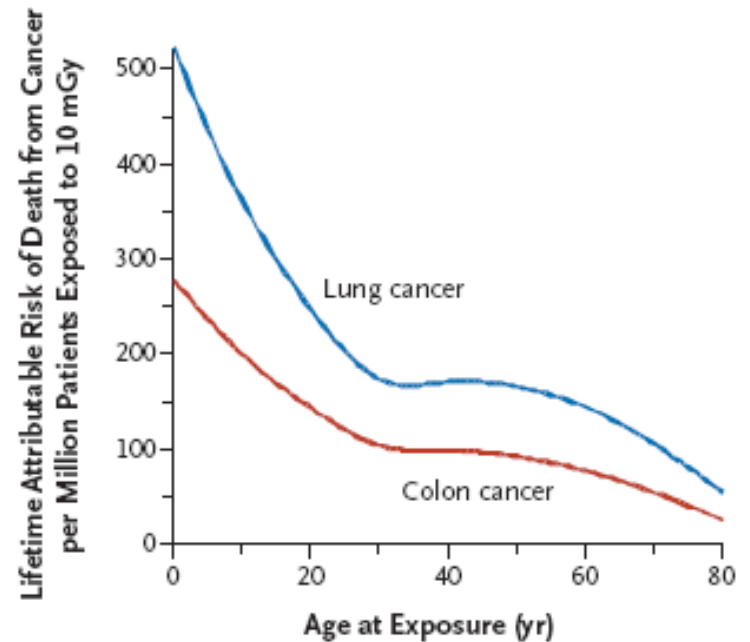


Figure 2. Estimated Number of CT Scans Performed Annually in the United States.

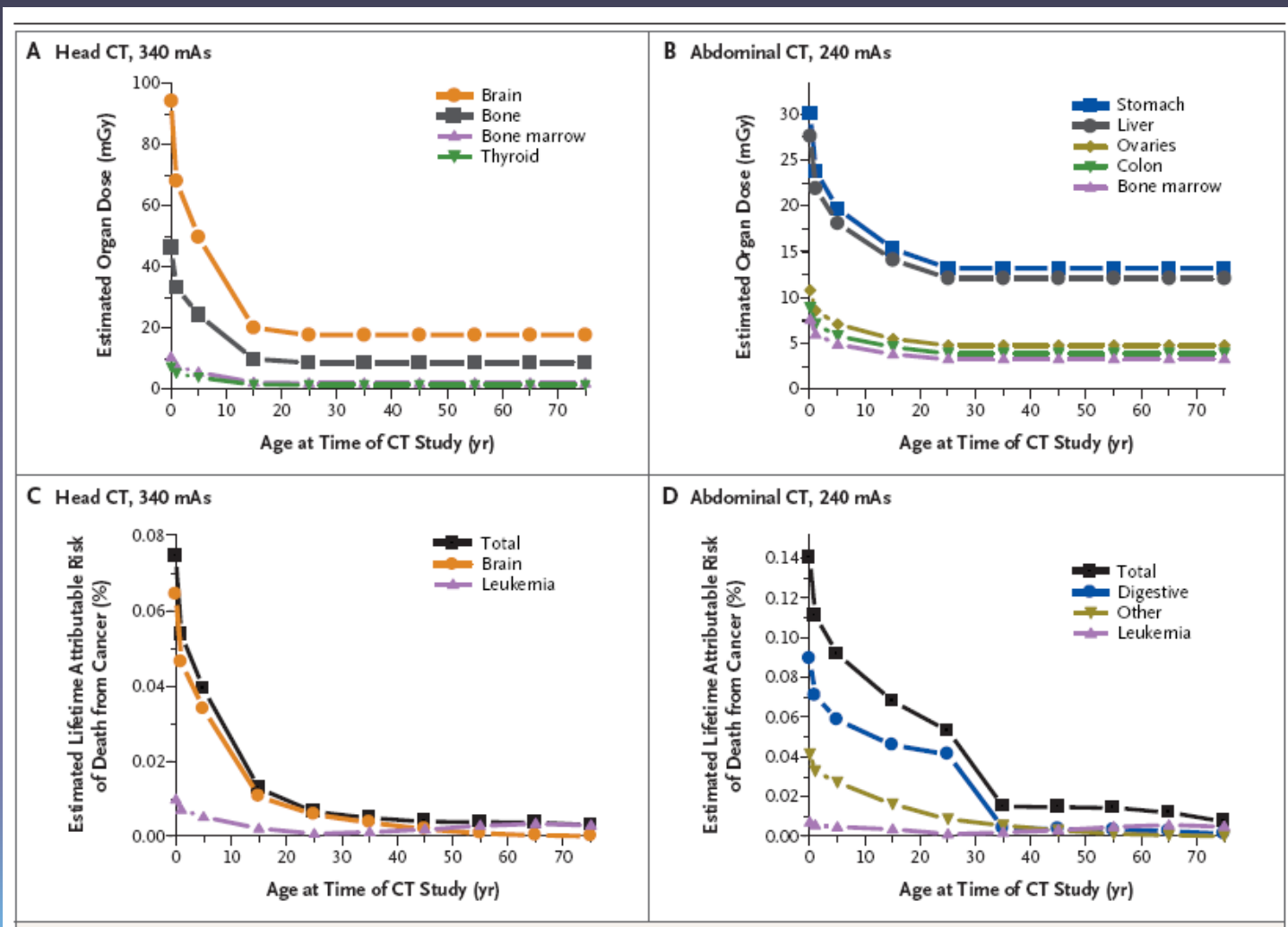
The most recent estimate of 62 million CT scans in 2006 is from an IMV CT Market Summary Report.³

