

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

ISTITUTO DI RADIOLOGIA

Direttore: Ch.mo Prof. Emilio Quaia

TESI DI LAUREA:

**Valutazione del Rischio Oncogenetico e della Dose  
Efficace Cumulativa da Esposizione Radiologica nei  
Pazienti in Terapia Intensiva: Modelli di Rischio  
Oncogenetico a confronto**

**Relatore:** Ch.mo Prof. Emilio Quaia

**Controrelatore:** Ch.mo Prof. Marco Krengli

**Laureanda:** Lorenza Barbisoni  
**Matricola:** 1107881

ANNO ACCADEMICO: 2023-2024



## INDICE

1. Introduzione.....	(1)
1.1 Le radiazioni ionizzanti.....	(1)
1.2 Le sorgenti.....	(2)
1.3 Usi medici.....	(7)
2. Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti i e danni per la salute.....	(8)
2.1 Interazioni delle radiazioni ionizzanti con la cellula.....	(9)
2.2 Meccanismi di riparazione del DNA.....	(9)
2.3 Danni biologici da radiazioni ionizzanti.....	(12)
2.3.1 Danni di tipo deterministico.....	(12)
2.3.1.1 Sindrome acuta da radiazioni.....	(13)
2.3.2 Danni stocastici.....	(15)
2.3.2.1 Effetti ereditari.....	(16)
2.3.2.2 Tumori radioindotti.....	(16)
3. The ‘‘Life span study’’ (LSS).....	(16)
4. La radioprotezione.....	(19)
4.1 Principi della radioprotezione.....	(19)
4.2 Dosimetria, grandezze e unità di misura.....	(21)
5. Il modello ‘‘Linear No threshold’’ (LNT).....	(26)
6. Fattori che influenzano il rischio di cancro.....	(28)
7. Stima del rischio di cancro indotto da radiazioni: Modelli di rischio oncogenetico.....	(29)
7.1 BEIR VII.....	(30)
7.2 ICRP 103.....	(31)
7.3 Differenze tra la valutazione del rischio di cancro di BEIR VII e ICRP 103.....	(32)
8.Scopo.....	(40)
9. Materiali e metodi.....	(40)
9.1 Raccolta dei dati.....	(40)
9.2 Calcolo della dose efficace.....	(41)
9.2.1 Calcolo della dose efficace nelle radiografie.....	(41)

9.2.2	Calcolo della dose efficace nella TC.....	(42)
9.2.3	Calcolo della dose efficace nelle procedure di radiologia interventistica e nelle procedure angiografiche.....	(42)
9.3	Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo BEIR VII.....	(43)
9.4	Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo ICRP 103.....	(44)
10.	Analisi statistica.....	(45)
11.	Risultati.....	(46)
11.1	Caratteristiche dei pazienti.....	(46)
11.2	Dose cumulativa.....	(49)
11.3	Rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR).....	(51)
11.3.1	AOR-All cancers in base al sesso.....	(51)
11.3.2	AOR-Leucemia in base al sesso.....	(51)
11.3.3	AOR-All cancers per reparto di provenienza.....	(52)
11.3.4	AOR-Leucemia per reparto di provenienza.....	(53)
11.3.5	AOR-All cancers di BEIR VII e ICRP 103 in base al sesso e al reparto di provenienza.....	(53)
11.3.6	AOR-Leucemia di BEIR VII e ICRP 103 in base al sesso e al reparto di provenienza.....	(54)
11.3.7	AOR-All cancers BEIR VII vs AOR-All cancers ICRP 103.....	(55)
11.3.8	AOR-Leucemia BEIR VII vs AOR-Leucemia ICRP 103.....	(56)
11.3.9	Test di normalità (Shapiro-Wilk).....	(57)
12.	Discussione.....	(58)
13.	Limiti.....	(64)
14.	Conclusioni.....	(65)
15.	Glossario.....	(66)
16.	Bibliografia.....	(69)

## Sommario

**Stato dell'arte:** L'uso delle radiazioni ionizzanti in campo medico è cruciale per il corretto inquadramento clinico-diagnostico nel Paziente. Studi precedenti hanno indagato la relazione tra l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e il rischio di cancro come ad esempio "The Life Span Study" condotto sulla popolazione sopravvissuta ai bombardamenti di Hiroshima e Nagasaki. Tuttavia, la correlazione tra radiazioni ionizzanti e rischio oncogenetico ad oggi è ancora poco chiara.

**Scopo dello studio:** Lo scopo di questo studio è di valutare la dose cumulativa (DC) ed il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti, tramite i modelli BEIR VII e ICRP 103, nei Pazienti ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova.

**Materiali e metodi:** Sono stati inclusi 150 pazienti (45 F; 105 M) ricoverati nei nell'Unità di Trapianto Multiviscerale (ISTAR 4= 44) e nell'Unità di Cardiochirurgia (CardioTIPO= 106) e sottoposti ad almeno una procedura radiologica tra Aprile e Giugno 2023. Per ogni paziente è stata calcolata la DC e AOR tramite l'utilizzo dei modelli BEIR VII e ICRP 103.

**Risultati:** L'età media dei maschi è stata 63.3 mentre quella delle femmine 64.3 aa. I pazienti-ISTAR 4 hanno ricevuto una DC maggiore rispetto ai pazienti-CardioTIPO ( $69.9 \pm 96.44$  mSv vs  $30.88$  mSv $\pm 51.41$  mSv). I maschi sono stati esposti a una maggiore DC ( M= $51.1 \pm 77$  vs F=  $21.7 \pm 41$  mSv) e sono stati ricoverati per un periodo più lungo (M= $36.2 \pm 26.8$  vs F= $24.1 \pm 43$  giorni). I pazienti-ISTAR 4 sono stati ricoverati per un tempo maggiore (ISTAR 4 =  $32.6 \pm 39.4$  gg vs CardioTIPO= $31.17 \pm 41.87$  gg) e hanno ricevuto una DC maggiore (ISTAR 4 =  $69.9 \pm 96.44$  mSv vs CardioTIPO= $30.88$  mSv $\pm 51.41$  mSv). AOR-All cancers è maggiore nei maschi sia secondo il modello BEIR VII (M:  $58.92 \pm 281$  vs F:  $22.44 \pm 122$ ) che secondo il modello ICRP 103 (M:  $20 \pm 121$  vs F: $15.94 \pm 64$ ). AOR-Leucemia calcolato tramite BEIR VII è risultato maggiore nei maschi (BEIR VII= M:  $9.66 \pm 53$  vs ICRP 103=M:  $2.17$ ). AOR-All cancers è risultato maggiore nei pazienti-ISTAR 4 sia secondo BEIR VII (ISTAR 4:  $113.42 \pm 424$  vs CardioTIPO:  $18.86 \pm 185$ ) che secondo ICRP 103 (ISTAR 4:  $50.41 \pm 257$  vs CardioTIPO:  $9.64 \pm 87$ ). AOR-Leucemia è risultato maggiore nei pazienti-ISTAR

4 sia secondo BEIR VII (ISTAR 4:  $18.89 \pm 65$  vs CardioTIPO:  $3.42 \pm 22$ ) che secondo ICRP103 (ISTAR 4:  $6.40 \pm 31$  vs CardioTIPO:  $0.99 \pm 9$ ). AOR-All cancers è risultato più alto nei pazienti maschi-ISTAR 4 che nelle pazienti femmine-CardioTIPO sia secondo BEIR VII (Maschi-ISTAR 4:  $137.38 \pm 419$  vs femmine-CardioTIPO:  $15.81 \pm 121$ ) che secondo ICRP103 (Maschi-ISTAR 4:  $61.25 \pm 255$  vs femmine-CardioTIPO:  $13.63 \pm 63$ ). AOR-Leucemia è risultato più alto nei pazienti maschi-ISTAR 4 che nelle pazienti femmine-CardioTIPO sia secondo BEIR VII (Maschi-ISTAR 4:  $26.58 \pm 73$  femmine-CardioTIPO:  $1.91 \pm 12$ ) che secondo ICRP 103 (Maschi-ISTAR 4:  $9.05 \pm 39$  vs femmine-CardioTIPO:  $0.78 \pm 4$ ). AOR-All cancers è risultato più alto in BEIR VII del 100% rispetto a AOR-All cancers in ICRP (BEIR VII:  $40 \pm 226$  vs ICRP  $20 \pm 105$ ). AOR-Leucemia è risultato più alto in BEIR VII del 213% rispetto a AOR- Leucemia in ICRP (BEIR7  $7.6 \pm 37$  vs ICRP  $1.8 \pm 13$ ).

**Conclusioni:** BEIR VII ha stimato un rischio di cancro maggiore, rispetto a ICRP 103, per tutti i rischi di cancro ed un aumento del rischio di leucemia indotti da radiazioni ionizzanti

## **Abstract**

**State of the Art:** The use of ionizing radiation in the medical field is crucial for the correct clinical-diagnostic assessment in the Patient. Previous studies have investigated the relationship between ionizing radiation exposure and cancer risk, e.g., "The Life Span Study" conducted on the population that survived the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki represents. However, to date, the correlation between ionizing radiation and oncogenic risk is still unclear.

**Aim of the Study:** To evaluate the cumulative dose (DC) due to exposure to ionized medical radiation in Patients admitted to the Intensive Care Units of the Hospital-University of Padua. Additional oncogenetic risk (AOR) was also calculated using BEIR VII and ICRP 103 models.

**Materials and methods:** 150 (Female: 45; Male: 105) admitted to the Multivisceral Transplant Unit (ISTAR 4=44) and Cardiac Surgery Unit (CardioTIPO=106) and undergoing at least one radiological procedure between April and June 2023 were included. DC and AOR was calculated for each patient by using BEIR VII and ICRP 103 models.

## **Results:**

The mean age of males was 63.3 while that of females 64.3 yr. ISTAR4-Patients received higher CD than CardioTIPO-patients ( $69.9 \pm 96.44$  mSv vs  $30.88$  mSv $\pm 51.41$  mSv). Males were exposed to a higher CD ( M= $51.1 \pm 77$  vs F=  $21.7 \pm 41$  mSv) and were hospitalized for a longer period (M= $36.2 \pm 26.8$  vs F= $24.1 \pm 43$  days). ISTAR4-Patients were hospitalized for a longer time (ISTAR 4 =  $32.6 \pm 39.4$  days vs CardioTIPO= $31.17 \pm 41.87$  days) and received a higher CD (STAR 4 =  $69.9 \pm 96.44$  mSv vs CardioTIPO= $30.88$  mSv $\pm 51.41$  mSv). AOR-All cancers were higher in males according to both BEIR VII model (M:  $58.92 \pm 281$  vs F:  $22.44 \pm 122$ ) and ICRP 103 model (M:  $20 \pm 121$  vs F: $15.94 \pm 64$ ). AOR-Leukemia calculated by BEIR VII was higher in males ((BEIR VII= M:  $9.66 \pm 53$  vs ICRP 103=M:  $2.17$ ). AOR-All cancers was higher in ISTAR4-patient according to both BEIR VII (ISTAR 4:  $113.42 \pm 424$  vs CardioTIPO:  $18.86 \pm 185$ ) and ICRP 103 (ISTAR 4:  $50.41 \pm 257$  vs CardioTIPO:  $9.64 \pm 87$ ). AOR-Leukemia was higher in ISTAR4-patients according to both BEIR VII (ISTAR 4:  $18.89 \pm 65$  vs CardioTIPO:

3.42 ±22) and ICRP103 (ISTAR 4: 6.40 ±31 vs CardioTIPO: 0.99 ± 9). AOR-All cancers was higher in male-ISTAR 4 than in female-CardioTIPO according to both BEIR VII (Male-ISTAR 4: 137.38±419 vs female-CardioTIPO: 15.81±121) and ICRP103 (Male-ISTAR 4 : 61.25 ±255 vs females - CardioTIPO: 13.63 ±63). AOR-Leukemia was higher in male-ISTAR 4 than in female-CardioTIPO according to both BEIR VII (Male-ISTAR 4: 26.58 ± 73 female-CardioTIPO: 1.91±12) and ICRP 103 (Male-ISTAR 4: 9.05 ±39 vs females - CardioTIPO: 0.78 ±4). AOR-All cancers was 100% higher in BEIR VII than AOR-All cancers in ICRP (BEIR VII: 40 ± 226 vs ICRP 20 ± 105). AOR-Leukemia was 213% higher in BEIR VII than AOR-Leukemia in ICRP (BEIR7 7.6 ± 37 vs ICRP 1.8 ± 13)

**Conclusions:**

BEIR VII estimated a higher radiation cancer risk for both all-cancers and leukemia compared to ICRP 103.





## **1. Introduzione**

La radioattività e la radiazione sono presenti nello spazio dall'inizio dell'universo e il materiale radioattivo fa parte della Terra fin dalla sua stessa formazione. La scoperta di questo fenomeno elementare e universale è avvenuta solo negli ultimi anni del XIX secolo. Nel 1895, Wilhelm Conrad Roentgen scopre i raggi X e ottiene il Premio Nobel per la fisica nel 1901. Nel 1902, lo scienziato Antoine Henri Becquerel studiò la radioattività naturale dell'uranio. Nel 1898, Marie Curie e il marito Pierre-Curie scoprirono altri due elementi naturali fortemente radioattivi, il radio e il polonio. Nel 1903, Marie Curie condivise il Premio Nobel per la fisica con Pierre Curie e Henri Becquerel e per le sue scoperte sulla chimica delle radiazioni fu premiata una seconda volta nel 1911. L'inizio dell'uso per scopi medici dei raggi X si deve a John Hall-Edwards a Birmingham in Inghilterra; da allora grazie ai notevoli sviluppi sperimentali, clinici e tecnologici nell'imaging radiologico la medicina è in continua trasformazione. Inizialmente però, a causa della mancanza di consapevolezza dei pericoli per la salute, le esposizioni alle radiazioni ionizzanti avvennero in maniera avventata. Le prime vittime delle radiazioni furono i radiologi e gli altri operatori sanitari che svilupparono carcinomi della pelle, leucemia, dermatiti, cataratta e altri effetti nocivi sulla salute [1]. Nel corso del XX secolo, la crescente consapevolezza dei pericoli delle radiazioni portò in tutto il mondo all'introduzione di misure di prevenzione e alla nascita della radioprotezione.

### **1.1 Le radiazioni ionizzanti**

Le radiazioni ionizzanti sono le radiazioni che trasportano abbastanza energia per liberare elettroni da atomi o molecole colpiti. Invece, le radiazioni non ionizzanti, come le onde radio, la luce visibile o gli ultravioletti, non trasportano sufficiente energia da ionizzare atomi o molecole (Figura 1). Le radiazioni ionizzanti si dividono in corpuscolate ed elettromagnetiche: esse possono essere costituite o da particelle sub-atomiche (particelle alfa, beta, neutroni) che si muovono con velocità elevate, spesso prossime alla velocità della luce (radiazioni corpuscolate) o da fotoni che si propagano alla velocità della luce (raggi X e raggi gamma, radiazioni elettromagnetiche).

In particolare, le particelle alfa e beta e i neutroni sono le particelle subatomiche ionizzanti più comuni. Il termine ‘‘Alpha-decay’’ indica l'emissione di due protoni e due neutroni mentre il termine ‘‘Beta-decay’’ indica l'emissione di elettroni.

I Raggi gamma sono radiazioni elettromagnetiche derivanti dal decadimento radioattivo dei nuclei atomici mentre i raggi X sono anch'essi radiazioni elettromagnetiche come i raggi gamma ma con fotoni di energia inferiore [2,3]

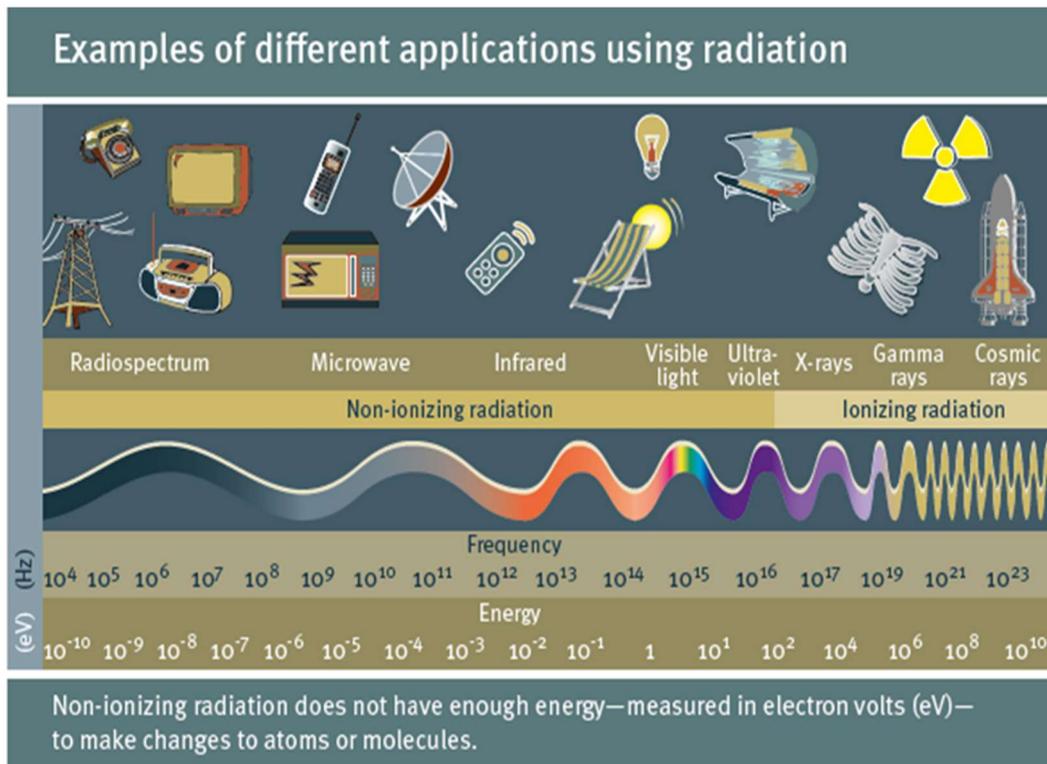


Figura 1: Radiazioni ionizzanti e non ionizzanti ed esempi di differenti applicazioni (2)

## 1.2 Le sorgenti di radiazioni ionizzanti

Le radiazioni possono essere prodotte da fonti naturali e fonti artificiali. Le principali fonti naturali di esposizione quotidiana sono la radiazione cosmica e i radionuclidi naturali (Tabella I).

La radiazione cosmica proviene dallo spazio, è emessa dal sole e dalle altre stelle ed è bloccata dall'atmosfera terrestre. Tuttavia, una parte di queste radiazioni riesce ad arrivare al suolo. La radiazione cosmica si disperde gradualmente una volta superata l'atmosfera, perciò, le radiazioni trasportate dai raggi cosmici sono maggiori alle altitudini elevate e soprattutto nello spazio. Questo è il motivo per cui quando si viaggia in aereo si è più esposti ai raggi cosmici.

<b>Sorgente o modalità</b>	<b>Dose media annuale (mondiale)</b>	<b>Range tipico delle dosi individuali</b>	<b>Commenti</b>
<b><u>Fonti naturali di esposizione</u></b>	<b>(mSv)</b>	<b>(mSv)</b>	
<b>Inalazione (Gas Radon)</b>	1.26	0.2-10	La dose è più alta in alcune abitazioni
<b>Esterna terrestre</b>	0.48	0.3-1	La dose è più alta in alcune località
<b>Ingestione</b>	0.29	0.2-1	
<b>Radiazione cosmica</b>	0.39	0.3-1	La dose aumenta con l'altitudine
<b>Totale da fonte naturale</b>	<b>2.4</b>	<b>1-13</b>	<b>Possibili fino a 10-20 mSv</b>

I radionuclidi naturali comprendono più di 60 materiali radioattivi presenti nel suolo, nell'acqua e nell'aria. Il principale è il Radon che è un gas inodore e incolore che si forma durante il decadimento dell'uranio. Il Radon è un normale costituente dei gas interstiziali nel terreno capace di penetrare negli edifici e raggiungere concentrazioni tali da rappresentare un rischio per la salute (Figura 2). Quando il Radon viene inalato i polmoni trattengono alcuni dei suoi prodotti di decadimento che irradiano le cellule del tratto respiratorio. In Italia, l'esposizione è concentrata in alcune zone delle Alpi e degli Appennini dove, se si abita al piano terra senza cantina, occorre installare nella pavimentazione dei sistemi di mitigazione del Radon. Negli USA, il radon è un serio problema di salute pubblica in Minnesota. Il livello medio di radon nel Minnesota è più di tre volte superiore al livello di radon medio degli Stati Uniti. L'U.S. EPA ha calcolato il rischio nel corso della vita di morte per cancro ai polmoni dovuto all'esposizione al radon (per 1.000 persone) [4] [Tabella II]. È stato stimato che le sorgenti di radiazioni terrestri e cosmiche presenti in natura sono responsabili dell'80% della dose annuale di radiazioni di fondo a cui ogni persona è esposta (Figura 3). Tuttavia, per essere più precisi, i livelli di radiazione di fondo variano geograficamente a causa delle differenze geologiche e pertanto in alcune aree l'esposizione può essere più di 200 volte superiore alla media globale.

Tabella I: Dosi medie annuali e intervalli di dosi individuali per fonti naturali secondo il report UNSCEAR 2008; in media ogni essere umano è esposto a circa 2,4 millisievert (mSv) all'anno, l'equivalente di 100 radiografie del torace (3).

