

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
Cumulativa da Indagini Radiologiche in Pazienti in Terapia
Intensiva. BEIR VII vs RadRAT vs ICRP 103 vs U.S. EPA.
Confronto tra differenti Modelli di Rischio.**

Relatore: Ch.mo Prof. Emilio Quaia

Laureando: Andrea Fabris

Anno Accademico 2023-2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	5
1.1 Le radiazioni	5
1.1.1 Sorgenti di radiazioni ionizzanti	6
1.1.2 Uso medico delle radiazioni	7
1.2 Radiobiologia.....	9
1.1.3 Interazione delle radiazioni ionizzanti con la cellula	10
1.1.4 Danni biologici da radiazioni ionizzanti.....	11
1.1.4.1 Danni di tipo deterministico	12
1.1.4.2 Danni di tipo stocastico.....	16
1.3 Atomic Bomb Survivors Life-Span study.....	18
1.4 Radioprotezione	21
1.1.5 ICRP e principi di radioprotezione.....	21
1.1.6 Dosimetria	23
1.5 Il modello “lineare senza soglia”	30
1.6 Fattori che influenzano il rischio di cancro.....	32
1.7 Modelli di rischio oncogenetico: stima del rischio di neoplasie radio-indotte.....	35
1.1.7 BEIR VII	36
1.1.8 RadRAT	37
1.1.9 ICRP 103	37
1.1.10 U.S. EPA2011	37
1.8 Modelli di rischio a confronto, analogie e differenze	38
1.8.1 Dati epidemiologici.....	38
1.8.2 Trasferimento dei dati alla popolazione di riferimento: ERR ed EAR.....	38
1.8.3 Funzione dose-risposta	40
1.8.4 DDREF	41
1.8.5 Sedi di insorgenza tumorale.....	41
1.8.6 Lifetime Attributable Risk (LAR).....	43
2 SCOPO DELLO STUDIO	48
3 MATERIALI E METODI	48
3.1 Raccolta dei dati.....	48
3.2 Calcolo della dose efficace	49
3.2.1 Calcolo della dose efficace: radiografia (RX).....	49
3.2.2 Calcolo della dose efficace: tomografia computerizzata (TC).....	49
3.2.3 Calcolo della dose efficace: angiografia e radiologia interventistica	50
3.3 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR).....	51

3.3.1	Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: BEIR VII.....	51
3.3.2	Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: RadRAT.....	52
3.3.3	Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: ICRP 103.....	53
3.3.4	Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: U.S. EPA2011.....	54
3.4	Analisi statistica.....	56
4	RISULTATI	56
4.1	Caratteristiche dei pazienti.....	56
4.2.	Dose cumulativa.....	60
4.3	Rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR).....	61
4.3.1	AOR-All cancers: confronto tra i modelli di rischio.....	61
4.3.2	AOR-All cancers: confronto tra i modelli di rischio in base al sesso.....	62
4.3.3	AOR-All cancers: confronto tra i modelli di rischio in base al reparto.....	63
4.3.4	AOR-Leucemia: confronto tra i modelli di rischio.....	63
4.3.5	AOR-Leucemia: confronto tra i modelli di rischio in base al sesso.....	64
4.3.6	AOR-Leucemia: confronto tra i modelli di rischio in base al reparto.....	65
5	DISCUSSIONE.....	65
6	LIMITI	74
7	CONCLUSIONI	75
8	BIBLIOGRAFIA.....	76

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: L'imaging radiologico è fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio clinico dei pazienti. 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" condotto sulla popolazione sopravvissuta ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki è la fonte di dati più affidabile per valutare il rischio oncogeno. Tuttavia, la correlazione tra l'uso frequente di radiazioni in ambito medico e il rischio di cancro rimane poco chiara.

Scopo: Confrontare il rischio oncogenetico additivo (AOR) derivato dal Lifetime Attributable Risk (LAR) correlato all'esposizione alle radiazioni secondo i più accreditati modelli di rischio oncogenetico tra cui il report Biological Effects of Ionizing Radiation VII (BEIR VII), il Radiation Risk Assessment Tool (RadRAT), l'International Commission on Radiological Protection (ICRP) 103 e U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) nei pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva.

Materiali e metodi: Si è trattato di uno studio osservazionale retrospettivo approvato dal comitato etico. Sono stati inclusi 150 pazienti (45 F; 105 M, età media 63.2 ± 27 anni) ammessi nell'Unità di Terapia Intensiva del nostro ospedale e sottoposti ad indagini radiologiche (radiologica convenzionale, TC e radiologia interventistica) tra aprile e giugno 2023. Per ogni paziente è stata calcolata la dose efficace cumulativa durante un singolo ricovero ospedaliero ed è stato stimato l'indice AOR-All cancers e AOR-Leucemia secondo i modelli di rischio oncogenetico BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA.

Risultati: AOR-All cancers è risultato inferiore secondo il modello ICRP 103 vs BEIR VII vs U.S. EPA vs RadRAT (20 ± 105 vs 40 ± 226 vs 41.88 ± 254 vs 47.5 ± 346 $p < 0.001$), mentre è risultato più elevato nei pazienti maschi secondo tutti i modelli: BEIR VII (M vs F mediana \pm IQR, 58.6 ± 279 vs 18.6 ± 112), RadRAT (77.2 ± 456 vs 24.2 ± 130), ICRP 103 (20 ± 121 vs 15.94 ± 64) e U.S. EPA (69.40 ± 329 vs 20.59 ± 125). AOR-Leucemia è risultato più elevato secondo U.S. EPA vs BEIR VII vs RadRAT vs ICRP 103 (7.75 ± 41 vs 7.6 ± 37 vs 7.27 ± 42 vs 1.8 ± 13 ,

$p < 0.001$), ed è risultato più alto nei pazienti maschi secondo tutti i modelli di rischio, BEIR VII (M vs F, mediana \pm IQR, 9.5 ± 52 vs 2.12 ± 11), RadRAT (9.94 ± 50 vs 2.03 ± 12), ICRP 103 (2.17 ± 18 vs 0.92 ± 4) and U.S. EPA (9.83 ± 51 vs 2.34 ± 12).

Conclusioni: Il modello di rischio ICRP 103 ha stimato un minor rischio oncogenetico da radiazioni per tutti i tipi di neoplasia. RadRAT ha stimato un maggior rischio di insorgenza di tumore solido rispetto a BEIR VII, ICRP 103 e U.S. EPA, mentre U.S. EPA ha stimato un maggiore rischio di leucemia indotta da radiazioni rispetto a BEIR VII, RadRAT e ICRP 103.

ABSTRACT

Background: Radiological imaging is crucial for the diagnosis and clinical monitoring of patients. In recent decades, numerous studies have investigated the relationship between ionizing radiation exposure and cancer risk. To date, "The Life Span Study" conducted on the population that survived the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki is the most reliable data source for assessing the oncogenic risk. However, the correlation between frequent use of radiation in medical settings and cancer risk remains unclear.

Aim: To compare additional oncogenic risk (AOR) related to radiation exposure according to different risk model including biological effects of ionizing radiation seventh report (BEIR VII), Radiation Risk Assessment Tool (RadRAT), International Commission on Radiological Protection (ICRP) 103, and U.S. Environmental Protection Agency (EPA) risk models in intensive care unit (ICU) patients.

Methods: This was an IRB-approved observational retrospective study. One hundred-and-fifty patients (45 F; 105 M, mean age 63.2 ± 27 years) admitted to intensive care multivisceral transplant unit (MTU, 44 patients) or cardiac surgery unit (CSU, 106 patients), who underwent x-ray radiological examinations between April and June 2023, were finally included. For each patient the cumulative effective dose during one single hospital admission was calculated and AOR for all cancer and leukemia were estimated according to BEIR VII, RadRAT, ICRP 103, and U.S. EPA oncogenic risk models.

Results: AOR-all cancers was lower according to ICRP 103 vs BEIR VII vs U.S. EPA vs RadRAT model (20 ± 105 vs 40 ± 226 vs 41.88 ± 254 vs 47.5 ± 346 $p < 0.001$), while it was higher in male patients according to all models: BEIR VII (M vs F median \pm IQR, 58.6 ± 279 vs 18.6 ± 112), RadRAT (77.2 ± 456 vs 24.2 ± 130), ICRP 103 (20 ± 121 vs 15.94 ± 64) and U.S. EPA (69.40 ± 329 vs 20.59 ± 125). AOR-Leukemia was higher according to U.S. EPA vs BEIR VII vs RadRAT vs ICRP 103 (7.75 ± 41 vs 7.6 ± 37 vs 7.27 ± 42 vs 1.8 ± 13 , $p < 0.001$), and was

higher in male patients according to all risk models, BEIR VII (M vs F, median± IQR, 9.5 ± 52 vs 2.12 ± 11), RadRAT (9.94 ± 50 vs 2.03 ± 12), ICRP 103 (2.17 ± 18 vs 0.92 ± 4) and U.S. EPA (9.83 ± 51 vs 2.34 ± 12).