Ref.

Brenner D. J. e Hall E. J. 2007



Rischio attribuibile e esami CT alla testa e addome



Ref. BRENNER D.J. e HALL E.J. 2007

Il rischio attribuibile (RA), indica la quantità di rischio supplementare da ascrivere al fattore in esame (esami CT)

Radon e tumore polmonare

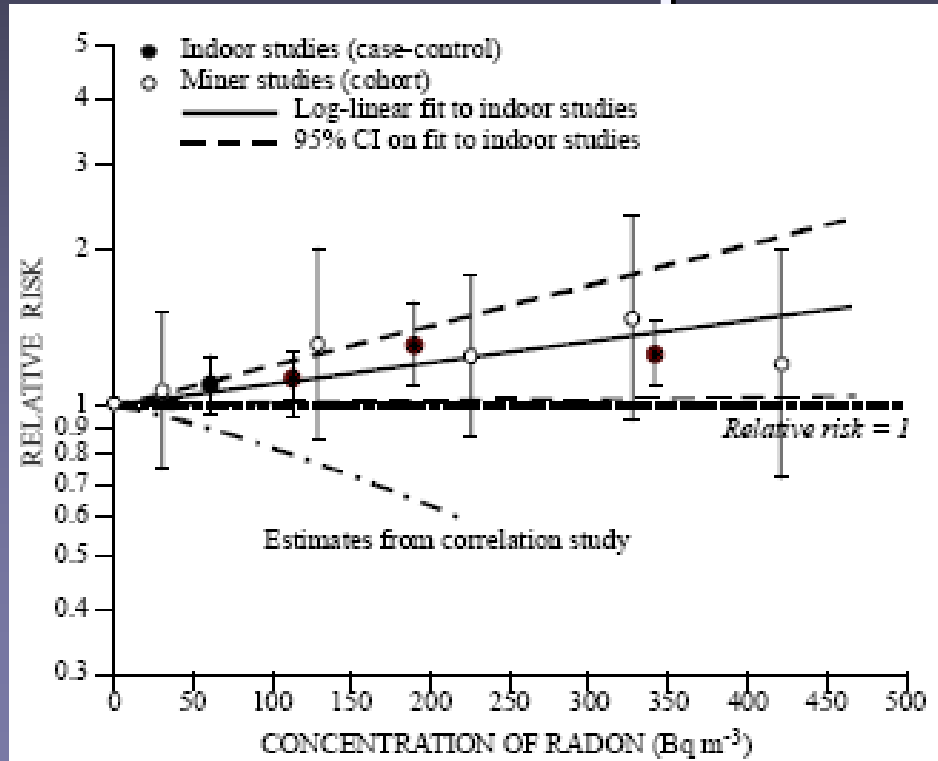


Figure II. Risk estimates of lung cancer from exposure to radon (based on [L21]).