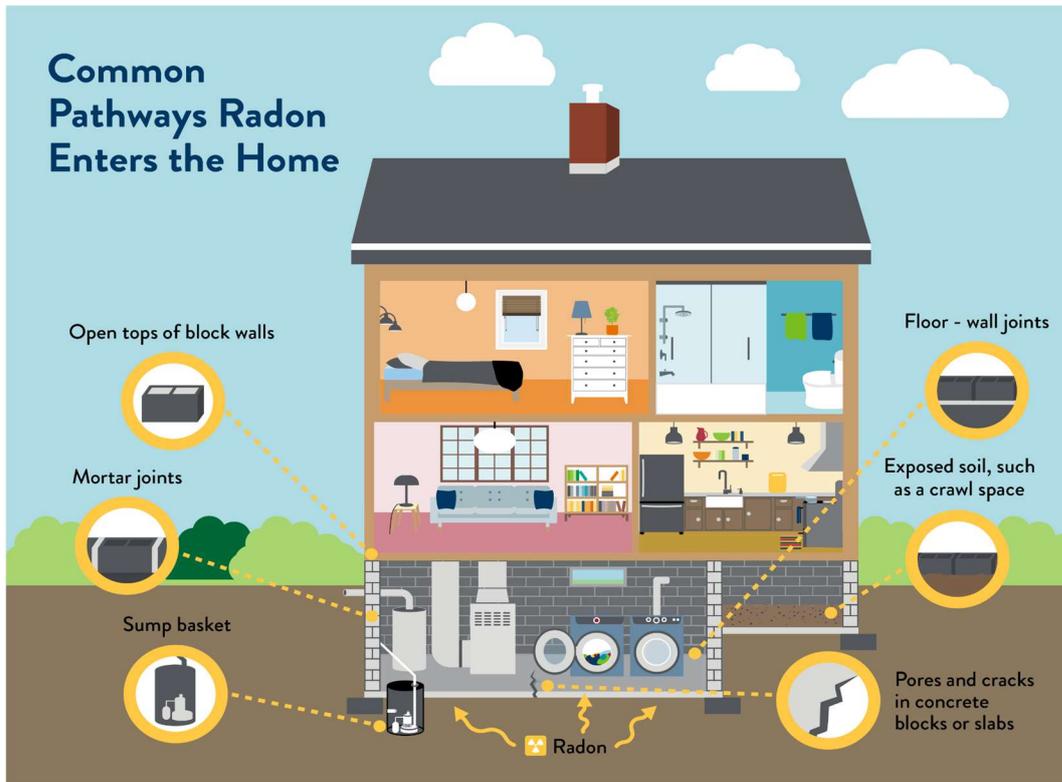
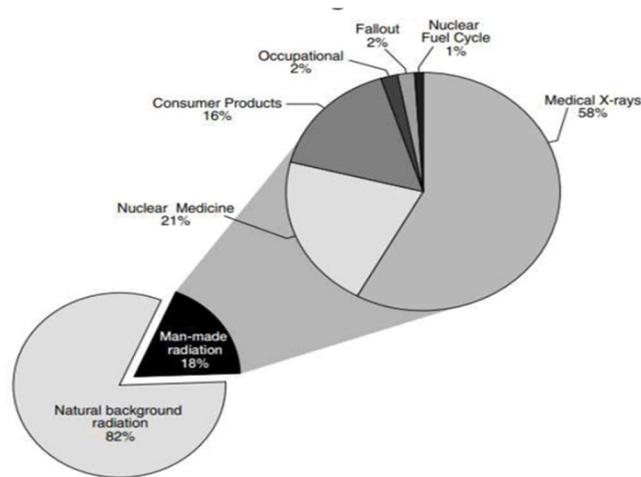


Figura 2: Meccanismi di ingresso nelle case del Radon (4)

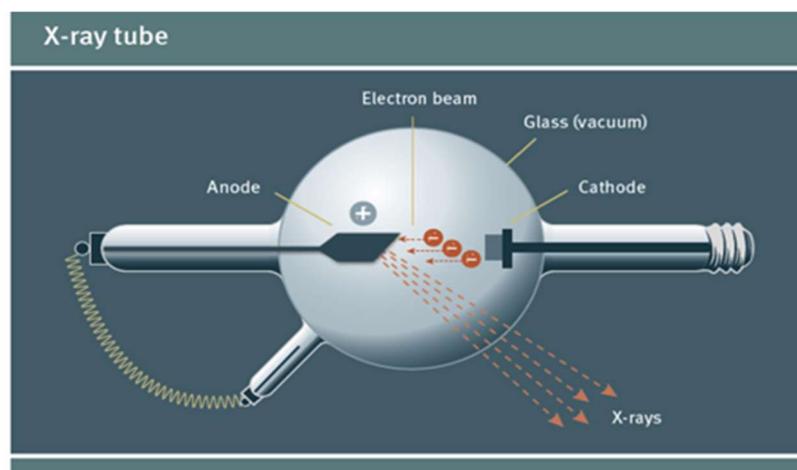
Livello medio di Radon (pCi/L)	Persone che non hanno mai fumato	Persone che fumano	Popolazione generale degli USA
20	36	260	110
10	18	150	56
4*	7	62	23
2	4	32	12

Tabella II: Livello di azione dell'EPA. Per la popolazione generale degli Stati Uniti esposta a 4 pCi/L di radon nel corso della vita, si stima che 23 persone su 1.000 moriranno di cancro ai polmoni a causa dell'esposizione al radon (4).



*Figura 3: Il grafico a torta mostra il contributo delle fonti artificiali di radiazioni (10%) in relazione alla radiazione naturale di fondo (82%) negli USA (34).*

Da circa un secolo gli esseri umani sono in grado di sfruttare le proprietà delle radiazioni ionizzanti che possono essere prodotte artificialmente tramite i tubi X-rays (figura 4), tramite gli acceleratori di particelle e tramite la fissione nucleare. Le fonti artificiali comprendono le procedure mediche diagnostiche e terapeutiche, la produzione e sperimentazione di armi nucleari, gli incidenti come quello di Chernobyl nel 1986 o di Fukushima nel 2011 e le occupazioni lavorative che comportano una maggiore esposizione a fonti di radiazioni artificiali o naturali (Tabella III). Oggigiorno, le fonti più comuni di radiazioni ionizzanti prodotte dall'uomo sono i dispositivi medici, comprese le macchine a raggi X e gli scanner per tomografia computerizzata (CT) [3,5]



*Figura 4: Tubo X-ray (2)*

<b><u>Fonti artificiali di esposizione</u></b>	<b>Dose media annuale (mondiale)</b>  <b>(mSv)</b>	<b>Range delle dosi individuali</b>  <b>(mSv)</b>	<b>Commenti</b>
Diagnosi medica (non terapia)	0.6	0-Diverse decine	Le medie per i diversi livelli di assistenza sanitaria vanno da 0,03 a 2,0 mSv; le medie per alcuni paesi sono più elevate di quelle dovute alle fonti naturali; le dosi individuali dipendono da esami specifici
Test nucleari atmosferici	0.005	Si verificano alcune dosi più elevate intorno ai siti di test	La media è scesa da un picco di 0,11 mSv nel 1963
Esposizione occupazionale	0.005	0-20	La dose media per tutti i lavoratori è di 0,7 mSv. La maggior parte della dose media e delle esposizioni più elevate sono dovute alle radiazioni naturali (in particolare al radon nelle miniere)
Incidente di Chernobyl	0.002	Nel 1986, la dose media per oltre 300.000 operatori di recupero era di quasi 150 mSv, e più di 350.000 altri individui hanno ricevuto dosi superiori a 10 mSv.	La media nell'emisfero settentrionale è diminuita rispetto a un massimo di 0,04 mSv nel 1986. Le dosi per la tiroide erano molto più elevate
Ciclo del combustibile nucleare (esposizione pubblica)	0.0002	Le dosi arrivano fino a 0,02 mSv per i gruppi critici a 1 km da alcuni siti di reattori nucleari	
<b>Totale da fonti artificiali</b>	<b>0.6</b>	Da essenzialmente zero a diverse decine	Le dosi individuali dipendono principalmente dalle cure mediche, dall'esposizione professionale e dalla vicinanza ai luoghi dei test o degli incidenti

*Tabella III : Fonti artificiali di esposizione alle radiazioni ionizzanti secondo il report UNSCEAR 2008 (3)*

### 1.3 Usi medici delle radiazioni ionizzanti

L'uso in medicina delle radiazioni per diagnosticare e per trattare alcune malattie gioca un ruolo importante tanto da essere oggi la principale fonte artificiale di esposizione nel mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'uso medico delle radiazioni rappresenta il 98% della dose di radiazioni provenienti da fonti artificiali a cui è esposta la popolazione mondiale e il 20% dell'esposizione totale della popolazione. La maggior parte di questa esposizione avviene nei Paesi industrializzati dove sono disponibili più risorse per le cure mediche e pertanto si utilizzano più ampiamente le apparecchiature radiologiche. In alcuni paesi, ciò ha addirittura portato a una dose efficace media annua simile a quella da fonti naturali (Figura 5) [2,5]

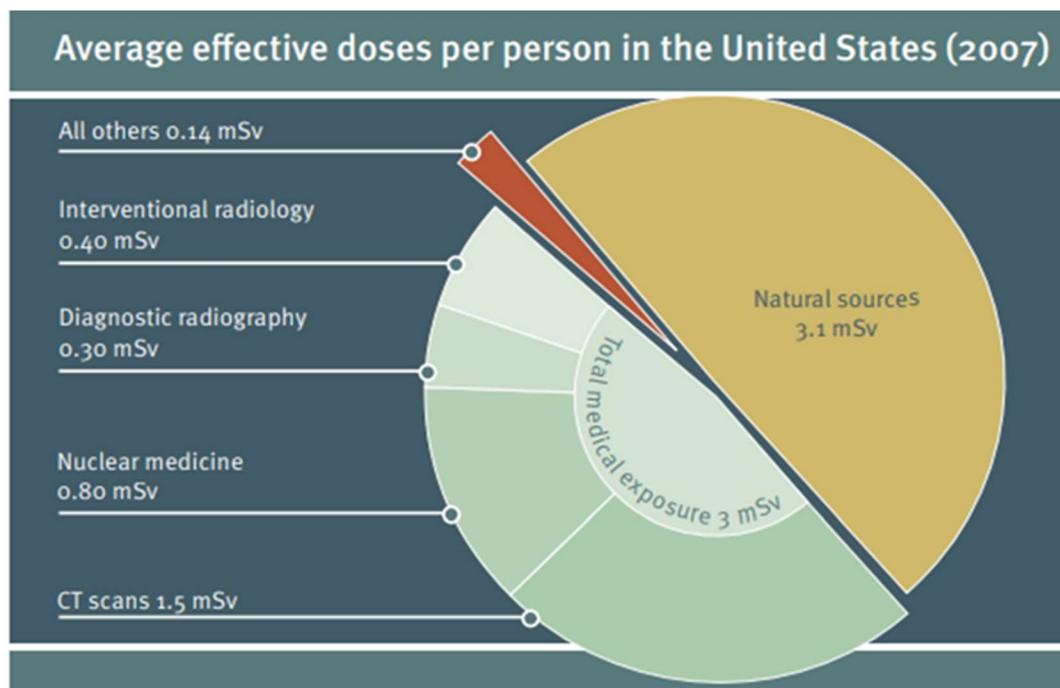


Figura 5: Grafico a torta delle dosi efficaci medie pro capite negli Stati Uniti (2007) nel quale sono confrontate l'esposizione medica totale pari a 3 mSv e quella da fonti naturali pari a 3,1 mSv (2)

Inoltre, la crescente urbanizzazione insieme ad un graduale miglioramento degli standard di vita, significa inevitabilmente che più persone possono accedere alle cure mediche. Di conseguenza la dose della popolazione dovuta all'esposizione medica continua ad aumentare in tutto il mondo (Tabella IV). Secondo il report UNSCEAR 2008, che raccoglie regolarmente le informazioni sulle procedure

diagnostiche e terapeutiche, nel periodo 1997-2007 ogni anno in tutto il mondo venivano eseguite circa 3,6 miliardi di procedure mediche di radioterapia rispetto ai 2,5 miliardi nel periodo di indagine precedente, compreso tra il 1991 e il 1996. Pertanto, nel periodo 1997-2007 si è osservato un aumento di 1.1 bilioni di procedure pari ad oltre il 40% rispetto alla decade precedente. Ad oggi l'uso medico delle radiazioni continua a crescere e ogni anno nel mondo vengono eseguiti oltre 4200 milioni di esami radiologici a scopo diagnostico, 40 milioni di procedure di medicina nucleare e 8,5 milioni di trattamenti radioterapici [3.5].

Anno in cui è stato analizzato il trend di esposizione da procedure di radiologia diagnostica	Numero di esami (Milioni)	Dose efficace collettiva (man Sv)	Dose pro capite annuale (mSv)
1988	1 380	1 800 000	0.35
1993	1 600	1 600 000	0.3
2000	1 910	2 300 000	0.4
2008	3 100	4 000 000	0.6

*Tabella IV: Trend dell'uso della diagnostica radiologica e le esposizioni associate dal 1988 al 2008. (UNSCEAR 2008) (3)*

## **2. Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti e danni per la salute**

Già nel 1906, Bergonie e Tribondeau formularono una legge sulla radiosensibilità degli organismi viventi che prende il loro nome. Essa può essere riassunta in due concetti: la radiosensibilità di una cellula è tanto più alta se essa si trova in uno stato di proliferazione o in fase di crescita ed è correlata positivamente con la sua attività metabolica. Questo sta a significare che tutte le cellule immature, indifferenziate e in attiva divisione come le cellule staminali, le cellule dello strato basale della pelle e le cellule della mucosa dello stomaco sono più radiosensibili e più inclini a morire dopo l'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Le cellule mature, differenziate e che non si dividono attivamente, come ad esempio i neuroni, sono invece più radioresistenti. Questo concetto è, ancora oggi, un principio di base della

radiobiologia. Pertanto, le cellule sottoposte a mitosi attiva hanno maggiori probabilità di subire l'effetto delle radiazioni ionizzanti e le cellule staminali sono molto più radiosensibili dei neuroni, che non si replicano mai o lo fanno molto lentamente. Numerosi esperimenti condotti sui moscerini della frutta e sui topi hanno dimostrato che gli effetti delle radiazioni ionizzanti dipendono dalla dose totale e dal tasso di esposizione. Una dose elevata somministrata in un breve lasso di tempo è più dannosa della stessa dose somministrata in un periodo di tempo più lungo.

## 2.1 Interazione delle radiazioni ionizzanti con la cellula

L'interazione delle radiazioni ionizzanti con la cellula può avvenire in due modalità:

- **Interazione diretta**
- **Interazione indiretta**

In caso di interazione diretta, la radiazione ionizzante colpisce le macromolecole quali le proteine o il DNA di una cellula, uccidendo la cellula o mutando il DNA. Il tipo di danno che si verifica determina se la cellula può ripararsi o meno. Inoltre, è più difficile distruggere o rompere permanentemente il DNA a doppio filamento rispetto al DNA a filamento singolo. Le cellule che si dividono attivamente sono cellule più radiosensibili e la fase M della mitosi, in cui i cromosomi sono condensati e accoppiati, è la fase più radiosensibile.

L'altro tipo di interazione è quella indiretta. L'interazione indiretta si verifica tramite l'interazione con l'acqua nella cellula; si verifica l'idrolisi delle molecole d'acqua con formazione di radicali liberi quali i radicali  $\text{OH}^+$ , radicali  $\text{OH}^-$  e il radicale  $\text{H}$ , i quali sono molto reattivi e a causa della loro instabilità interagiscono con le molecole, distruggendole e producendo radicali in cascata. [ 6,7,8].

## 2.2 Meccanismi di riparazione del DNA

I meccanismi di riparazione del DNA sono coinvolti nel far fronte ai danni che si verificano a livello del DNA in corso di irradiazione (Tabella V) . A livello cellulare, infatti, vi è tentativo continuo di riparazione dei danni.

- Le radiazioni ionizzanti operano determinando rotture a doppia elica o formazione di cross-link inter-catena. I due principali meccanismi di riparo utilizzati dalla cellula sono la **ricombinazione omologa (HR)** e la

**ricombinazione non omologa (NHEJ).** Il meccanismo NHEJ è un sistema a bassa fedeltà in cui viene persa dell'informazione mentre la riparazione HR è invece ad alta fedeltà (Figura 6).

- Gli effetti indiretti delle radiazioni ionizzanti determinano la produzione di radicali liberi e rotture a singola elica. Questi danni vengono riparati principalmente attraverso la **via di correzione per escissione di basi (BER)** (Figura 7). Se il danno interessa una singola base, si ha l'intervento del meccanismo short patch BER, se invece il danno interessa più basi che devono essere sostituite, interviene il long patch BER.

Se i meccanismi di riparo sono inefficaci o il danno è eccessivo, la cellula va incontro a morte tramite: apoptosi, necrosi, catastrofe mitotica, senescenza. Se invece il riparo è parzialmente efficace, la cellula sopravvive, ma sarà portatrice di mutazioni.

<b>Cause di danno</b>	<b>Tipi di danno</b>	<b>Meccanismo/i di riparazione del DNA</b>
<b>Radiazioni ionizzanti; Agenti antitumorali</b>	<b>Rotture doppia elica; Cross-link inter-catena</b>	<b>HR</b> (Ricombinazione Omologa), <b>NHEJ</b> (Ricombinazione Non Omologa)
UV; Idrocarburi policiclici aromatici	Addotti "Bulky"; 6-4 PP; CPD	NER (Riparazione per Escissione di Nucleotidi)
<b>Radicali dell'Ossigeno; agenti alchilanti</b>	<b>Rotture singola elica; Siti abasici; 8-oxoguanina</b>	<b>BER</b> (Riparazione per Escissione di Basi)
Errori di replicazione	A-G mismatch; T-C mismatch	MMR (Riparazione di Errori di Appaiamento)

*Tabella V: Cause di danno, tipi di danno e corrispettivi meccanismi di riparazione del DNA*

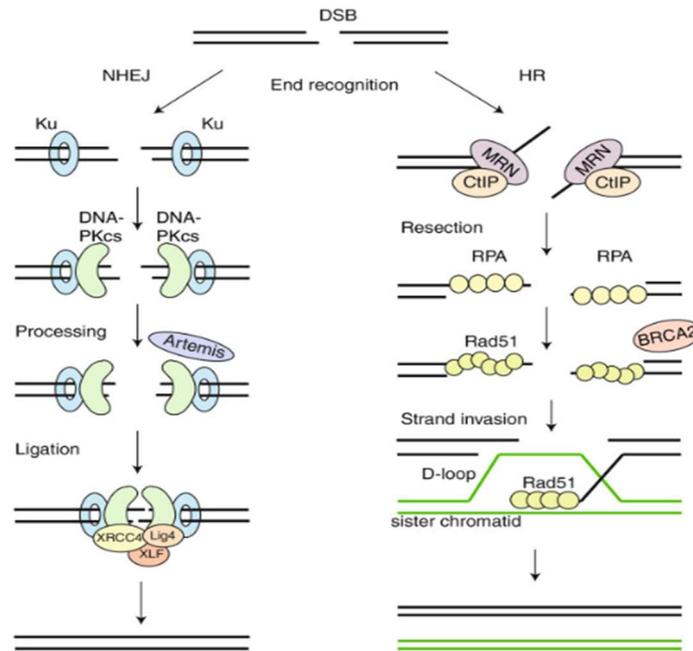


Figura 6: Confronto tra il meccanismo NHEJ e il meccanismo HR

### Base excision repair

Base excision repairs DNA when a base of a nucleotide is damaged, for example cytosine.

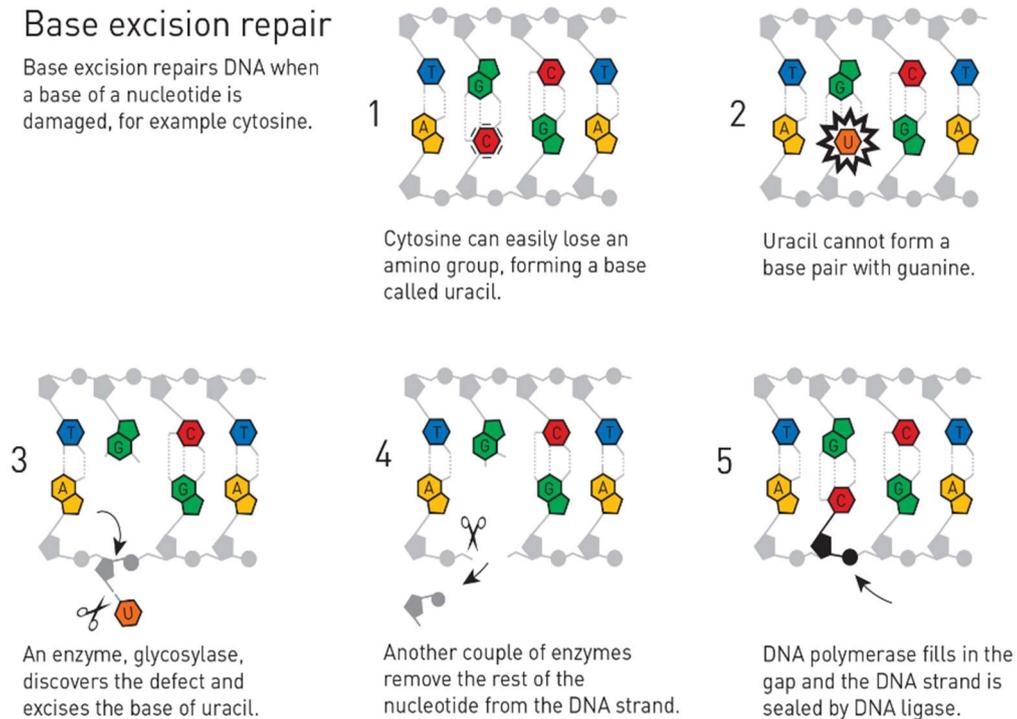


Figura 7 : Via di correzione per escissione di basi BER che opera mediante DNA glicosidasi; Rappresentazione dei diversi step che si susseguono durante il meccanismo di riparo.

### **2.3 Danni biologici da radiazioni ionizzanti**

I danni biologici da radiazioni si possono suddividere in due categorie: danni deterministici somatici e danni stocastici. Tuttavia, certi effetti sanitari associati alle radiazioni, non sono ancora sufficientemente ben compresi per poterli assegnare univocamente ad una delle due categorie generali [3,9].

#### **2.3.1 Danni di tipo deterministico**

Con il termine deterministico si intende “un danno causalmente determinato da eventi precedenti”. Sono danni che si verificano in tutti i soggetti esclusivamente quando viene superata una dose soglia (Tabella VI). Al di sopra della dose soglia, la gravità della lesione, inclusa la diminuzione della capacità di recupero del tessuto, aumenta con la dose. Il periodo di latenza è breve e gli effetti si verificano dopo ore o giorni dall’irradiamento. I danni deterministici somatici possono essere localizzati oppure generalizzati. Essi comprendono:

- Radiodermite
- Infertilità
- Cataratta
- Sindrome acuta da irradiazione
- Effetto teratogeno: ritardi nella crescita, malformazioni e morte embrionale.

DOSE SOGLIA (Gy)	EFFETTO
0.10	Danni embrionali
0.25	Manifestazioni ematologiche
0.3	Sterilità transitoria
0.75	Malattia da raggi
1.00	Sindrome emopoietica (Panirradiazione)
1.0-2.0	Cataratta
3.00	Eritema semplice
<b>4.00</b>	<b>Dose letale media al 50%</b>
5.00	Sindrome gastroenterica (Panirradiazione)
20	Sindrome cerebrale

*Tabella VI: Dose soglia di alcuni effetti deterministici localizzati e generalizzati*

### 2.3.1.1. Sindrome acuta da radiazioni

La sindrome acuta da radiazioni (SAR) rientra tra gli effetti deterministici generalizzati che si sviluppano da esposizioni Whole body di circa 1 Gy. Questa sindrome si è potuta osservare anche in soggetti sottoposti alle radiazioni delle bombe nucleari di Hiroshima e Nagasaki e nel disastro di Chernobyl. Si distinguono tre sotto-sindromi separate e dose-correlate che concorrono a costituire la SAR (Figura 8,9):

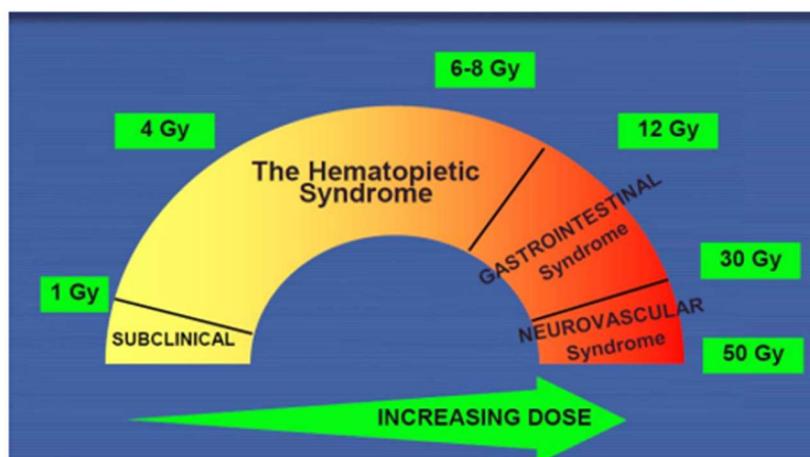
- **Sindrome ematologica:** è causata da esposizione Total-body a circa 3 Gy, si manifesta dopo due settimane e, in mancanza di terapia, porta a morte in circa tre settimane nel 50% dei soggetti. Tale condizione è preceduta da una sindrome aspecifica con sintomi gastrointestinali come anoressia, nausea, vomito. Si ha una riduzione del numero di elementi del sangue circolante conseguente all'aplasia midollare e, a seguito della

leucopenia e trombocitopenia, possono manifestarsi gravi complicanze cliniche quali infezioni ed emorragie.