Conclusions: The ICRP 103 risk model estimated a lower radiation oncogene risk for all cancer types. RadRAT estimated a higher risk of radiation-induced solid cancer than BEIR VII, ICRP 103, U.S. EPA, while U.S. EPA estimated a higher risk of radiation-induced leukemia than BEIR VII, RadRAT and ICRP 103.

1 INTRODUZIONE

La radioattività è un processo fisico-nucleare che trasforma nuclei atomici instabili in nuclei più stabili e a energia inferiore, emettendo radiazioni ionizzanti (1). Questo processo avviene in un tempo specifico, chiamato tempo di decadimento. La scoperta della radioattività è attribuita a Wilhelm Conrad Röntgen nel 1895, quando individuò i Raggi X, avendo un grande impatto scientifico e pubblico (2). Seguirono studi approfonditi di scienziati come Becquerel e i Curie. John Hall-Edwards fu il primo a usare clinicamente i Raggi X nel 1896. Tuttavia, l'uso intensivo delle radiazioni portò anche alla consapevolezza dei rischi che esse comportano, come dermatiti, tumori e leucemie, introducendo il concetto di radioprotezione già nei primi anni del XX secolo (3).

1.1 Le radiazioni

Le radiazioni rappresentano l'emissione o la trasmissione di energia in forma di onde o particelle attraverso lo spazio. Sulla base dell'energia che trasportano si possono distinguere radiazioni ionizzanti e non ionizzanti. Nella categoria delle radiazioni non ionizzanti rientrano tutte le radiazioni elettromagnetiche sprovviste di un'energia sufficiente a rimuovere un elettrone da un atomo o una molecola; l'energia trasportata da queste onde è però sufficiente ad eccitare il movimento di un elettrone, portandolo nel suo stato energetico superiore. Appartengono a questa categoria la luce visibile, gli infrarossi, le microonde, le onde radio e le onde lunghe. Al contrario, il lontano ultravioletto, i Raggi X, i Raggi Gamma e le particelle subatomiche ionizzanti (particelle alfa, beta, neutroni, muoni, positroni) vengono classificate come radiazioni ionizzanti, cioè radiazioni capaci di sottrarre, in virtù della loro energia, elettroni da atomi e molecole (*Figura 1-2*).



Figura 1: Spettro elettromagnetico e differenza tra radiazioni ionizzanti e radiazioni non ionizzanti (4).

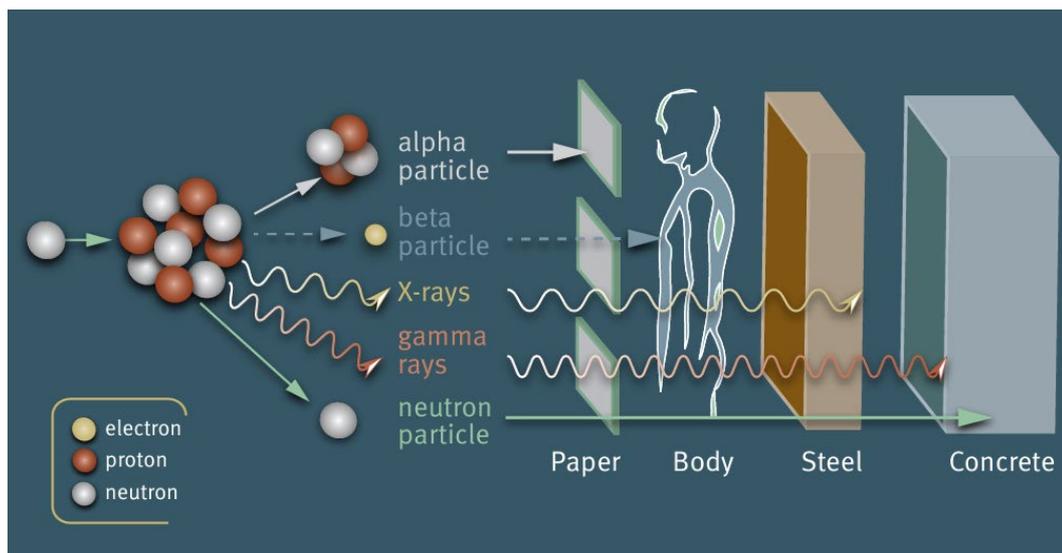


Figura 2: Potere penetrante di diversi tipi di radiazioni ionizzanti (5).

1.1.1 Sorgenti di radiazioni ionizzanti

Le persone sono continuamente esposte a piccole dosi di radiazioni ionizzanti e queste possono originare sia da fonti naturali che da fonti artificiali (Figura 3).

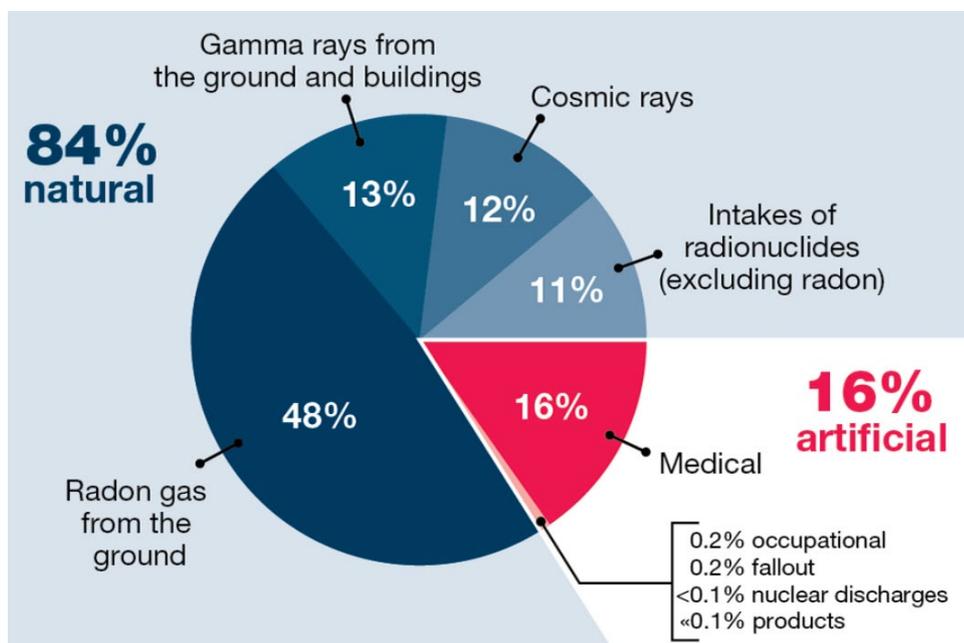


Figura 3: esposizione media annua di un individuo nel Regno Unito (2.7 mSv totali) (6).

Le radiazioni naturali rappresentano la maggior parte dell'esposizione umana e si dividono in radiazione cosmica e terrestre. La radiazione cosmica proviene dallo spazio profondo e dal Sole, ma è parzialmente schermata dall'atmosfera terrestre, che genera radiazioni secondarie e materiale radioattivo. L'esposizione varia con

l'altitudine: a livello del mare è di circa 0,36 mSv all'anno, a Città del Messico (2.3 km s.l.m.) è di 1 mSv, mentre sulla cima del monte Everest (8.8 km s.l.m.) può raggiungere 20 mSv. La radiazione terrestre è dovuta ai radionuclidi primordiali come Potassio-40, Uranio-238 e Torio-232, e ai loro prodotti di decadimento come Radio-226 e Radon-222. Il Radon-222, un gas inodore e insapore derivato dal decadimento dell'Uranio-238, è il principale radionuclide terrestre. Inalato, può portare all'irradiazione delle cellule polmonari con particelle Alfa tramite i suoi prodotti di decadimento come Polonio-218 e Polonio-214. La concentrazione media globale di Radon negli edifici è di circa 50 Bq/m³, variando da 10 Bq/m³ a 100 Bq/m³ a seconda dell'area geografica.

Per quanto riguarda l'ingestione di questi composti radioattivi, il Radon si può trovare anche nell'acqua, anche se le sue concentrazioni sono di gran lunga inferiori a quelle che si trovano nell'aria. È stato stimato che in media un individuo ingerisce attraverso gli alimenti un totale di composti radioattivi che lo espongono ad una dose annua di circa 0.3 mSv.

Oltre alle radiazioni di origine naturale, l'uomo è esposto anche a radiazioni di origine artificiale. L'uso delle radiazioni è cresciuto significativamente nei decenni andando ad impattare una moltitudine di ambiti lavorativi, tra cui spiccano ovviamente il settore militare e quello sanitario.

