

# **RADIOBIOLOGIA (AA 2010-2011)**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA**

***Prof. Mauro Belli***

***mauro.belli@iss.it   mauro.belli@iss.infn.it***

***mau.belli1@gmail.com***

**Parte 15  
Basi radiobiologiche della Radioprotezione**

# Aspetti generali sulle grandezze ed unità di misura delle radiazioni ionizzanti: il Röntgen

- *Poiché l'effetto fisico più evidente delle r.i. è la ionizzazione dell'aria, fin dagli albori della radioprotezione per caratterizzare l'entità delle radiazioni ionizzanti si realizzarono apparecchi che valutavano la ionizzazione prodotta in aria.*
- *Non a caso il Röntgen (simbolo R) è la più antica unità di misura delle radiazioni ionizzanti ma è riferito solo a radiazioni X e gamma in aria.*
- *Il Röntgen è definito come la quantità di radiazione che produce in un campione di aria  $2,58 \cdot 10^{-4}$  Coulomb / kg*
- *Non fa più parte delle unità del Sistema Internazionale*

# Aspetti generali sulle grandezze ed unità di misura delle radiazioni ionizzanti: la Dose Assorbita

Le grandezze dosimetriche e radioprotezionistiche servono ad esprimere il legame tra effetti biologici e sanitari, da una parte, e tipologia ed “intensità” delle radiazioni ionizzanti, dall’altra. La grandezza dosimetrica fondamentale, usata per ogni tipo di radiazione, è la

## Dose assorbita

La **Dose Assorbita** rappresenta la quantità di energia rilasciata dalla radiazione ionizzante nell’unità di massa della materia.

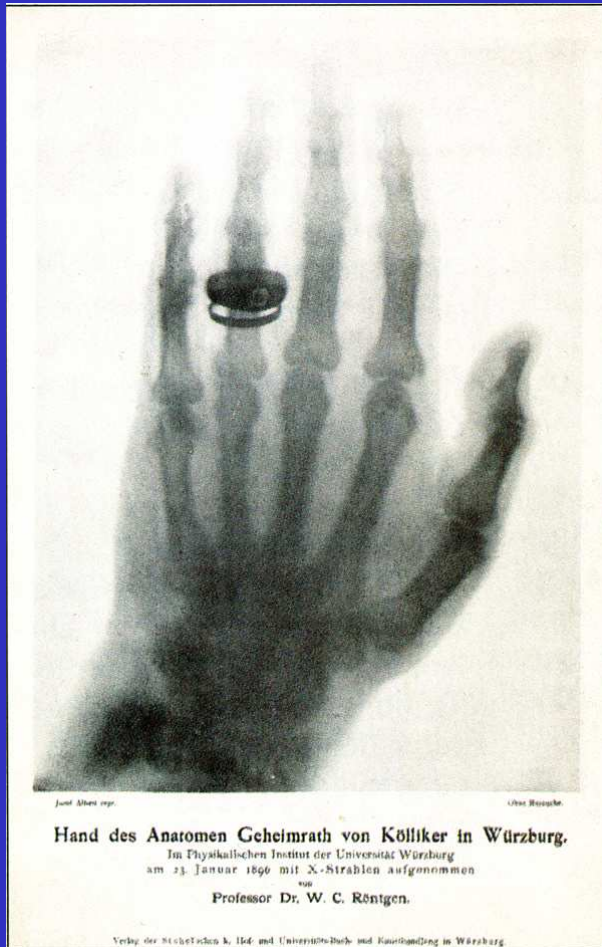
*Essa è definita come il rapporto tra l’energia media impartita dalla radiazione ionizzante in un elemento di volume e la massa dell’elemento stesso:*

$$D = \Delta E / \Delta m$$

Nel Sistema Internazionale si misura in **Gray (Gy)**. 1 Gy corrisponde a 1 Joule di energia assorbita per 1 kg di massa.

*Prima dell'introduzione del Gray, come unità di misura si utilizzava il **rad**, unità ora andata in disuso (ancora molto usata negli USA). 100 rad = 1 Gy*

# Le due facce della medaglia

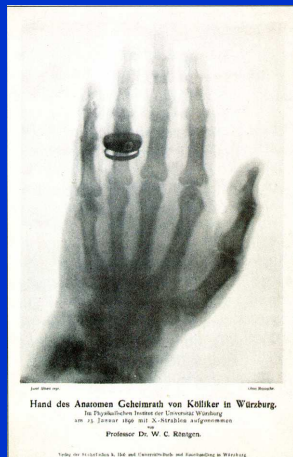


# Fasi della radioprotezione

La protezione dagli effetti nocivi prodotti dalle radiazioni si basa sulle seguenti azioni:

- a) la valutazione delle dosi ricevute dalle persone, anche attraverso opportuni modelli metabolici ed ambientali;
- b) *la valutazione degli effetti associati alle dosi ricevute;*
- c) l'implementazione di pratiche di prevenzione e di intervento.

# Effetti delle radiazioni: applicazioni e radioprotezione



Già pochi mesi dopo la scoperta dei raggi X (1895) e della radiazione naturale (1896), accanto alle applicazioni furono osservati una serie di effetti dannosi delle radiazioni (radiodermiti, induzione di tumori)



Fin d'allora vi è stata una stretta associazione fra

- osservazione di effetti biologici e sanitari delle radiazioni ionizzanti
- e
- standard di radioprotezione.

# Radiation effects and radiation protection

## RADIATION EFFECTS

1896

Report of X-ray-induced dermatitis (EH. Grubbe)

1902

First radiation-induced cancer (Freiben)

1904+

First fatality after radiation-induced cancer (C. Dalley), cluster of leukemia among radiologists, cancer in Ra-226 dial painters, etc.

1927

mutagenic effects of X-rays in *Drosophila melanogaster* (fruit fly) (Muller)

## RADIATION PROTECTION STANDARDS

1925

First International Congress Of Radiology: Limit based on the “erythema dose”

1934

ICRP, International Commission for Radiological Protection (created in 1928 as IXRPC) recommendations:

*‘Under satisfactory working conditions a person in normal health can tolerate exposure to X-rays to an extent of about 0.2 roentgens per day’ (the fruit fly data were deemed inapplicable )*



# Radiation effects and radiation protection

## RADIATION EFFECTS (cont'd)

1952

First report of excess of leukemia in Japanese survivors to the Hiroshima e Nagasaki atomic bombs. (Folley and others 1952)

~ 1960

Quantitative risk evaluation for somatic stochastic effects (cancer, leukemia)

Separation between:

**Deterministic Effects** (Severity of effect increases with the dose. Above certain threshold dose, effect is certain to appear) and

**Stochastic Effects** (Probability of effect is proportional to dose. No threshold is evident. Cancer, leukemia, hereditary effects)

## RADIATION PROTECTION (cont'd)

1955

ICRP Recommendations, '*...it is strongly recommended that every effort be made to reduce exposure to all types of ionising radiation to the lowest possible level*'  
The **threshold was rejected**

1959 → 2007

ICRP Recommendations

A linear dose-response without threshold (**LNT**) was (is) assumed as a reasonable concept for **stochastic effects**.



# Effetti delle radiazioni e radioprotezione

Nei primi 60 anni dopo la scoperta dei raggi X la radioprotezione doveva assicurare il non superamento di determinate **SOGLIE DI DOSE** per le persone.

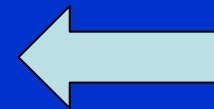
Negli anni '50 l'evidenza di un eccesso di frequenza di leucemie nei sopravvissuti giapponesi alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki, portò al concetto di **effetti stocastici** accanto agli **effetti deterministici**. Nelle raccomandazioni emanate intorno al 1960 l'International Commission for Radiological Protection (ICRP) assunse, per gli effetti stocastici, una relazione con la dose di tipo lineare senza soglia (LNT).

*(ICRP Recommendations 1959 >>> 2007)*

# Effetti biologici sull'organismo

Diverse classificazioni:

- *Effetti somatici*
- *Effetti ereditari*
  
- *Effetti immediati*
- *Effetti tardivi*
  
- *Effetti deterministici (reazioni tissutali)*
- *Effetti stocastici*



# Effetti biologici sull'organismo

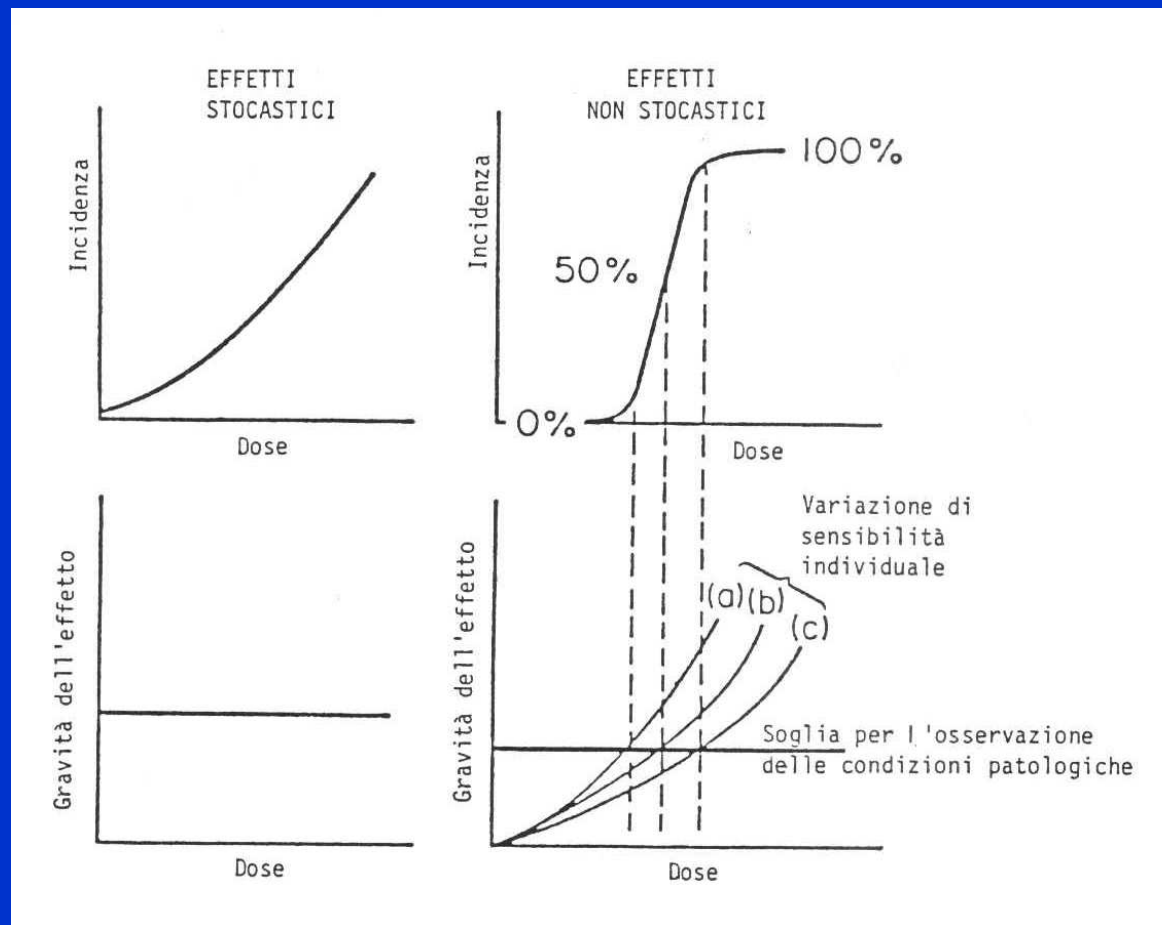
**Effetti deterministici** (*sterilità, cataratta, alterazione emopoiesi, eritema, ...*)