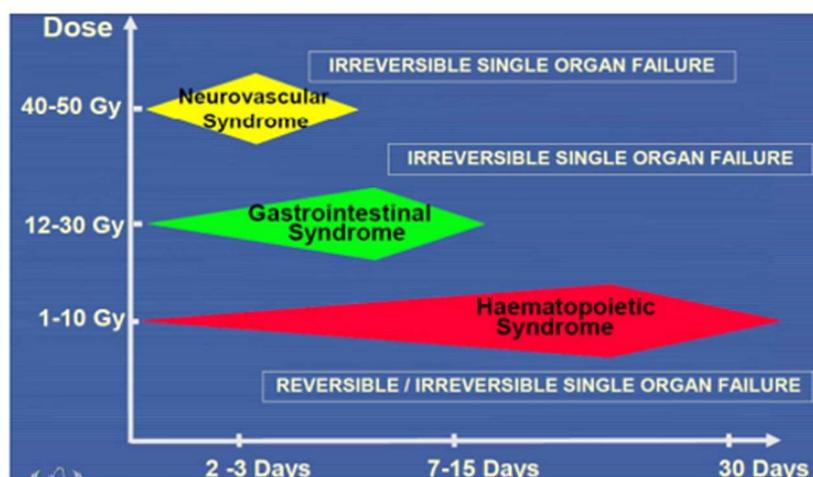
- **Sindrome gastroenterica:** inizia a manifestarsi quando la dose di radiazioni assorbita supera i 6 - 8 Gy. La latenza è di pochi giorni. Senza supporto medico la sindrome gastroenterica da radiazioni porta invariabilmente al decesso nel giro di pochi giorni (3-10 giorni). La necrosi dell'epitelio intestinale, a cui consegue la perdita della funzionalità gastrointestinale, determina una traslocazione dei batteri e alterazione della capacità di assorbire acqua e nutrienti. Si ha vomito, diarrea grave, perdita di liquidi, disidratazione e la traslocazione batterica può causare setticemia e evolvere in shock settico. Spesso si sovrappone alla sindrome emopoietica.
- **Sindrome cerebro-vascolare:** è legata all'esposizione dell'organismo ad una dose di radiazioni ancora maggiore rispetto alle precedenti (20 Gy). Il danno vascolare e l'aumentata permeabilità capillare provocano un edema cerebrale ingravescente con aumento della pressione intracranica ed ulteriore danno tissutale. Il risultato finale è il danno irreversibile a carico del sistema nervoso centrale con coma e morte nel giro di poche ore o pochi giorni.

A queste tre classiche sotto sindromi è stata più di recente aggiunta una quarta:

- **Sindrome multiorganica** (MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome) caratterizzata dallo sviluppo di disfunzioni progressive in due o più organi o sistemi che può condurre gradualmente alla totale disfunzione di ogni organo [10].



**Si distinguono classicamente tre sottosindromi separate e dose-correlate che concorrono a costituire la SAR**



**Evoluzione temporale delle sottosindromi della SAR in funzione della dose**

Figura 8, 9: Sindromi acute da radiazioni; Evoluzione temporale delle sottosindromi della SAR in funzione della dose (10);

### 2.3.2 Danni stocastici

I danni stocastici sono di natura probabilistica e, a differenza dei danni deterministici, non c'è una dose soglia. Tuttavia, la probabilità di andare incontro a un danno stocastico da radiazioni ionizzanti cresce all'aumentare della dose: più è alta, più è probabile che tali danni si manifestino. Questi, a differenza degli effetti deterministici, si presentano dopo una lunga latenza (anni). Gli effetti stocastici dipendono dal tipo di cellule colpite in seguito all'esposizione alle radiazioni ionizzanti:

- Difetti genetici ereditabili dalla progenie degli individui che sono stati irradiati, se vengono interessate le cellule germinali
- Tumori, se vengono interessate le cellule somatiche

### **2.3.2.1 Effetti ereditari**

Il rischio di effetti ereditari da radiazioni ionizzanti è stato stimato sulla base di esperimenti su diverse specie animali. Nessun effetto ereditario è stato riscontrato negli studi della progenie e dei nipoti dei sopravvissuti alla bomba atomica e solo precauzionalmente si applicano alla popolazione umana[11].

### **2.3.2.2 Tumori radio indotti**

Le radiazioni ionizzanti sono un agente cancerogeno anche se relativamente debole. L'accurato follow-up durante gli ultimi 50 anni di oltre 80.000 sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki indica che ci sono stati 12.000 casi di cancro, dei quali meno di 700 morti in eccesso sono dovuti alle radiazioni. Detto in altro modo, soltanto circa il 6% di cancro verificatisi in questi superstiti è correlato con le radiazioni. Le neoplasie maggiormente correlate all'esposizione alle radiazioni ionizzanti sono diverse forme di leucemia e tumori solidi di diversi organi, principalmente carcinomi del polmone, della tiroide, del seno, della pelle e del tratto gastrointestinale. I cancro indotti dalle radiazioni non appaiono immediatamente dopo l'esposizione alle radiazioni, ma richiedono tempo per diventare clinicamente evidenti (periodo di latenza). Inoltre, i cancro indotti dall'irradiazione hanno le stesse caratteristiche morfologiche, biochimiche, e cliniche dei casi che si verificano negli individui non irradiati [11].

## **3. The "Life span study" (LSS)**

Negli ultimi decenni numerosi studi hanno indagato la relazione tra l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e il rischio di cancro. Ad oggi "The Life Span Study"(LSS) condotto sulla popolazione sopravvissuta ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki, avvenuti rispettivamente il 6 e il 9 agosto 1945, è la fonte di dati più affidabile per stimare i rischi per la salute a lungo termine degli esseri umani esposti alle radiazioni.

Negli anni '50 l'Atomic Bomb Casualty è stata incaricata di indagare sugli effetti tardivi sulla salute delle radiazioni. L'ABCC è stata poi riorganizzata nella Radiation Effects Research Foundation (RERF) nel 1975 e tutto il lavoro è stato continuato presso la RERF il cui Statuto indica la finalità di "condurre ricerche e studi per scopi pacifici sugli effetti medici delle radiazioni e delle malattie associate negli esseri umani, con l'obiettivo di contribuire al mantenimento della salute e del benessere dei sopravvissuti alla bomba atomica e al miglioramento della salute di tutta l'umanità". Il Life Span Study (LSS) è un programma di ricerca che si basa su studi epidemiologici (di coorte e caso-controllo) con l'obiettivo principale di studiare gli effetti a lungo termine delle radiazioni della bomba atomica sulle cause di morte e sull'incidenza del cancro. La coorte di sopravvissuti è composta da un totale di 120.321 soggetti, 82.214 di Hiroshima e 38.107 di Nagasaki, seguiti dal 1950. Le Coorti dei sopravvissuti in utero e dei figli dei sopravvissuti comprendono rispettivamente circa 3.600 e 77.000 soggetti e sono stati seguiti dal 1945.

La dose di radiazioni della bomba atomica è stata stimata per ciascun soggetto in base alla posizione al momento del bombardamento e alle condizioni di protezione dall'esposizione (Figura 10). Le dosi individuali di radiazioni dei soggetti variavano da zero ai livelli più alti di sopravvivenza poiché alcuni sono sopravvissuti a sindromi acute da radiazioni dopo l'esposizione. Pertanto, le coorti del LSS sono singolarmente uniche nella storia umana.

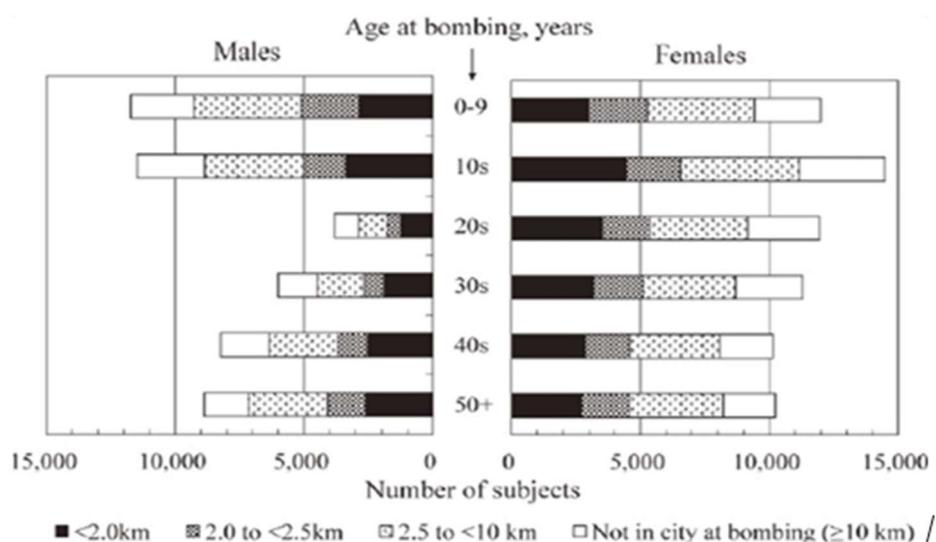


Figura 10: Distribuzione dei soggetti LSS per sesso, età ai bombardamenti e distanza dagli ipocentri (12)

Studi epidemiologici hanno osservato un aumento del rischio da radiazioni per malattie maligne tra i sopravvissuti, compresi quelli esposti nell'utero e i possibili rischi per alcune malattie non tumorali tra cui cataratta, malattie cardiovascolari e riduzione della durata della vita. Le analisi periodiche LSS costituiscono quindi la base per una serie di rapporti sulla mortalità (morte per cancro e altre cause) e sull'incidenza del cancro (tasso di insorgenza) (Figura 11) nonché per studi più approfonditi sulle singole sedi tumorali, spesso condotti attraverso studi caso-controllo basati sull'analisi molecolare dei campioni di tessuto canceroso dei sopravvissuti per chiarire ulteriormente i meccanismi del cancro correlato alle radiazioni e l'impatto di altri fattori. I Modelli di rischio basati sulle coorti di sopravvissuti alla bomba atomica sono utilizzati da tutte le agenzie interessate agli standard sulle radiazioni, come la Commissione internazionale di radiologia Protection (ICRP), il Comitato Scientifico delle Nazioni Unite sugli effetti delle radiazioni ionizzanti (UNSCEAR) e il Comitato Nazionale Consiglio per la protezione radiologica (NCRP)

Più in dettaglio, i risultati epidemiologici dei sopravvissuti alla bomba atomica e dei loro figli costituiscono la maggior parte delle prove degli effetti delle radiazioni nei recenti rapporti del Comitato scientifico delle Nazioni Unite sugli effetti delle radiazioni atomiche (UNSCEAR) nel 1994, 2000, 2006 e 2013.

Successivamente, la Commissione internazionale per la protezione radiologica (ICRP) ha utilizzato le stime del rischio di radiazioni ottenute dai sopravvissuti alla bomba atomica per determinare raccomandazioni sulla protezione radiologica nelle pubblicazioni ICRP 60 nel 1990 e 103 nel 2007 che coprono una regolamentazione completa dell'utilizzo delle radiazioni in situazioni mediche, industriali e di vita quotidiana (ad esempio, "limiti di dose" per i lavoratori e il pubblico). Le leggi e i regolamenti nazionali per la protezione radiologica seguono le raccomandazioni dell'ICRP in molti paesi, Italia compresa. Pertanto, i risultati delle coorti dei sopravvissuti alla bomba atomica e dei loro figli sono stati utilizzati come principale fonte di informazioni per le misure di sicurezza per proteggere sia i lavoratori delle radiazioni, sia i pazienti sottoposti a procedure mediche che il pubblico in generale. Va sempre ricordato che il successo di questi studi non sarebbe stato possibile senza la collaborazione delle vittime dei bombardamenti atomici [12,13,14].

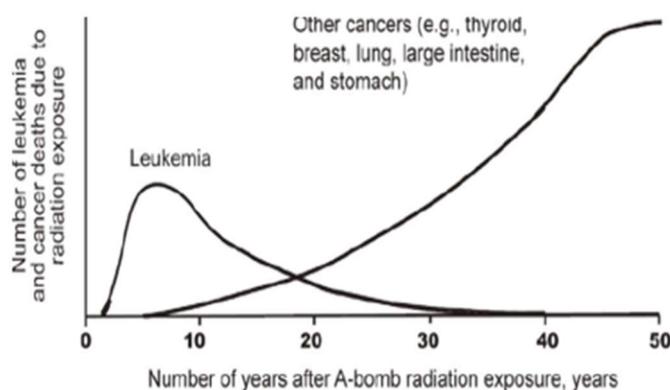


Figura 11: Andamento dei casi in eccesso di leucemia e cancro dovuti all'esposizione alle radiazioni della bomba atomica per anno dall'esposizione (12).

#### 4. Radioprotezione

La radioprotezione è la disciplina applicata alla protezione dell'uomo e dell'ambiente dagli effetti dannosi delle radiazioni e trova attuazione, nella pratica, in un insieme di leggi, norme e procedure tese alla protezione dei lavoratori, dei pazienti e della popolazione generale. L'international Commission for Radiology Protection (ICRP) è la più autorevole organizzazione per la determinazione dei criteri e delle procedure da applicare a questo scopo. L'assunzione fondamentale sulla quale si basano le raccomandazioni dell'ICRP è che non esista dose per quanto piccola alla quale non sia associato un rischio.

##### 4.1 Principi della radioprotezione

Il sistema di protezione dalle radiazioni ionizzanti ICRP è accolto dalla maggior parte delle normative nazionali e internazionali e si basa su 3 principi fondamentali:

1. **principio di giustificazione**
2. **principio di ottimizzazione**
3. **principio di limitazione della dose.**

Il principio di giustificazione è lo stesso che si dovrebbe applicare a tutte le attività umane comportanti rischi per gli individui, le popolazioni e l'ambiente. Esso stabilisce che l'esposizione dell'individuo e della popolazione a dosi aggiuntive di

radiazione è giustificabile solo se i benefici derivanti sono superiori all'insieme degli effetti negativi statisticamente prevedibili.

Il principio di ottimizzazione stabilisce che l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere mantenuta a livelli più bassi possibili compatibilmente con le condizioni economiche e sociali (principio ALARA = As Low As Reasonably Achievable o ALADA = as low as diagnostically acceptable).

Il principio della limitazione delle dosi stabilisce che la dose totale per ciascun individuo, da fonti regolamentate in situazioni di esposizione pianificata diverse dall'esposizione medica dei pazienti, non deve superare i limiti appropriati raccomandati dall'ICRP (Tabella VII). Nei Centri di Radiologia, le esposizioni professionali e del pubblico sono soggette a tutti e tre i principi, mentre l'esposizione medica dei pazienti è soggetta solo ai primi due. In particolare, l'ICRP ha affrontato le raccomandazioni per la protezione radiologica e per la sicurezza in medicina nelle pubblicazioni 73, 103 e 105 affermando che, in radiologia diagnostica, è necessario evitare le esposizioni non necessarie attraverso l'applicazione dei principi di giustificazione e ottimizzazione. La gestione delle esposizioni in medicina differisce da quella delle esposizioni pubbliche o occupazionali perché è sostenuta dal beneficio per il paziente [15,16]

<b>Tipo di limite</b>	<b>Occupazionale</b>	<b>Pubblico</b>
<b>Dose efficace</b>	20 mSv per anno, media su un periodo definito di 5 anni	1 mSv in un anno In circostanze particolari, un valore più elevato di dose efficace potrebbe essere consentito in un solo anno, a condizione che la media su 5 anni non superi 1 mSv all'anno
<b>Dose equivalente annuale</b> Cristallino	20 mSv	15 mSv
<b>Dose equivalente annuale</b> Pelle	500 mSv	50 mSv
<b>Dose equivalente annuale</b> Mani e piedi	500 mSv	-

*Tabella VII: Limiti di dose raccomandati in ICRP 103 per le esposizioni pianificate (18)*

## 4.2 Dosimetria, grandezze e unità di misura

La misura delle radiazioni è fondamentale per stabilire i principi e i sistemi della radioprotezione. Inoltre, la quantificazione delle dosi di radiazioni negli esposti è fondamentale per sviluppare relazioni dose-risposta per gli effetti delle radiazioni, le quali costituiscono la base per la stima dei rischi per la salute [17].

• **Dose assorbita:** la dose assorbita,  $D$ , è la quantità fisica di dose di base e viene utilizzata per tutti i tipi di radiazioni ionizzanti e qualsiasi geometria di irradiazione. È definita come l'energia media impartita alla materia divisa per la massa. Si esprime in Gray(Gy) o 1 J/kg. [18]

$$Dose = \text{Energia Assorbita} / \text{Massa} = \frac{dE}{dm}$$

$$[Gy] = [J/Kg]$$

• **Dose Equivalente ( $H_T$ ):** La dose equivalente corrisponde alla dose assorbita moltiplicata per il fattore di pericolosità della radiazione appropriato. I fattori di ponderazione delle radiazioni sono necessari perché diversi tipi di radiazioni (come alfa, beta, gamma e neutroni) possono avere effetti diversi, anche se la dose assorbita è la stessa (Tabella VIII). La dose equivalente è espressa in sievert (Sv)=J/kg, o, più frequentemente, in millisievert (mSv) che sono 1/1000 di sievert, e va sempre specificato l'organo. Il fattore di ponderazione della qualità per i raggi X è pari a 1, quindi, ad esempio, una dose assorbita di 1 Gy in un organo è pari a una dose equivalente di 1 Sv a quell'organo.

$$H_T = \sum_R w_R D_R$$

$H_T$  = dose equivalente;  $D_R$  = Dose Assorbita;  $w_R$  = Fattore di ponderazione della radiazione

Tipo di radiazione	Fattore di ponderazione della radiazione, $w_R$ ( o $QF$ )
Fotoni	1
Elettroni e Muoni	1
Protoni e Pioni carichi	2
Particelle alpha, Frammenti di fissione, Ioni pesanti	20
Neutroni	Una funzione continua dell'energia dei neutroni

*Tabella VIII. Fattori di ponderazione raccomandati dalla pubblicazione ICRP 103. Tutti i valori si riferiscono alla radiazione incidente sul corpo o, nel caso di sorgenti di radiazioni interne, alla radiazione emessa dai radionuclidi incorporati (18)*

- **Dose Efficace:**

è la somma per tutti gli organi della dose equivalente all'organo moltiplicato per il fattore di ponderazione del tessuto appropriato. I fattori di ponderazione dei tessuti sono necessari perché organi diversi hanno livelli diversi di sensibilità alle radiazioni, anche se la dose equivalente è la stessa. Infatti, ogni tessuto reagisce diversamente alle radiazioni essendo più o meno radiosensibile; le ossa e i tessuti molli sono meno radiosensibili delle cellule in attiva proliferazione, come l'epitelio intestinale, le gonadi e il midollo [tabella IX]. La dose efficace è espressa in sievert (Sv) o, più frequentemente, in millisievert (mSv) che sono 1/1000 di sievert.

$$H = \sum_j w_{t_j} \cdot H_{t_j} = \sum_j \left[ w_{t_j} \sum_i w_{r_i} \cdot D_{t,r_i} \right]$$

Questa è la dose più frequentemente utilizzata in radioprotezione. Lo sviluppo della dose efficace ha dato un contributo significativo alla radioprotezione poiché ha consentito di sommare le dosi derivanti dall'esposizione totale e parziale del corpo a radiazioni esterne di vario tipo e all'assunzione di radionuclidi. [18]

Tessuto	wT	$\sum wT$
Midollo osseo rosso, Colon, Polmone, Stomaco, Mammella	0.12	0.72
Gonadi	0.08	0.08
Vescica, Esofago, Fegato, Tiroide	0.04	0.16
Superficie ossea, Cervello, Ghiandole salivari, Pelle	0.01	0.04
	Totale	1.00

Tabella IX: Fattori di ponderazione dei tessuti raccomandati dalla pubblicazione ICRP 103 (18)

• **Kerma:** Kerma è l'acronimo di "energia cinetica rilasciata in una massa" ed è una grandezza dosimetrica fondamentale per il calcolo della dose efficace. Viene definita come la somma delle energie cinetiche di tutte le particelle cariche generate in un campione da parte di una radiazione indirettamente ionizzante (neutroni e fotoni) divisa per la massa del campione. L'unità di misura è il gray (Gy).

$$K = dE_{tr} / dm$$

$dE_{tr}$ =somma media delle energie cinetiche iniziali di tutte le particelle cariche liberate in una massa  $dm$  di un materiale dalle particelle scariche incidenti su  $dm$  [19].

• **Incident Air Kerma (iAK):** si tratta del kerma d'aria proveniente dal fascio incidente sull'asse centrale del fascio di raggi X alla distanza punto focale-pelle (cioè, al piano d'ingresso della pelle) **senza retrodiffusione**. Il kerma dell'aria incidente può essere calcolato dall'uscita del tubo a raggi X, dove l'uscita viene misurata utilizzando una camera ionizzante calibrata. [20] Quindi, è utilizzato quando la sorgente dei raggi X rimane invariata durante l'esposizione, come nel

caso dei raggi X (es. RX del torace) e non comprende il contributo della radiazione diffusa.

- **Entrance Surface Air Kerma (ESAK)** è il kerma dell'aria sull'asse centrale del fascio di raggi X nel punto in cui il fascio di raggi X entra nel paziente. Il contributo della radiazione retrodiffusa è incluso [21]

- **Air Kerma Area product:** Nelle fluoroscopie, dove il campo, la direzione e la tensione del fascio di raggi X cambiano nel tempo si usa il prodotto Air Kerma per area, detto anche KAP (kerma area product) o DAP (dose area product) (Figura 12) (Tabella X). Esso fornisce un'indicazione della dose di radiazioni ricevuta da un paziente ed è la misura utilizzata negli audit della dose (come il confronto dei livelli di riferimento diagnostici). Si calcola come prodotto tra la dose e l'area del fascio ( $\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$ ), e viene misurato utilizzando una camera a ionizzazione posta tra il tubo radiogeno/collimatore predisposto ed il paziente (indipendentemente dalla sua posizione). Il prodotto della dose per area può essere diviso per l'area di esposizione (in  $\text{cm}^2$ ) per ottenere l'esposizione accumulata incidente (kerma in aria) in quel sito. Il prodotto dose-area è legato al rischio stocastico del paziente [20,22].