Mediamente le fonti naturali sono responsabili di circa l'80% della dose effettiva annuale che riceve un individuo. Un essere umano in media riceve in un anno per irraggiamento da fonti naturali circa 2.4 mSv, di cui 1.4 mSv dal solo Radon-222.

1.1.2 Uso medico delle radiazioni

Il settore della sanità rappresenta la fonte principale di radiazioni artificiali (98%), arrivando ad essere responsabile quasi del 20% dell'esposizione totale. Questo è dovuto all'importanza delle radiazioni in campo medico, sia per la diagnostica che per la terapia (radioterapia, radiologia diagnostica, radiologia interventistica e medicina nucleare). Queste tecnologie richiedono notevoli risorse e sono più comuni nei Paesi industrializzati (es. USA), dove la medicina può rappresentare quasi il 50% della dose di radiazioni a cui una persona è soggetta. Va notato che l'esposizione medica spesso riguarda solo una parte del corpo e coinvolge soggetti più anziani rispetto alla media della popolazione.

Tecnica diagnostica	Dose efficace (mSv)
RX arti e articolazioni	< 0.01
RX torace (PA)	0.015
RX addome	0.4
RX colonna lombare	0.6
TC cranio	1.4
TC torace	6.6
TC addome/pelvi	6.7
Scintigrafia polmonare ventilatoria	0.4
Scintigrafia polmonare perfusoria	1
Scintigrafia ossea	3
PET cranio	7
PET-TC	18

Tabella I: Tipiche dosi efficaci in varie tecniche di imaging (7).

Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento continuo della richiesta di indagini radiologiche (*Figura 4a*): dal 1988 al 2007 la dose efficace media derivante da procedure diagnostiche radiologiche è quasi raddoppiata, passando da 0.35 mSv a 0.62 mSv, 43% della quale da ricondurre all'uso della TC (*Figura 4b*) (5). Dopo il 2008 però si è assistito ad un rallentamento della crescita della curva, fino ad una vera e propria inversione di tendenza (*Figura 4b*) (8).

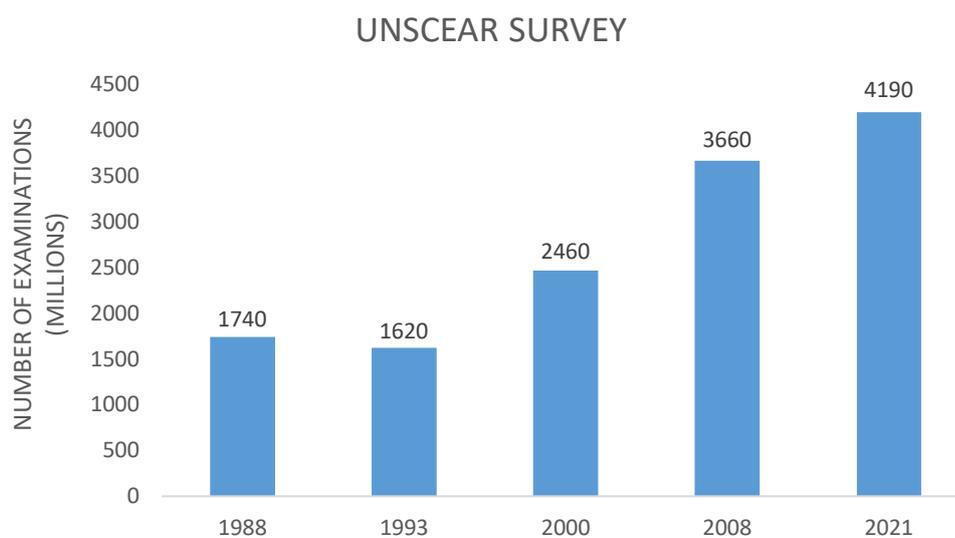


Figura 4a: Trend globale annuo del numero di esami e procedure radiologiche (dal 1988 al 2021) (9).

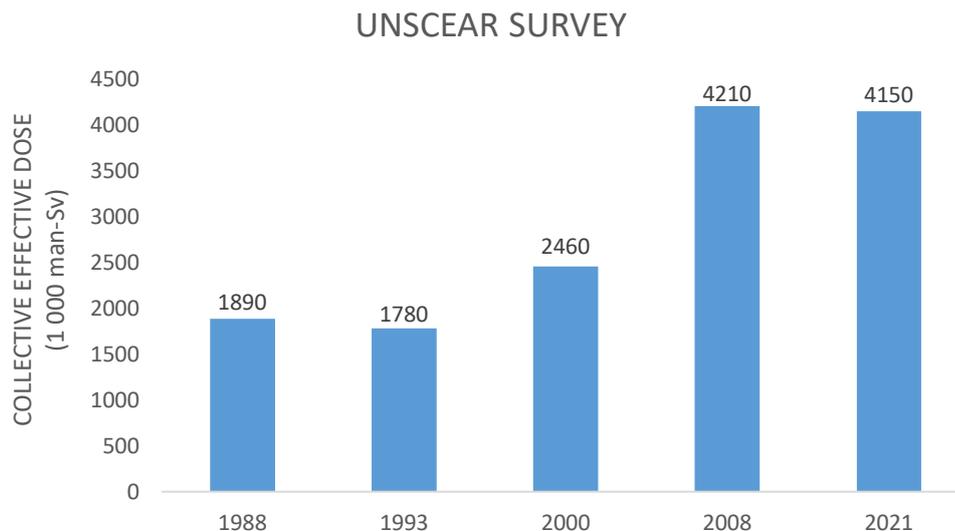


Figura 4b: Trend globale annuo della dose efficace collettiva da procedure radiologiche (dal 1988 al 2021) (9).

1.2 Radiobiologia

La radiobiologia è quella branca della scienza che studia gli effetti delle radiazioni ionizzanti sugli esseri viventi e in particolare i loro effetti sulla salute con un approccio multidisciplinare: medico, fisico e biologico. La legge di Bergonié e Tribondeau del 1906 stabilisce che la radiosensibilità di un tessuto biologico è direttamente proporzionale alla sua attività mitotica e inversamente proporzionale al grado di differenziazione delle sue cellule. Pertanto, cellule indifferenziate, immature e in attiva divisione sono più sensibili alle radiazioni rispetto a cellule mature e a lenta proliferazione. Ad esempio, le cellule del midollo osseo sono più suscettibili alle radiazioni rispetto ai neuroni, che si replicano lentamente o non si replicano affatto.

Oltre che dalla radiosensibilità, la risposta biologica di una cellula ad una radiazione ionizzante dipende anche dalla dose e dalla durata dell'esposizione: appare infatti intuitivo che una stessa dose risulterà meno dannosa se somministrata in un tempo maggiore, delineando quindi una relazione lineare tra dose, durata e danno al materiale biologico. Altre variabili che possono andare ad influire sul danno potenziale sono la quantità di energia di cui è dotata la radiazione, l'assorbimento intrinseco del tessuto e la modalità di irraggiamento. Quest'ultimo può essere esterno al rivestimento cutaneo, o interno, come nel caso dei radiofarmaci o del gas Radon.

Il danno biologico è determinato dal LET (*Linear Energy Transfer*), cioè la quantità di energia ceduta per unità di distanza percorsa, espressa in KeV per micrometro o MeV per centimetro. Una radiazione che attraversa un materiale biologico cede energia durante il suo percorso e maggiore sarà l'energia ceduta, più breve sarà il percorso. Raggi X e Raggi Gamma sono radiazioni caratterizzate da un basso LET, in quanto dotate di minore energia rispetto alle radiazioni corpuscolate (particelle Alfa, Beta), le quali quindi rilasceranno molta energia per unità di distanza percorsa. Quindi le radiazioni si differenziano in base al loro potere penetrante:

- a. Particelle Alfa: possiedono un basso potere penetrante e un'alta energia. Vengono schermate dall'epidermide.
- b. Particelle Beta: possiedono un potere penetrante leggermente superiore. Vengono schermate da un foglio di alluminio.
- c. Radiazioni X e Gamma: sono considerate a basso LET, perché hanno minore energia ma alto potere penetrante, liberando energia in uno spazio più ampio. Vengono schermate da lastre di piombo di qualche millimetro.

1.1.3 Interazione delle radiazioni ionizzanti con la cellula

A seconda del tipo e dell'energia della radiazione incidente, questa può interagire con la cellula in due modi: tramite un'azione diretta o tramite un'azione indiretta.

- **Interazione diretta.**

Questo tipo di interazione vede la radiazione incidere direttamente su una macromolecola (DNA, proteine).

- **Interazione indiretta.**

Questo tipo di interazione vede la radiazione andare ad impattare sulle molecole di acqua intracellulari, con formazione di radicali liberi.