- Dovuti al danneggiamento di molte cellule in organi o tessuti
- In genere evidenziabili in seguito ad esposizioni acute
- Dose soglia (necessità di danno in un numero sufficiente di cellule e possibilità di recupero)
- Soglia dipendente dalla definizione di condizione patologica e dalla variabilità individuale
- Tessuti/organi più radiosensibili: ovaie e testicoli, midollo osseo, cristallino

**Effetti stocastici** (*induzione di tumori e leucemie, danni ereditari*)

- in generale danni tardivi
- Possono insorgere a seguito del danneggiamento di una o poche cellule
- Evidenziabili anche in esposizione protratte a basso rateo di dose (effetti dominanti per esposizioni occupazionali)
- Non evidenziabile l'esistenza di dosi soglia

# Effetti stocastici e deterministici



**condizione patologica  
clinicamente  
riconoscibile**

**Schema qualitativo degli effetti stocastici e deterministici**

# Relazione tra effetti biologici ed effetti sanitari

***Inattivazione cellulare:***

***rappresentativa degli effetti deterministici***

***Induzione di mutazioni, aberrazioni cromosomiche e trasformazione oncogenica in vitro:***

***rappresentative degli effetti stocastici***

# RP: assicurare la protezione dagli effetti nocivi delle radiazioni

## Obiettivi della RP:

- evitare gli effetti deterministici (quelli tipici delle esposizioni a dosi relativamente elevate) >>> limiti di dose
- limitare gli effetti stocastici o probabilistici (i principali rischi che si manifestano alle basse dosi) >>> limiti di dose, ottimizzazione.

***Optimisation of protection:** The process of determining what level of protection and safety makes exposures, and the probability and magnitude of potential exposures, as low as reasonably achievable, economic and societal factors being taken into account. (ICRP 103, 2007)*

# Effetti deterministici o reazioni tissutali radioindotte

I danni radioindotti ai tessuti e le loro manifestazioni organo-specifiche sono considerati effetti deterministici (*ICRP Draft Recommendations 2005*)

## Esempi

- **Reazioni precoci** (di tipo infiammatorio o conseguenti a perdita di cellule):  
*eritema cutaneo, infiammazione delle mucose, desquamazione dell'epidermide*
- **Reazioni tardive:**  
*Occlusione vascolare con necrosi dei tessuti, ulcerazione delle mucose*



# Effetti deterministici (reazioni tissutali)

I danni acuti si manifestano principalmente nei tessuti con cellule attivamente proliferanti dove l'effetto della radiazione è quello di diminuire il turnover cellulare.

Già all'inizio del 1900 era nota la cosiddetta legge di Bergonié e Tribondeau (1906) secondo la quale la radiosensibilità di un tessuto dipende direttamente dal rateo di divisione cellulare e inversamente dalla durata della fase M e dal grado di differenziamento. Anche se oggi non può essere accettata tale generalizzazione, essa rimane valida come indicazione di principio.

# Effetti deterministici (reazioni tissutali): il fattore tempo

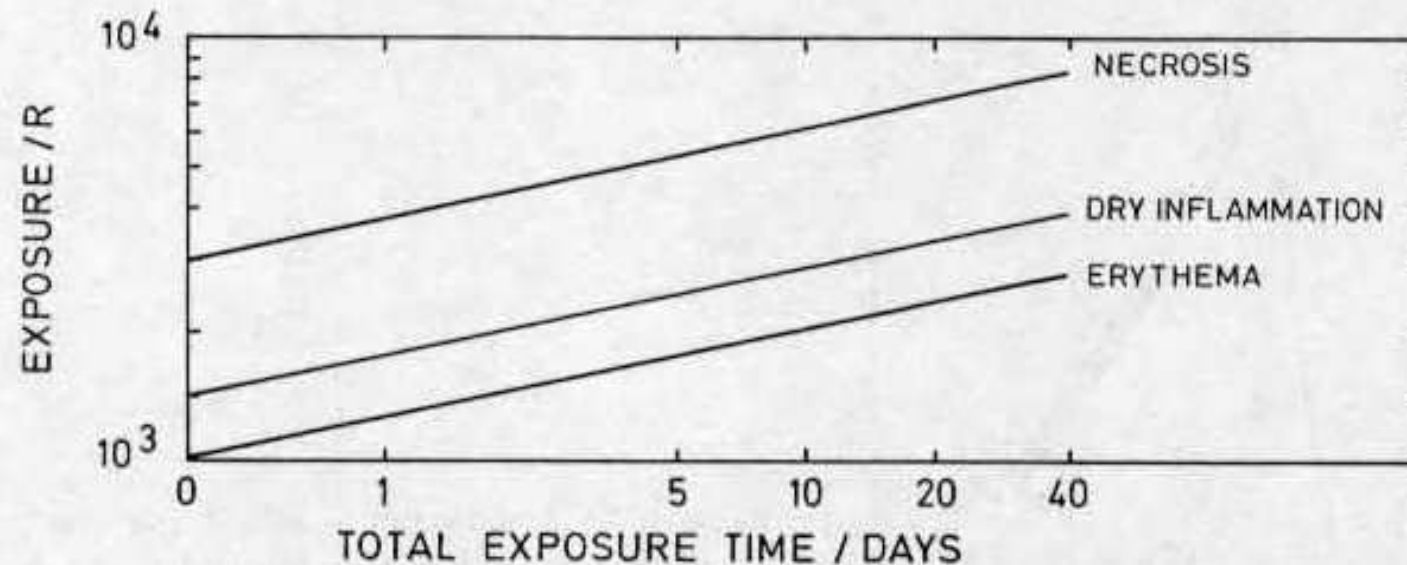


Figure 18.5. Dependence of skin reactions on dose and total exposure time (after STRANDQUIST 1944)

# Dosi-soglia per effetti deterministici

Stima delle dosi-soglia per esposizioni acute di tessuti ed organi in persone adulte

EFFETTO	ORGANO/TESSUTO	DOSE ASSORBITA (Gy)	TEMPO PER SVILUPPARE L'EFFETTO
Morbilità		1% incidenza	
sterilità temporanea	Testicoli	≈ 0.1	3-9 settimane
sterilità permanente	Testicoli	< 6	3 settimane
Sterilità permanente	Ovaio	3	< 1 settimana
Depressione dell'emopoiesi	Midollo osseo	0.5	3-7 giorni
Arrossamento della pelle	Pelle (grandi superfici)	3-6	1-4 settimane
Scottature della pelle	Pelle (grandi superfici)	5-10	2-3 settimane
Perdita temporanea di peli/capelli	Pelle	< 4	2-3 settimane
Cataratta (perdita visiva)	Occhio (cristallino)	3	Alcuni anni

EFFETTO	ORGANO/TESSUTO	DOSE ASSORBITA (Gy)	TEMPO PER SVILUPPARE L'EFFETTO
Mortalità			
sindrome emopoietica			
- senza intervento medico	Midollo osseo	1	30-60 giorni
- con intervento medico specifico	Midollo osseo	2-3	30-60 giorni
sindrome gastrointestinale			
- senza intervento medico	Intestino tenue	6	6-9 giorni
- con intervento medico convenzionale	Intestino tenue	> 6	6-9 giorni
polmonite	polmone	6	1-7 mesi

(Adattata da ICRP Draft Recommendations 2005)

# Effetti deterministici

Table 1.

Deterministic effects after whole-body and localised irradiation by X and gamma rays; approximate absorbed threshold doses for single (short-term) and fractionated or low dose-rate (long-term) exposures [5,6].

Organ/tissue	Effect	Threshold absorbed dose Gy	
		Short-term exposure (single doses)	Long-term exposure (Yearly - repeated for many years)
Testicles	Temporal sterility permanent sterility	0.15 3.5 - 6.0	0.4 2.0
Ovaries	Sterility	2.5 - 6.0	> 0.2
Ocular lens	Detectable opacities	0.5 - 2.0	> 0.1
	Visual impairment (cataract)	5.0	> 0.15
Bone marrow	Haemopoiesis impairment	0.5	> 0.4
Skin	1. Erythema (dry desquamation).	2	-
	2. Moist desquamation.	18	-
	3. Epidermal and deep skin necrosis	25	-
	4. Skin atrophy with complications and telangiectasia	10-12	1.0

**Da: modulo web dell'ICRP - Comitato 3**

*M.Belli – Radiobiologia - UniCa–Sc.Sp.Fis.Med 2011*

# Sindromi acute da irradiazione (basso LET)

Insorgono a seguito di irradiazioni a corpo intero con dosi e ratei di dose elevati.  
Si manifestano con tre forme cliniche di progressiva gravità.

## Ematologica ( $D > 3$ Gy)

Aplasia dei tessuti emopoietici che conduce  
a infezioni ed emorragie (per riduzione delle piastrine).  
In genere letale con dosi  $> 4$  Gy in mancanza di trattamenti.