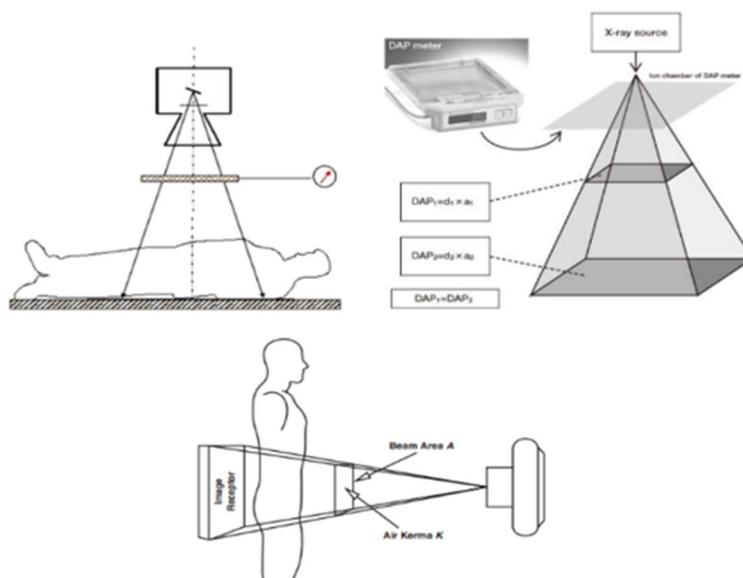


Figura 12: Disegno schematico di un esame radiografico o fluoroscopico che mostra il fascio incidente con kerma medio  $K$  in aria, l'area del fascio  $A$  e il corrispondente prodotto kerma-area (KAP) di  $K \times A$ . Il valore di  $K$  è misurato

libero in aria (senza retrodiffusione), con il risultante KAP indipendente dal luogo di misurazione (20,22)

Esame e proiezione(i)	Numero di immagini	KAP (Gy*cm2)
Cranio-Laterale	1	0.5
Cranio-Anteroposteriore e laterale	2	1.5
Torace-Postero Anteriore (o Antero posteriore)	1	0.1
Torace-Postero Anteriore e laterale	2	0.3
Addome- Antero Posteriore (o postero anteriore)	1	2.5

Tabella X : Valori rappresentativi di KAP per adulti di corporatura normale in radiografia a proiezione (22)

- **L'indice di dose della tomografia computerizzata (CTDI) :**

Si tratta dell'indice dosimetrico di riferimento nella TC. Esso rappresenta la dose assorbita media lungo l'asse z da una serie di irraggiamenti ed è definito come:

$$CTDI = \frac{1}{NT} \int_{-\infty}^{+\infty} D(z) dz \quad [mGy]$$

Se si considera la dose accumulata al centro di una scansione di 10 cm si ottiene il CTDI<sub>100</sub>. La valutazione del CTDI può essere fatta in aria (CTDI air) oppure usando phantom (CTDI<sub>w</sub>). Questo indice considera la variazione del CTDI lungo il campo di vista. Infatti, il corpo di un paziente assorbe una dose maggiore alla superficie e una dose minore al centro di uno strato scansionato.

$$CTDI_w = \frac{1}{3}CTDI_{center} + \frac{2}{3}CTDI_{periphery}$$

Pertanto, è stato introdotto il  $CTDI_{vol}$  che consente di adattare il CTDI alla scansione spirale. Il  $CTDI_{vol}$  stima la dose assorbita media del volume esaminato e viene fornito dalla macchina TC alla fine dell'esame. Esso utilizza il parametro passo (pitch) che è dato dal rapporto tra la distanza percorsa dal lettino ad ogni rotazione nella TC spirale e lo spessore dello dell'acquisizione.

$$CTDI_{vol} = \frac{N \cdot T}{I} \cdot CTDI_w = \frac{CTDI_w}{pitch}$$

I= avanzamento del lettino; N x T= spessore dello strato irradiato.

• **Prodotto dose-lunghezza (DLP):** per meglio stimare l'energia totale assorbita in una scansione completa si utilizza il DLP. Il DLP è definito come il prodotto del CTDI e della lunghezza della scansione; Pertanto, si riferisce all'esame totale.

Il DLP è definito nel seguente modo:

$$DLP = CTDI_{vol} \cdot scan\ length \quad [mGy \cdot cm]$$

Scan length= lunghezza della scansione; CTDI vol= dose media assorbita per singolo strato

Il DLP aumenta con la lunghezza della regione irradiata mentre il  $CTDI_{vol}$  resta invariato. L'unità è  $mGy \times cm$ .

## 5. Il modello "Linear No threshold" (LNT)

Nel sistema di radioprotezione è stato introdotto il modello lineare senza soglia (LNT) circa 60 anni fa nella pubblicazione ICRP 1 del 1959[23] ma questo modello e il suo utilizzo nella radioprotezione sono ancora oggi dibattuti. Nell'intervallo di dosi basse di radiazioni ionizzanti, cioè a dosi di radiazioni a basso trasferimento di energia lineare (LET) inferiori a 100 mGy secondo la classificazione proposta dal Comitato Scientifico sugli Effetti delle Nazioni Unite delle Radiazioni Atomiche (UNSCEAR) [24,25], il sistema di protezione radiologica si basa sulla presupposto che il rischio di effetti stocastici (tumori ed effetti ereditari) correlato alle radiazioni sia diretto proporzionale alla dose ricevuta, senza alcuna soglia di dose al di sotto della quale non vi è rischio. Questo modello è convenzionalmente chiamato Modello lineare senza soglia (LNT). Non esiste quindi una dose di radiazioni

“sicura” al di sotto della quale il rischio di cancro è pari a zero. Questa teoria affonda le sue radici nello studio dei sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki. L'osservazione di un aumento del tasso di leucemie e di tumori solidi ha avuto un profondo impatto sulla comunità della radioprotezione, evidenziando la possibilità che anche un'esposizione minima alle radiazioni, pari a pochi mSv, può condurre a un eccesso di tumori nella popolazione esposta. Questo rischio aumenta progressivamente con l'aumentare dei livelli di esposizione (Figura 13) [26]

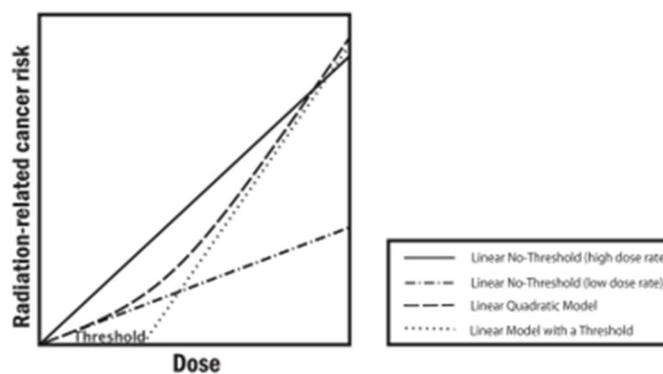


Figura 13: Rapporto tra la dose e l'aumento del rischio di cancro indotto da radiazioni (34)

Alcuni esperti o gruppi sostengono che il modello LNT potrebbe sovrastimare il rischio reale, suggerendo una possibile esistenza di una soglia di dose al di sotto della quale non vi è nessun rischio, o forse nemmeno benefici per la salute (effetti ormesi). Al contrario, altri lo criticano in modo significativo, sottovalutando il rischio reale a basse dosi di radiazioni ionizzanti, suggerendo che la vera relazione tra la dose ricevuta e l'effetto indesiderato è sovra-lineare. Particolarmente rilevante è la controversia tra l'Accademia francese delle scienze e della Medicina e l'US NAS. Infatti, l'Accademia francese delle scienze e della Medicina, aveva concluso che il modello LNT e il suo utilizzo per valutare i rischi associati alle basse dosi non erano basati su prova scientifica [27].

In contemporanea però, una revisione della letteratura scientifica effettuata dal Comitato per gli Effetti Biologici delle radiazioni Ionizzanti (BEIR), ha concluso che “le attuali prove scientifiche sono coerenti con l'ipotesi che esista una relazione lineare dose-risposta tra l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e la sviluppo di tumori solidi indotti dalle radiazioni negli esseri umani” [28]. Dello stesso parere si pronuncia la commissione ICRP argomentando che «l'adozione del modello LNT

combinato con un valore DDREF per l'estrapolazione da studi di alte dosi, fornisce una base prudente per gli scopi pratici della radioprotezione, vale a dire la gestione dei rischi dall'esposizione a radiazioni a basse dosi" [9,29]

## 6. Fattori che influenzano il rischio di cancro

La stima del rischio di cancro indotto da radiazioni è molto complessa; è necessario considerare l'influenza collettiva di numerosi fattori biologici e fisici che sono in grado modificare il rischio di cancro indotto da radiazioni.

I principali fattori fisici sono:

- **Tipologia di radiazione:** radiazioni ionizzanti di tipo diverso (radiazioni alfa, beta, gamma, protoni, ecc.) interagiscono in modo differente con l'organismo perché è diverso il loro potere di penetrazione e l'energia che rilasciano durante il loro passaggio. Ad esempio, il potere penetrante delle radiazioni alpha è molto basso, le particelle beta hanno una massa inferiore rispetto alle alpha e un potere penetrante superiore mentre le radiazioni gamma hanno un potere penetrante molto superiore ad entrambe.
- **Dose efficace (mSv):** il rischio di cancro aumenta al crescere della dose di radiazioni a cui si è esposti. Inoltre, non è possibile determinare una dose al di sotto della quale l'aumento del rischio di sviluppare un tumore si azzeri.
- **Tempo di esposizione:** le radiazioni somministrate a basso rate di dose (mGy/settimana o mGy/anno) hanno un impatto biologico molto minore rispetto a quando sono somministrate a un alto rate di dose (Gy/min o Gy/sec). Questa osservazione trova applicazioni anche in clinica, dove ai pazienti oncologici in trattamento radioterapico, si somministra una dose di radiazioni come serie di frazioni, perché questa modalità diminuisce l'impatto sul tessuto normale che circonda il tumore, offrendo un tempo per il "recupero dei tessuti" [30].

Tra le più importanti caratteristiche biologiche che modificano il rischio di cancro indotto da radiazioni abbiamo:

- **Tipo di cellula:** diversi tipi di tessuti biologici hanno una differente sensibilità alle radiazioni (radiosensibilità specifica). In ordine decrescente di radiosensibilità si hanno: gonadi, tessuto linfatico, midollo ematopoietico, cristallino e cute.
- **Età:** in generale il rischio di insorgenza di un tumore è maggiore se l'esposizione avviene quando i tessuti sono più giovani. Ad esempio, nel caso in cui l'esposizione avvenga nell'infanzia o nell'età giovanile, oltre a una maggiore sensibilità alle radiazioni vi è una maggiore aspettativa di vita e quindi un maggior rischio.
- **Sesso:** l'epidemiologia ha identificato differenze sesso-dipendenti nelle stime del rischio di cancro associato alle radiazioni.
- **Predisposizione individuale:** ad esempio, genotipo e condizioni preesistenti. Al momento, le prove di una maggiore sensibilità dei genotipi predisposti al cancro ai tumori indotti dalle radiazioni sono limitate. Tuttavia, la conoscenza attuale delle funzioni note dei geni che predispongono al cancro e delle conseguenze delle loro mutazioni, forniscono motivi sufficienti per ritenere che i genotipi delle persone predisposte al cancro possano causare un aumentato rischio di tumori indotti da radiazioni [31].

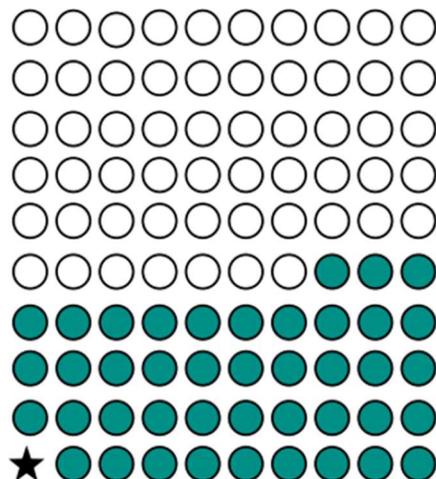
## 7. Stima del rischio di cancro indotto da radiazioni: Modelli di rischio oncogenetico

Le stime del rischio oncogenetico aggiuntivo sono soggette a diverse fonti di incertezza a causa delle limitazioni intrinseche nei dati epidemiologici e nella nostra comprensione di come esattamente l'esposizione alle radiazioni ionizzanti aumenti il rischio di cancro. Oltre all'incertezza statistica, le popolazioni e le esposizioni per le quali sono necessarie le stime statistiche di rischio differiscono quasi sempre da quelle per le quali sono disponibili dati epidemiologici. Il rischio può dipendere dal tipo di cancro, dall'entità della dose, dalla qualità delle radiazioni, dal dosaggio, dall'età e dal sesso della persona esposta, dall'esposizione ad altri agenti cancerogeni come il tabacco e da altre caratteristiche dell'individuo esposto. Molteplici organizzazioni stanno indirizzando i propri sforzi e risorse per sviluppare e migliorare modelli per la stima del rischio di cancro indotto da

radiazioni. Nel 1972, l'Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti ha pubblicato il suo primo rapporto sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti (BEIR) e ha sviluppato un modello di rischio oncogenetico. Nella settima pubblicazione, il rapporto BEIR VII nel 2006, è stato presentato un nuovo modello di rischio che riflette i più recenti dati epidemiologici che provengono dal follow up dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi. Anche la Commissione Internazionale della Protezione Radiologica (ICRP) ha sviluppato un modello di rischio di cancro aggiornato, presentato nel Report ICRP 103 [9,32]

### 7.1 BEIR VII

Il Report BEIR VII si concentra sugli effetti dei bassi livelli di radiazioni ionizzanti (low LET), come i raggi X e i raggi gamma, sulla salute. La pubblicazione, sulla base di un'accurata revisione degli studi epidemiologici, teorici e sperimentali presenti in letteratura, abbraccia l'ipotesi del modello lineare dose-risposta (LNT model) e afferma che non esiste una soglia di dose al di sotto della quale il rischio di sviluppare tumori radio indotti è pari a zero. Il modello di rischio BEIR VII relaziona il rischio di sviluppare una forma di cancro indotto da radiazioni (tumori solidi e leucemia) alla dose di radiazioni ricevuta, al sesso e all'età di esposizione. BEIR VII stima che nel corso della vita, assumendo una distribuzione dei sessi e delle età simile a quella della popolazione statunitense, approssimativamente 42 persone su 100 riceveranno una diagnosi di cancro dovuto a cause diverse dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti mentre approssimativamente una persona su 100 svilupperà un tumore radio indotto dopo una singola esposizione di 100 mSv a radiazioni ionizzanti (Figura 14)[33,34].



*Figura 14: Rappresentazione grafica della stima di tumore radio indotto ( $\star$ ) per singola dose di 100 mSv su 100 persone secondo il modello BEIR VII(34).*

## **7.2 ICRP 103**

La commissione internazionale della Radioprotezione (ICRP) è stata fondata nel 1928 ed è una organizzazione internazionale indipendente, composta da membri che provengono da circa 30 Paesi nel mondo. L'ICRP pubblica raccomandazioni utilizzate in tutto il mondo per la radioprotezione. Le raccomandazioni ICRP 103 si basano su un'accurata revisione delle informazioni biologiche ed epidemiologiche che riguardano i rischi per la salute dovuti all'esposizione alle radiazioni ionizzanti. L'ICRP 103, come anche il report BEIR VII abbraccia l'ipotesi del modello lineare dose-risposta (LNT model) secondo il quale anche a dosi basse un incremento delle dosi induce un incremento proporzionale del rischio. I modelli di rischio di cancro sviluppati dall'ICRP 103 si basano principalmente sui dati sull'incidenza del cancro provenienti dal "the Life Span Study" (LSS) dei sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica, in particolare il follow up dal 1958 al 1998 per i tumori solidi e dal 1950 al 2000 per la leucemia.

La pubblicazione 103 afferma che, tra il 1991 (Pubblicazione ICRP 90) e il 2007, le stime generali del rischio di cancro indotto da radiazioni non sono cambiate apprezzabilmente [18].

## **7.3 Differenze tra la valutazione del rischio di cancro di BEIR VII e ICRP 103**

Entrambi i modelli BEIR VII e ICRP 103 valutano il rischio dovuto a radiazioni di numerosi tumori. BEIR VII modella individualmente il rischio di 11 specifici tumori: stomaco, fegato, polmone, mammella e altri sette organi. Inoltre, include un gruppo definito "altri tumori solidi". Il modello ICRP 103 invece, modella individualmente il rischio di cancro in 10 organi, con l'aggiunta di un gruppo chiamato anche in questo caso "altri tumori solidi". BEIR VII racchiude l'esofago nel gruppo "altri tumori solidi", mentre ICRP 103 modella il rischio di cancro dell'esofago singolarmente. Inoltre, l'ICRP non ha sviluppato modelli di rischio specifici per la prostata, l'utero, il cervello, le ghiandole salivari e il rene (Tabella XI).

	BEIR VII	ICRP 103
<b>Tumori:</b>	<p><b>11:</b></p> <p>Stomaco Colon Fegato Polmone Mammella (F) Ovaio Vescica Tiroide Leucemia <b>X</b> Prostata Utero</p> <p>+ Gruppo di tumori rimanenti (tumori solidi diversi da quelli modellati individualmente in BEIR VII)</p>	<p><b>10:</b></p> <p>Stomaco Colon Fegato Polmone Mammella (F) Ovaio Vescica Tiroide Leucemia Esofago <b>X</b> <b>X</b></p> <p>+ Gruppo di tumori rimanenti (tumori solidi diversi da quelli modellati individualmente in ICRP 103) <b>X</b> Cervello <b>X</b> Ghiandole Salivari <b>X</b> rene</p>

*Tabella XI= Modelli di rischio oncogenetico BEIR VII e ICRP 103: tumori*

Sia il modello BEIR VII che il modello ICRP 103 sono stati sviluppati a partire dai dati raccolti nel follow up dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici di Nagasaki e Hiroshima. BEIR VII-tumori solidi è stato sviluppato a partire dai dati di mortalità nel periodo 1958-1998; BEIR VII-leucemia si basa sui dati di incidenza di cancro nel periodo 1950-2000. Invece, il modello di rischio ICRP 103-tumori solidi si basa

sui dati di incidenza di cancro nel periodo 1958-1998; ICRP 103-Leucemia sui dati di incidenza di cancro nel periodo 1950-1987 (Tabella XII) [32].

	<b>BEIR VII</b>	<b>ICRP 103</b>
<b>Dati epidemiologici</b>	<p>Il modello di rischio per i tumori solidi si basa sui dati di <b>mortalità</b> per cancro dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo 1958-1998</p> <p>Il modello di rischio per la leucemia si basa sui dati di <b>incidenza</b> di cancro nei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo <b>1950-2000</b></p>	<p>Il modello di rischio per i tumori solidi si basa sui dati di <b>incidenza</b> di cancro dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo 1958-1998</p> <p>Il modello di rischio per la leucemia si basa sui dati di <b>incidenza</b> di cancro dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo <b>1950-1987</b></p>

*Tabella XII: Confronto tra i modelli BEIR VII e ICRP 103: dati epidemiologici*

Secondo BEIR VII i rischi di sviluppare un cancro in seguito all'esposizione a radiazioni ionizzanti sono calcolati come media ponderata delle stime ERR (Excess Relative Risk) e EAR (Excess Absolute Risk) aggiustate per età al momento dell'esposizione, età raggiunta, sesso e tempo trascorso dopo l'esposizione iniziale (t). Il modello BEIR VII-leucemia ha una funzione  $\rho(D)$  lineare esponenziale mentre BEIR VII-tumori solidi ha un  $\rho(D)$  lineare; il periodo di latenza dei tumori solidi è di 5 anni mentre quello della leucemia è di 2 anni, senza alcuna incertezza considerata nell'aggiustamento della latenza.

Il modello di rischio ICRP 103 considera una curva dose-risposta lineare aggiustata dagli effetti modificanti del sesso (i), dell'età all'esposizione (e) e dell'età raggiunta (a) per i tumori solidi. Tuttavia, ICRP 103 per la leucemia utilizza una  $\rho(D)$  lineare

quadratica. Analogamente a BEIR VII, il periodo di latenza minimo ipotizzato è di 5 anni per i tumori solidi e di 2 anni per le leucemie (Tabella XIII) [35].

	<b>BEIR VII</b>	<b>ICRP 103</b>
<b>Funzione dose-risposta <math>\rho(D)</math></b>	<p>Modello <b>lineare</b></p> <p>Tuttavia, per la Leucemia utilizza una <math>\rho(D)</math> <b>lineare quadratica</b>, per aderire meglio ai dati dosimetrici dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki.</p> <p>Il periodo di latenza minimo ipotizzato è di 5 anni per i tumori solidi e di 2 anni per la leucemia</p>	<p>Modello <b>lineare</b></p> <p>Tuttavia, per la Leucemia utilizza una <math>\rho(D)</math> <b>lineare quadratica.</b></p> <p>Il periodo di latenza minimo ipotizzato è di 5 anni per i tumori solidi e di 2 anni per le leucemie</p>

*Tabella XIII: Alcune similitudini dei modelli BEIR VII e ICRP 103 per la valutazione del rischio di cancro*

BEIR VII e ICRP 103 hanno metodologie distinte per trasferire le stime del rischio di radiazioni dalla popolazione giapponese alla loro popolazione di riferimento. Entrambi i metodi utilizzano proiezioni additive (EAR) e moltiplicative (ERR) dell'eccesso di rischio di cancro. La popolazione di riferimento di BEIR VII è la popolazione americana mentre ICRP 103 consente di applicare le stime distintamente a due popolazioni, quella asiatica e quella europeo-americana. BEIR VII valuta il rischio di cancro nel corso della vita utilizzando un EAR/ERR Ratio pari a 0.7/0.3 per la maggior parte dei tumori e pari a 0.3/0.7 nel caso del cancro ai polmoni. Il rischio di cancro alla tiroide nel BEIR VII si basa esclusivamente sulla proiezione moltiplicativa (ERR), mentre per il cancro al seno è preferibile la proiezione additiva (EAR). ICRP 103 valuta il rischio di cancro indotto da radiazioni nel corso della vita utilizzando un ERR/EAR ratio di 1/0 per il tumore della tiroide, 0.3/0.7 per il polmone, 0/1 per la mammella e di 0.5/0.5 per tutte le altre forme di cancro. In sostanza, sebbene entrambi i modelli condividano strategie di ponderazione comuni, divergono negli spazi di ponderazione e per alcuni tumori anche negli approcci specifici al trasferimento del rischio (Tabella XIV).