Le radiazioni ad alto LET esplicano la loro azione patogenetica soprattutto in modo diretto, danneggiando diverse molecole cellulari (acidi nucleici, proteine, zuccheri e lipidi); più grande è il bersaglio, maggiore è la probabilità che venga colpito. Le radiazioni a basso LET agiscono invece soprattutto attraverso un meccanismo di tipo indiretto, tramite la formazione di radicali liberi, come ad esempio H^+ , H° , O_2° , OH^- , OH° , HO_2° . Questi composti sono molto reattivi e possono reagire con molecole vicine destabilizzandole e producendo una reazione a cascata che porta alla formazione di nuovi radicali instabili.

Il DNA è il bersaglio principale sia dell'azione diretta che di quella indiretta delle radiazioni, che quindi risultano molto importanti per il loro potenziale genotossico. I danni che il DNA può subire sono vari: formazione di legami covalenti, ossidazione e degradazione di basi azotate (dovute solitamente ad azioni indirette), rottura dei legami zucchero-fosfato e rottura di uno (SSB) o entrambi (DSB) i filamenti (dovuta solitamente all'azione di radiazioni ad alto LET). A questi danni la cellula può rispondere con diversi meccanismi di riparazione:

- a. HR (*Homologous Recombination*) e NHEJ (*Non-Homologous End-Joining*): intervengono in caso di rottura di entrambi i filamenti, il primo con un meccanismo ad alta fedeltà, il secondo a bassa fedeltà.
- b. BER (*Base Excision Repair*): interviene per rimuovere basi modificate, come nel caso della deaminazione e della depurinazione.
- c. NER (*Nucleotide Excision Repair*): interviene per la riparazione di distorsioni della doppia elica, principalmente causate da legami crociati
- d. MMR (*Mismatch Repair*): interviene in caso di errori di replicazione con mismatch A-G o T-C.

Se i meccanismi di riparazione risultano inefficaci o insufficienti di fronte all'insulto ricevuto dalla cellula, questa entra in apoptosi, se invece riescono solo parzialmente a sopperire al danno provocato dalla radiazione, la cellula sopravvivrà, ma sarà portatrice di una mutazione.

1.1.4 Danni biologici da radiazioni ionizzanti

Si distinguono due tipi di danno biologico dovuto alle radiazioni ionizzanti: uno di tipo deterministico somatico e uno di tipo stocastico, che può essere somatico oppure genetico.

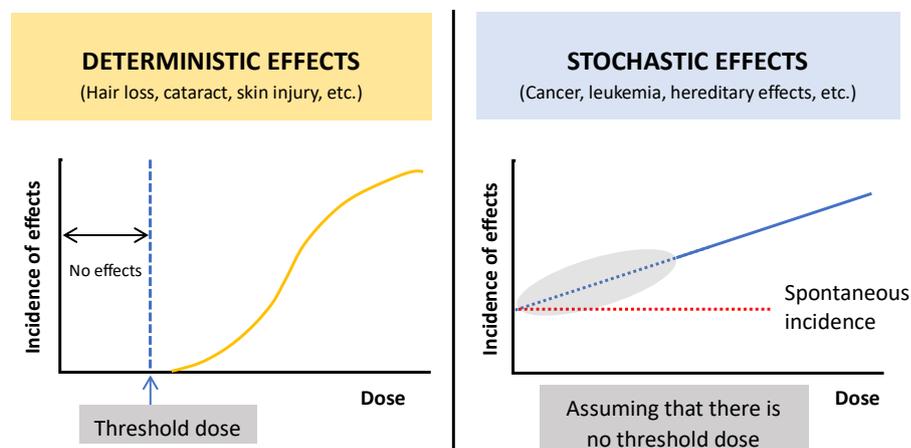


Figura 5: Differenze tra effetti deterministici e stocastici (10).

1.1.4.1 Danni di tipo deterministico

Con il termine “deterministico” si intende un danno in cui sia l’incidenza che la severità compaiono al superamento di una dose soglia e aumentano in funzione della dose stessa (11). Si tratta quindi di effetti per i quali si può stabilire un certo valore soglia di radiazione che scatena il danno cellulare. Di solito sono caratterizzati da un periodo di latenza breve, con gli effetti che si verificano dopo ore o giorni dall’irradiazione.

Effetto tossico	Organo/tessuto	Tempo di sviluppo	Esposizione acuta (Gy)
MORBIDITÀ			
Sterilità temporanea	Testicoli	3-9 settimane	0.1
Sterilità permanente	Testicoli	3 settimane	6
Sterilità permanente	Ovaie	<1 settimana	3
Depressione ematopoiesi	Midollo osseo	3-7 giorni	0.5
Eritema semplice	Cute	1-4 settimane	<3-6
Ustioni cutanee	Cute	2-3 settimane	5-10
Alopecia temporanea	Cute	2-3 settimane	4
Polmonite acuta	Polmoni	1-3 mesi	6-7

Tabella II: Incidenza di morbidità o disfunzioni tissutali derivata da ICRP e approssimata all’1% in adulti sottoposti a radiazioni (12).

Effetto tossico	Organo/tessuto	Tempo di sviluppo	Esposizione acuta (Gy)
MORTALITÀ			
Sindrome ematopoietica	Midollo osseo	30-60 giorni	1
Sindrome gastrointestinale	Piccolo intestino	6-9 giorni	6
Polmonite	Polmoni	1-7 mesi	7-8
Sindrome cerebrale	SNC	1 ora	20

Tabella III: Eventi potenzialmente mortali derivati da ICRP e approssimati all’1% in adulti sottoposti a radiazioni. I dati riguardanti le sindromi ematopoietica e gastrointestinale si basano sull’assunzione che il paziente non assuma farmaci (12).

Proprio la vicinanza temporale tra l'esposizione e l'insorgenza degli effetti sottolinea a maggior ragione il rapporto di causalità tra dose e danno. Nel caso di esposizioni a basse dosi per lunghi periodi, i casi individuali di cataratta, fibrosi e malattie cardiovascolari potrebbero non essere effetti deterministici di radiazioni e quindi non si possono attribuire all'esposizione alle radiazioni, a causa dell'alta frequenza di queste morbidità.

I danni deterministici somatici comunque possono essere localizzati o generalizzati e comprendono:

- radiodermite;
- infertilità;
- cataratta;
- fibrosi polmonare;
- sindrome acuta da irradiazione;
- effetto teratogeno (ritardi di crescita, malformazioni e morte embrionale).

Tra gli effetti deterministici generalizzati rientra una particolare condizione che prende il nome di sindrome acuta da radiazioni (SAR). Questo termine viene usato per descrivere una costellazione di segni e sintomi che insorgono a seguito di un'irradiazione *whole-body* o *partial-body* (in questo caso elevata) sopra circa 0.5-1 Gy. Questi segni e sintomi sono la conseguenza di gravi danni da radiazione in specifici tessuti e organi (coinvolgimento mono-organo), anche se possono venire coinvolti più organi insieme (coinvolgimento multiorgano). Tutte queste osservazioni sono state ricavate da studi effettuati sulle vittime del bombardamento atomico avvenuto in Giappone nel 1945, così come sugli individui che sono stati esposti alle radiazioni a seguito del disastro di Chernobyl. Classicamente la sindrome acuta da radiazioni viene suddivisa in tre sotto-sindromi ben distinte: la sindrome ematopoietica, la sindrome gastrointestinale e la sindrome neurovascolare. A queste tre entità recentemente ne è stata recentemente aggiunta una quarta: la sindrome multiorgano indotta da radiazioni (RI-MODS) (13).

- **Sindrome ematopoietica:** è causata da un'esposizione total-body superiore a 1 Gy e si manifesta dopo circa due settimane, portando, in assenza di trattamento, nel giro di tre settimane a morte nel 50% dei casi. Si ha una riduzione del numero degli elementi del sangue circolanti a seguito di un'aplasia midollare, con anemia, leucopenia e trombocitopenia. Le

complicanze tipiche sono infatti infezioni ed emorragie, che porteranno il soggetto al decesso.