## Gastroeintestinale ( $D > 10$ Gy)

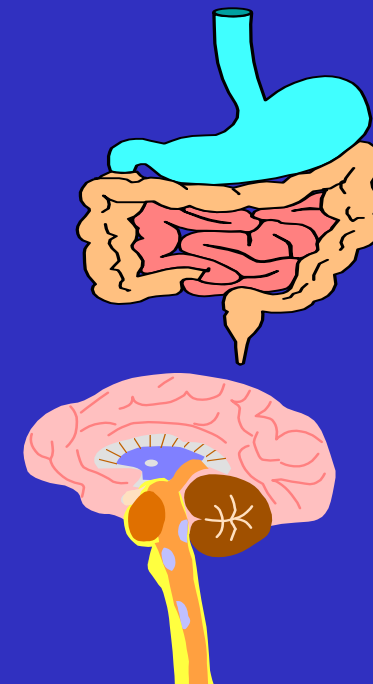
Sintomi: nausea intrattabile, vomito e diarrea,  
necrosi tissutale per progressiva atrofia della mucosa  
(sterilizzazione delle cripte intestinali), setticemia, emorragia e  
perforazione intestinale.

Generalmente fatale nell'arco di 1-3 settimane.

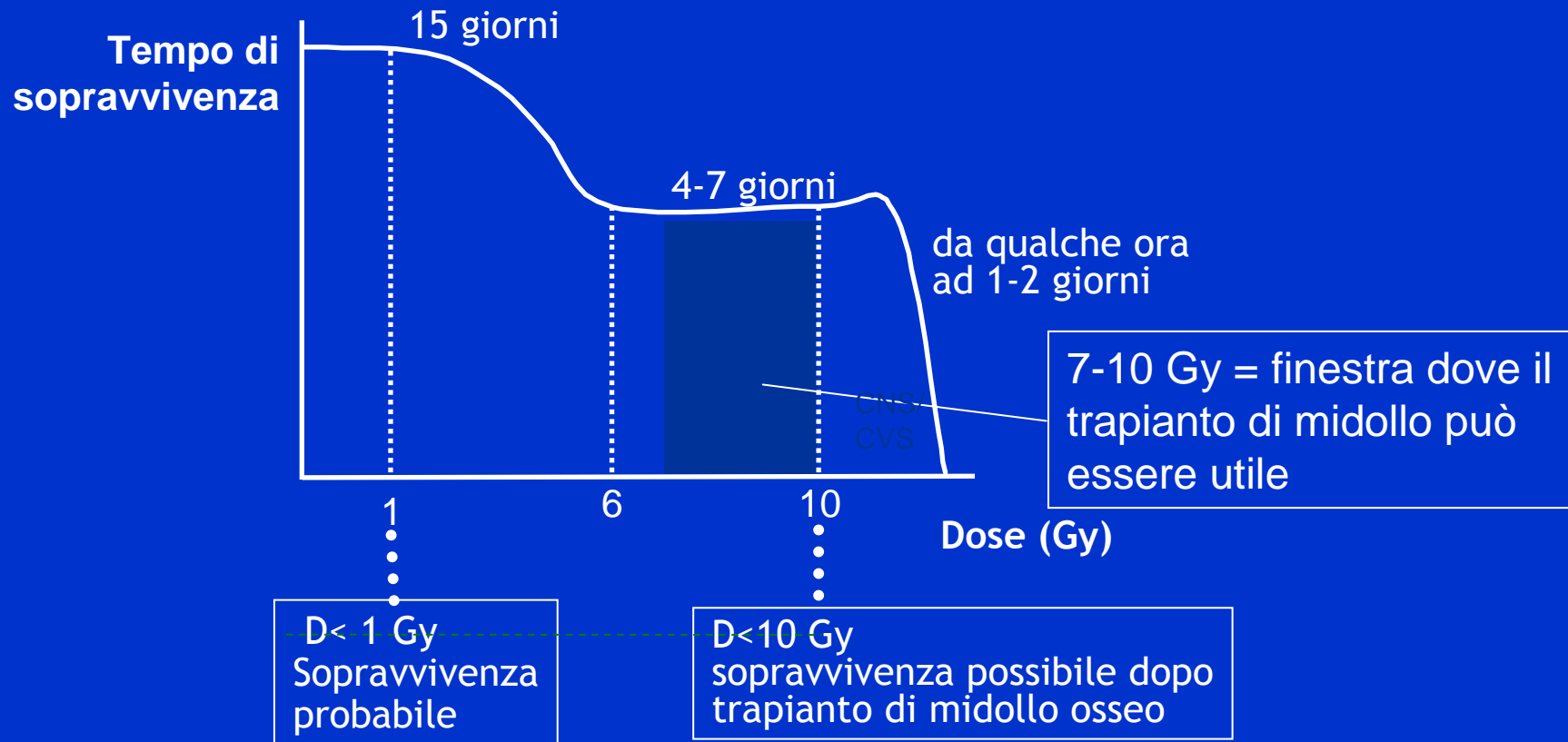
## Neurologica o cerebrovascolare ( $D > 30$ Gy)

Sintomi: periodo prodromico di nausea e vomito, seguito  
da tremori, convulsioni, atassia.

È sempre fatale. Edema cerebrale e morte entro poche  
decine di ore o pochi giorni



# Sindromi acute da irradiazione (basso LET)



**Dose letale media per le persone:  $D_{50,30} \cong 4 \text{ Gy}$**

# Effetti stocastici somatici

**Tumori solidi e leucemie**



# Rischio

**Definizione di rischio utile per gli effetti stocastici:**  
**probabilità che un individuo sviluppi una determinata patologia**  
**lungo un determinato intervallo di tempo**

$$p = i \cdot \Delta t$$

**i = rateo d'incidenza della patologia**

**Detti:**  $i_E$  = rateo d'incidenza a seguito dell'esposizione E  
 $i_C$  = rateo d'incidenza in assenza dell'esposizione E

**Eccesso di rischio assoluto (Excess Absolute Risk, EAR):**

$$EAR = i_E - i_C \quad (\text{ma è ancora un'incidenza, non una probabilità})$$

**Rischio relativo (Relative Risk, RR):**

$$RR = i_E / i_C$$

**Eccesso di rischio relativo (Excess Relative Risk, ERR):**

$$ERR = RR - 1 = (i_E - i_C) / i_C$$

# Rischio radiologico

Rischio sanitario a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti.

Definizione utile per gli effetti stocastici:

**probabilità che un individuo sviluppi una determinata patologia lungo un determinato intervallo di tempo (in particolare nell'intero arco della vita) a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti ad una dose  $D$ .** L'esposizione può essere acuta o protratta nel tempo.

# Cancerogenesi da radiazione: epidemiologia

Increased cancer mortality rates are statistically detectable at doses above about 100 mSv.

Examples are:

- **Hiroshima and Nagasaki survivors** (6035 people exposed to 10 to 3000 mSv - **428** excess cancer deaths 1950 to 1990)
- **Ankylosing Spondilitis patients** (1935 to 1954, 14,000 patients get 3 Sv X-rays to spine – **80** excess cancer deaths by 1970)
- **Ankylosing spondilitis and spinal tuberculosis patients** Before 1952, 900 patients received radium injections giving 9 Sv to the bone - **54** excess bone cancers by 1974)
- **Thorium injections** (1928 to 1955, 3000 patients got several hundreds Sv to the liver - **300** excess liver cancers by 1977)
- **Radium dial painters** (1915 to 1935, 775 women received 17 Sv average to the bone - **48** excess bone cancers)
- **Uranium miners** (1920 to 1968, 4100 miners exposed to radon giving 60 Sv average to bronchial surfaces - **134** excess lung cancers by 1974)
- **Chernobyl accident** (1986, doses to the thyroid of 5-15 Sv caused by <sup>131</sup>I – 1500 excess childhood thyroid cancers)

# Stima dei rischi alle basse dosi

***Basse dosi (definizione pragmatica): quelle normalmente connesse alle esposizioni lavorative, ambientali, medico-diagnostiche***

Il principale rischio connesso con i bassi livelli di esposizione ai quali sono normalmente sottoposti lavoratori e popolazione è l'induzione di tumori e leucemie (*anche se negli ultimi anni si sono evidenziati possibili effetti non cancerogeni*).

- La valutazione di tali rischi è basata prevalentemente sui dati epidemiologici sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki (Life Span Study, LSS) e su altri gruppi di persone esposte per motivi medici o lavorativi (importanti informazioni si stanno raccogliendo anche con gli studi nelle aree contaminate degli Urali del Sud).
- Il Life Span Study (LSS) è la principale fonte epidemiologica dei rischi ad esposizioni acute di radiazioni di basso LET (o "sparsamente" ionizzanti).

# Valutazione dei rischi Stocastici (tumori e leucemie)

La valutazione del rischio sulla base dei dati ottenuti dal “follow-up” di questa coorte richiede alcune estrapolazioni di tipo epidemiologico (legate all’applicabilità dei dati):

- estrapolazione al rischio “lifetime”
- estrapolazione a popolazioni con diverse incidenze “spontanee”

La valutazione del rischio associato a diverse situazioni di esposizione richiede inoltre altre estrapolazioni di tipo radiobiologico (legate al tipo di esposizione):

- estrapolazione alle basse dosi e ai bassi ratei di dose (esposizioni croniche/protratte)
- estrapolazione ad esposizione a radiazioni di alto LET

# Stima dei rischi

Limitazione dell'epidemiologia

Dati epidemiologici LSS: esposizione acute a radiazioni di basso LET con dosi moderate/alte.

Necessaria l'estrapolazione dei rischi a:

- basse dosi e bassi ratei di dose  
(esposizioni lavorative, mediche, ambientali)
- radiazioni di alto LET  
(ad es. particelle alfa, associate alla presenza di radon in ambienti chiusi e alla targeted-therapy, neutroni ed altre particelle d'interesse nella protezione negli impianti nucleari e nei voli ad alta quota, protoni e ioni più pesanti usati nell'adroterapia)

**Ruolo della Radiobiologia**  
(effetti, meccanismi, modelli)

# Ruolo della radiobiologia

Le valutazioni effettuate dai più accreditati organismi internazionali nella materia, quali l'ICRP e l'UNSCEAR, implicano l'integrazione dei dati epidemiologici con i risultati di studi sperimentali e di modelli sui meccanismi d'azione (**ricerca radiobiologica**).

Il rapporto UNSCEAR del 1993 sottolinea che la maggior fonte d'informazione sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti sull'uomo provengono **dall'epidemiologia delle popolazioni**, ma che molte informazioni sui meccanismi di danno e sulla relazione dose-risposta possono essere dedotte da **ricerche radiobiologiche** su cellule isolate (!) coltivate *in vitro* e su animali.



# Valutazione degli effetti: ruolo della radiobiologia

Le conoscenze radiobiologiche sono attualmente indispensabili per una migliore valutazione di:

- **Relazione dose-effetto a basse dosi e bassi ratei di dose**  
(esposizioni lavorative, mediche, ambientali)
- **Effetti delle radiazioni di alto LET**  
(ad es. particelle alfa, associate alla presenza di radon in ambienti chiusi, e altre particelle di interesse nella protezione negli impianti nucleari e nei voli ad alta quota, quali i neutroni, i protoni che sono, tra l'altro, i principali intermediari dei neutroni in materiale biologico, gli ioni pesanti).