Shown are the summary relative risks from meta-analysis of eight indoor radon studies and from the pooled analysis of underground miner studies, restricted to exposures under 50 WLM [L22] and the estimated linear relative risk from the correlation study of Cohen [C18].

Lavoratori industria nucleare studio in 15-paesi



(Australia, Belgio, Canada, Finlandia, Francia, Ungheria, Giappone, Korea, Lituania, Slovacchia, Spagna, Svezia, Svizzera, Inghilterra, USA)

407 391 lavoratori, dosimetria individuale, follow-up equivalente a 5.2 milioni persone anno.

- ERR per tutti i tipi di cancro escluse le leucemie: 0.97 Sv^{-1} (95% CI 0.14, 1.97), per i tumori solidi 0.87 Sv^{-1} (95% CI 0.03, 1.88).
- Leucemia linfocitica cronica 1.93 Sv^{-1} (95% CI <0 , 8.47) simile a quanto riportato in precedenti studi su lavoratori del settore Nucleare.
- Conclusione dello studio: Le stime "are somewhat higher but statistically compatible with current Radiation Protection recommendations".

Ref. Cardis E. et al. 2005, Cardis et al. 2007, Vrijheid M et al 2007

- Per i lavoratori professionalmente esposti alle radiazioni si parla spesso di quello che è definito «the healthy worker effect». La mortalità è circa 15% inferiore a quella della popolazione in generale.

Estratto dal BEIR VII

- Health benefit exceeding detrimental effects from low doses radiations is unwarranted-

BEIR = Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation; a committee of the National Research Council of the USA which publishes a series of reports informing the US government on the effects of ionizing radiation. (ENS Glossary)