- **Sindrome gastrointestinale:** inizia a manifestarsi quando la dose di radiazioni assorbita supera i 6 Gy, con una latenza di pochi giorni. In assenza di trattamento la morte sopraggiunge in meno di due settimane. I sintomi sono da ricondursi ad un deficit nel turnover cellulare della superficie dei villi, dovuto al danneggiamento delle cellule staminali localizzate nelle cripte. Ne consegue un'alterazione della mucosa intestinale, con diarrea acquosa, disidratazione, perdita elettrolitica, sanguinamento gastrointestinale e perforazione intestinale. La rottura della barriera mucosale favorisce anche l'ingresso di batteri nel flusso sanguigno che, vista anche la concomitanza della pancitopenia, porterà all'insorgenza di gravi infezioni opportunistiche e sepsi. In caso di sindrome gastrointestinale da radiazioni, la morte sopraggiunge per shock settico, sanguinamento, disidratazione o insufficienza multiorgano. Recentemente è stato osservato come la citrullina possa essere usata come marker del numero di enterociti presenti nell'organismo a seguito di irradiazione. Si è osservato infatti come la concentrazione di questo aminoacido si riduca in funzione della dose assorbita e del volume del tratto intestinale irradiato (13).
- **Sindrome neurovascolare:** insorge quando la dose di radiazioni supera i 20 Gy ed è caratterizzata da una latenza brevissima, di circa un'ora, cui segue il decesso nel giro di poche ore o giorni. La fisiopatologia di questa condizione non è ancora stata chiarita del tutto. Si è ipotizzato che il danno origini a seguito di un'alterazione a livello vasale, che porta ad un aumento della permeabilità capillare e ad un edema cerebrale ingravescente, con aumento della pressione intracranica. I sintomi saranno quindi cefalea, deficit neurologici, alterazioni cognitive, cui seguiranno l'insorgenza di uno stato soporoso, perdita di coscienza e, infine, la morte.
- **RI-MODS:** caratterizzata dalla disfunzione progressiva di due o più organi o sistemi. Si è visto che oltre alle tre sindromi classiche, infatti, possono venire interessati altri apparati: il sistema cardiovascolare, respiratorio, urogenitale e il fegato. L'ipotesi più accreditata è che questa condizione non sia dovuta esclusivamente alla deplezione delle cellule staminali presenti in queste sedi, ma anche ad una risposta infiammatoria sistemica incontrollata

mediata da citochine. Si ha una disfunzione endoteliale radio-indotta che causa un aumento della permeabilità, apoptosi endoteliale, disturbi coagulativi, l'espressione di molecole d'adesione, di citochine e chemochine con migrazione dei leucociti e rilascio di proteasi e ROS che possono contribuire al danno d'organo. Queste alterazioni giocano un ruolo critico nella mediazione della disfunzione d'organo dopo un'esposizione acuta a radiazioni.

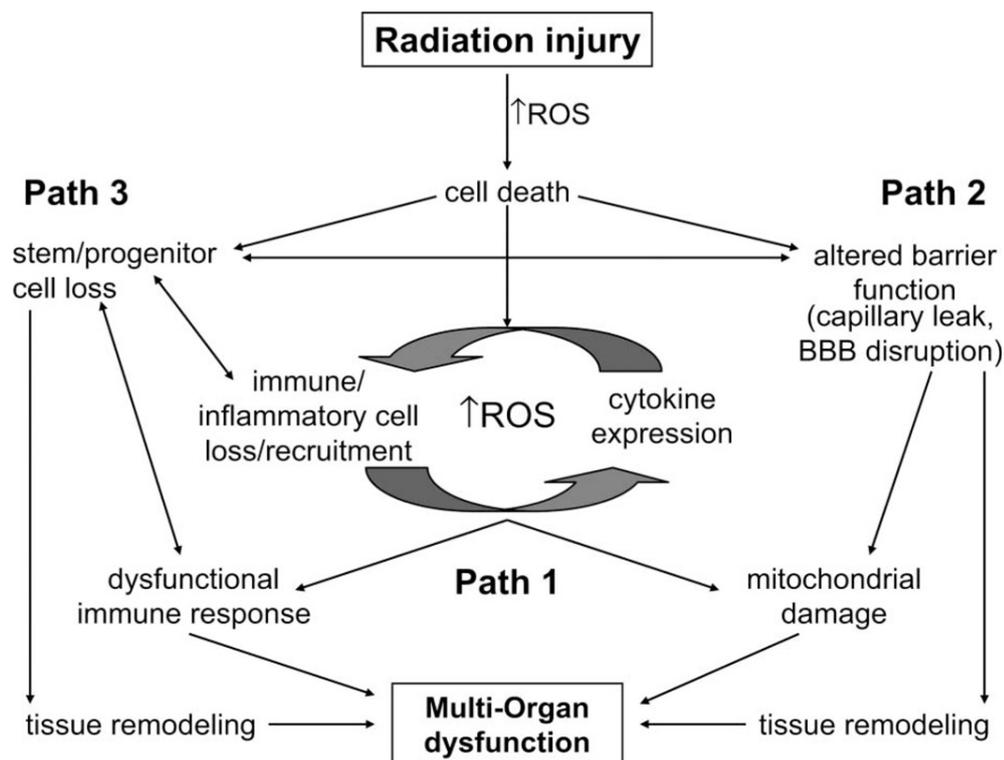


Figura 6: Overview del meccanismo ipotizzato che porta alla RI-MODS (14).

La sindrome acuta da radiazioni (SRA) svolge il suo decorso seguendo quattro fasi:

1. Fase prodromica: si tratta della fase iniziale della sindrome. I segni e sintomi appaiono entro 1-3 giorni dopo l'esposizione e sono caratterizzati da nausea, vomito, anoressia, febbre, cefalea ed eritema cutaneo. A seconda della dose ricevuta, i sintomi possono passare dall'essere moderati (simil-virali) all'essere severi.
2. Fase di latenza: si tratta di una fase ingannevole, in cui si ha un apparente miglioramento dei sintomi e delle condizioni generali, a cui si associa però un peggioramento dei valori di laboratorio, con linfocitopenia e granulocitopenia. Anche questa fase è dose-dipendente e può durare da ore a settimane.

3. Fase di malattia manifesta: in questa fase appaiono i segni e sintomi delle quattro sindromi sopra riportate dipendentemente dalla dose.
4. Fase finale: recupero o morte.

L'esatto meccanismo che porta all'insorgenza del vomito radio-indotto non è ancora stato chiarito. Si pensa comunque che alla base vi sia un'attivazione delle cellule enterocromaffini-like (ECL) del tratto gastrointestinale e della chemoreceptor trigger zone (CTZ) a seguito dell'irradiazione. Le ECL attivate producono serotonina in grado di attivare il centro del vomito, localizzato nel bulbo (13).

1.1.4.2 Danni di tipo stocastico

I danni stocastici, a differenza di quelli deterministici, sono di natura probabilistica, non è quindi possibile individuare una dose soglia, e non sono graduati, in quanto la dose non rende l'effetto più grave, ma solo più probabile ("tutto o nulla"). In questo caso si può parlare di probabilità di insorgenza del danno a seguito dell'aumento della dose, ma non si instaura una relazione lineare tra i due. Quindi, all'aumentare della dose, aumenta la probabilità di incorrere in un danno di tipo stocastico. Questi effetti sono caratterizzati da lunghi periodi di latenza e possono essere di due tipologie a seconda del tipo cellulare coinvolto: stocastici somatici e stocastici germinali.

- **Danni stocastici somatici:** si ha un'alterazione delle cellule somatiche, con insorgenza di tumori. Le radiazioni ionizzanti sono un agente cancerogeno, anche se relativamente debole. L'accurato follow-up durato 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 solo il 6% dei tumori verificatisi in questi superstiti è correlato con le radiazioni. Va sottolineato come sia impossibile distinguere un tumore radio-indotto da un tumore insorto per altre cause, in quanto presentano le stesse caratteristiche biochimiche, morfologiche e cliniche. Le neoplasie maggiormente correlate all'esposizione alle radiazioni ionizzanti sono diverse forme di leucemia (mieloide, linfoblastica acuta) e tumori solidi di diversi organi (polmone, tiroide, seno, cute e tratto gastrointestinale). Questi tumori non insorgono immediatamente dopo l'esposizione, ma richiedono molto tempo, con un periodo di latenza che può arrivare a decenni. Il tempo di insorgenza delle

leucemie rispetto ai tumori solidi è più breve, probabilmente a causa della loro patogenesi. Si è stimato che, a seguito dell'esposizione di una persona ad almeno 1 Sv (una dose molto più alta di quanto si possa incontrare nella maggior parte delle procedure mediche), si incorre in un aumento della probabilità di insorgenza di un cancro mortale durante la vita del 5%. Non è stato invece rilevato un aumento significativo di cancro in popolazioni esposte a dosi inferiori a 50 mSv (15).

- **Danni stocastici germinali:** si ha un'alterazione delle cellule germinali, con insorgenza di difetti genetici ereditabili. In questo caso non è il soggetto esposto che sviluppa la malattia, ma la sua progenie. Gli effetti ereditari a seguito dell'esposizione alle radiazioni non sono stati osservati negli esseri umani: nessun effetto ereditario è stato trovato dagli studi effettuati sui figli e sui nipoti dei sopravvissuti alla bomba atomica. Tuttavia, sulla base dei modelli animali e della conoscenza della genetica umana, si è stimato che il rischio di effetti ereditari deleteri non sia maggiore del 10% del rischio cancerogeno complessivo radio-indotto (15).