# Stima dei rischi

Limitazione dell'epidemiologia

Dati epidemiologici LSS: esposizione acute a radiazioni di basso LET con dosi moderate/alte.

Necessaria l'estrapolazione dei rischi a:

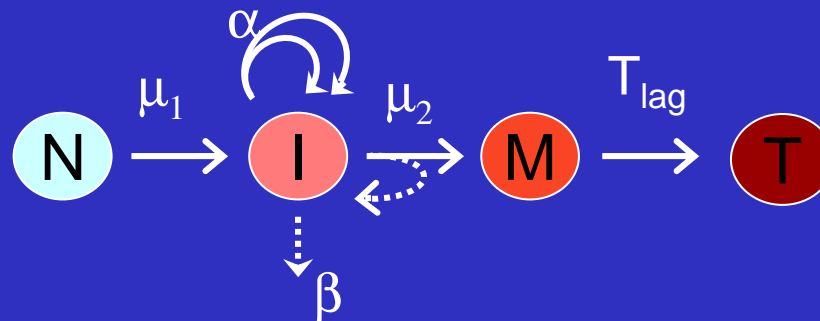
- basse dosi e bassi ratei di dose  
(esposizioni lavorative, mediche, ambientali)
- radiazioni di alto LET  
(ad es. particelle alfa, associate alla presenza di radon in ambienti chiusi e alla targeted-therapy, neutroni ed altre particelle d'interesse nella protezione negli impianti nucleari e nei voli ad alta quota, protoni e ioni più pesanti usati nell'adroterapia)

**Ruolo della Radiobiologia**  
(effetti, meccanismi, modelli)

# Cancerogenesi da radiazione

## Induzione di tumori

La cancerogenesi è un processo a più stadi. Essi sono il risultato di mutazioni, delezioni o modificazioni genetiche dei regolatori della crescita che possono verificarsi sia spontaneamente, sia a seguito di esposizione ad agenti genotossici come le radiazioni o mutageni chimici.



N = cellule normali  
I = cellule iniziate  
M = cellule maligne  
T = tumore

Modello a due stadi con espansione clonale (*Molgavkar and Venzon, Math.Biosci. 1979*)

# Dose-risposta per effetti stocastici

La conclusione generale (NCRP 1980) dedotta dagli studi radiobiologici è che la relazione dose-risposta sia, per dosi e ratei di dosi elevati e per radiazioni di basso LET, di tipo lineare-quadratico nella maggior parte dei sistemi biologici:

$E = \alpha D + \beta D^2$ , essendo E l'effetto (risposta biologica) e D la dose.

Ad alte dosi l'effetto (ad es. la frequenza di tumori radioindotti in animali da esperimento) tende a curvare verso il basso per la diminuzione delle cellule “a rischio” a seguito della morte cellulare, cosicché la risposta, corretta per questo effetto, può essere descritta dalla relazione:

$E = (\alpha D + \beta D^2) \cdot \exp(-(\alpha_k D + \beta_k D^2))$  dove il pedice k si riferisce al “cell killing”.

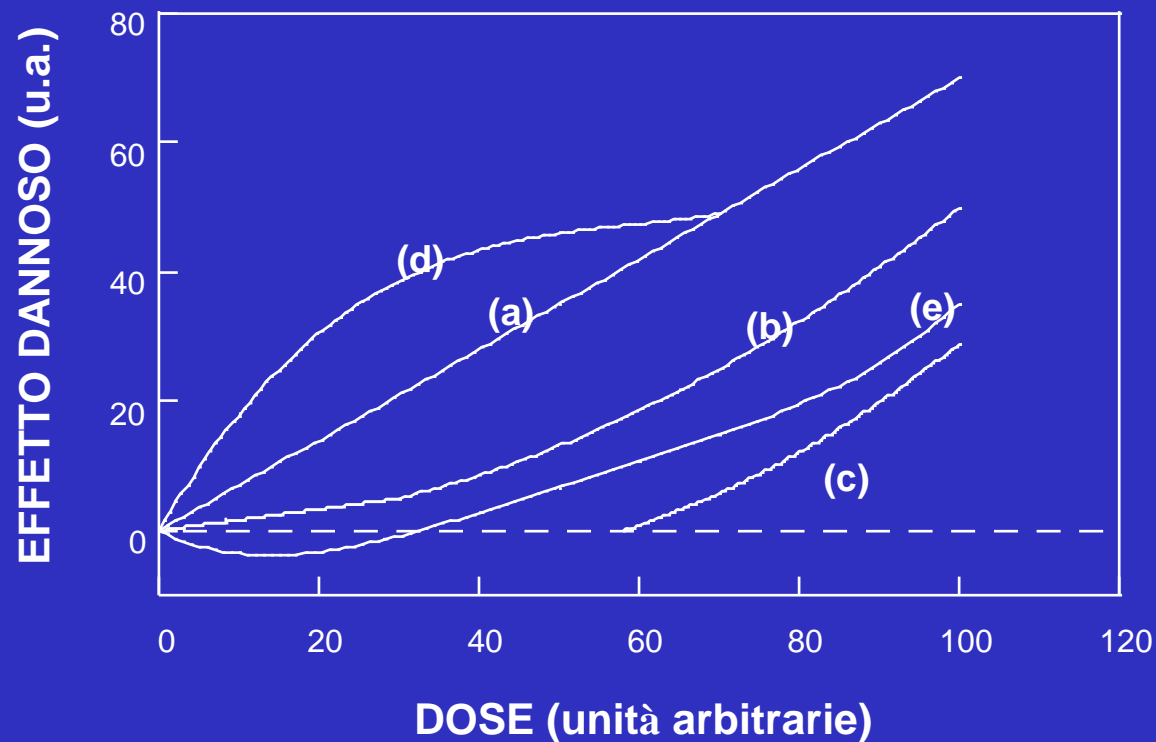
Alle basse dosi prevale il termine lineare e la risposta è ben approssimata da:

$E = \alpha_L D$  con  $\alpha_L = \alpha$

Poiché il coefficiente  $\alpha_L$  non può essere ricavato direttamente dai dati epidemiologici, ci si avvale delle informazioni radiobiologiche sulla variazione di efficacia tra basse ed alte dosi.

# Diversi tipi di relazione dose-risposta

*(Rappresentazione schematica adattata da NCRP Report n.136,2001)*



- (a) LNT
- (b) L-Q
- (c) soglia
- (d) sopralineare  
alle basse dosi
- (e) ormesi

# L'estrapolazione alle basse dosi secondo l'ICRP

Per effettuare l'estrapolazione alle basse dosi, l'ICRP assunse, sin dal 1959, una relazione lineare e senza soglia tra la dose e gli effetti sulla salute (ICRP 1959), nota come assunzione o ipotesi LNT (Linear No-Threshold). Le successive modifiche alla forma generale della relazione dose-risposta (raccomandazioni ICRP 1991) aggiunsero un termine quadratico (relazione lineare-quadratica, L-Q) che è importante alle alte dosi, mentre l'andamento alle basse dosi si mantiene sostanzialmente lineare, ancora in accordo con l'ipotesi LNT .

# Valutazione degli effetti

I dati epidemiologici si riferiscono a dosi da moderate ad elevate e ad alti ratei di dose (esposizioni acute) con radiazioni di tipo elettromagnetico (basso LET o "sparsamente" ionizzanti).

Sulla base dei dati epidemiologici relativi ai sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki, l'UNSCEAR ha stimato una probabilità di morte, considerando tutti i tumori, pari a  $11 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  per la popolazione giapponese. Il BEIR ha valutato tale probabilità in  $9 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  se trasferita alla popolazione USA.

L'ICRP ha assunto i seguenti valori medi:

**$\cong 11 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  per la popolazione**

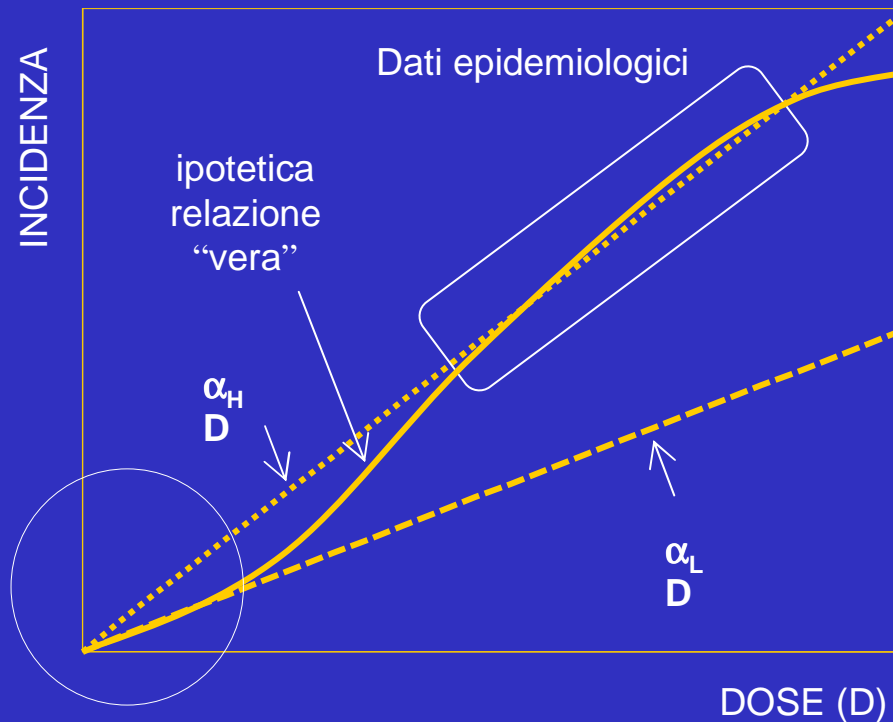
**$\cong 8 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  per i lavoratori** (mancanza di segmenti giovanili maggiormente suscettibili)

Per tener conto che normalmente l'esposizione avviene a dosi e ratei di dose inferiori alle esposizioni della coorte giapponese, l'ICRP ha introdotto un fattore correttivo detto Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF), basato su conoscenze radiobiologiche



# II DDREF: fattore che tiene conto del minor rischio alle basse dosi e ai bassi ratei di dose

Andamento schematico dell'incidenza di tumori con la dose



Valori medi ICRP 103 (2007):  
 $5.5 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  per la popolazione  
 (BEIR VII:  $5.8 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ )  
 $4.1 \times 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  per i lavoratori  
 (mancanza di segmenti giovanili  
 maggiormente suscettibili)

Incidenza =  $(\alpha D + \beta D^2) \cdot \exp(-(\alpha_k D + \beta_k D^2))$  - k si riferisce al "cell killing"

DDREF =  $\alpha_H / \alpha_L$  (dati radiobiologici)  $\sim 2 - 10$   $\alpha_L = \alpha_H / \text{DDREF}$

Valore di DDREF assunto dall'ICRP = 2

coefficiente di rischio alle basse dosi = coefficiente di rischio LSS / 2

Mauro Belli

Riunione SOGIN 21-2-2011 M.Belli – Radiobiologia - UniCa-Sc.Sp.Fis.Med 2011

# Coefficienti nominali di detrimento

Confronto tra le valutazioni dell'ICRP del 2007 e del 1991

Table A.4.4. Detriment adjusted nominal risk coefficients for cancer and heritable effects ( $10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ )<sup>1</sup>.