	<b>BEIR VII</b>	<b>ICRP 103</b>
<b>Popolazione di riferimento</b>	<b>Americana (USA)</b>	<b>Europea-americana</b> (Svezia, Inghilterra, USA)  o  <b>Asiatica</b> (Shanghai, Osaka, Hiroshima e Nagasaki)
<b>EAR/ERR Ratio</b>	La combinazione di EAR/ERR, per la maggior parte dei tumori, è <b>0.7/0.3</b>	La combinazione di EAR/ERR, per la maggior parte dei tumori, è <b>0.5/0.5</b>

*Tabella XIV: Trasferimento dalla popolazione giapponese a quella di riferimento del modello BEIR VII e ICRP 103*

BEIR VII e ICRP 103 utilizzano entrambi il fattore di efficacia della dose e del tasso di dose (DDREF) perché le stime del rischio di cancro indotto da basse dosi di radiazioni derivano da dati di esposizione ad alte dosi, come i dati dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici. Pertanto, nel modello  $\rho(D)$  lineare, il rischio di cancro indotto da esposizione a basse dosi di radiazioni ionizzanti può essere sovrastimato e si rende necessario l'utilizzo del fattore DDREF. ICRP 103 ha corretto le stime di cancro nel corso della vita al ribasso di un DDREF pari a 2, ad eccezione della leucemia in cui è stato utilizzato il modello lineare-quadratico. Lo stesso DDREF è stato applicato per i maschi e per le femmine. Al contrario, in BEIR VII le stime del rischio nel corso della vita di tumori solidi sono state corrette utilizzando un DDREF pari a 1,5 (Tabella XV) similmente applicato indifferentemente a maschi e femmine.

	<b>BEIR VII</b>	<b>ICRP 103</b>
<b>DDREF</b>	<b>1.5</b>	<b>2</b> Le stime del rischio nel corso della vita sono state corrette al ribasso di un DDREF pari a 2, ad eccezione della leucemia

*Tabella XV: Confronto tra i fattori di efficacia della dose e del tasso di dose (DDREF) utilizzati in BEIR VII e in ICRP 103*

Sia BEIR VII che ICRP 103 hanno stimato il rischio attribuibile nel corso della vita di sviluppare un cancro (**LAR**) in base alla dose assorbita dall'esposizione uniforme di tutto il corpo a radiazioni a basso LET rispettivamente nella popolazione americana (USA) (Tabella XVI) e in quella europeo-americana (Tabella XVII). LAR BEIR VII è espresso per maschi o femmine e per 11 gruppi d'età d'esposizione mentre LAR ICRP 103 è espresso per maschi o femmine e per 10 gruppi d'età d'esposizione. In ICRP 103 si osservano, confrontando i valori di LAR per il gruppo di esposizione a 0-9 anni con quelli del gruppo esposto all'età di 30-39 anni, stime di LAR circa due o tre volte più elevate. Le stesse considerazioni sono valide per le stime LAR del modello BEIR VII. Ponendo i due modelli a confronto si osserva come le stime LAR/Gy sull'incidenza del cancro del modello BEIR VII siano maggiori delle stime ICRP 103 di un fattore pari a circa 2,5 nei più giovani, sia per le femmine che per i maschi.

TABLE 12D-1 Lifetime Attributable Risk of Cancer Incidence<sup>a</sup>

Cancer Site	Age at Exposure (years)										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
<i>Males</i>											
Stomach	76	65	55	46	40	28	27	25	20	14	7
Colon	336	285	241	204	173	125	122	113	94	65	30
Liver	61	50	43	36	30	22	21	19	14	8	3
Lung	314	261	216	180	149	105	104	101	89	65	34
Prostate	93	80	67	57	48	35	35	33	26	14	5
Bladder	209	177	150	127	108	79	79	76	66	47	23
Other	1123	672	503	394	312	198	172	140	98	57	23
Thyroid	115	76	50	33	21	9	3	1	0.3	0.1	0.0
All solid	2326	1667	1325	1076	881	602	564	507	407	270	126
Leukemia	237	149	120	105	96	84	84	84	82	73	48
All cancers	2563	1816	1445	1182	977	686	648	591	489	343	174
<i>Females</i>											
Stomach	101	85	72	61	52	36	35	32	27	19	11
Colon	220	187	158	134	114	82	79	73	62	45	23
Liver	28	23	20	16	14	10	10	9	7	5	2
Lung	733	608	504	417	346	242	240	230	201	147	77
Breast	1171	914	712	553	429	253	141	70	31	12	4
Uterus	50	42	36	30	26	18	16	13	9	5	2
Ovary	104	87	73	60	50	34	31	25	18	11	5
Bladder	212	180	152	129	109	79	78	74	64	47	24
Other	1339	719	523	409	323	207	181	148	109	68	30
Thyroid	634	419	275	178	113	41	14	4	1	0.3	0.0
All solid	4592	3265	2525	1988	1575	1002	824	678	529	358	177
Leukemia	185	112	86	76	71	63	62	62	57	51	37
All cancers	4777	3377	2611	2064	1646	1065	886	740	586	409	214

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

<sup>a</sup>These 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.

*Tabella XVI: BEIR VII, LAR (Lifetime attributable risk of cancer incidence).  
Numero di casi su 100.000 persone esposte a una singola dose di 0.1 Gy (34)*

Table 1. Estimates of lifetime attributable risk (LAR) of cancer incidence per organ/tissue absorbed dose ( $\times 10^{-4} \text{ Gy}^{-1}$ ) from uniform whole-body exposure to low-LET radiation for the ICRP (2007) Euro-American composite population, by organ/tissue, sex and age-at-exposure using ICRP (2007) risk models (adapted, with permission, from ICRP Publication 147 (ICRP 2021), table 2.4). Cancer incidence excludes cancers of the skin and bone. Calculations performed with a uniform whole-body dose of 10 mGy of low-LET radiation.

Lifetime attributable risk (LAR) of cancer incidence per organ/tissue absorbed dose ( $\times 10^{-4} \text{ Gy}^{-1}$ ) <sup>a</sup>										
Organ/tissue	Age at exposure (years)									
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99
<i>Males</i>										
Lung	70	70	70	80	80	80	60	40	20	3
Stomach	100	80	60	40	30	20	10	5	2	0
Colon	160	130	110	80	60	40	20	10	4	0
RBM	130	130	80	70	70	40	30	10	7	2
Bladder	90	80	70	60	50	30	20	10	5	1
Liver	60	50	40	30	20	10	6	3	1	0
Thyroid	40	20	6	3	1	0	0	0	0	0
Oesophagus	10	10	10	10	10	10	10	8	5	1
Other solid	490	320	240	140	90	50	30	10	3	0
All above organs/tissues	1150	880	680	500	400	290	190	100	40	8
<i>Females</i>										
Breast	670	410	250	150	80	40	20	7	2	0
Lung	150	160	170	180	190	190	160	110	50	6
Stomach	170	130	100	70	50	30	20	10	5	0
Colon	80	70	50	40	30	20	10	8	3	0
RBM	50	50	50	40	50	30	20	10	4	1
Bladder	80	70	60	50	40	40	30	20	10	1
Liver	30	20	20	10	9	6	4	2	1	0
Thyroid	190	80	30	10	4	1	0	0	0	0
Oesophagus	10	10	10	10	10	20	20	20	20	3
Ovary	60	40	30	20	20	10	6	3	1	0
Other solid	370	250	170	120	80	50	30	10	5	0
All above organs/tissues	1850	1300	940	710	570	440	320	210	100	10

RBM = Red bone marrow.

Risks are calculated using EAR and ERR models and applying a DDREF of 2 for all cancer types other than leukaemia, and with ERR/EAR weightings of 1/0 for thyroid, 0.3/0.7 for lung, 0/1 for breast, 0.5/0.5 for all other cancers. Minimum latency periods applied were two years for leukaemia and five years for solid cancers.

<sup>a</sup> cases per 10 000 persons per Gy.

*Tabella XVII: ICRP 103, LAR (Lifetime attributable risk of cancer incidence).*

*Numero di casi per 10.000 persone esposte a una singola dose di 1 Gy (18)*

Riassumendo, le principali differenze tra i modelli di rischio oncogenetico BEIR VII e ICRP 103 sono schematizzate nella tabella XVIII.

	BEIR VII	ICRP 103
Tumori	<p><b>11:</b></p> <p>Stomaco Colon Fegato Polmone Mammella (F) Ovaio Vescica Tiroide Leucemia X Prostata Utero</p> <p>+ Gruppo di tumori rimanenti (tumori solidi diversi da quelli modellati individualmente in BEIR VII)</p>	<p><b>10:</b></p> <p>Stomaco Colon Fegato Polmone Mammella (F) Ovaio Vescica Tiroide Leucemia Esofago X X</p> <p>+ Gruppo di tumori rimanenti (tumori solidi diversi da quelli modellati individualmente in ICRP 103)</p> <p>X Cervello X Ghiandole salivari</p>
Dati epidemiologici	<p>Il modello di rischio per i tumori solidi si basa sui dati di <b>mortalità</b> per cancro dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo 1958-1998</p> <p>Il modello di rischio per la leucemia si basa sui dati di <b>incidenza</b> di cancro nei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo <b>1950-2000</b></p>	<p>Il modello di rischio per i tumori solidi si basa sui dati di <b>incidenza</b> di cancro dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo 1958-1998</p> <p>Il modello di rischio per la leucemia si basa sui dati di <b>incidenza</b> di cancro dei sopravvissuti ai bombardamenti atomici giapponesi del periodo <b>1950-1987</b></p>
Funzione dose-risposta $\rho(D)$	<p>Modello <b>lineare</b></p> <p>Tuttavia, per la Leucemia utilizza una <math>\rho(D)</math> <b>lineare quadratica</b>, per aderire meglio ai dati dosimetrici dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki.</p> <p>Il periodo di latenza minimo ipotizzato è di 5 anni per i tumori solidi e di 2 anni per la leucemia</p>	<p>Modello <b>lineare</b></p> <p>Tuttavia, per la Leucemia utilizza una <math>\rho(D)</math> <b>lineare quadratica</b>.</p> <p>Il periodo di latenza minimo ipotizzato è di 5 anni per i tumori solidi e di 2 anni per le leucemie</p>
Popolazione di riferimento	<p><b>Americana (USA)</b></p>	<p><b>Europea-americana</b> (Svezia, Inghilterra, USA)</p> <p>o</p> <p><b>Asiatica</b> (Shanghai, Osaka, Hiroshima e Nagasaki)</p>
EAR/ERR Ratio	<p>La combinazione di EAR/ERR, per la maggior parte dei cancri, è <b>0.7/0.3</b></p>	<p>La combinazione di EAR/ERR, per la maggior parte dei cancri, è <b>0.5/0.5</b></p>
DDREF	<p><b>1.5</b></p>	<p><b>2</b></p> <p>Le stime del rischio nel corso della vita sono state corrette al ribasso di un DDREF pari a 2, ad eccezione della leucemia</p>
LAR	<p>In BEIR VII si osservano, confrontando i valori di LAR per il gruppo di esposizione a 0-9 anni con quelli del gruppo esposto all'età di 30-39 anni, stime di LAR circa due o tre volte più elevate</p> <p>Le stime LAR/Gy sull'incidenza del cancro del modello BEIR VII sono <b>maggiore</b> delle stime ICRP 103 di un fattore pari a <b>circa 2,5</b> nei più giovani, sia per le femmine che per i maschi.</p>	<p>In ICRP 103 si osservano, confrontando i valori di LAR per il gruppo di esposizione a 0-9 anni con quelli del gruppo esposto all'età di 30-39 anni, stime di LAR circa due o tre volte più elevate.</p> <p>LAR è espresso per maschi o femmine e per <b>10</b> gruppi d'età d'esposizione.</p>

*Tabella XVIII: Confronto dei modelli di rischio oncogenetico BEIR VII e ICRP 103*

## **8. Scopo**

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la dose cumulativa (DC) a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti medicali nei Pazienti ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova. E' stato inoltre calcolato il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) utilizzando i modelli BEIR VII e ICRP 103.

## **9. Materiali e metodi**

I pazienti selezionati sono stati 150 (105 maschi, 45 femmine) ricoverati presso le Terapie intensive dell'Azienda Ospedale dell'Università degli studi di Padova (ISTAR 4, CardioTIPO). Tutti i pazienti hanno effettuato almeno una indagine radiologica presso l'Istituto di Radiologia nel periodo dal 01/04/2023 al 07/06/2023. Sono state incluse le indagini radiologiche svolte prima o in seguito al periodo di riferimento, quando appartenenti allo stesso ricovero. Come previsto dalla normativa vigente, lo studio è stato approvato dal Comitato Etico con il numero di protocollo: 2146.

L'Unità Operativa complessa (UOC) Istituto Anestesia e Rianimazione ricovera, presso le sue quattro Unità di Terapia Intensiva Polivalenti e Specialistiche, pazienti affetti da gravi patologie sistemiche e pazienti sottoposti a complessi interventi chirurgici e trapianti d'organo. Afferiscono all'Unità Operativa Complessa ISTAR 4 i pazienti politraumatizzati e i pazienti post trapianto epatico con insufficienze respiratorie. Afferiscono alla CardioTIPO i pazienti che hanno subito trapianto cardiaco, trattamenti coronarici, per patologie dell'aorta e impianto di assistenze ventricolari temporanee e/o permanenti.

### **9.1 Raccolta dei dati**

I software che sono stati utilizzati per l'archiviazione e la refertazione degli esami radiologici svolti presso l'Istituto di Radiologia dell'Università degli studi di Padova sono stati eRis e Medstation. ERIS è un sistema informatico radiologico per la gestione del servizio di radiologia, integrato con la workstation di refertazione

multimodale MedStation. Da questo archivio è stato possibile estrapolare gli esami effettuati che utilizzano le radiazioni ionizzanti quali:

- **Radiografie (RX):** torace postero-anteriore o postero-anteriore e latero-laterale, colonna, addome e arti.
- **Tomografia computerizzata (TC):** encefalo, collo, torace, addome e pelvi con o senza mdc.
- **Radiologia interventistica:** stent biliari, ERCP, drenaggio Tc guidato
- **Angiografie:** angiografie coronariche, aortografia, angiografie periferiche, venografie.

## 9.2 Calcolo della dose efficace

### 9.2.1 Calcolo della dose efficace nelle radiografie

Per calcolare la dose efficace nelle radiografie si è considerato un valore medio di Dose efficace relativo al segmento corporeo analizzato, sulla base dei valori rappresentativi e dei range di dose efficace riportati in letteratura [36] (Tabella XIX)

Esame	Dose Efficace Media (mSv)	Valori riportati in Letteratura (mSv)
<b>Cranio</b>	0.1	0.03-0.22
<b>Colonna cervicale</b>	0.2	0.07-0.3
<b>Colonna toracica</b>	1.0	0.6-1.4
<b>Colonna lombare</b>	1.5	0.5-1.8
<b>Torace a 2 proiezioni (PA e LL)</b>	0.1	0.05-0.24
<b>Torace a 1 proiezione (PA)</b>	0.02	0.007-0.050
<b>Mammografia</b>	0.4	0.10-0.60
<b>Addome</b>	0.7	0.04-1.1
<b>Pelvi</b>	0.6	0.2-1.2
<b>Anca</b>	0.7	0.18-2.71
<b>Spalla</b>	0.01	-
<b>Ginocchio</b>	0.005	-
<b>Estremità</b>	0.001	0.002-0.1

Tabella XIX: Dose efficace media per varie indagini diagnostiche radiologiche (36)

### 9.2.2 Calcolo della dose efficace nella TC

Per il calcolo della dose efficace nelle immagini TC, è stata applicata la seguente formula:

$$DE(mSv) = E_{DLP} \times DLP$$

Dose length product (DLP)= è stato estrapolato dal referto TC per ogni acquisizione;  $E_{DLP}$ = valore standard riferito al singolo segmento corporeo secondo le Linee Guida europee per la qualità dei criteri per la tomografia computerizzata del 1999 (Tabella XX). Si trattano dei valori  $E_{DLP}$  più comunemente usati, nonostante siano stati calcolati nel 2004 nuovi criteri per la qualità TC utilizzando il metodo Monte Carlo [37] .

<b>Regione anatomica</b>	<b>Fattore di conversione <math>E_{DLP}</math> (mSv/mGy*cm) European Guidelines 1999</b>	<b>Fattore di conversione <math>E_{DLP}</math> (mSv*mGy<sup>-1</sup>*cm<sup>-1</sup>) 2004 CT Quality Criteria, Appendix C</b>
<b>Testa</b>	0.0023	0.0021
<b>Collo</b>	0.0054	0.0059
<b>Torace</b>	0.017	0.014
<b>Addome</b>	0.015	0.015
<b>Pelvi</b>	0.019	0.015

*Tabella XX: Fattori di conversione  $E_{DLP}$  dell'European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography (1999) e nuovi criteri 2004 (37)*

### **9.2.3 Calcolo della dose efficace nelle procedure di radiologia interventistica e nelle procedure angiografiche**

La Dose efficace per le procedure angiografiche è stata calcolata con la formula:

$$DE = k_{DAP,E} \times DAP$$

DE=Dose efficace; DAP (Prodotto Dose-Area)= è il prodotto tra la Dose Assorbita e la superficie irradiata espressa in mGy \*cm<sup>2</sup> o Gy\*cm<sup>2</sup>.

Per i pazienti dell'unità operativa ISTAR 4 si è assunto come coefficiente il valore 0,26 mSv/Gy\*cm<sup>2</sup> mentre per i pazienti provenienti dalla CardioTIPO si è assunto

come coefficiente 0,12 mSv/Gy\*cm<sup>2</sup> estrapolando i valori di riferimento dalla tabella XXI [38]

Esame di radiografia convenzionale	E/DAP [mSv/(Gy•cm <sup>2</sup> )]
Cranio	0.028
Rachide cervicale	0.13
Rachide dorsale	0.19
Rachide lombare	0.21
Torace	0.12
Addome	0.26

Radiologia interventistica	E/DAP [mSv/(Gy•cm <sup>2</sup> )]
Sistema gastrointestinale	0.26
Sistema urinario e biliare	0.26
Cardiovascolare	0.26
Cerebrovascolare	0.028

Tabella XXI: Fattori di conversione da DAP a dose efficace (38)

### 9.3 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo BEIR VII

Il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) è stato calcolato secondo il modello BEIR VII che si sviluppa sul modello lineare dose-risposta (Linear No Threshold model) (Tabella XVI) [34] utilizzando la seguente formula:

$$\text{Rischio aggiuntivo (AOR)} = \frac{DC}{0.1} \cdot LAR$$

DC=dose cumulativa in Sv; LAR= rischio attribuibile nel corso della vita (*lifetime attributable risk*).

LAR è specifico per sesso, età e sede del tumore ed è espresso in numero casi /100.000 /0.1 Sv. AOR può essere espresso in percentuale (%) dividendo il rischio aggiuntivo stimato in numero di casi per 100.000 individui per 1000.

TABLE 12D-1 Lifetime Attributable Risk of Cancer Incidence<sup>a</sup>

Cancer Site	Age at Exposure (years)										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
<i>Males</i>											
Stomach	76	65	55	46	40	28	27	25	20	14	7
Colon	336	285	241	204	173	125	122	113	94	65	30
Liver	61	50	43	36	30	22	21	19	14	8	3
Lung	314	261	216	180	149	105	104	101	89	65	34
Prostate	93	80	67	57	48	35	35	33	26	14	5
Bladder	209	177	150	127	108	79	79	76	66	47	23
Other	1123	672	503	394	312	198	172	140	98	57	23
Thyroid	115	76	50	33	21	9	3	1	0.3	0.1	0.0
All solid	2326	1667	1325	1076	881	602	564	507	407	270	126
Leukemia	237	149	120	105	96	84	84	84	82	73	48
All cancers	2563	1816	1445	1182	977	686	648	591	489	343	174
<i>Females</i>											
Stomach	101	85	72	61	52	36	35	32	27	19	11
Colon	220	187	158	134	114	82	79	73	62	45	23
Liver	28	23	20	16	14	10	10	9	7	5	2
Lung	733	608	504	417	346	242	240	230	201	147	77
Breast	1171	914	712	553	429	253	141	70	31	12	4
Uterus	50	42	36	30	26	18	16	13	9	5	2
Ovary	104	87	73	60	50	34	31	25	18	11	5
Bladder	212	180	152	129	109	79	78	74	64	47	24
Other	1339	719	523	409	323	207	181	148	109	68	30
Thyroid	634	419	275	178	113	41	14	4	1	0.3	0.0
All solid	4592	3265	2525	1988	1575	1002	824	678	529	358	177
Leukemia	185	112	86	76	71	63	62	62	57	51	37
All cancers	4777	3377	2611	2064	1646	1065	886	740	586	409	214

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

<sup>a</sup>These 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.

*Tabella XVI: BEIR VII, LAR (Lifetime attributable risk of cancer incidence).*

*Numero di casi su 100.000 persone esposte a una singola dose di 0.1 Gy (34)*

#### 9.4 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo ICPR 103

Il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) è stato calcolato secondo il modello di rischio oncogenetico presentato nella pubblicazione ICRP 103 del 2007 che abbraccia, come il modello BEIR VII, l'ipotesi del modello lineare dose-risposta (*Linear No Threshold model*) dei tumori indotti da radiazioni ionizzanti (Tabella XVII) [18] utilizzando la seguente formula:

$$\text{Rischio aggiuntivo (AOR)} = DC \cdot LAR$$

DC=dose cumulativa in Sv; LAR= rischio attribuibile nel corso della vita (*lifetime attributable risk*).

LAR è specifico per sesso, età all'esposizione e organo/tessuto ed è espresso in numero casi /100/Gy [Gy]=[Sv]. AOR può essere espresso in percentuale (%) dividendo il rischio aggiuntivo stimato in numero di casi per 100.000 individui per 1000.

Table 2.4. Estimates of lifetime attributable risks of cancer incidence per absorbed dose (cases per 100 per Gy) from uniform external exposure to gamma rays for the ICRP Euro-American composite population (ICRP, 2007a).

Organ	Age at exposure (years)									
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
<i>Males</i>										
Lung	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.6	0.4	0.2	0.03
Stomach	1.0	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.05	0.02	0.0
Colon	1.6	1.3	1.1	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0.04	0.0
RBM	1.3	1.3	0.8	0.7	0.7	0.4	0.3	0.1	0.07	0.02
Bladder	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.3	0.2	0.1	0.05	0.01
Liver	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.06	0.03	0.01	0.0
Thyroid	0.4	0.2	0.06	0.03	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Oesophagus	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.08	0.05	0.01
Other	4.9	3.2	2.4	1.4	0.9	0.5	0.3	0.1	0.03	0.0
All cancers	11.5	8.8	6.8	5.0	4.0	2.9	1.9	1.0	0.4	0.08
<i>Females</i>										
Breast	6.7	4.1	2.5	1.5	0.8	0.4	0.2	0.07	0.02	0.0
Lung	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.9	1.6	1.1	0.5	0.06
Stomach	1.7	1.3	1.0	0.7	0.5	0.3	0.2	0.1	0.05	0.0
Colon	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.08	0.03	0.0
RBM	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.3	0.2	0.1	0.04	0.01
Bladder	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.01
Liver	0.3	0.2	0.2	0.1	0.09	0.06	0.04	0.02	0.01	0.0
Thyroid	1.9	0.8	0.3	0.1	0.04	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
Oesophagus	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.03
Ovary	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2	0.1	0.06	0.03	0.01	0.0
Other	3.7	2.5	1.7	1.2	0.8	0.5	0.3	0.1	0.05	0.0
All cancers	18.5	13.0	9.4	7.1	5.7	4.4	3.2	2.1	1.0	0.1

RBM, red bone marrow.