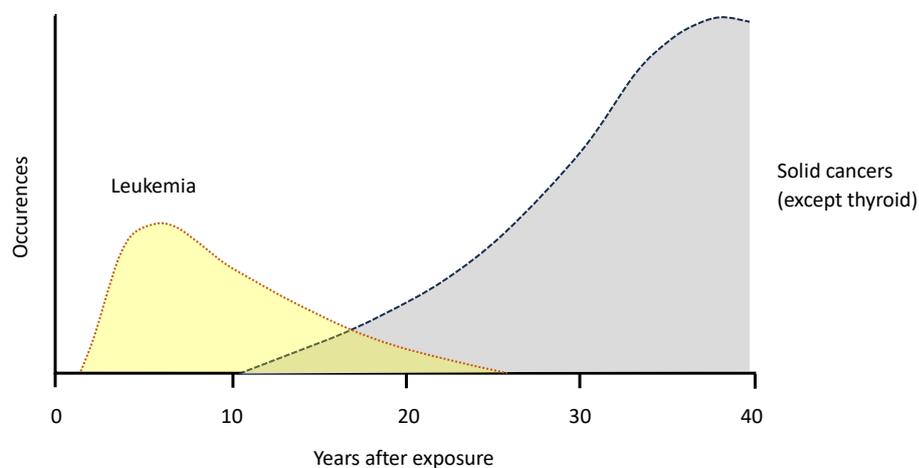


Figura 7: Insorgenza di cancro a seguito di esposizione a radiazioni.

Esempi di periodi di latenza minimi sono: 2 anni per la leucemia non di tipo linfatico cronico; circa 5 anni per il tumore della tiroide e dell'osso e 10 anni per la maggior parte degli altri tumori.

Il periodo medio di latenza è di 7 anni per leucemia non di tipo linfatico cronico e più di 20 anni per la maggior parte degli altri tumori.

È importante notare che alcuni tumori non sembrano essere indotti dalle radiazioni o lo sono soltanto debolmente. Questi comprendono il carcinoma della prostata, della cervice, dell'utero, i linfomi e la leucemia linfatica cronica (5,14).

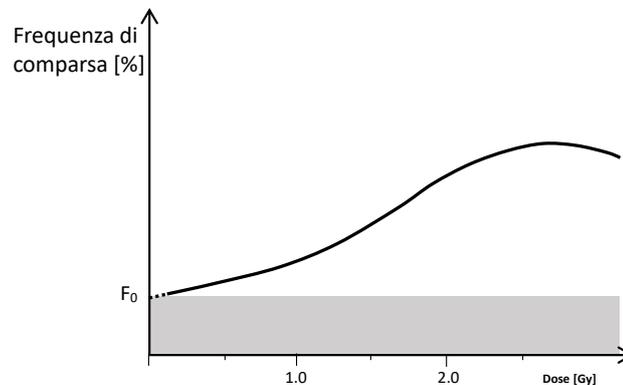


Figura 8: Relazione generale dose-risposta per gli effetti stocastici radio-indotti (qui incidenza di cancro a seguito di irradiazione Gamma).

Area ombreggiata: incidenza di controllo F_0 in una popolazione non irradiata.

Linea tratteggiata: estrapolazione alle dosi più basse alle quali non c'è evidenza diretta (14).

Dalla Figura 8 è possibile ricavare alcune informazioni importanti:

- L'induzione di tumore da Raggi X o Gamma dà luogo ad un effetto a frequenza crescente con la dose fino ad un massimo, al di sopra del quale la curva si appiattisce, con possibile andamento decrescente a dosi ancora più elevate.
- All'estremità inferiore della curva, sotto 100 mGy, non può essere misurato facilmente nessun potenziale effetto a causa degli errori statistici delle osservazioni dovuti al notevole numero di cancri spontanei e all'impatto dei fattori di confondimento. Questo non dovrebbe essere interpretato come la presenza di una soglia di dose.

1.3 Atomic Bomb Survivors Life-Span study

Tra tutti gli studi che nel corso degli anni hanno indagato la relazione intercorrente tra esposizione a radiazioni ionizzanti e rischio di cancro, di sicuro la fonte più autorevole è rappresentata dall'"Atomic Bomb Survivors Life-Span study" (LSS), condotto su una vasta popolazione e per un periodo di tempo prolungato. Questo

progetto si è concentrato sull'analisi della popolazione sopravvissuta ai bombardamenti atomici avvenuti il 6 e il 9 agosto 1945 a Hiroshima e a Nagasaki. Appare chiaro quindi come sia una fonte affidabile di dati per stimare, a lungo termine, i rischi per la salute degli esseri umani esposti alle radiazioni. Lo studio ha preso piede nel 1950, ad opera della ABCC (*Atomic Bomb Casualty Commission*), riorganizzata nel 1975 a formare la RERF (*Radiation Effects Research Foundation*), e continua ancora oggi. Proprio lo statuto della RERF recita che il suo obiettivo dovrebbe essere “condurre ricerche e studi a scopo di pace sugli effetti della radioattività e sulle malattie associate negli esseri umani, con lo scopo di contribuire al mantenimento della salute e del benessere dei sopravvissuti alla bomba atomica e di migliorare la stato di salute di tutto il genere umano” (16). Il LSS è quindi un programma di ricerca basato su studi epidemiologici (di coorte e di caso-controllo) che ha l'obiettivo principale di studiare gli effetti a lungo termine delle radiazioni della bomba atomica sulle cause di morte e sull'incidenza di cancro. La selezione dei sopravvissuti ha visto la creazione di tre coorti, basate sull'età al momento del bombardamento: dei circa 120.000 soggetti totali, 40.000 erano adulti, 77.000 bambini e 3.600 al tempo erano ancora in utero. La dose di radiazioni ricevuta è stata calcolata per ciascun soggetto basandosi sul luogo al momento del bombardamento e sull'esposizione. Gli outcome considerati consistevano in status vitale, cause di morte e incidenza di tumore. Oltre a questo, alcuni sub-coorti sono state analizzate per esaminare gli aspetti clinici degli effetti tardivi delle radiazioni.

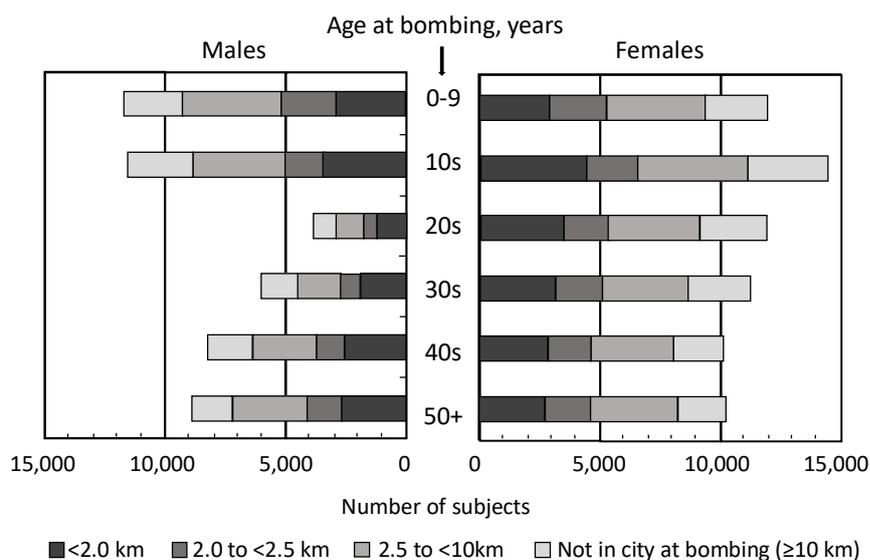


Figura 9: Distribuzione dei soggetti del LSS secondo sesso, età al momento del bombardamento e distanza dall'epicentro (17).

La radioattività conseguente all'esplosione delle due bombe atomiche è stata suddivisa in due tipologie: una radioattività iniziale e una residua. La radioattività iniziale fu rappresentata da quella emessa direttamente dai processi di fissione e fusione nucleari nelle *fireball*, risultando in un'esposizione a Raggi Gamma e neutroni al suolo. La radioattività residua fu rilasciata dai materiali radioattivi neutrone-indotti nell'ambiente e dai prodotti della fissione contenuti nella ricaduta nucleare. Gli scarti nucleari, infatti, ascesero con la *fireball* per poi raffreddarsi e scendere con la pioggia subito dopo i bombardamenti. La pioggia venne chiamata "pioggia nera" in quanto conteneva anche molta polvere e detriti.

Questo studio ha evidenziato un aumento del rischio di neoplasie tra i sopravvissuti, inclusi i soggetti esposti in utero, e un possibile rischio per alcune malattie non tumorali. Nei figli dei sopravvissuti non è stato osservato un aumento del rischio di insorgenza di neoplasie o altre malattie (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito, angina pectoris, infarto miocardico, ictus) a seguito dell'esposizione dei genitori alle radiazioni. Nonostante ciò, le indagini stanno continuando, dato che questa coorte, chiamata F₁, è ancora relativamente giovane.