Exposed population	Cancer		Heritable effects		Total	
	Present	ICRP 60	Present	ICRP 60	Present	ICRP 60
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

<sup>1</sup> Values from Tables A.4.1a, A.4.1b, and *Publication 60*.

**Da: ICRP Publication 103, 2007**

# Stima dei rischi

Limitazione dell'epidemiologia

Dati epidemiologici LSS: esposizione acute a radiazioni di basso LET con dosi moderate/alte.

Necessaria l'estrapolazione dei rischi a:

- **basse dosi e bassi ratei di dose**  
(esposizioni lavorative, mediche, ambientali)
- **radiazioni di alto LET**  
(ad es. particelle alfa, associate alla presenza di radon in ambienti chiusi e alla targeted-therapy, neutroni ed altre particelle d'interesse nella protezione negli impianti nucleari e nei voli ad alta quota, protoni e ioni più pesanti usati nell'adroterapia)

**Ruolo della Radiobiologia  
(effetti, meccanismi, modelli)**

# La Dose Equivalente

Per tener conto delle differenze di efficacia biologica di radiazioni di diversa qualità è stata introdotta la grandezza :

## Dose Equivalente

La **Dose Equivalente** (  $H$  ) è data dal prodotto della **Dose Assorbita** (  $D$  ) per un fattore detto **fattore di peso** (o di **ponderazione**) della radiazione ( $w_R$ ):

$$H = D \cdot w_R$$

Il **fattore di peso** della radiazione rappresenta l'incremento dell'efficacia di una radiazione rispetto a raggi X o gamma. Esso dipende dal tipo e dall'energia della radiazione . Esso è basato sui valori dell'efficacia biologica relativa (RBE) misurati per gli effetti stocastici somatici e su considerazioni e modelli radiobiologici.

# Valori dei fattori di peso della radiazione

**DLgs. 230/1995**  
**modificato dal DLgs. 241/2000**

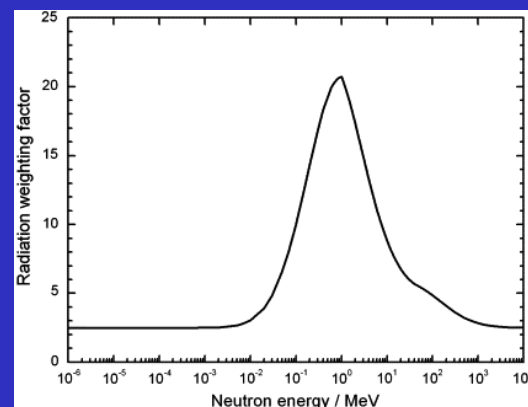
Tipo di radiazione	$w_R$
Fotoni, tutte le energie	1
Elettroni e muoni, tutte le energie	1
Neutroni con $E < 10$ keV	5
con $E$ 10 keV - 100 keV	10
con $E > 100$ keV - 2 MeV	20
con $E > 2$ MeV - 20 MeV	10
con $E > 20$ MeV	5
Protoni, esclusi i protoni di rinculo, con $E > 2$ MeV	5
Particelle alfa, frammenti di fissione, nuclei pesanti	20

**Da: ICRP Recommendations 2007**

Tipo di radiazione	$w_R$ <sup>1</sup>
Fotoni	1
Elettroni e muoni	1
Protoni	2
Particelle alfa, frammenti di fissione, ioni pesanti	20
Neutroni: variazione continua in funzione dell'energia dei neutroni	

<sup>1</sup> Tutti i valori si riferiscono alla radiazione incidente sul corpo o, per le sorgenti interne, a quella emessa dalla sorgente.

*Le differenze tra i valori stabiliti nella nostra legislazione e quelli raccomandati nell'ultima pubblicazione ICRP (che verosimilmente saranno recepiti in futuro dalla nostra legislazione) non sono molto rilevanti per la radioprotezione in campo medico. I valori ICRP implicano un minore danno stocastico a parità di dose assorbita.*



# La dose efficace

La **dose efficace** (Sievert, Sv) è una quantità sviluppata per gli scopi della radioprotezione, in particolare dall'ICRP:

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

Dove  $w_T$  e  $w_R$  sono i fattori di peso del tessuto e della radiazione, rispettivamente e  $D_{T,R}$  (Gray, Gy) è la dose assorbita in media nell'organo T dovuta alla radiazione incidente R.

**La dose efficace fornisce la misura del rischio nell'ipotesi LNT.**

# Fattori di peso organo/tessuto ( $w_T$ )

## Fattori di ponderazione $w_T$

*DLgs. 230/1995  
modificato dal DLgs. 241/2000*

<b>Gonadi</b>	<b>0,20</b>
<b>Midollo osseo (rosso)</b>	<b>0,12</b>
<b>Colon</b>	<b>0,12</b>
<b>Polmone</b> (vie respiratorie toraciche)	<b>0,12</b>
<b>Stomaco</b>	<b>0,12</b>
<b>Vescica</b>	<b>0,05</b>
<b>Mammelle</b>	<b>0,05</b>
<b>Fegato</b>	<b>0,05</b>
<b>Esofago</b>	<b>0,05</b>
<b>Tiroide</b>	<b>0,05</b>
<b>Pelle</b>	<b>0,01</b>
<b>Superficie ossea</b>	<b>0,01</b>
<b>Rimanti organi e/o tessuti</b>	<b>0,05</b>
(ad esclusione di estremità e cristallino)	

# Il problema dell'estrapolazione

L'attuale impostazione della radioprotezione si basa sull'estrapolazione dei rischi ottenuti dai dati epidemiologici a dosi relativamente elevate assunto il modello LNT alle basse dosi.

Esso implica l'additività degli effetti dovuti ad esposizioni intervallate nel tempo, ciò che è essenziale per la gestione della radioprotezione nella forma attuale.

**Questa impostazione è sempre più messa in discussione.**



# Il paradigma convenzionale della radiobiologia

- a) Il danno al DNA del nucleo delle cellule irradiate è il principale evento da cui traggono origine gli effetti sugli organi e tessuti dell'organismo (UNSCEAR 2000);
- b) il danno al DNA è prodotto durante o subito dopo l'irradiazione dei nuclei cellulari;
- c) le eventuali conseguenze biologiche a carico delle cellule irradiate sono espresse entro una o due generazioni cellulari;
- d) a basse dosi l'effetto biologico è direttamente proporzionale all'energia depositata nel DNA nucleare → base della relazione LNT (Linear No-Threshold) tra rischio e dose.

# Consequence of the conventional paradigm for radiobiology

- Radiobiology: mainly DNA-targeted effects



- Radiation risk: LNT for stochastic effects



- Radiation protection: dose additivity, dose as risk indicator

Shape of dose-response at low doses vs high doses:  
qualitatively the same, quantitatively modified by  
DDREF and  $w_R$

# Complessità della risposta cellulare

Le recenti ricerche radiobiologiche hanno evidenziato la complessità della risposta cellulare sotto vari aspetti.

- **Instabilità genomica** (il danno da radiazione appare dopo diverse generazioni)
- **Ipersensibilità alle basse dosi**
- **Effetto bystander** (danno su cellule non colpite – “non targeted cells”)
- **Risposta adattativa**

**Questi fenomeni possono avere ruoli diversi e forse opposti nella risposta cellulare.**

# Violazioni del paradigma convenzionale

L'avanzamento delle conoscenze radiobiologiche indica l'esistenza di processi radiobiologici che non seguono il paradigma convenzionale.

Ciascuno di essi implica una risposta biologica non lineare alle basse dosi, con modalità ed effetti però diversi e spesso in direzioni opposte.

Alcuni di essi erano già noti da tempo ma solo recentemente si cerca d'inquadrarli in un contesto coerente.

# Violazioni del paradigma convenzionale

**"violazione spaziale"** (fenomeni extra-bersaglio):

- l'effetto "bystander", consistente nella produzione di danni in cellule che non sono colpite direttamente dalla radiazione, ma che sono vicine ad una cellula colpita;
- l'effetto abscopale, consistente nel verificarsi di effetti in tessuti e nell'organismo non direttamente irraggiati
- il rilascio, nel sangue periferico di persone irraggiate, di fattori clastogenici, cioè di fattori capaci di produrre alterazioni strutturali nei cromosomi di cellule non irraggiate.