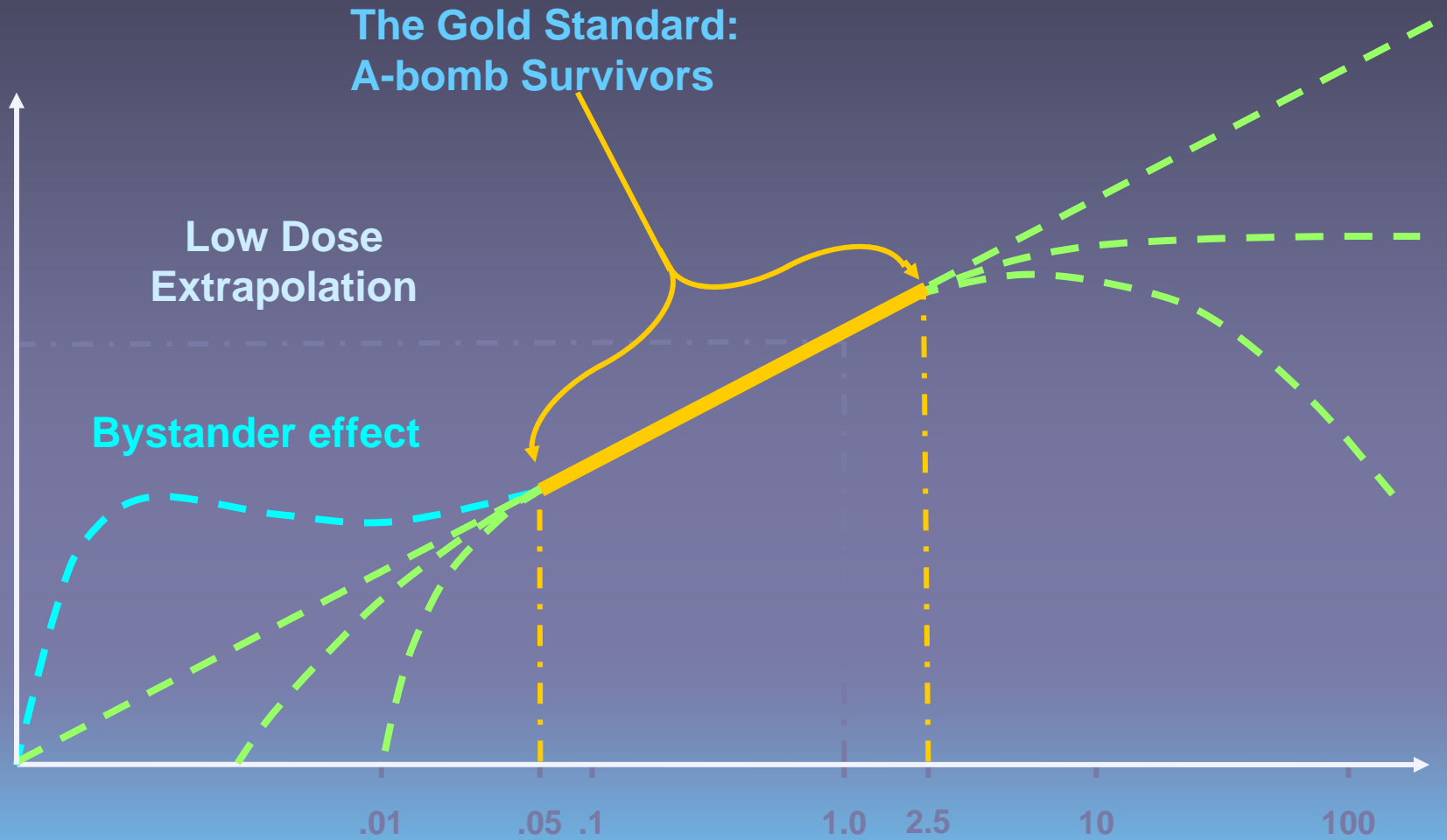
HBNRs

- La popolazione di Guodong, China, dose annuale di 3-4 mGy confrontata con una popolazione vicina esposta a 1 mGy/anno, no evidenzia alcuna differenza.
- Eccedenza di cancro calcolata circa 1-2% al di sopra del tasso normale osservabile durante l'intera durata della vita.
- Difficoltà ad evidenziare gli effetti detrimentali anche se si tengono in considerazione i fattori confondenti .
- Importanza della qualità ambientale e dello stile di vita.

Sono le bassi dosi benefiche?

- **Risposta adattativa** (< effetto $D_1 + D_2 = < D_1 + D_2$)
- **Additività** (gli effetti si addizionano $D_1 + D_2 = D_1 + D_2$)
- **Effetti sinergistici** (> effetto $D_1 + D_2 = > D_1 + D_2$)

Limiti



From E. Hall 2007

Il modello lineare-senza soglia (Linear-No-Threshold, LNT) è sufficientemente buono per permetterci di estrapolare il rischio tumorale alle basse dosi e alle basse intensità di dose?

APPROCCIO PRAGMATICO

ICRP 103 e BEIR VII

VISTO CHE NON SI HANNO A DISPOSIZIONE PER IL MOMENTO MIGLIORI EVIDENZE , BASATO SULLE CONOSCENZE ATTUALMENTE DISPONIBILI

Contestato dalla Accademia Francese delle Science come troppo conservativo

Il fattore DDREF

- Il fattore (DDREF) tiene in considerazione l'esposizione alle bassi dosi (dose ~ 100 mSv) e basse intensità di dose
- Derivato da dati animali con l'esclusione dell'induzione del tumore ovarico e del linfoma (a tipo di risposta altamente curvilineare e a soglia)
- ICRP 103 usa come fattore **2** per dosi < 2 Gy mentre il BEIR VII usa come fattore **1.5**.

Cancer risk estimates from epidemiological data

- La stima di rischio durante la durata della vita è calcolata utilizzando stime di rischio specifiche per sito tumorale
- ICRP: stime di rischio valutate per uomo e donna sono combinate
- BEIR VII distingue le stime di rischio uomo e donna
- I valori di rischio nominali sono calcolati per ogni sito e addizionati per valutare il rischio totale per la popolazione
- Rischi nominali e sito-specifici calcolati considerando la media del rischio comune specifico della popolazione.
- Stime di rischio, media calcolata per la popolazione Asiatica ed Euro-Americana
- ERR e EAR tengono in conto il sesso l'età e l'età al momento dell'esposizione
- Rischi e detrimenti sono calcolati per l'intera popolazione e per i lavoratori (età lavorativa 18-64 anni)

stima di cancro in 100000 persone per una esposizione a 0.1 Gy



	All solid cancer		Leukemia	
	Males	Females	Males	Females
Excess cases (including non-fatal cases) from exposure to 100 mSv	800 (400–1600)	1300 (690–2500)	100 (30–300)	70 (20–250)
Number of cases in the absence of exposure	45,500	36,900	830	590
Excess deaths from exposure to 100 mSv	410 (200–830)	610 (300–1200)	70 (20–220)	50 (10–190)
Number of deaths in the absence of exposure	22,100	17,500	710	530