Risks are calculated using excess absolute risk (EAR) and excess relative risk (ERR) models and applying a dose and dose rate effectiveness factor of 2 for all cancer types other than leukaemia (ERR:EAR of 100:0% for thyroid, 30:70% for lung, 0:100% for breast, 50:50% for all others). The model of Preston et al. (2002) was used for breast cancer. Minimum latency periods applied were 2 years for leukaemia and 5 years for solid cancers.

*Tabella XVII: ICRP 103, LAR (Lifetime attributable risk of cancer incidence).  
Numero di casi su 100 persone esposte a una dose di 1 Gy (18)*

## 10. Analisi statistica

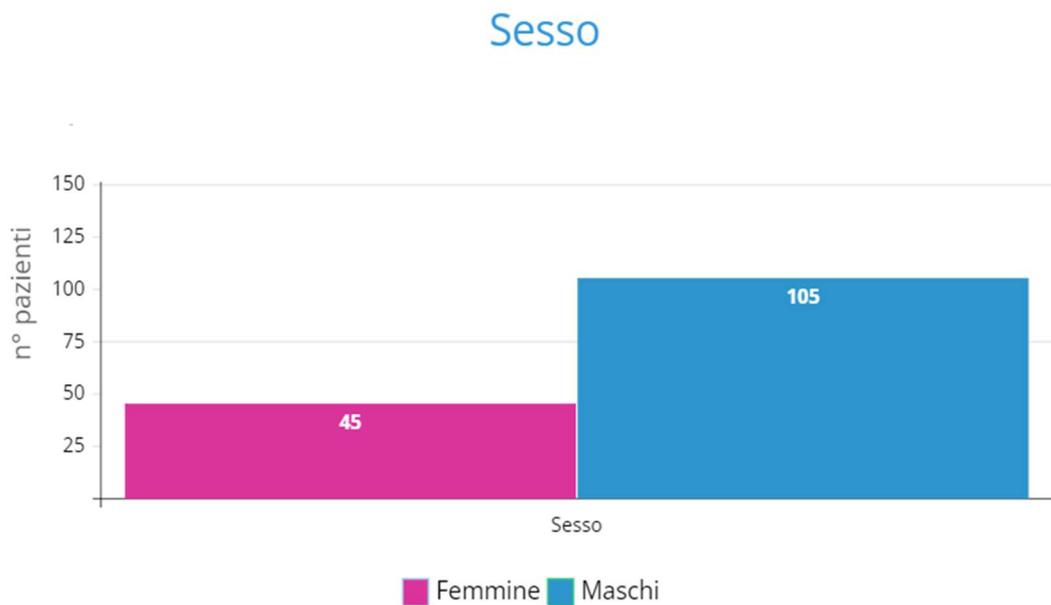
Il software usato per l'analisi statistica è stato utilizzato Jamovi (versione 2.3) [39,40]. Per valutare la normalità dei valori è stato applicato il test di Shapiro-Wilk e i dati continui sono stati confrontati utilizzando il test t se distribuiti normalmente; se non distribuiti normalmente è stato utilizzato il test U di Wilcoxon-Mann-Whitney. Le variabili continue sono espresse come media e deviazione standard (SD) o, se le variabili non sono distribuite normalmente, sono espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR). I confronti tra uomini e donne sono stati

eseguiti utilizzando test t per campioni indipendenti. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per  $P < 0,05$ .

## 11. Risultati

### 11.1 Caratteristiche dei pazienti

Nello studio sono stati inclusi 150 pazienti (Femmine: 45, Maschi: 105) (Figura 15). Nessun paziente della coorte iniziale è stato escluso (Tabella XXII).



*Figura 15: Suddivisione dei pazienti che hanno partecipato allo studio in base al sesso.*

L'età media è stata  $58.6 \pm 15.9$  anni (Femmine: 64.3, Maschi: 63.3) (Figura 16).

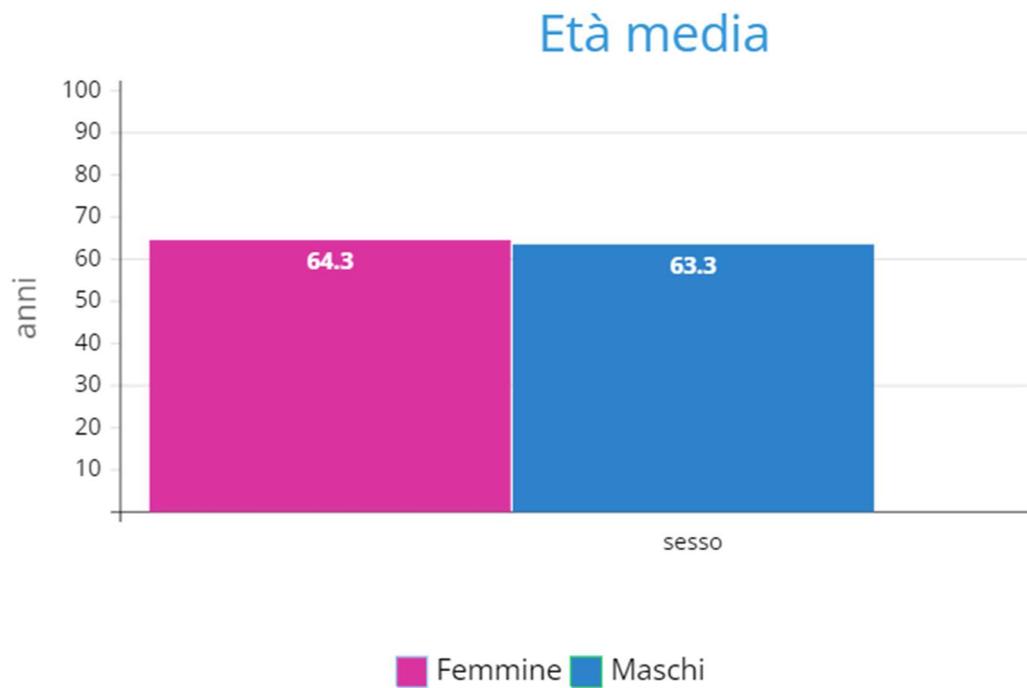


Figura 16: Età media dei pazienti in relazione al sesso.

I pazienti ricoverati presso l'Unità Operativa complessa ISTAR 4 sono stati 44 (29%) mentre quelli ricoverati presso l'Unità CardioTIPO sono stati 106 (71%) (Figura 17).

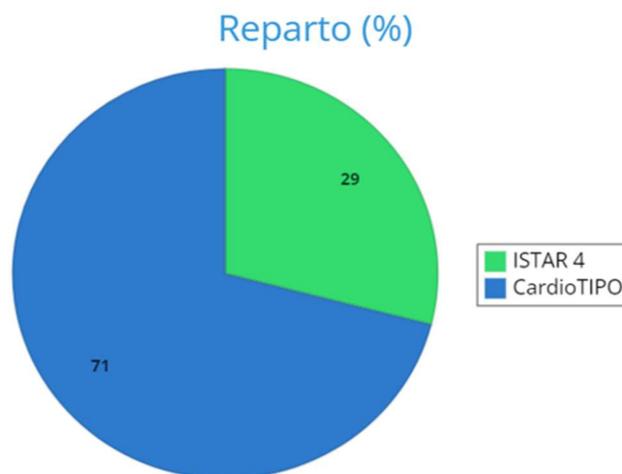


Figura 17: Suddivisione percentuale dei pazienti in base al reparto di provenienza.

Tutti i ricoveri presso le Terapie Intensive dell'Azienda Ospedale Università degli Studi di Padova hanno avuto una durata < 1 anno. I pazienti di sesso maschile sono

stati ricoverati per un periodo maggiore ( $36.2 \pm 26.8$  giorni) rispetto alle pazienti di sesso femminile ( $24.1 \pm 43$  giorni) (Figura 18).

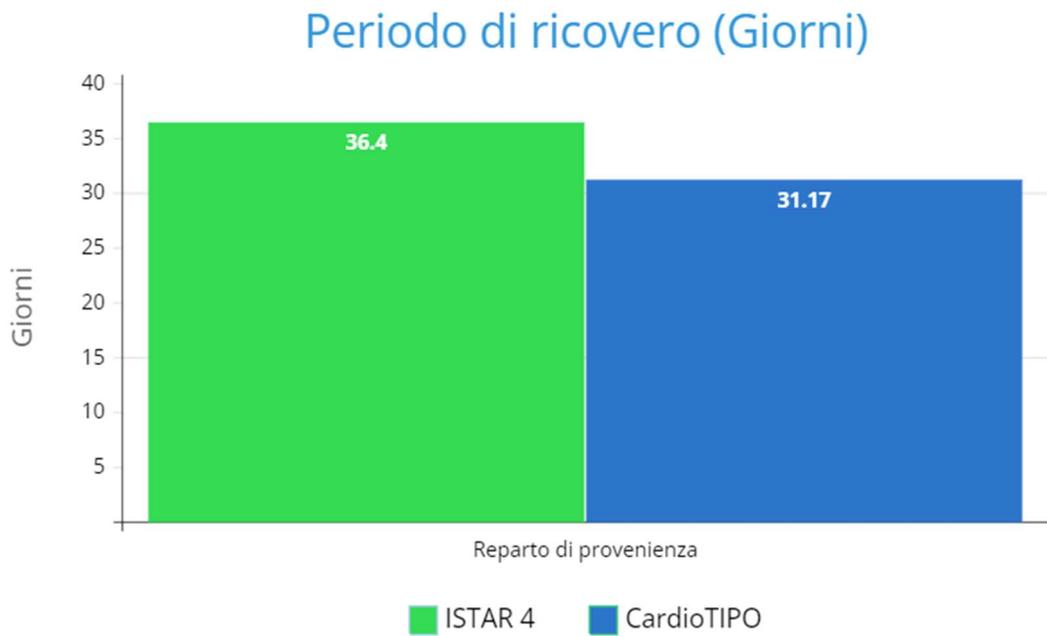


Figura 18: Durata media del periodo di ricovero in base al sesso.

In totale, le indagini radiologiche eseguite sono state 2847 indagini (Rx,2472; TC,270; Procedure interventistiche,49; Procedure angiografiche,56 Figura 19)

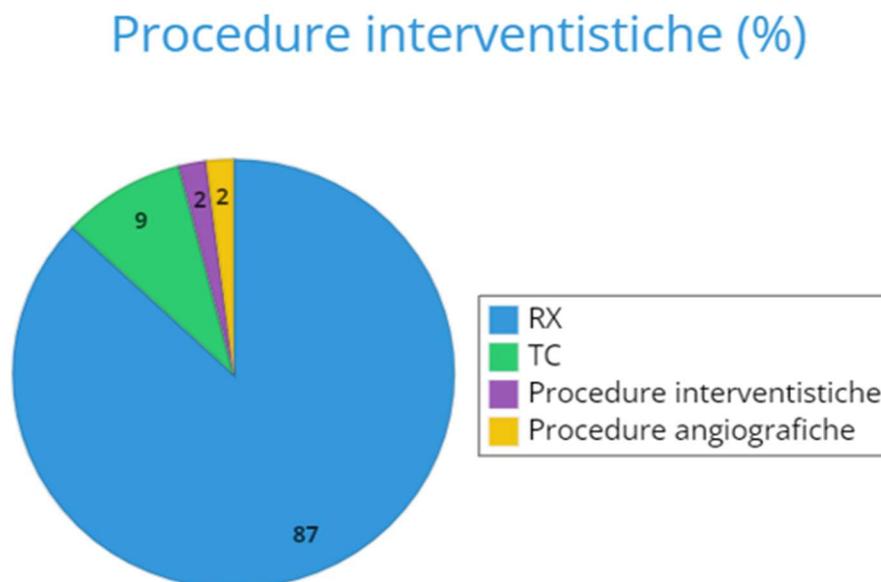


Figura 19: Indagini radiologiche eseguite suddivise per tipologia

<b>Numero totale di pazienti</b>	<b>150</b>
<b>Sesso</b> M F	70 % 30 %
<b>Età media</b> M F	63.3 anni 64.3 anni
<b>Reparto</b> ISTAR 4 CardioTIPO	29 % 71 %
<b>Durata media del ricovero</b> ISTAR 4 CardioTIPO	36.04 giorni 31.17 giorni
<b>N° indagini radiologiche totali</b>  RX TC Procedure interventistiche Procedure angiografiche	<b>2847</b>  87 % 9 % 2 % 2 %

*Tabella XXII: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio.*

### 11.2 Dose cumulativa

Nello studio è stata calcolata la Dose efficace (DE) per tutte le indagini radiologiche. Le Dosi Efficaci sono state sommate per ottenere la Dose Cumulativa (DC) di ogni singolo paziente. La Dose Cumulativa media per paziente è stata di  $42.34 \text{ mSv} \pm 69,96 \text{ mSv}$ . Ponendo a confronto i pazienti di sesso maschile con le pazienti di sesso femminile emerge che i primi sono stati esposti a una maggiore DC ( $51.1 \pm 77$  vs  $21.7 \pm 41 \text{ mSv}$ ) e sono stati ricoverati presso le Terapie Intensive dell'Azienda Ospedale Università degli Studi di Padova per un periodo più lungo ( $36.2 \pm 26.8$  vs  $24.1 \pm 43$  giorni) (Figura 20). Inoltre, i pazienti-ISTAR 4 sono stati ricoverati per un tempo maggiore rispetto ai pazienti-CardioTIPO ( $32.6 \pm 39.4$  giorni vs  $31.17 \pm 41.87$  giorni) e hanno ricevuto una DC maggiore ( $69.9 \pm 96.44 \text{ mSv}$  vs  $30.88 \text{ mSv} \pm 51.41 \text{ mSv}$ ) (Figura 21).

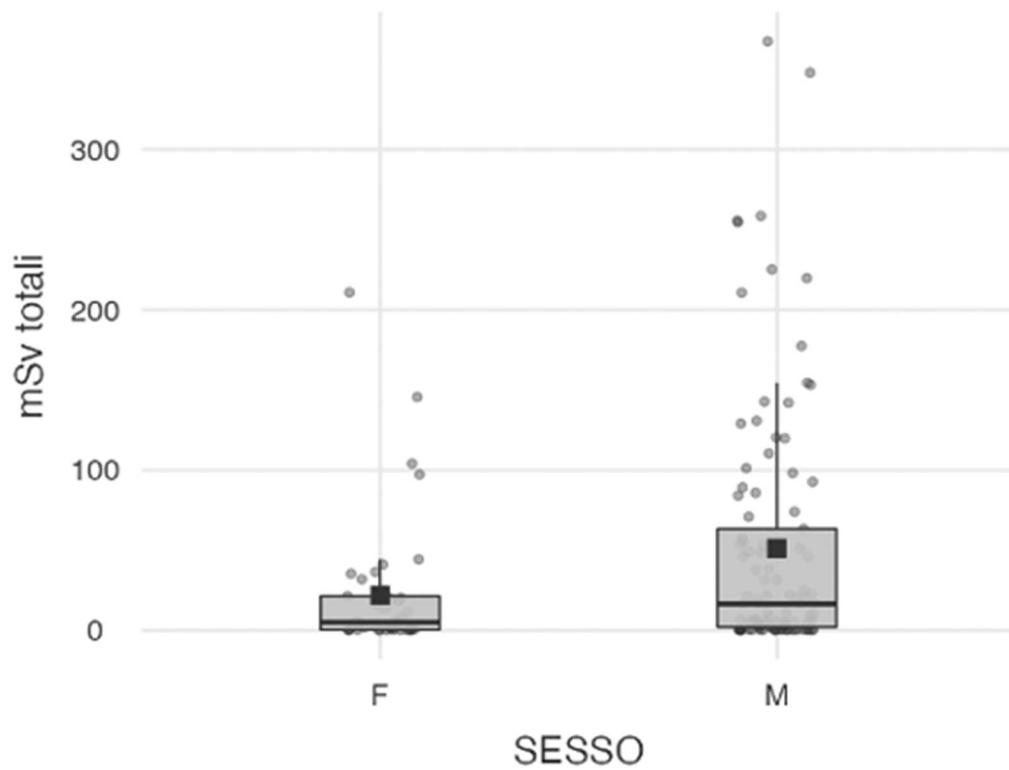


Figura 20: Dose cumulativa (mSv) per sesso

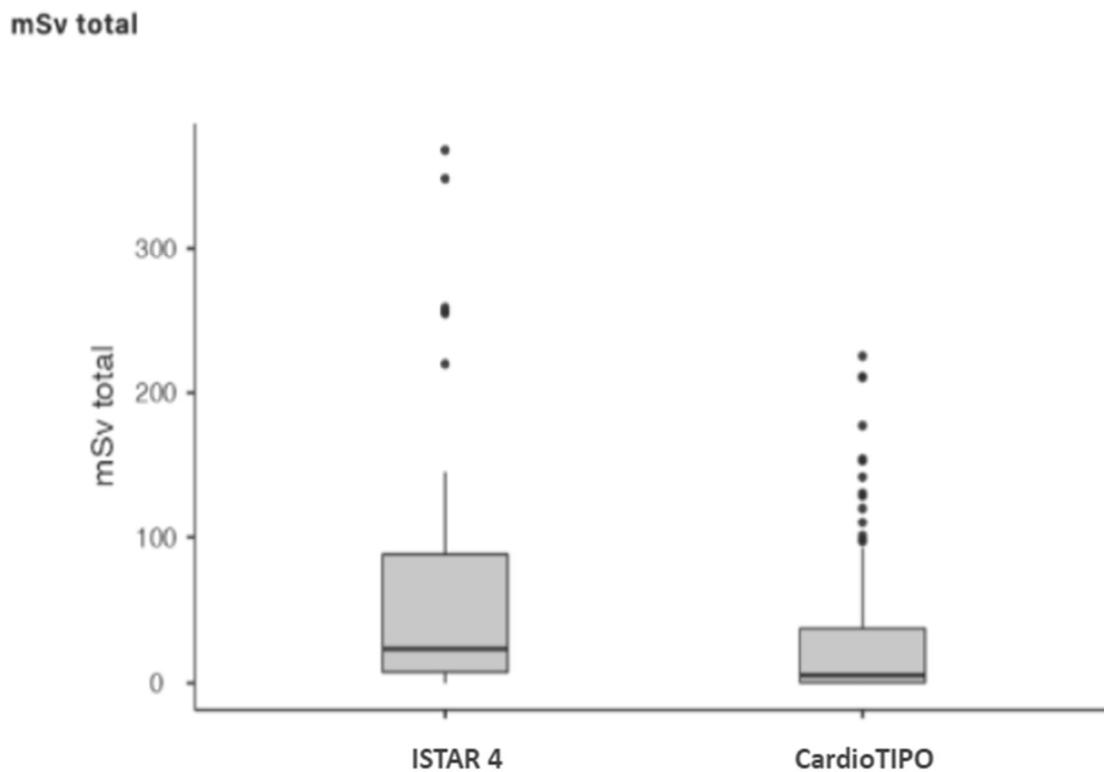


Figura 21: Dose cumulativa (DC) media in mSv in base al Reparto

## 11.3 Rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR)

### 11.3.1 AOR-All cancers in base al sesso

AOR-All cancers è maggiore nei pazienti di sesso maschile sia secondo il modello BEIR VII (M:  $58.92 \pm 281$  vs F:  $22.44 \pm 122$ ) che secondo il modello ICRP 103 (M:  $20 \pm 121$  vs F:  $15.94 \pm 64$ ) (Figura 22; Tabella XXIII)

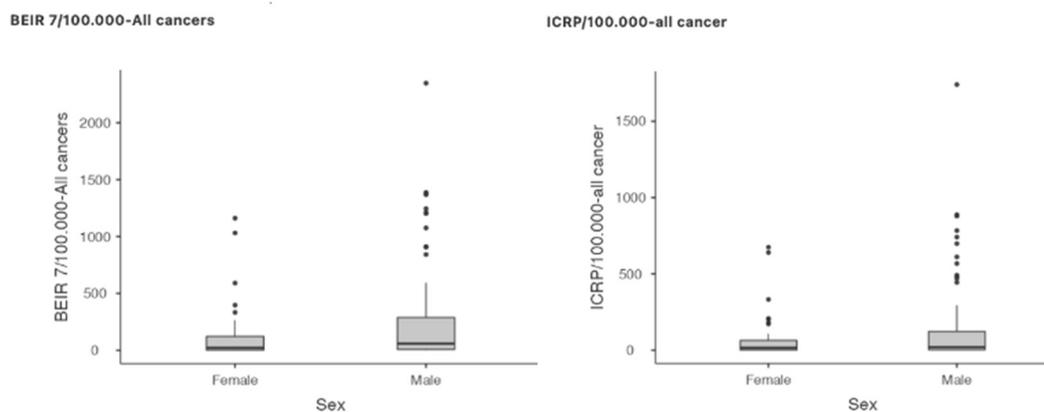


Figura 22: Confronto tra AOR-All cancers di BEIR VII e ICRP 103 tramite box plots per sesso

### 11.3.2 AOR-Leucemia in base al sesso

AOR-Leucemia calcolato tramite BEIR VII (M:  $9.66 \pm 53$  vs F:  $2.35 \pm 12$ ) è risultato maggiore nei Pazienti di sesso maschile rispetto a ICRP 103 (M:  $2.17 \pm 18$  vs F:  $0.92 \pm 4$ ) (Figura 23) (Tabella XXIII)

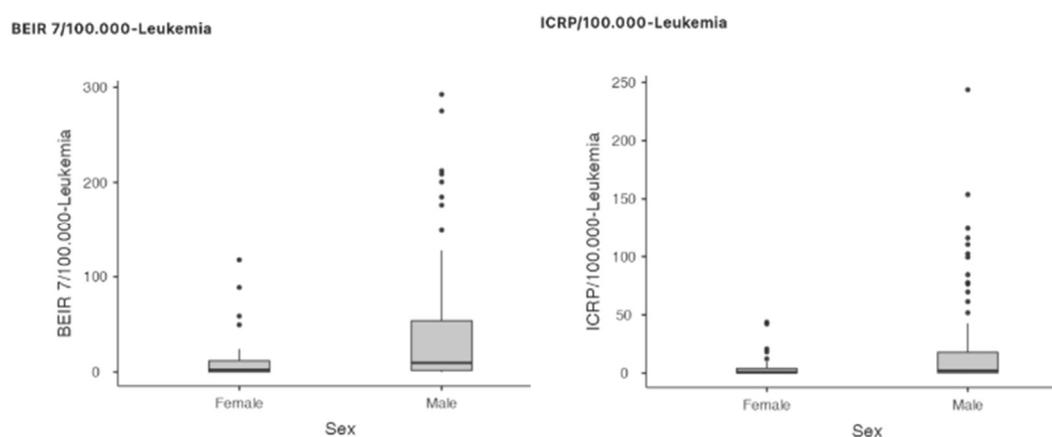


Figura 23: Confronto tra i box plots di AOR-Leucemia BEIR VII e AOR-Leucemia ICRP 103 per sesso

	Sex	n°	Median	IQR
<b>mSv tot</b>	Female	44	4.62	20.95
	Male	104	16.48	62.85
<b>BEIR 7/100.000-All cancers</b>	Female	44	22.44	121.25
	Male	104	58.92	280.97
<b>ICRP/100.000-All cancers</b>	Female	44	15.94	63.86
	Male	104	20.00	120.81
<b>BEIR 7/100.000-Leucemia</b>	Female	44	2.35	11.67
	Male	104	9.66	52.06
<b>ICRP/100.000-Leucemia</b>	Female	44	0.92	4.00
	Male	104	2.17	17.49

Tabella XXIII: AOR-All cancers e AOR-Leucemia divisi per sesso.