I risultati dello studio di queste coorti sono stati usati come la fonte di dati più affidabile per la stima del rischio a lungo termine sulla salute degli esseri umani esposti a radiazioni. A partire dal LSS infatti molti enti autorevoli hanno potuto pubblicare articoli e linee guida fondamentali: ad esempio, le informazioni ricavate da questo progetto costituiscono la maggior parte delle evidenze degli effetti delle radiazioni nei recenti report dell'UNSCEAR (1994, 2000, 2006, 2013). Oltre a questo, l'ICRP ha usato i risultati del *Life-Span study* per stilare le raccomandazioni sulla radioprotezione (ICRP60, ICRP 103) e di conseguenza dipendono da questi dati anche le regolamentazioni nazionali riguardanti l'utilizzo delle radiazioni in ambito medico, industriale e della vita quotidiana, visto che si basano tutte sui report dell'ICRP. Va ricordato l'inestimabile impegno dei sopravvissuti ai bombardamenti e dei loro figli, senza i quali non sarebbe stato possibile il successo di questo studio (17,18).

1.4 Radioprotezione

La IAEA (*International Atomic Energy Agency*) definisce la radioprotezione come “la protezione delle persone dagli effetti dannosi dell’esposizione alle radiazioni ionizzanti e i mezzi per raggiungere questo obiettivo” (19). Si tratta quindi della disciplina, derivata dalla radiobiologia, che si occupa della protezione dell’uomo e dell’ambiente dagli effetti delle radiazioni e viene messa in pratica tramite un insieme di procedure, norme e leggi indirizzate alla protezione della popolazione generale, dei lavoratori e dei pazienti.

1.1.5 ICRP e principi di radioprotezione

La ICRP (*International Commission for Radiology Protection*) è di sicuro l’ente più autorevole in questo campo e si prefigge lo scopo di determinare dei criteri e delle procedure da applicare a questo scopo.

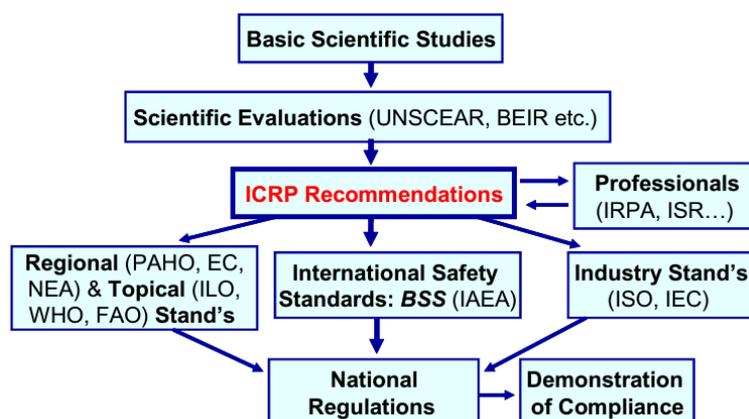


Figura 10: Rapporti politici internazionali in materia di radioprotezione (20).

L’ICRP si basa sull’assunto fondamentale che non esistano dosi, per quanto piccole, a cui non sia associato un rischio. Recita infatti la nota 38 dell’ICRP 103: “A causa della natura probabilistica degli effetti stocastici e delle caratteristiche del modello LNT è impossibile tracciare una distinzione netta fra ‘sicuro’ e ‘pericoloso’ e questo comporta alcune difficoltà nello spiegare le basi del controllo dei rischi derivati dalle radiazioni. L’implicazione principale del modello LNT è che deve venire assunto un rischio finito, per quanto piccolo, e viene stabilito un livello di protezione sulla base di ciò che è considerato accettabile”. La Commissione ha quindi formulato tre principi fondamentali di protezione:

- Principio di giustificazione.
- Principio di ottimizzazione della protezione.

- Principio di applicazione dei limiti di dose.

Il **principio di giustificazione** afferma che “qualsiasi decisione che cambi la situazione di esposizione alle radiazioni dovrebbe produrre più beneficio che danno”. Quindi con questa frase si intende dire che a prescindere che si introduca una nuova sorgente di radiazioni, si riduca l’esposizione o si riduca l’esposizione potenziale, l’obiettivo rimane sempre quello di ottenere un beneficio individuale o sociale che controbilanci un possibile detrimento.

Il **principio di ottimizzazione** della protezione afferma che “la probabilità di incorrere in esposizioni, il numero di persone esposte e l’entità delle loro dosi individuali dovrebbero essere tenute tanto bassa quanto ragionevolmente ottenibile, in considerazione dei fattori economici e sociali”.

Il **principio di applicazione** dei limiti di dose afferma che “la dose totale ad ogni individuo da sorgenti regolamentate in situazioni di esposizione programmata, all’infuori dell’esposizione medica di pazienti, non dovrebbe superare gli appropriati limiti raccomandati dalla Commissione”.

Tipo di limite	Esposizione lavorativa	Esposizione del pubblico
Dose efficace		
	20 mSv all’anno (media su periodi definiti di 5 anni)	1 mSv all’anno
Dose equivalente annuale		
Cristallino	150 mSv	15 mSv
Pelle	500 mSv	50 mSv
Mani e piedi	500 mSv	--

Tabella IV: Limiti di dose raccomandati in situazioni di esposizione programmata (21).

Un’altra nota molto importante dell’ICRP 103 è la numero 323, la quale afferma come sia necessario approcciarsi in modo differente all’esposizione in ambito medico-sanitario rispetto a come ci si approccia alla protezione dalle radiazioni in altre situazioni di esposizione programmata. Nel primo caso, infatti, l’esposizione è intenzionale e ha come scopo il beneficio del paziente. Ad esempio, la radioterapia utilizza gli effetti delle alte dosi, come la morte cellulare, per ottenere un miglioramento dello stato di salute dell’individuo. Queste differenze tra l’attuazione del sistema di radioprotezione nelle esposizioni mediche rispetto alle

altre categorie di esposizione (lavorativa e di popolazione) comprendono alcuni elementi:

- a. Il principio di giustificazione nelle esposizioni mediche si applica a tre livelli:
 - I. L'impiego delle radiazioni in medicina è accettato in quanto capace di produrre un beneficio netto per il paziente
 - II. Una specifica procedura viene definita e giustificata con uno specifico scopo, cioè migliorare la diagnosi o il trattamento o fornire le informazioni necessarie sui soggetti esposti.
 - III. La procedura radiologica deve essere giustificata per il singolo paziente (quindi tale procedura produce un beneficio netto per quell'individuo). Da ciò si capisce come tutte le esposizioni sanitarie debbano essere giustificate in anticipo, considerando gli obiettivi dell'esposizione e le caratteristiche dell'individuo in esame.
- b. Nell'applicazione del principio d'ottimizzazione all'esposizione medica, il beneficio e il detrimento sanitario sono ricevuti dallo stesso individuo, il paziente, e la dose è determinata principalmente dalle necessità mediche. È quindi limitante e inadeguato l'utilizzo di vincoli di dose per i pazienti, anche se rimane necessario trovare una modalità di gestione dell'esposizione del paziente. A tale scopo viene raccomandato l'utilizzo dei livelli diagnostici di riferimento (*Supporting Guidance 2 ICRP, 2001b*).
- c. La limitazione della dose non è raccomandata perché essa può arrecare più danni che benefici, riducendo l'efficacia della diagnosi o del trattamento terapeutico. Viene pertanto posta particolare enfasi sulla giustificazione delle procedure sanitarie e sull'ottimizzazione della protezione (21).

1.1.6 Dosimetria

La dosimetria è una branca della fisica che si occupa del calcolo e della misura della dose assorbita dalla materia quando sottoposta sia alle radiazioni ionizzanti che a quelle non ionizzanti. La misura delle radiazioni è infatti alla base di tutti i principi di radioprotezione ed è fondamentale per studiare la relazione dose-risposta che permetterà una stima dei rischi per la salute degli individui.