(Ref. BEIR VII)

() 95% C L

Fattore Efficace di Dose e Intensità di Dose (Dose Rate Effectiveness Factor, DDREF, = 1.5

Tumori solidi = stima basata su modello LNT e DDREF

Nuove raccomandazioni ICRP – aspetti biologici

1. Reazione per i tessuti (dose modifying factors 1.1 to 2)
2. Cataratta e malattie cardiovascolari necessitano una valutazione di rischio piu' accurata
3. w_R e w_T per gli effetti stocastici riconsiderati
4. Modello LNT e DDREF = 2 ritenuti
“as prudent practice”
1. Effetti ereditabili /malattie multifattoriali considerate in dettaglio

Rischio Genetico (ICRP 103 2008)



- **E' stimato come basso** probabilmente visto che i cambiamenti genetici debbono essere compatibili con la possibilità di sviluppo embrionale.
- Essenzialmente del tipo delezioni.
- Considerate solo su 2 generazioni
- La maggioranza delle malattie croniche hanno una componente genetica ma sono di tipo multifattoriale

Doubling dose= amount of radiation required to produce as many mutations as accounting in one generation
dose di radiazione che raddoppia il numero di mutazioni genetiche in una generazione

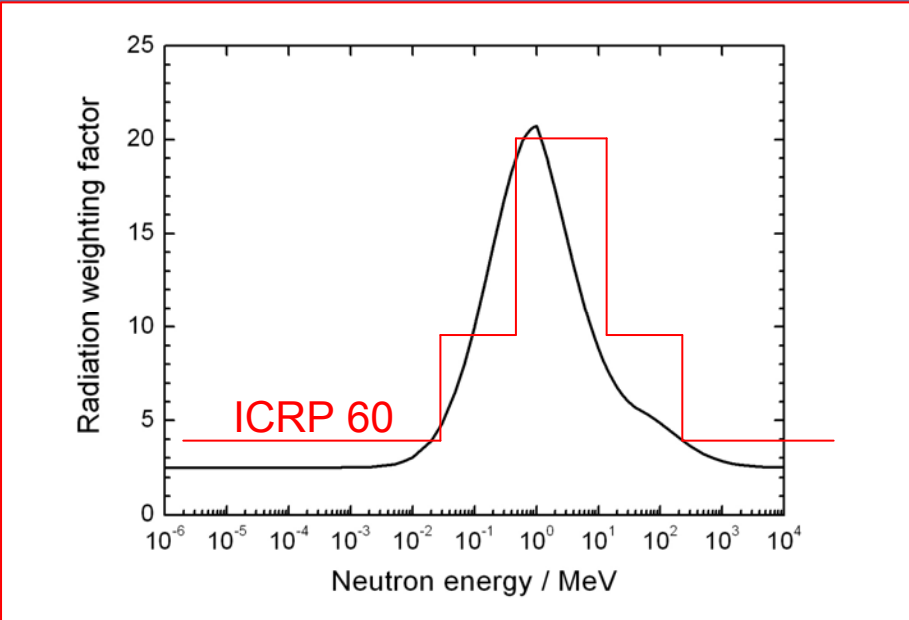
- Mutazioni spontanee 3 mutazioni/milione/generazione

20 casi per 10000 persone / Sv

Precedentemente ICRP 60 (100 casi / 10000 / Sv)

Fattori di peso delle radiazioni w_R per il calcolo della dose equivalente (ICRP 103 2008)

Radiation type	Radiation weighting factor, w_R
Photons	1
Electrons and muons	1
Protons and charged pions	2
Alpha particles, fission fragments, heavy ions	20
Neutrons	A continuous function of neutron energy (see Fig. 1 and Eqn. 4.3)



I valori per i neutroni sono stati sostituiti da funzione continua e il fattore ponderale dei protoni è passato da 5 a 2 (Annex B ICRP 2007)

$$w_R = \begin{cases} 2.5 + 18.2 e^{-[\ln(E_n)]^2 / 6} & , E_n < 1 \text{ MeV} \\ 5.0 + 17.0 e^{-[\ln(2E_n)]^2 / 6} & , 1 \text{ MeV} \leq E_n \leq 50 \text{ MeV} \\ 2.5 + 3.25 e^{-[\ln(0.04E_n)]^2 / 6} & , E_n > 50 \text{ MeV} \end{cases} \quad (4.3)$$

- Il rischio di cancro da radiazioni e i fattori ponderali tissutali sono stati calcolati per 12 tessuti e organi.