### 11.3.3 AOR-All cancers per reparto

AOR-All cancers è risultato più alto nei pazienti-ISTAR 4 rispetto ai pazienti - CardioTIPO sia secondo BEIR VII (ISTAR 4:  $113.42 \pm 424$  vs CardioTIPO:  $18.86 \pm 185$ ) che secondo ICRP 103 (ISTAR 4:  $50.41 \pm 257$  vs CardioTIPO:  $9.64 \pm 87$ ) (Figura 24).

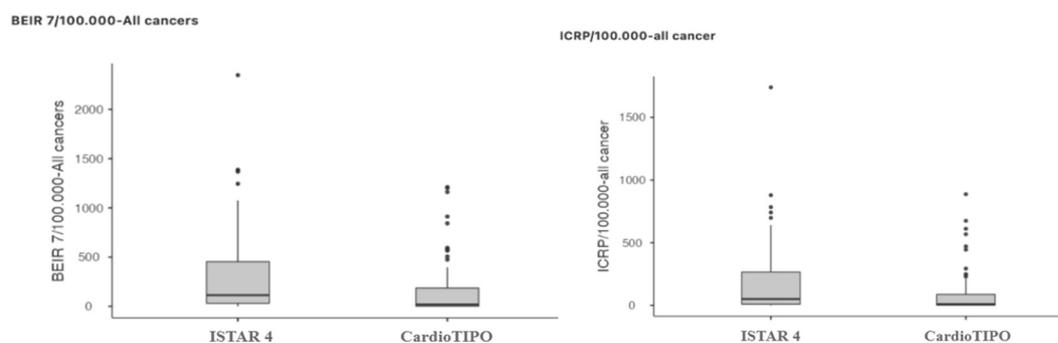


Figura 24: Confronto tra AOR-All cancers di BEIR VII e ICRP 103 tramite box plots per reparto

### 11.3.4 AOR-Leucemia per Reparto di provenienza

AOR-Leucemia è risultato più alto nei pazienti- ISTAR 4 che nei pazienti - CardioTIPO sia secondo BEIR VII (ISTAR 4:  $18.89 \pm 65$  vs CardioTIPO:  $3.42$

$\pm 22$ ) che secondo ICRP103 (ISTAR 4:  $6.40 \pm 31$  vs CardioTIPO:  $0.99 \pm 9$ ) (Figura 25) (Tabella XXIV).

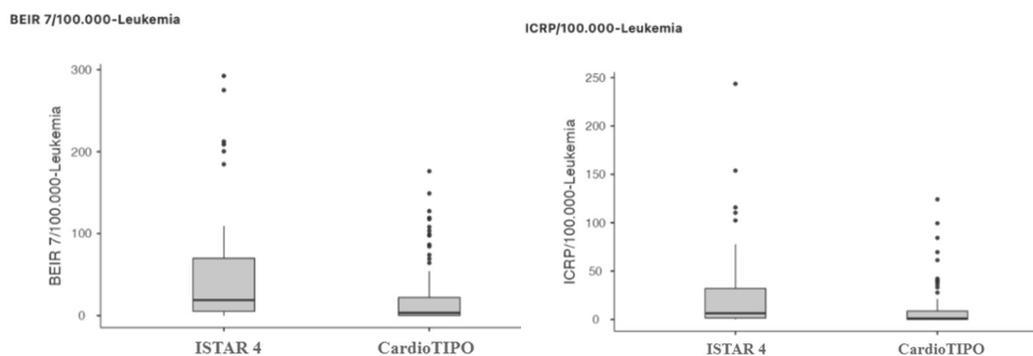


Figura 25: Confronto tra AOR-leucemia di BEIR VII e ICRP 103 tramite box plots in relazione al reparto di provenienza.

	Reparto di provenienza	n°	median	IQR
<b>mSv tot</b>	ISTAR 4	42	23.39	80.75
	CardioTIPO	106	5.38	37.05
<b>BEIR 7/100.000-All cancers</b>	ISTAR 4	42	113.42	423.48
	CardioTIPO	106	18.86	184.12
<b>ICRP/100.000-All cancers</b>	ISTAR 4	42	50.41	256.53
	CardioTIPO	106	9.64	86.78
<b>BEIR 7/100.000-Leucemia</b>	ISTAR 4	42	18.89	64.73
	CardioTIPO	106	3.42	21.80
<b>ICRP/100.000-Leucemia</b>	ISTAR 4	42	6.40	30.60
	CardioTIPO	106	0.99	8.60

Tabella XXIV: AOR-All cancers e AOR-Leucemia secondo BEIR VII e secondo ICRP 103 suddivisi per reparto

### 11.3.5 AOR-All cancers di BEIR VII e ICRP 103 in base al sesso e al reparto di provenienza.

AOR-All cancers è risultato più alto nei pazienti maschi-ISTAR 4 che nelle pazienti femmine-CardioTIPO sia secondo BEIR VII (Maschi-ISTAR 4:  $137.38 \pm 419$  vs

femmine-CardioTIPO:  $15.81 \pm 121$ ) che secondo ICRP103 (Maschi-ISTAR 4:  $61.25 \pm 255$  vs femmine-CardioTIPO:  $13.63 \pm 63$ ) (Figura 26) (Tabella XXV).

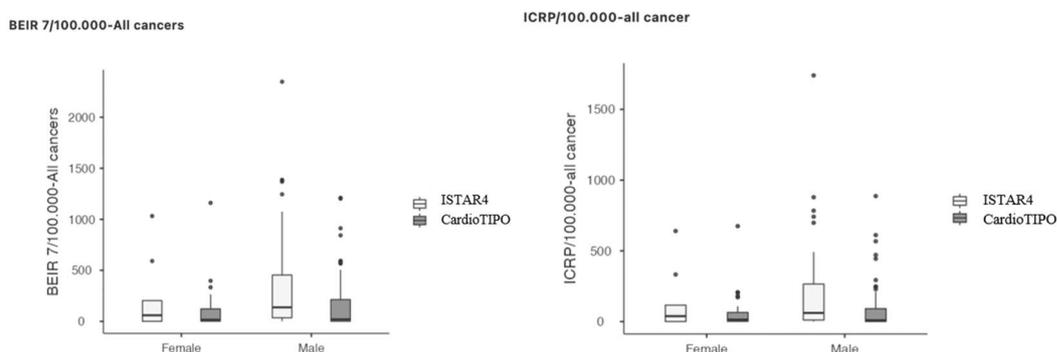


Figura 26 : Confronto tra AOR-All cancers di BEIR VII e ICRP 103 tramite box plots in base al sesso e al reparto di provenienza.

	Sesso	Reparto di provenienza	BEIR 7/100.000-All cancers	ICRP/100.000-All cancers
<b>N°</b>	Femmine	ISTAR4	8	8
		CardioTIPO	36	36
	Maschi	ISTAR4	34	34
		CardioTIPO	70	70
<b>Median</b>	Femmine	ISTAR4	59.72	38.61
		CardioTIPO	15.81	13.63
	Maschi	ISTAR4	137.38	61.25
		CardioTIPO	19.85	9.33
<b>IQR</b>	Femmine	ISTAR4	202.89	116.18
		CardioTIPO	121.09	62.99
	Maschi	ISTAR4	419.19	254.66
		CardioTIPO	212.34	91.07

Tabella XXV: AOR-All cancers secondo BEIR VII e secondo ICRP 103 suddivisi per sesso e reparto

### 11.3.6 AOR-Leucemia di BEIR VII e ICRP 103 in base al sesso e al reparto di provenienza.

AOR-Leucemia è risultato più alto nei pazienti maschi-ISTAR 4 che nelle pazienti femmine-CardioTIPO sia secondo BEIR VII (Maschi-ISTAR 4:  $26.58 \pm 73$  femmine-CardioTIPO:  $1.91 \pm 12$ ) che secondo ICRP 103 (Maschi-ISTAR 4:  $9.05 \pm 39$  vs femmine-CardioTIPO:  $0.78 \pm 4$ ) (Figura 27) (Tabella XXVI).

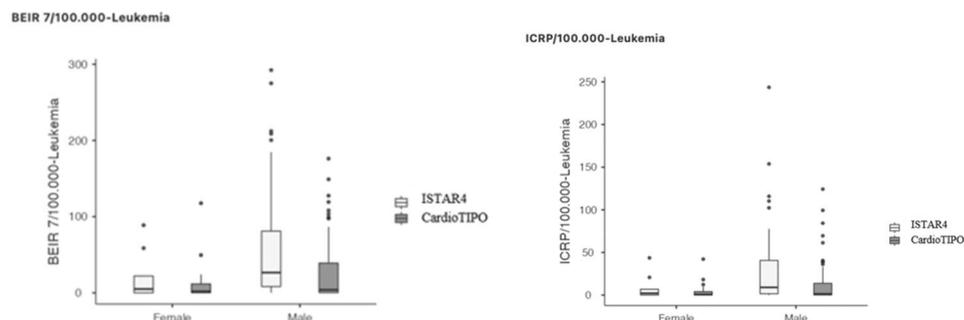


Figura 27: Confronto tra AOR-Leucemia di BEIR VII e ICRP 103 tramite box plots in base al sesso e al reparto di provenienza.

	Sesso	Reparto di provenienza	BEIR 7/100.000-Leucemia	ICRP/100.000-Leucemia
<b>N°</b>	Femmine	ISTAR4	8	8
		CardioTIPO	36	36
	Maschi	ISTAR4	34	34
		CardioTIPO	70	70
<b>Median</b>	Femmine	ISTAR4	5.01	2.18
		CardioTIPO	1.91	0.78
	Maschi	ISTAR4	26.58	9.05
		CardioTIPO	3.99	1.44
<b>IQR</b>	Femmine	ISTAR4	22.05	6.91
		CardioTIPO	11.66	3.98
	Maschi	ISTAR4	72.76	39.11
		CardioTIPO	38.82	13.71

Tabella XXVI: AOR-Leucemia secondo BEIR VII e secondo ICRP 103 suddivisi per sesso e reparto

### 11.3.7 AOR-All cancers BEIR VII vs AOR-All cancers ICRP

AOR-All cancers è risultato più alto in BEIR VII del 100% rispetto a AOR-All cancers in ICRP (BEIR VII:  $40 \pm 226$  vs ICRP  $20 \pm 105$ ) (Figura 28, Tabella XXVII)

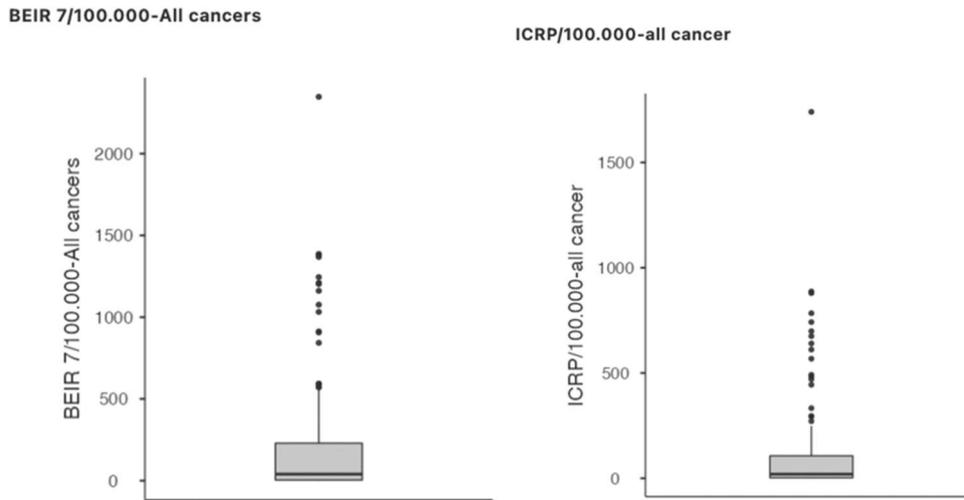


Figura 28: Confronto AOR -All cancers BEIR VII/100.000 e ICRP/100.000 - Box plots

Descriptives		
	BEIR 7/100.000-All cancers	ICRP/100.000-all cancer
N	148	147
Median	40.07	19.78
IQR	225.74	104.57
25th percentile	3.60	2.12
75th percentile	229.34	106.69

Tabella XXVII: AOR -all cancers BEIR VII/100.000 e ICRP/100.000

### 11.3.8 AOR-Leucemia BEIR VII vs AOR-Leucemia ICRP

AOR-Leucemia è risultato più alto in BEIR VII del 213% rispetto a AOR-Leucemia in ICRP (BEIR7  $7.6 \pm 37$  vs ICRP  $1.8 \pm 13$ ) (Figura 29 , Tabella XXVIII)

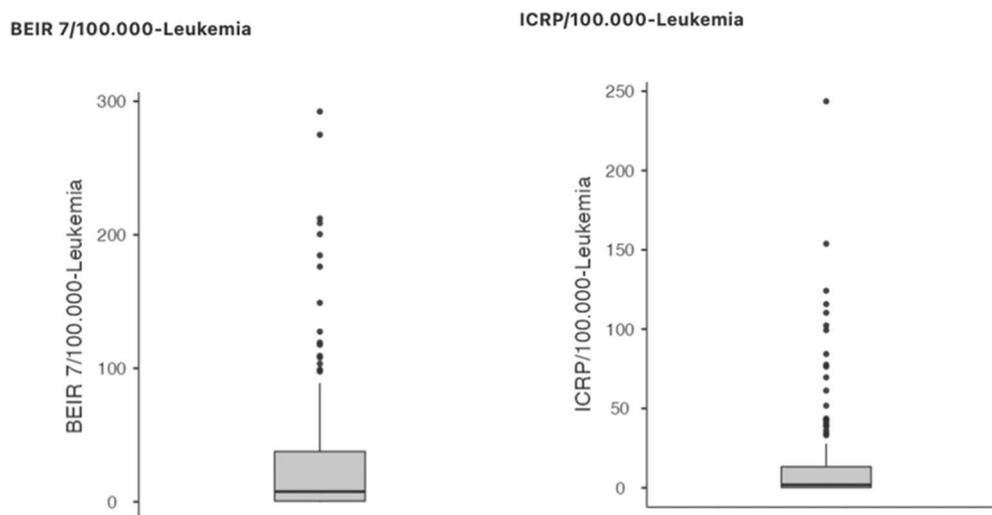


Figura 29: Confronto AOR-Leucemia BEIR VII/100.000 e ICRP/100.000 - Box plots

Descriptives		
	BEIR 7/100.000-Leukemia	ICRP/100.000-Leukemia
N	148	148
Median	7.60	1.84
IQR	37.11	13.10
25th percentile	0.52	0.18
75th percentile	37.63	13.28

Tabella XXVIII: AOR -Leucemia BEIR VII/100.000 e ICRP/100.000

### 11.3.9 Test di normalità (Shapiro-Wilk)

Sia per BEIR 7 ed ICRP - All cancers e Leucemia, il test di normalità (Shapiro-Wilk) non è normalmente distribuito ( $<.005$ ) (Tabella XXIX)

Descriptives							
	N	Median	SD	Shapiro-Wilk		Percentiles	
				W	p	25th	75th
BEIR 7/100.000-All cancers	148	40.07	370.73	0.61	$<.001$	3.60	229.34
ICRP/100.000-all cancer	147	19.78	232.06	0.54	$<.001$	2.12	106.69
BEIR 7/100.000-Leukemia	148	7.60	54.17	0.63	$<.001$	0.52	37.63
ICRP/100.000-Leukemia	148	1.84	33.15	0.51	$<.001$	0.18	13.28

Tabella XXIX Test di normalità (Shapiro-Wilk)

Per All cancers, l' indipendente di Mann-Whitney U è  $> 0,05$  (AOR-All cancers BEIR7= p. 0,068; AOR-All cancers ICRP =p. 0.384) [ipotesi BEIR 7 All

cancers/100.000  $\neq$  ICRP All cancers/100.000], dimostrando una differenza non statisticamente significativa tra i due gruppi (Tabella XXX)

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
BEIR 7/100.000-All cancers	Mann-Whitney U	1852.00	0.068
ICRP/100.000-all cancer	Mann-Whitney U	2031.00	0.384

Note.  $H_a \mu_{\text{Female}} \neq \mu_{\text{Male}}$

*Tabella XXX T-test su campioni indipendenti [ipotesi BEIR 7 All cancers/100,000  $\neq$  ICRP All cancers/100,000]*

Per Leucemia, l' indipendente di Mann-Whitney U è  $< 0,05$  (AOR-Leucemia BEIR7= p. 0,002; AOR-Leucemia ICRP =p. 0.007) [ipotesi BEIR 7 Leucemia/100.000  $\neq$  ICRP Leucemia/100.000], dimostrando una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (Tabella XXXI)

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
BEIR 7/100.000-Leukemia	Mann-Whitney U	1534.00	0.002
ICRP/100.000-Leukemia	Mann-Whitney U	1645.00	0.007

Note.  $H_a \mu_{\text{Female}} \neq \mu_{\text{Male}}$

*Tabella XXXI T-test su campioni indipendenti [ipotesi BEIR 7 Leucemia/100.000  $\neq$  ICRP Leucemia/100.000]*

In conclusione, BEIR VII ha stimato un rischio di cancro maggiore, rispetto a ICRP 103, per tutti i rischi di cancro ed un aumento del rischio di leucemia indotti da radiazioni ionizzanti

## 12. Discussione

Questo studio fornisce una valutazione comparativa del Rischio Oncogenetico Aggiuntivo da esposizione a radiazioni ionizzanti per usi medici nei pazienti ricoverati presso le Terapie intensive (ISTAR 4, CardioTIPO) dell'Azienda Ospedale Università degli Studi di Padova. Dai risultati dell'analisi statistica emerge che i pazienti di sesso maschile ISTAR 4 sono stati ricoverati più a lungo e hanno ricevuto una più alta DC; ciò si riflette in un aumentato rischio di sviluppare

tumori radio indotti nel corso della vita. Slovis et Al. hanno condotto uno studio che ha stimato la DC, limitatamente alle procedure TC, nei pazienti in Terapia Intensiva, sottolineando come il ricovero in un'unità UTI sia associato ad un aumento dell'imaging medico, dell'esposizione alle radiazioni e del rischio di cancro indotto da radiazioni ionizzanti [41] ; McEvoy nel suo studio sui pazienti in terapia intensiva ha trovato una distribuzione delle indagini radiologiche simile a quella nel nostro studio, con RX e TC rispettivamente l'82% e il 3% del totale [42].

Il modello di rischio oncogenetico BEIR VII ha stimato un rischio di cancro aggiuntivo maggiore, rispetto a ICRP 103, per tutti i cancri e per la leucemia indotti da radiazioni ionizzanti. Vi sono numerose differenze tra i modelli di rischio oncogenetico BEIR VII e ICRP 103, tra queste le più significative per le differenti stime di AOR ottenute con i due modelli, sono le sedi tumorali modellate, la popolazione di trasferimento, l'EAR/ERR Ratio utilizzato per le stime del LAR e il DDREF (Tabella XXXII).

Principali differenze	BEIR VII	ICRP 103
<b>Tumori</b>	<p><b>11:</b></p> <p>Stomaco Colon Fegato Polmone Mammella (F) Ovaio Vescica Tiroide Leucemia</p> <p><b>(Incluso nel gruppo di tumori solidi rimanenti)</b></p> <p><b>Prostata</b> <b>Utero</b></p> <p>+ Gruppo di tumori rimanenti (tumori solidi diversi da quelli modellati individualmente in BEIR VII)</p>	<p><b>10:</b></p> <p>Stomaco Colon Fegato Polmone Mammella (F) Ovaio Vescica Tiroide Leucemia Esofago</p> <p><b>X</b> <b>X</b></p> <p>+ Gruppo di tumori rimanenti (tumori solidi diversi da quelli modellati individualmente in ICRP 103)</p> <p><b>X Cervello</b> <b>X Ghiandole salivari</b> <b>X rene</b></p>
<b>Popolazione di trasferimento dei dati epidemiologici ottenuti dal LSS study</b>	<b>Americana (USA)</b>	<p><b>Europea-americana</b> (Svezia, Inghilterra, USA) o <b>Asiatica</b> (Shanghai, Osaka, Hiroshima e Nagasaki)</p>
<b>EAR/ERR Ratio</b>	La combinazione di EAR/ERR, per la maggior parte dei cancro, è <b>0.7/0.3</b>	La combinazione di EAR/ERR, per la maggior parte dei cancro, è <b>0.5/0.5</b>
<b>DDREF</b>	<b>1.5</b>	<p><b>2</b></p> <p>Le stime del rischio nel corso della vita sono state corrette al ribasso di un DDREF pari a 2, ad eccezione della leucemia</p>

Tabella XXXII: Differenze più significative tra BEIR VII e ICRP 103

I modelli di Rischio oncogenetico BEIR VII e ICRP presentano alcune differenze di siti tumorali per i quali il rischio oncogenetico viene modellato. BEIR VII modella il rischio per un numero maggiore di sedi tumorali (11 tumori + “altri tumori solidi”) rispetto a ICRP (10 tumori solidi + “altri tumori”). Poiché sia il modello BEIR VII che il modello ICRP 103 sono stati sviluppati a partire dai dati raccolti nel follow up dei sopravvissuti ad alte dosi di radiazioni a seguito dei bombardamenti atomici di Nagasaki e Hiroshima, vi possono essere delle incertezze nelle proiezioni del LAR per basse dosi di radiazioni, in popolazioni quali la popolazione americana (BEIR VII) e Euro-Americana (Svezia, Inghilterra e USA in ICRP 103). L'incertezza del “trasporto” è maggiore per siti come lo stomaco e la prostata, per il quale i tassi di riferimento di incidenza di cancro giapponesi e statunitensi sono molto diversi. La scelta di includere i tumori della prostata e dell'utero in BEIR VII è rilevante, perché di solito non si ritiene che questi tumori siano indotti da radiazioni, ciononostante sono stati modellati singolarmente e non nella categoria residua di “tutti gli altri tumori solidi” soprattutto perché molto più comuni negli Stati Uniti che in Giappone [28]. ICRP ha sviluppato un modello di stima del rischio oncogenetico per un numero minore di sedi tumorali rispetto a BEIR VII, non includendo la prostata, l'utero, il cervello, le ghiandole salivari e il rene.