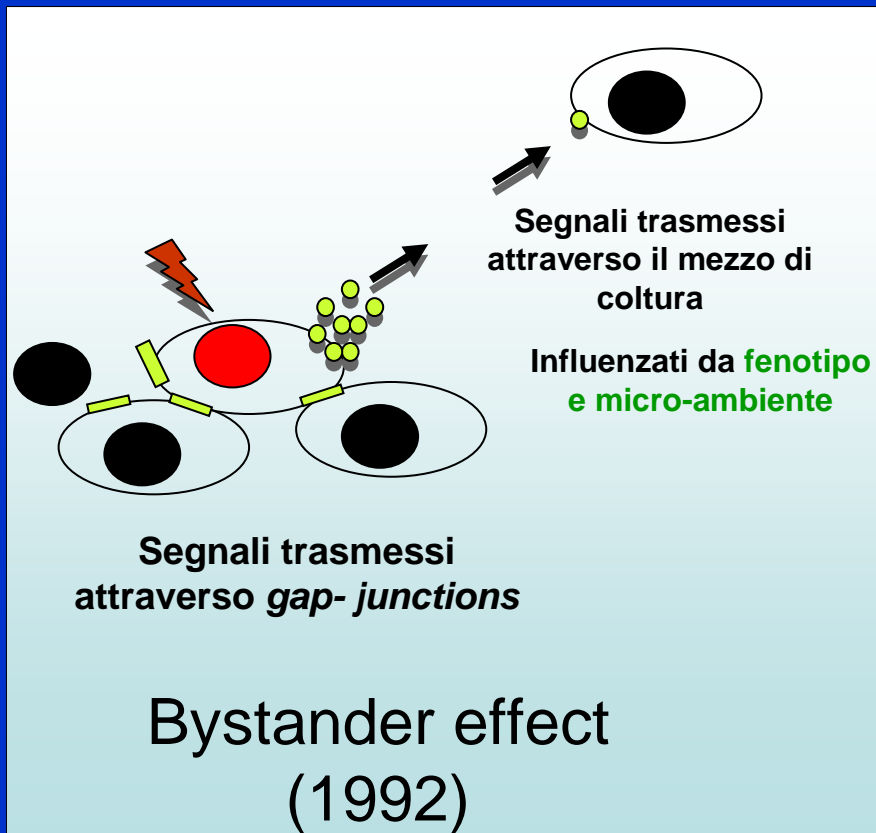
# Il paradigma convenzionale della radiobiologia e sue violazioni

- a) **Il danno al DNA del nucleo delle cellule irradiate è il principale evento da cui traggono origine gli effetti sugli organi e tessuti dell'organismo (UNSCEAR 2000);**
- b) il danno al DNA è prodotto durante o subito dopo l'irradiazione dei nuclei cellulari;
- c) le eventuali conseguenze biologiche a carico delle cellule irradiate sono espresse entro una o due generazioni cellulari;
- d) a basse dosi l'effetto biologico è direttamente proporzionale all'energia depositata nel DNA nucleare → base della relazione LNT (Linear No-Threshold) tra rischio e dose.

# ...violazioni

## Violazione spaziale

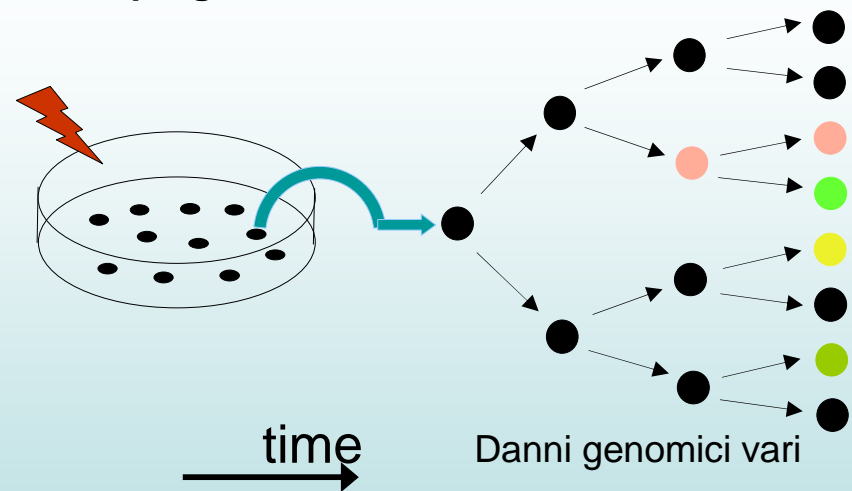
“biological effect is in direct proportion to energy deposited in nuclear DNA”



## Violazione temporale

“biological consequences can be expressed within one or two cell generations”

Aumentata frequenza di alterazioni genomiche nella progenie della cellula irradiata



Cortesia di M. Pinto

# Bystander effect: potential paradigm for risks

Bystander effect amplifies probability of cell effect at low doses  
*is it **detrimental** or **beneficial** to human health?*



increase probability of  
mutation/aberration/instability/  
cancer initiation  
(Hall, Health Phys. 2003)

decreases the number of cells at risk, by  
removing transformed or damaged cells  
by apoptosis or inducing differentiation  
(Belyakov et al, Rad.Prot.Dos. 2002)  
(Mothersill and Seymour, Mut. Res.2004).



# Violazioni del paradigma convenzionale

## "violazione temporale ":

- l'instabilità genomica, consistente in una aumentata frequenza di alterazioni genomiche nella progenie di una cellula irraggiata,
- la risposta adattativa, consistente nell'induzione, in cellule precedentemente esposte ad una piccola dose "condizionante", di una radioresistenza ad una successiva dose più elevata.

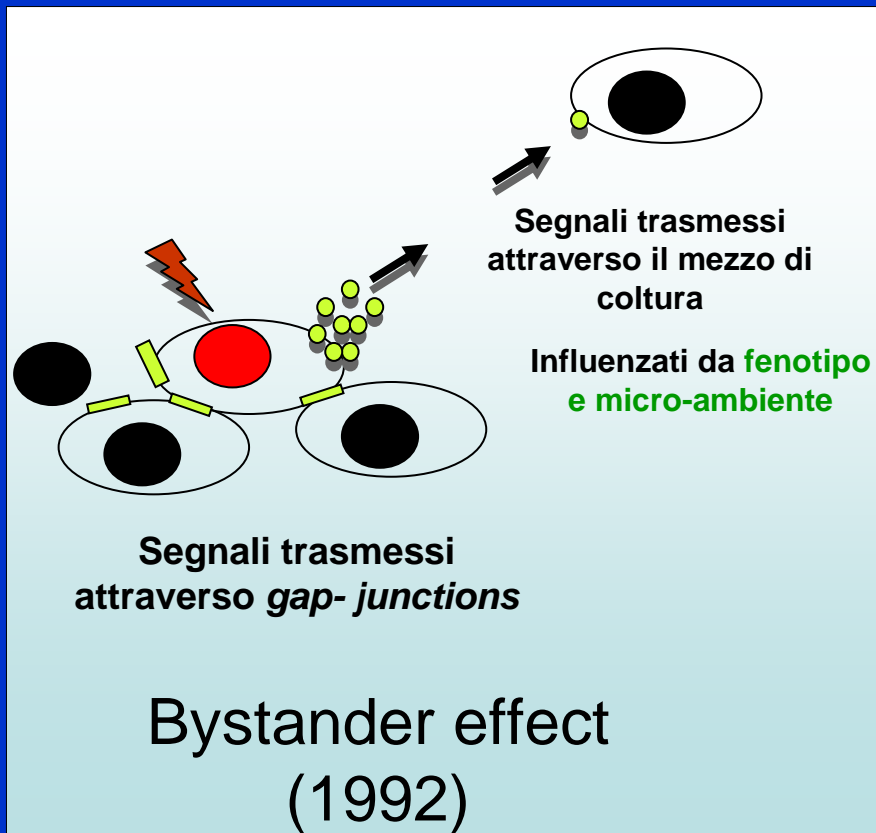
# Punti di violazione del paradigma convenzionale della radiobiologia

- a) Il danno al DNA del nucleo delle cellule irraggiate è il principale evento da cui traggono origine gli effetti sugli organi e tessuti dell'organismo (UNSCEAR 2000);
- b) il danno al DNA è prodotto durante o subito dopo l'irradiazione dei nuclei cellulari;**
- c) le eventuali conseguenze biologiche a carico delle cellule irraggiate sono espresse entro una o due generazioni cellulari;
- d) a basse dosi l'effetto biologico è direttamente proporzionale all'energia depositata nel DNA nucleare → base della relazione LNT (Linear No-Threshold) tra rischio e dose.

# ...violazioni

## Violazione spaziale

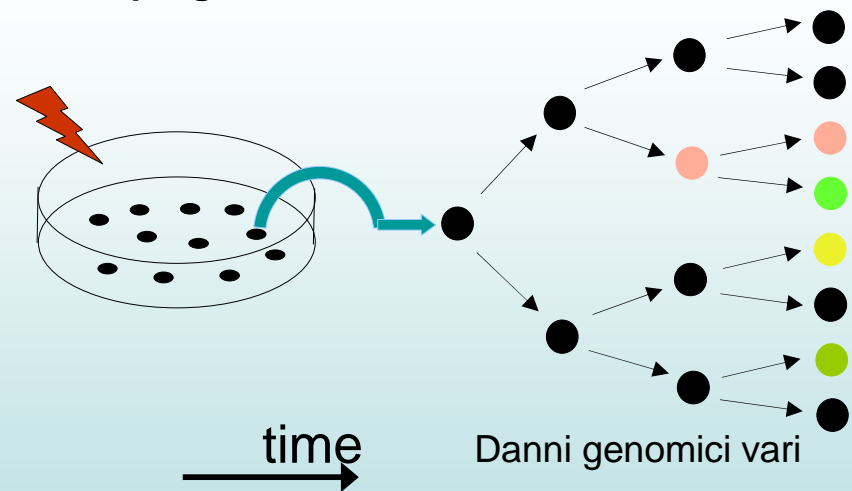
“biological effect is in direct proportion to energy deposited in nuclear DNA”



## Violazione temporale

“biological consequences can be expressed within one or two cell generations”

Aumentata frequenza di alterazioni genomiche nella progenie della cellula irradiata



Genomic instability  
(1992)