Fattori di ponderazione tissutale

W_T per gli effetti stocastici (ICRP 103 2008)

Tessuto

	w_T	Σw_T
Midollo ^{a)} , Colon, Polmone, Stomaco, Seno (era 0.05) Rimanenti Tessuti * (era 0.05)		0.12
Gonadi (era 0.20)		0.08
Vescica, Esofago, Fegato, Tiroide		0.04
Osso(superficie), Cervello, Ghiandole salivari, Pelle		0.01
		Totale 1.00

a) red bone marrows

* **Rimanenti tessuti**: ghiandole adrenali, regione extratoracica (ET), Cistifellea, Cuore, Reni, Linfonodi, Muscolo, Mucosa orale, Pancreas, Prostata (M), Intestino tenue, Milza, Timo, Utero/cervice uterina (F).

ICRP 103 Raccomandazioni (2008)

- modello LNT e DDREF = 2
- Possibilità di una dose soglia al di sotto della quale non c'è rischio di induzione tumorale non è stata ritenuta
- Risposta adattativa— gli studi sugli animali **non forniscono prove sufficienti di una riduzione degli effetti dannosi per la salute** da farla tenere in considerazione per la protezione radiologica
- Fenomeni Epigenetici – **non ci sono prove sufficienti sulla loro influenza sul rischio** di induzione del cancro
- Effetti ereditarie malattie multi-fattoriali debbono essere analizzate piu' in dettaglio
- Rischio genetico espresso nella 2nd generazione, 0.2% / Sv

Cataratta, malattie cardiovascolari

- Cristallino: 150 mSv/anno lavoratori 15 mSv pubblico

Cataratta - soglia: dose 1.5 Gy (ICRP 60)

Nuovi dati soglia <100 mGy (trattamento di emangiomi infantili (Hall E.J. et al. 1999), Hiroshima & Nagasaki (Minamoto A. et al. 2004, Neriishi et al. 2007), Chernobyl (Worgul et al. 2007))

- Malattie cardiovascolari: Non ancora incluse
Dose soglia~1 Gy.
- Hiroshima& Nagasaki, Chernobyl mostrano l'importanza di malattie altre che i tumori.

In attesa di revisione, nuove raccomandazioni ICRP

Coefficienti di rischio/100/Sv (ICRP 103 and previous ICRP 60)

Exposed population	Cancer		Heritable effects		Total	
	Present ¹	<i>Publ. 60</i>	Present ¹	<i>Publ. 60</i>	Present ¹	<i>Publ. 60</i>
Whole	5.5	6.0	0.2	1.3	5.7	7.3
Adult	4.1	4.8	0.1	0.8	4.2	5.6

Campi di ricerca ulteriori

- Fedeltà della riparazione del DNA a basse dosi e meccanismi che inducono ad una riparazione sbagliata delle lesioni
- Danno alle cellule staminali (di che tipo e a che livello, cellule germinali e tessuti radiosensibili)
- Comunicazione cellulare post-irradiazione, implicazioni sulla stima del danno al DNA e degli effetti alle basse dosi
- Instabilità genomica ed effetto bystanders a basse dosi e per dosi frazionate
- Identificazione delle regioni a rischio di delezione
- Il fenomeno dell'ormesi esiste anche per l'induzione del cancro?
- Il ruolo della radiazione nel processo multistadio della genesi tumorale.
- Fattori genetici di rischio tumorale
- Marcatori biologici molecolari che permettano di evidenziare il danno a basse dosi
- Studi epidemiologici di esposizioni mediche e follow-up di pazienti sottoposti a radioterapia sull'induzione di tumori secondari.
- Studi ambientali
- Follow-up delle persone professionalmente esposte