Sia BEIR VII che ICRP stimano il rischio di cancro indotto da radiazioni nel corso della vita (LAR) utilizzando i modelli moltiplicativi (ERR) e/o additivi (EAR) ma applicano una differente media dei valori ottenuti dai due modelli matematici basata sulla valutazione circa l'applicabilità relativa delle due stime di rischio. Le stime basate sul rischio relativo (ERR) e assoluto (EAR), possono differire sostanzialmente. Ad esempio, a causa dei differenti rischi di base per tumori sito-specifici tra USA e Giappone, le stime sul cancro allo stomaco per la popolazione statunitense basate sul trasporto a rischio assoluto (dove si presume che il rischio in eccesso non dipenda dai rischi di base), sarebbero quasi un ordine di grandezza maggiori di quelle basate sul trasporto a rischio relativo (dove si presume che il rischio in eccesso dovuto alle radiazioni sia proporzionale ai rischi di base) [18]. BEIR VII valuta il rischio di cancro nel corso della vita utilizzando un EAR/ERR Ratio pari a 0.7/0.3 per la maggior parte dei tumori e pari a 0.3/0.7 nel caso del cancro ai polmoni. Il rischio di cancro alla tiroide nel BEIR VII si basa esclusivamente sulla proiezione moltiplicativa (ERR), mentre per il cancro al seno

la proiezione additiva (EAR). ICRP 103 valuta il rischio di cancro indotto da radiazioni nel corso della vita utilizzando un ERR/EAR ratio di 1/0 per il tumore della tiroide, 0.3/0.7 per il polmone, 0/1 per la mammella, 0/1 per la leucemia e di 0.5/0.5 per tutte le altre forme di cancro. Le stime sull'incidenza della leucemia BEIR VII sono più ampie di quelle dell'ICRP. Ciò è dovuto principalmente al fatto che le stime BEIR VII sono una media ponderata di stime basate sul trasporto del rischio relativo e assoluto (utilizzando entrambi i modelli ERR e EAR), mentre le stime ICRP si basano interamente sul trasporto del rischio assoluto. In sostanza, sebbene entrambi i modelli condividano strategie di ponderazione comuni, divergono negli spazi di ponderazione e per alcuni tumori anche negli approcci specifici al trasferimento del rischio.

Le attuali stime dei rischi di cancro derivanti dalle esposizioni a basse dosi di radiazioni ionizzanti si basano principalmente su coefficienti di rischio derivati dai sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica, cioè da persone con esposizioni acute ad alte dosi. Pertanto, il rischio di cancro indotto da esposizione a basse dosi di radiazioni ionizzanti può essere sovrastimato e si rende necessario l'utilizzo del fattore DDREF. I valori del DDREF sono stati dedotti principalmente da esperimenti con animali da laboratorio e da misurazioni radiobiologiche. ICRP 103 ha corretto le stime di cancro nel corso della vita al ribasso di un DDREF pari a 2, ad eccezione della leucemia in cui è stato utilizzato il modello lineare-quadratico. Lo stesso DDREF è stato applicato per i maschi e per le femmine. Al contrario, in BEIR VII le stime del rischio nel corso della vita di tumori solidi sono state corrette utilizzando un DDREF pari a 1,5, similmente applicato indifferentemente a maschi e femmine e utilizzando un modello lineare quadratico per la leucemia senza necessità di ulteriore riduzione con DDREF.

L'aumento complessivo del LAR per incidenza All-cancers e Leucemia in BEIR VII (Tabella XV) è principalmente a causa di una riduzione del DDREF nominale per la maggior parte dei siti tumorali da 2 a 1,5 in BEIR VII. Pertanto, il modello di rischio oncogenetico BEIR VII ha stimato un AOR (Rischio oncogeno aggiuntivo = DC x LAR) maggiore, rispetto a ICRP 103, per tutti i cancri e per la leucemia indotti da radiazioni ionizzanti.

È difficile elaborare stime predittive conclusive della relazione tra esposizione a radiazioni ionizzanti e rischio di cancro radio-indotto per ciascun paziente, in quanto sarebbe opportuno includere anche l'importanza relativa dei fattori

individuali del paziente quali le comorbilità, i fattori ambientali e i fattori genetici; tali fattori genetici sono spesso organo-specifici, ad esempio i geni BRCA1 e BRCA2. Non si ritiene che i fattori genetici alterino sufficientemente le stime del rischio nella popolazione poiché hanno una bassa penetranza e sono relativamente rari nella popolazione. Tuttavia, nell'esempio del cancro al seno, i giovani portatori delle mutazioni BRCA1 e BRCA2 possono sperimentare un aumento individuale del rischio oncogenetico a livelli di dosi di radiazioni considerevolmente inferiori a quelli associati ad un aumento del rischio di cancro al seno in altre coorti esposte alle radiazioni [43]; i fattori ambientali probabilmente hanno l'effetto maggiore nel confondere i dati sul cancro indotto da radiazioni. Ad esempio, il fumo di tabacco è un importante fattore di confondimento per i tumori del polmone e della vescica. Ciò è di grande rilevanza perché sia BEIR VII che ICRP 103 utilizzano i dati di mortalità e/o incidenza di cancro della coorte del Life Span Study, per proiettare poi sulla popolazione di riferimento (Americana in BEIR VII, Euro-americana in ICRP 103), la stima di rischio di cancro nel corso della vita (LAR). Dai dati del Life Span Study vengono derivate stime di rischio che non tengono necessariamente conto dei fattori di rischio ambientale confondenti nelle popolazioni per le quali viene eseguita l'estrapolazione del rischio. Inoltre, nelle stime di AOR utilizzando i Modelli di Rischio Oncogenetico BEIR VII e ICRP 103, sarebbe opportuno correggere il rischio di cancro attribuibile nel corso della vita conoscendo l'aspettativa di vita di ciascun paziente; sarebbe pertanto opportuno correggere verso il basso se l'aspettativa di vita effettiva di un dato paziente è significativamente inferiore a quella dei coetanei di pari età e sesso; questo concetto è stato sottolineato anche da Griffey e Sodickson [44].

Lo studio di Slovis et AL. ha stimato per i pazienti in terapia intensiva la dose cumulativa originata dalle sole indagini TC e il rischio attribuibile di cancro ad essa associato utilizzando il Modello di Rischio Oncogenetico BEIR VII (DC media=22,2 mSv e AOR medio=0,1% vs 41,34 mSv e AOR medio=0,2% nel nostro studio) [41].

S. Kritsaneepaiboon e A. Krisanachinda hanno stimato la dose efficace cumulativa e il rischio oncogenetico aggiuntivo in pazienti adulti con lesioni multiple sottoposti a TC ripetute o frequenti, utilizzando il Modello di Rischio Oncogenetico BEIR VII (DC media=19.4 mSv e AOR medio=0,14%) [45].

Nikzad S et Al. hanno calcolato la dose efficace cumulativa e il rischio oncogenetico tumore-specifico aggiuntivo utilizzando il modello ICRP 103, concludendo che l'AOR in funzione dell'età e del sesso per i pazienti di sesso maschile era più elevato per i tumori del polmone e del colon, mentre per le donne era più elevato per i tumori della mammella e dei polmoni [46].

De Gonzales et Al. hanno stimato il cancro indotto da radiazioni da Tomografia Computerizzata annuale nei pazienti con Fibrosi cistica utilizzando il modello BEIR VII e assumendo un monitoraggio annuale dall'età di 2 anni; il rischio cumulativo di cancro indotto da radiazioni derivanti da ripetute scansioni TC polmonari per i pazienti con fibrosi cistica è stato relativamente piccolo (meno dello 0,5%) assumendo una sopravvivenza mediana fino a circa 35 anni; è stato suggerito che se la sopravvivenza mediana migliorerà in futuro, allora questi pazienti inizieranno a vivere fino all'età in cui i tassi di cancro iniziano ad aumentare considerevolmente e saranno sottoposti a più scansioni TC annuali: quindi avranno un rischio maggiore di cancro indotto da radiazioni [47].

Il nostro studio ha valutato AOR e DC da esposizione radiologica nei pazienti in Terapia intensiva ponendo due Modelli di Rischio Oncogenetico a confronto (BEIR VII e ICRP 103). Pur presentando dei limiti, in letteratura non si riportano studi comparativi analoghi. In futuro, si potrebbe valutare il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) tramite lo studio comparativo di altri Modelli di Rischio Oncogenetico quali il modello NUREG (1993), il modello UNSCEAR (2006) e il modello U.S.EPA (2011).

### **13. Limiti**

Questo studio di confronto tra i modelli di rischio oncogenetico BEIR VII e ICRP 103 presenta alcuni limiti. Si tratta di uno studio retrospettivo limitato a un solo ricovero (periodo dal 01/04/2023 al 07/06/2023 con inclusione delle indagini radiologiche svolte prima o in seguito al periodo di riferimento, quando appartenenti allo stesso ricovero) e monocentrico (le Terapie intensive ISTAR 4 e CardioTIPO dell'Azienda Ospedale dell'Università degli studi di Padova). Il nostro studio, pertanto, acquisisce solo una parte delle esposizioni a radiazioni ionizzanti per uso medico avvenute nel corso della vita di ciascun paziente. I pazienti inclusi nello studio sono stati 150; sono auspicabili ulteriori studi con un aumento della

numerosità della coorte studiata. È sconosciuto il numero di pazienti ricoverati in CardioTIPO e ISTAR4 che non sono stati sottoposti a indagini radiologiche che espongono a radiazioni ionizzanti; questo può avere influito sui valori di DC media calcolati. Inoltre, lo studio si basa su dati di irradiazione corporea globale e non per singolo organo. Sarebbe opportuno includere informazioni quali il sesso, l'età di esposizione alle radiazioni ionizzanti e la dose cumulativa accumulata dai pazienti ma anche le loro comorbidità, i fattori di rischio genetici, i fattori ambientali e l'aspettativa di vita. Nello studio non è stato previsto un follow-up dei pazienti dimessi dalle Terapie Intensive.

#### **14. Conclusioni**

BEIR VII ha stimato un rischio di cancro indotto dalle radiazioni ionizzanti superiore per tutti i rischi di cancro e un aumento del rischio di leucemia indotta da radiazioni rispetto a ICRP 103. I risultati di questo studio sono significativi per migliorare la precisione delle stime AOR dovute all'uso medico delle radiazioni ionizzanti nei pazienti in Terapia intensiva, affinché il clinico sia più consapevole dei rischi e dei vantaggi delle procedure impiegate. Pur presentando alcuni limiti, in letteratura non si riportano studi comparativi analoghi.

## Glossario

- Baseline cancer rate - Tasso di cancro di base: il tasso di incidenza o mortalità del cancro in una popolazione, in assenza dell'esposizione specifica oggetto di studio.
- BEIR VII: Rapporto del Consiglio Nazionale della Ricerca, Rischi per la salute derivanti dall'esposizione a Bassi livelli di radiazioni ionizzanti. BEIRVII. Fase 2.
- Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor - Fattore di efficacia della dose e del tasso di dose- (DDREF): un fattore stimato utilizzato per tenere conto di un'apparente diminuzione dell'efficacia delle radiazioni a basso LET nel causare un endpoint biologico (ad esempio, il cancro) a dosi e ratei di dose bassi, rispetto alle osservazioni effettuate con dosi elevate, somministrate in modo acuto.
- Excess absolute risk - Eccesso di rischio assoluto (EAR) : Tasso di incidenza di malattia in una popolazione esposta meno il tasso corrispondente di malattia in una popolazione non esposta. Chiamato anche "rischio attribuibile". L'eccesso di rischio assoluto è sovente espresso come tasso di eccesso additivo per Gy o per Sv.
- Excess relative risk - Eccesso di rischio relativo (ERR): L'aumento frazionario del tasso di malattia in una popolazione esposta diviso per il tasso di malattia in una popolazione non esposta, meno 1,0 (ERR è uguale a RR-1). È sovente espresso come l'eccesso di rischio relativo per Gy o per Sv.
- Fattore di incertezza: un fattore casuale in base al quale una stima o una proiezione devia dal suo valore "vero" a causa di una specifica fonte di incertezza come DDREF o trasporto del rischio da una popolazione (LSS) ad un'altra (Americana-BEIR VII o Euro-americana-ICRP).

- ICRP: Commissione internazionale per la protezione radiologica. Si tratta di una
- organizzazione internazionale indipendente che fornisce raccomandazioni e orientamenti in materia protezione dalle radiazioni.
- Life Span Study (LSS): studio epidemiologico a lungo termine sulla salute condotto dal RERF sugli effetti sulla salute delle radiazioni ionizzanti nei sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima e Nagasaki.
- Linear-No-Threshold - Modello lineare senza soglia (LNT): Modello dose-risposta per cui qualsiasi dose maggiore di zero ha una probabilità positiva di produrre un effetto (come un aumento dell'eccesso del rischio di tumore e/o malattia ereditaria, in modo proporzionale). La probabilità è calcolata dalla pendenza di un modello lineare (L) o dalla pendenza limite, quando la dose si avvicina allo zero, di un modello lineare-quadratico (LQ).
- Modello lineare-quadratico (LQ): un modello in cui la probabilità di un effetto (ad es. cancro) è espresso come la somma di due termini – uno proporzionale alla dose, l'altro al quadrato della dose. Nel limite delle dosi basse e basse tassi di dose, il termine quadratico può essere ignorato.
- Radiazioni ionizzanti: qualsiasi radiazione in grado di rimuovere elettroni dagli atomi o molecole mentre attraversa la materia, producendo così ioni.
- Radiation Effects Research Foundation (RERF): una ricerca congiunta dell'Organizzazione Giappone-USA con sede a Hiroshima e Nagasaki, per lo studio degli effetti sulla salute nei sopravvissuti alla bomba atomica.
- Rischio attribuibile nel corso della vita (LAR): LAR approssima la probabilità che un l'individuo svilupperà un cancro associato a un'esposizione.

- UNSCEAR: Comitato scientifico delle Nazioni Unite sugli effetti dell'energia atomica Radiazione. Un comitato delle Nazioni Unite che pubblica rapporti su fonti ed effetti delle radiazioni ionizzanti

**Bibliografia:**

- (1) Linet, Martha S et al. "Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures." *CA: a cancer journal for clinicians* vol. 62,2 (2012) 75-100. doi:10.3322/caac.21132
- (2) Unep, and United Nations Environment Programme. "Radiation Effects and Sources: What Is Radiation? What Does Radiation Do to Us? Where Does Radiation Come From?" (2016) <https://www.unep.org>
- (3) United Nations. Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. "Sources and Effects of Ionizing Radiations" Volume 1 (2008) <https://www.unscear.org>
- (4) The Minnesota Department of Health (MDH). "Radon: Keeping you safe from radon" (2023) <https://www.health.state.mn.us>
- (5) World Health Organization. "Ionizing radiation and health effects" (2023) <https://www.who.int>
- (6) Chapman JD, Stobbe CC, Gales T, et al. "Condensed chromatin and cell inactivation by single hit kinetics". *RadiationResearch*. (1999) 151:433–41.
- (7) Dowd SB and Tilson E R. "Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology." 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders (1999) 118–120.
- (8) Norman E. Bolus "Basic review of radiation biology and terminology" *Journal of Nuclear Medicine Technology* (2001) 29 (2) 67-73;
- (9) ICRP "The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103." *Annals of the ICRP* vol. 37,2-4 (2007) 1-332. doi:10.1016/j.icrp.2007.10.003
- (10) Giuseppe deLuca "La gestione delle emergenze radiologiche e nucleari: aspetti di radiobiologia. La sindrome acuta da radiazioni" (2012) 48° Corso della scuola superiore di Radioprotezione "Carlo Polvani" <http://www.radioprotezione.org>
- (11) ICRP Supporting Guidance 2 "Radiation and your patient: A guide for medical practitioners" *Annals of the ICRP* Volume 31 Issue 4 (2001) <http://www.icrp.org>
- (12) Radiation Effects Research Foundation "Life Span Study (LSS)" (2023) <https://www.rerf.or.jp>
- (13) Samet, Jonathan M, and Ohtsura Niwa. "At the 75th anniversary of the bombings of Hiroshima and Nagasaki, the Radiation Effects Research Foundation continues studies of the atomic bomb survivors and their children." *Carcinogenesis* vol. 41,11 (2020) 1471-1472. doi:10.1093/carcin/bgaa104

- (14) Ozasa, Kotaro et al. "Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring." *Journal of epidemiology* vol. 28,4 (2018) 162-169. doi:10.2188/jea.JE20170321
- (15) International Atomic Energy Agency (IAEA) "Diagnostic radiology physics: a handbook for teachers and students" (2014) Chapter 12, 24 <http://www-pub.iaea.org>
- (16) Governo italiano, Ministero dell'ambiente e della Sicurezza energetica. "La radioprotezione" (2021) governo italiano <https://www.mase.gov.it>
- (17) Vano, E., Frija, G., Loose, R. *et al.* Dosimetric quantities and effective dose in medical imaging: a summary for medical doctors. *Insights Imaging* 12, 99 (2021) <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01041-2>
- (18) ICRP "The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103." *Ann. ICRP* (2007) 37 (2-4) paragrafo 107,108,109
- (19) ICRP "Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures. ICRP Publication 116" *Ann. ICRP* (2010) 40(2-5)
- (20) ICRP "Radiological Protection in Fluoroscopically Guided Procedures outside the Imaging Department." (2010) Pubblicazione ICRP 117, all. ICRP 40.
- (21) IAEA "Patient dosimetry in radiography: What to measure and estimate, why & how" ICTP/IAEA Training Course on Radiation Protection of Patients September 16 - 27 (2013) Trieste, Italy
- (22) Huda, Walter. "Kerma-area product in diagnostic radiology." *AJR. American journal of roentgenology* vol. 203,6 (2014) W565-9. doi:10.2214/AJR.14.12513
- (23) ICRP "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection." (1959) Now known as ICRP Publication 1. Pergamon Press, New York.
- (24) UNSCEAR "Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation" (2015) <https://www.unscear.org>
- (25) UNSCEAR "Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A: Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks" (2012) <https://www.unscear.org>
- (26) Meinhold C B and Taschner J C. "A brief history of radiation" (1995) *Los Alamos. Sci.* 23 116–23.

- (27) Tubiana M, Feinendegen L E, Yang C and Kaminski M. "The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental" (2009) data *Radiology* 251 13–22
- (28) NAS "Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR VII Phase 2)" (2006) Washington, DC: The National Academies Press, National Academy of Sciences/National Research Council
- (29) Laurier, Dominique et al. "The scientific basis for the use of the linear no-threshold (LNT) model at low doses and dose rates in radiological protection." (2023) *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection* vol. 43,2 10.1088/1361-6498/acdfd7, doi:10.1088/1361-6498/acdfd7
- (30) Brooks, Antone L et al. "The role of dose rate in radiation cancer risk: evaluating the effect of dose rate at the molecular, cellular and tissue levels using key events in critical pathways following exposure to low LET radiation." *International journal of radiation biology* vol. 92,8 (2016) 405-26. doi:10.1080/09553002.2016.1186301
- (31) Sankaranarayanan, K, and R Chakraborty. "Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. I. Background." *Radiation research* vol. 143,2 (1995) 121-43.
- (32) Seunghye Lee, Juyoul Kim, Seokjung Han. "A Comparative Review of Radiation-induced Cancer Risk Models" *Journal of Radiation Protection and Research* (2017) 42(2): 130-140
- (33) Calabrese, Edward J, and Michael K O'Connor. "Estimating risk of low radiation doses - a critical review of the BEIR VII report and its use of the linear no-threshold (LNT) hypothesis." *Radiation research* vol. 182,5 (2014) 463-74. doi:10.1667/RR13829.1
- (34) National Research Council of the National Academies. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Washington, DC: The National Academies Press; (2006) 245.
- (35) Cléro, Enora et al. "History of radiation detriment and its calculation methodology used in ICRP Publication 103." *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection* vol. 39,3 (2019) R19-R36. doi:10.1088/1361-6498/ab294a
- (36) Mettler, Fred A Jr et al. "Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog." *Radiology* vol. 248,1 (2008) 254-63. doi:10.1148/radiol.2481071451

- (37) Debabrata Mukherjee, Sanjay Rajagopalan. "CT and MR Angiography of the Peripheral Circulation: Practical Approach" (2007) 36-37
- (38) Bonelli, M. "Unità di misura e metodo di calcolo della dose, in La dose al paziente in diagnostica per immagini" D. Caramella, F. Paolicchi, and L. Faggioni, Editors. (2012) Springer: Milano. p. 29-56]
- (39) Navarro DJ and Foxcroft DR. "learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners." (Version 0.70). (2019) DOI: 10.24384/hgc3-7p15 <http://learnstatswithjamovi.com>
- (40) Jamovi open statistical software for the desktop and cloud <http://www.jamovi.org>
- (41) Slovis BH, Shah KH, Yeh DD, Seethala R, Kaafarani HMA, Eikermann M et al. "Significant but reasonable radiation exposure from computed tomography-related medical imaging in the ICU" *Emerg Radiol.* (2016); 23(2):141-6
- (42) McEvoy, James H et al. "Cumulative radiation in critically ill patients: a retrospective audit of ionising radiation exposure in an intensive care unit." *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* vol. 21,3 (2019): 212-219.
- (43) C. Daly, D.R Urbach, T. Stukel, P.C.Nathan, W. Deitel, L. Paszat, A.S.Wilton e N. Baxter "Modelli di imaging diagnostic e esposizione associata alle radiazioni ionizzanti tra i sopravvissuti a lungo termine al cancro in giovani adulti: uno studio di coorte basato sulla popolazione" (2015) *Cancro BMC* 15, 612
- (44) Richard T. Griffey and Aaron Sodickson "Cumulative radiation Exposure and Cancer Risk estimates in Emergency Department Patients undergoing repeat or multiple CT" (2009) Volume 192, Issue 4 <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1351>
- (45) S. Kritsaneepaiboon, A. Krisanachinda "Cumulative radiation exposure and estimated lifetime cancer risk in multiple-injury adult patients undergoing repeated or multiple CT" (2016) *European journal of Trauma and Emergency Surgery* n°1, p. 19-27 <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0665-6>
- (46) Nikzad S, Pourkaveh M, Jabbari Vesal N, Gharekhanloo F. "Cumulative Radiation Dose and Cancer Risk Estimation in Common Diagnostic Radiology Procedures" (2018) *Iranian Journal of Radiology In Press* DOI:10.5812/iranjradiol.60955
- (47) de Gonzalez AB, Kim KP, Samet JM: Rischio di cancro indotto dalle radiazioni dalla tomografia computerizzata annuale per pazienti con fibrosi cistica. *Am J Respir Crit Care Med.* (2007) 176: 970-973. 10.1164/rccm.200704-591OC