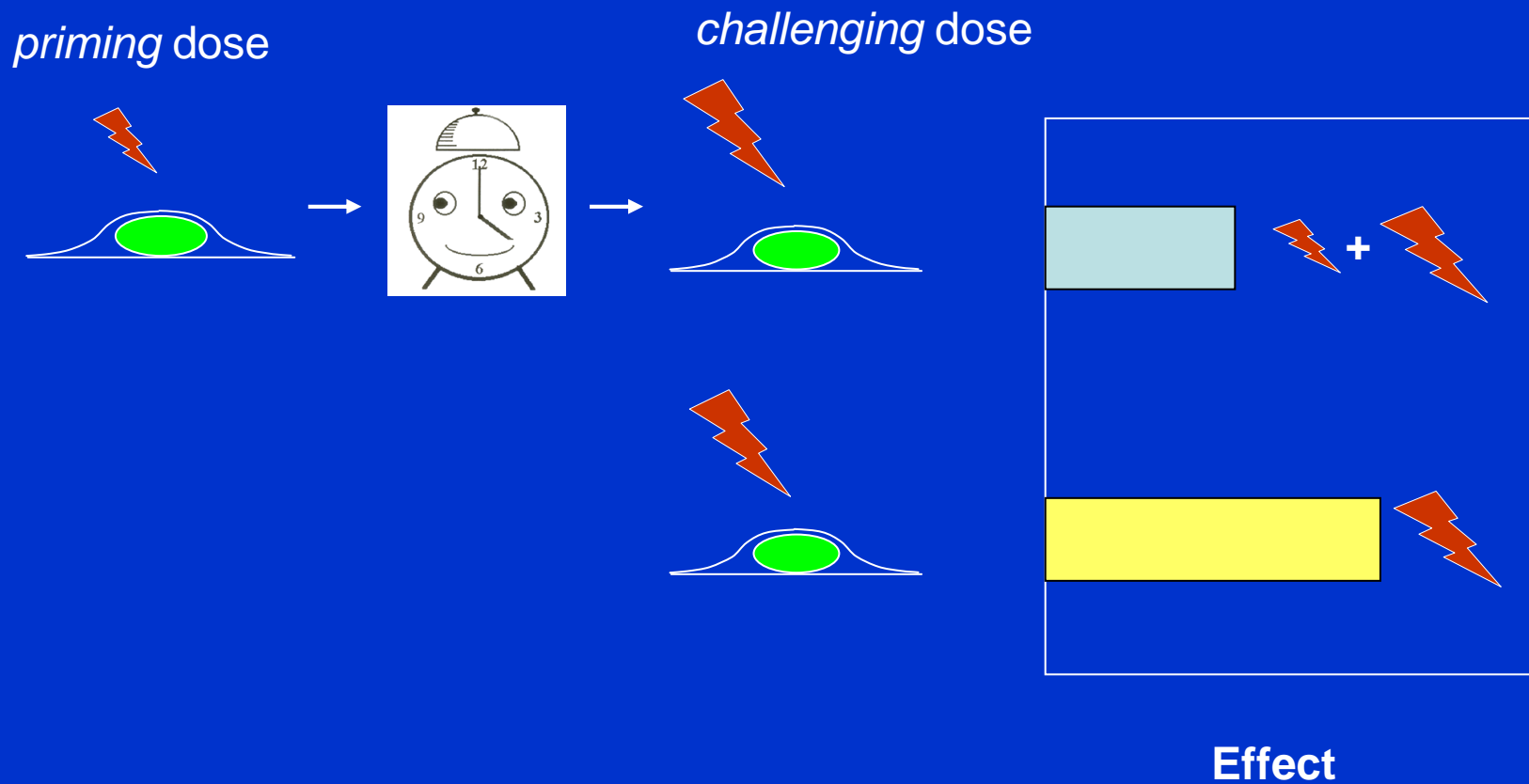
# La risposta adattativa

La “risposta adattativa” è il fenomeno per cui un organismo esposto a basse dosi di un agente dannoso come le RI (“priming dose”), diviene **meno sensibile** ad una **successiva esposizione** ad alte dosi dello stesso agente (“challenging dose”).

La prima evidenza di induzione di una risposta adattativa a radiazioni ionizzanti fu riportata da Olivieri et al nel 1984 usando una piccola “priming dose” acuta. Essi osservarono che linfociti umani in coltura, trattati con timidina tritiata, erano **meno suscettibili** a danni citogenetici prodotti da dosi più elevate di raggi X.

# Adaptive Responses

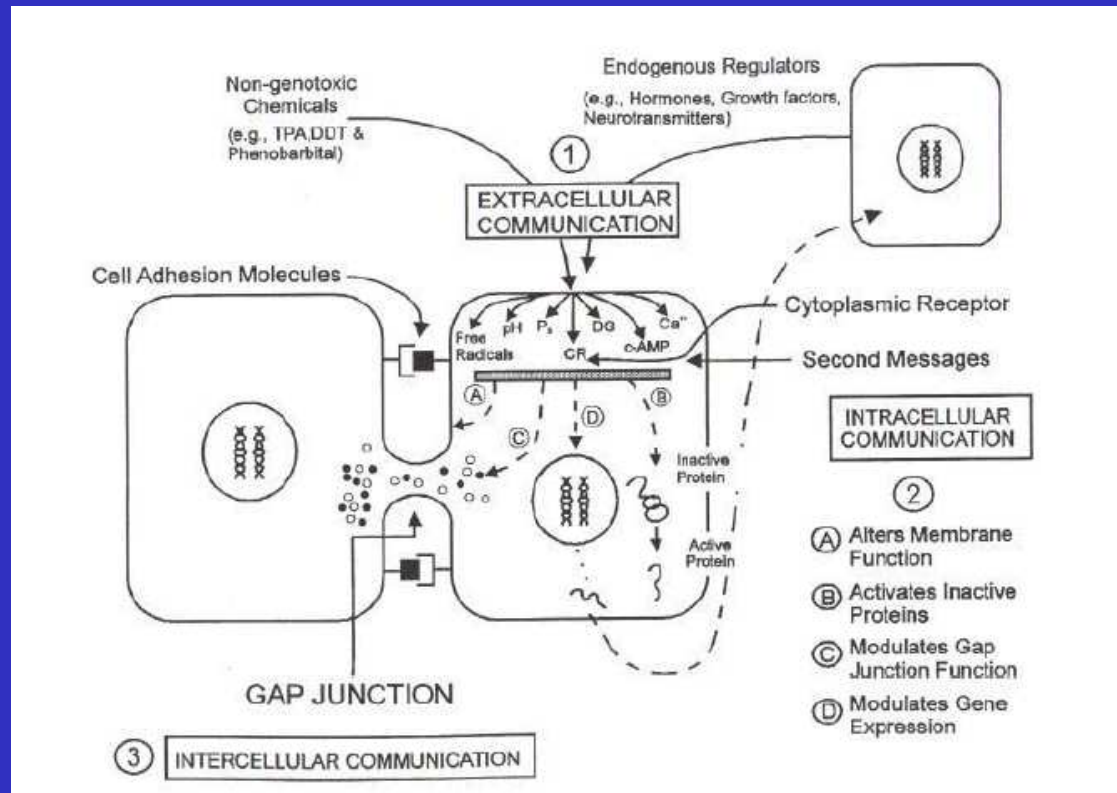
AR is the induction, in cells pre-exposed to a low “priming” dose, of cellular radioresistance to subsequent, larger “challenging” doses.  
Olivieri, Bodycote and Wolff, *Science*, 1984



# Comunicazione cellula-cellula

Due categorie di meccanismi per l'effetto bystander:

1. Rilascio da parte delle cellule colpite di “fattori” diffusibili nel terreno di coltura (come ROS o reactive oxygen species, citochine, etc.)
2. Comunicazione intercellulare attraverso le “gap junctions” tramite specifiche molecole o altre sostanze (come citochine, vescicole, etc.)



“Cancer is a disease of ‘abnormal homeostasis’ mediated by defects in intra-, extra-, and intercellular forms of communication that disrupt the delicate balances between cellular proliferation, differentiation, apoptosis, and adaptation”. **Trosko and Ruch, Frontiers in Bioscience 1998**

# La risposta cellulare

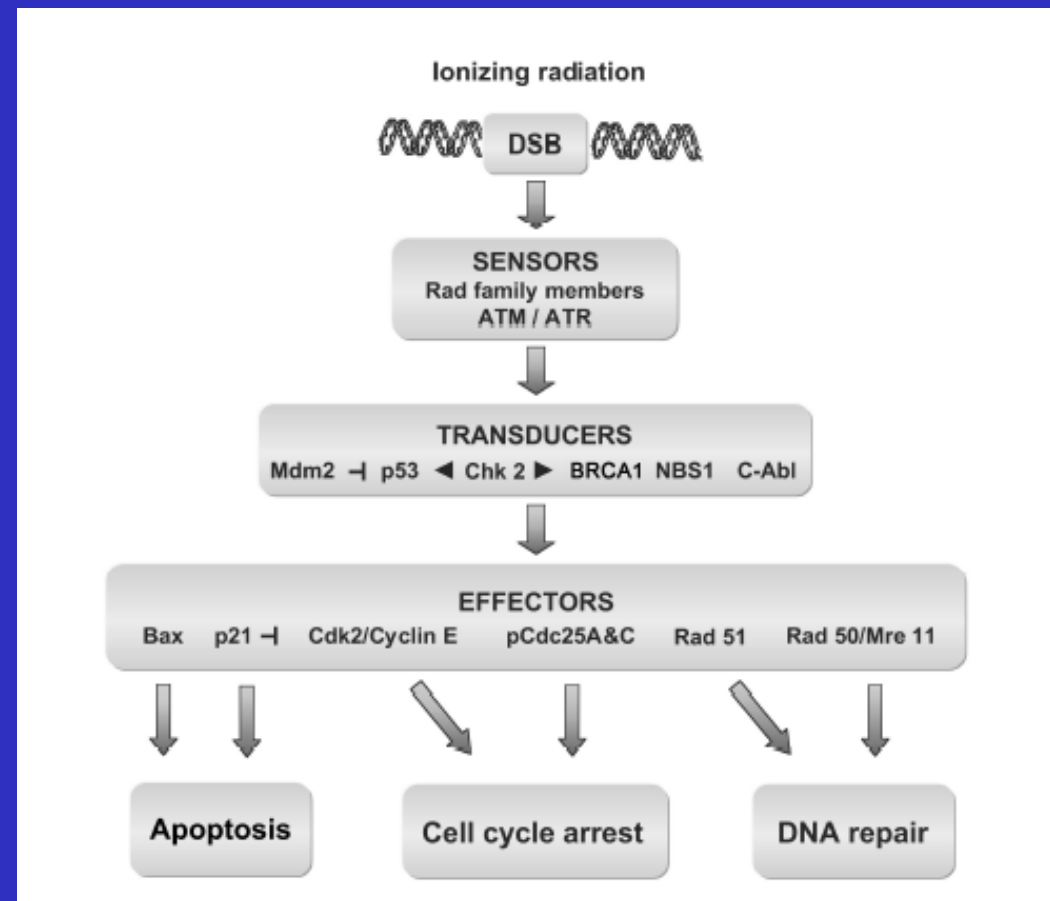
Rappresentazione (molto) schematica della catena di segnali attivati dalle DSB radioindotte (*adattato da Belli, Saporita, Tabocchini, J.Rad.Res. 2003*)

## Bersagli delle RI

- DNA (danni, specialmente DSB)

- Bersagli complementari:

- ✓ Sistemi riparativi
- ✓ Checkpoints del ciclo cellulare
- ✓ .....



# Potenziale impatto dei progressi in radiobiologia

Le nuove ricerche di radiobiologia hanno evidenziato alcuni nuovi aspetti (in parte sovrapponibili) che devono essere considerati nella risposta alle RI:

- l'esistenza di altri bersagli cellulari importanti oltre al DNA, i quali sono coinvolti in alterazioni genomiche e/o cellulari (meccanismi epigenetici)
- il ruolo della **comunicazione cellulare** (intra-, inter-, extra-cellulare) nella segnalazione e nel processamento del danno da radiazione e nelle modificazioni dell'omeostasi.

I recenti progressi della radiobiologia stanno gettando nuova luce sui meccanismi di base, e l'attuale punto di vista è che la risposta delle cellule e dei tessuti sia più **complessa** di quanto si pensasse alcuni anni fa.

Un altro problema che merita approfondimenti è la valutazione del rischio in **individui potenzialmente radiosensibili** a causa di fattori genetici (ad esempio, gli individui eterozigoti per ATM e BRCA1, geni coinvolti nella riparazione e nel controllo del ciclo cellulare).



# Considerazioni (1)

- Le conseguenze biologiche sono determinate non solo dal **numero** delle DSB, ma anche da altre caratteristiche, come la loro **distribuzione spaziale**, che possono influenzare la loro **riparabilità** (uso della qualità della radiazione come “sonda” per comprendere i meccanismi)
- L’osservazione degli effetti extra-bersaglio (DNA), ovvero dei cosiddetti non-targeted (DNA) effects, indica che, oltre al DNA, esistono altri bersagli cellulari delle radiazioni
- La **comunicazione** cellula-cellula ha un ruolo importante alle basse dosi (uso di **microbeam**)
- Lo sviluppo di modelli sui meccanismi d’azione delle radiazioni fondamentali per la modellizzazione della carcinogenesi da radiazione

Un argomento che richiede particolare impegno è quello della **previsione della radiosensibilità individuale**

## Considerazioni (2)

- Gli stessi meccanismi radiobiologici sono alla base sia della radioterapia che della radioprotezione, ma probabilmente determinati meccanismi si evidenziano alle basse dosi
- I recenti progressi della radiobiologia hanno gettato nuova luce sui meccanismi di base, ma le ricadute immediate sulla radioprotezione sono lente.
- L'attuale punto di vista è che la risposta delle cellule e dei tessuti sia più **complessa** di quanto si pensasse.
- Anche organismi qualificati nel settore della radioprotezione stanno rovesciando la posizione di preminenza (e talvolta di indiscutibile certezza) che l'ipotesi LNT aveva avuto.

**The possibility of a linear no-threshold dose-response relationship at low radiation dose cannot be excluded (NCRP Report n.136,2001)**

# Considerazioni sugli effetti delle dosi basse e protratte

Allo stato attuale nessuno può dire, su basi scientificamente certe, se vi sia e quale sia il rischio corrispondente ad una dose assorbita dell'ordine del mGy, e di dosi anche maggiori assorbite in tempi relativamente lunghi.

D'altro canto, nonostante l'evidenza di risposte adattative in vari sistemi sperimentali, non vi sono indicazioni scientifiche condivise su eventuali effetti positivi di basse dosi sull'organismo umano.

L'attuale incertezza sugli effetti delle basse dosi non deve far ritenere che sia inutile evitare dosi ingiustificate.

La consapevolezza di questa incertezza è comunque utile per inquadrare nella dovuta prospettiva i rischi alle dosi basse e protratte.

# Il criterio cautelativo nella stima del rischio

LNT = criterio cautelativo ???

## Sottovalutazione del rischio

- Regolamentazione insufficientemente protettiva
- Conseguenze sanitarie non previste

## Sopravvalutazione del rischio

- Regolamentazione troppo stringente
- Risorse spese inutilmente (anche possibili conseguenze sanitarie)

# Prospettive

L'ipotesi LNT, considerata da molti come **cautelativa** se opposta all'ipotesi di dosi-soglia per l'induzione di tumori, in realtà **non** può essere vista come tale, dato che non si possono escludere risposte sovralineari.

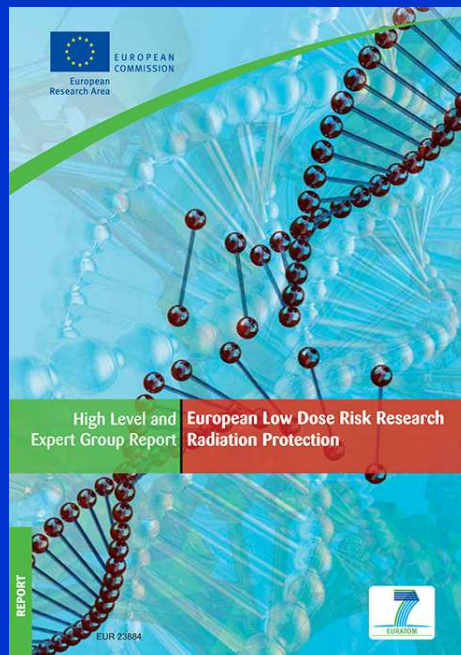
Tuttavia l'abbandono dell'ipotesi LNT creerebbe notevoli ostacoli all'attuale **sistema di radioprotezione**: la dose non sarebbe più la misura del rischio, non si potrebbero sommare dosi ricevute dalla stessa persona in tempi diversi e si avrebbero enormi difficoltà nella definizione di limiti di dose. Sarebbe inoltre molto difficile valutare la probabilità causale, usata in USA e UK per gli indennizzi a seguito di esposizione professionale.

L'UNSCEAR e l'ICRP non hanno sinora ritenuto che le nuove evidenze radiobiologiche, allo stato attuale, possano influire sulle stime di rischio.

Una migliore valutazione dell'effetto delle basse dosi è l'obiettivo di ampi programmi di ricerca promossi, in particolare, dall'UE (EURATOM) e dagli USA (Department of Energy).

# A European initiative: the HLEG Report

2008: Formation of a European High Level and Expert Group (HLEG) on **Low Dose Risk Research** (stimulated and supported by European Commission)



Final HLEG report has been published by EC in 2009 (see Cordis for EC Report EUR 23884)

HLEG report has been used as input for EURATOM calls

# The more important issues

- Shape of dose-response for cancer
- Tissue sensitivities for cancer
- Individual variability in cancer risk
- Effects of radiation quality
- Risks from internal exposure
- Non-cancer diseases (risks and shape of dose response relationships)



**Proposal by HLEG for a platform aimed at  
integrating national efforts and at developing an  
agreed Strategic Research Agenda (SRA) and  
Road Map**

**Long-term SRA ( $\approx$  20 years)**

**The Multidisciplinary European  
LOW Dose Initiative  
MELODI**

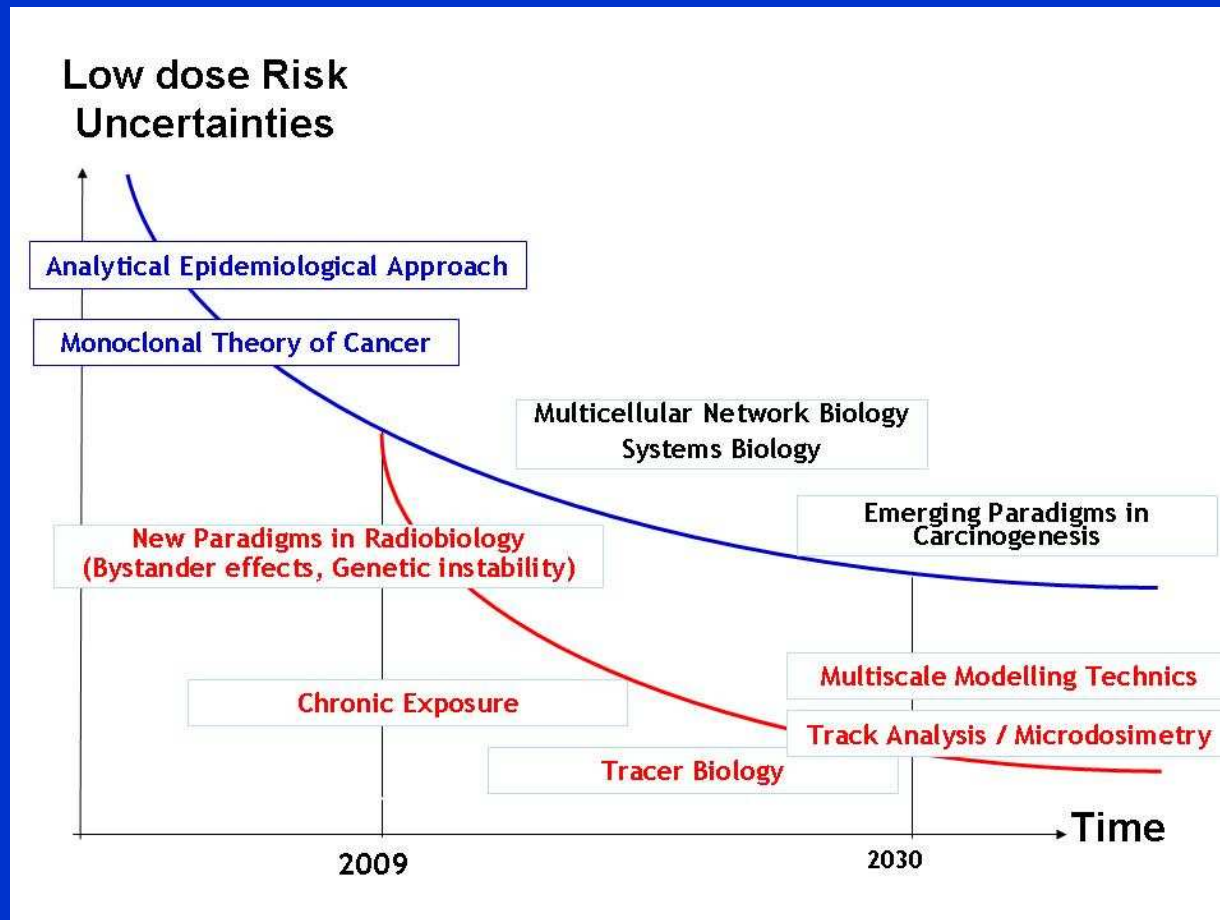
**MELODI members : 15 Institutions as of Dec 2010**



# MELODI ambition

MELODI = Multidisciplinary European Low Dose Initiative

High  
Level  
Expert  
Group



# **Scopi delle ricerche di Radioprotezione nel Programma di ricerca EURATOM**

- **“to provide the scientific basis for a robust, equitable and socially acceptable system of protection that will not unduly limit the beneficial and widespread uses of radiation in medicine and industry.”  
(WORKPROGRAMME EURATOM FP7)**

**fine**

**The man of reason adapts to his world; the unreasonable man insists on trying to make the world adapt to him. That is why all progress depends on unreasonable people.**

***(Bernhard Shaw)***