Vengono ora riportate alcune definizioni e unità di misura utili in materia:

- **Dose assorbita (D):** la dose assorbita misura l'energia assorbita in una specifica regione e dipende dal particolare materiale o tessuto irradiato. Si tratta della quantità dosimetrica preferita in radiobiologia ed è una buona misura per la stima del danno su un singolo organo quando irradiato con uno specifico tipo di radiazioni. Viene definita come la media dell'energia impartita per unità di massa della materia e ha come unità di misura il gray (Gy), che equivale a J/Kg (22).

$$D = \frac{dE}{dm} \quad [\text{Gy}] = [\text{J} / \text{Kg}]$$

- **Dose equivalente (H_T):** studi radiobiologici hanno dimostrato che per uno stesso valore di dose assorbita le particelle Alfa e i neutroni sono molto più efficaci nel produrre danno biologico. La dose equivalente incorpora un fattore di correzione a seconda del tipo di radiazione e della capacità della radiazione ionizzante di produrre danno biologico. La dose equivalente è quindi il prodotto del fattore di correzione e della dose assorbita misurata in Gy. L'unità di misura per la dose equivalente è il sievert (Sv) [16]. In sintesi, 1 Sv, a differenza di 1 Gy, produce gli stessi effetti biologici indipendentemente dal tipo di radiazione considerata per cui non è più importante conoscere il tipo di radiazione assorbita.

$$H_T = \sum_R \omega_R D_R \quad [\text{Sv}]$$

H_T = Dose equivalente; D_R = Dose assorbita; ω_R = fattore di correzione della radiazione

Tipo di radiazione	Range energetico	Radiation weighting factor
Fotoni	Qualsiasi	1
Elettroni, muoni	Qualsiasi	1
Neutroni	< 10 keV	5
	10 – 100 keV	10
	> 100 keV – 2 MeV	20
	> 2-20 MeV	10
	> 20 MeV	5
Protoni	> 2 MeV	5
Particelle Alfa, nuclei pesanti, framm. Di fissione		20

Tabella V: Radiation weighting factor (23).

- **Dose efficace (E):** La dose efficace è definita come la somma delle dosi equivalenti a ciascun organo, ciascuna moltiplicata per il corrispettivo fattore di sensibilità tissutale. Si tratta di un costrutto matematico, un surrogato di rischio, non di una dose di radiazioni reale. Nell'ICRP 103 viene specificato come la dose effettiva sia calcolata su una persona di riferimento e non su un individuo. Viene anche questa misura in sievert (Sv). I fattori di sensibilità tissutali sono assegnati a priori da una Commissione (ICRP) e sono soggetti a periodiche revisioni. Essi rappresentano approssimativamente il contributo relativo della radiosensibilità di ciascun tessuto sul rischio totale assunto di danno per effetti stocastici dopo un'esposizione alle radiazioni. La somma di tutti gli ipotetici fattori di sensibilità equivale a 1.

$$E = \sum_T \omega_T H_T = \sum_T \omega_T \sum_R \omega_R D_{R,T} \quad [\text{Sv}]$$

E = Dose efficace; H_T (o $\omega_R D_{R,T}$) = Dose equivalente in un tessuto T; ω_T = fattore di sensibilità del tessuto T (24,25).

Sia H_T che E sono espresse in funzione della grandezza D_T , la dose assorbita media nell'organo (o nel tessuto) T. Tale grandezza è difficilmente misurabile, in quanto presupporrebbe misure di D in svariati punti all'interno dell'organo T, tanto più numerosi quanto più forti sono le variazioni di densità e i gradienti di D all'interno di T. Ancor più complicata risulterebbe poi una determinazione della dose efficace E se si tiene conto che i fattori di peso ω_R possono essere molteplici all'interno dello stesso organo (come nei casi in cui la radiazione è costituita da componenti di tipo diverso) e che i fattori di peso ω_T sono diversi a seconda dell'organo T. Pertanto, sia H_T che E sono grandezze che in pratica non vengono misurate. Possono essere tuttavia stimate con accettabile approssimazione mediante la misura di altre grandezze: le grandezze dosimetriche operative e l'attività dei radionuclidi, dal cui calcolo si può ottenere una ragionevole stima delle grandezze radioprotezionistiche (26).

Tessuto	ω_T	$\Sigma \omega_T$
Midollo, colon, polmone, stomaco, seno	0.12	0.72
Gonadi	0.08	0.08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0.04	0.16
Osso, cervello, pelle	0.01	0.04
	Totale	1.00

Tabella VI: Fattori di ponderazione dei tessuti raccomandati dalla pubblicazione ICRP 103 (26).

- Kerma (K):** l'energia trasferita da una radiazione è alla base della definizione del *kerma*, acronimo di “*Kinetic energy released in matter*”. Quando un mezzo è attraversato da una radiazione indirettamente ionizzante (fotoni, neutroni), il processo di assorbimento di energia della radiazione nel mezzo avviene in due fasi: 1) la radiazione indirettamente ionizzante ha nel mezzo interazioni a seguito delle quali possono essere liberate particelle cariche, 2) le particelle cariche, a seguito di processi di eccitazione e ionizzazione nel mezzo, perdono la loro energia cinetica fino a quando questa energia non è più sufficiente a innescare questi processi. La grandezza *kerma* è correlata alla fase 1 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. L'unità di misura è il gray (Gy) (26).

$$K = \frac{d\bar{E}_{t,r}}{dm} \quad [\text{Gy}]$$

$d\bar{E}_{t,r}$ = somma media delle energie cinetiche iniziali di tutte le particelle cariche liberate nella massa dm a seguito delle interazioni che la radiazione indirettamente ionizzante ha avuto in dm .

- Incident Air-Kerma (iAK):** in radiologia diagnostica rappresenta il kerma in 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. iAK può essere calcolato dall'output del tubo a Raggi X, dove l'uscita viene misurata utilizzando una camera ionizzante calibrata

(27). Quindi, iAK è utilizzato quando la sorgente dei Raggi X rimane invariata durante l'esposizione, come nel caso di una lastra RX del torace, e non considera il contributo della radiazione diffusa.

- **Entrance Surface Air-Kerma (ESAK):** rappresenta il kerma in aria del flusso centrale di Raggi X nel punto in cui la radiazione entra nel paziente. In questo caso viene incluso anche il contributo della radiazione diffusa (28). Per ottenere il valore del kerma in aria all'ingresso del paziente (ESAK), è necessario dividere il valore misurato del KAP (Kerma-Area Product) per l'area del fascio radiante a livello della cute e moltiplicarlo per il fattore di backscatter (29).

$$ESAK = \frac{KAP}{S} B \quad [\text{mGy}]$$

Dove il KAP viene misurato tramite una camera a trasmissione; B = fattore di backscatter; S = superficie del campo in cute [cm^2].

- **Kerma-Area Product (KAP):** rappresenta il kerma in aria su un piano, integrato sull'area di interesse. Si tratta quindi di una misura della somma totale delle radiazioni incidenti su un paziente e può essere messo in relazione alla dose efficace poiché il KAP può essere valutato in molteplici dimensioni e proiezioni del campo (29). Il KAP, quindi, è semplicemente la media del kerma in aria [Gy] moltiplicato per la corrispondente area della sezione trasversale del fascio di Raggi X [cm^2], il cui prodotto è espresso come [Gy cm^2]

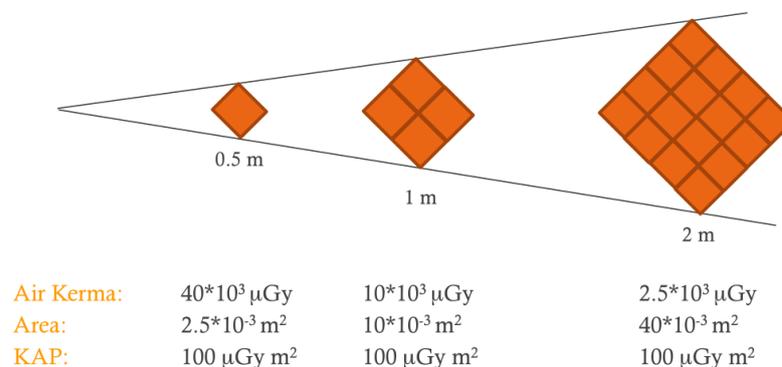


Figura 11: Relazione tra Air Kerma, Area e KAP (29).

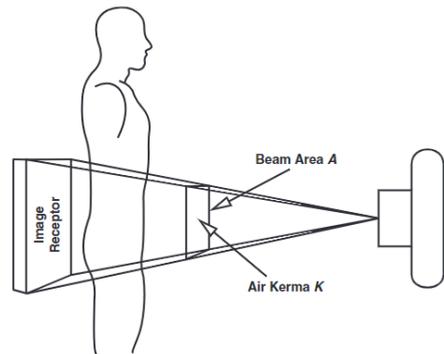


Figura 12: Semplificazione di un esame radiografico o fluoroscopico che mostra il fascio incidente con kerma medio K in aria, area del fascio A e il corrispondente prodotto kerma-area (KAP) $K * A$. Il valore di K è misurato libero in aria (senza retrodiffusione), con il risultante KAP indipendente dal luogo di misurazione (30).

Esame e proiezione/i	n° immagini	KAP [Gy cm ²]
Cranio (LL)	1	0.5
Cranio (AP e LL)	2	1.5
Torace (AP)	1	0.1
Torace (AP e LL)	2	0.3
Addome (AP)	1	2.5

Tabella VII: Valori rappresentativi di KAP per adulti di corporatura normale in radiografia a proiezione (30).

- Computed Tomography Dose Index (CTDI):** si tratta di un indice di esposizione alle radiazioni ionizzanti comunemente utilizzato nella tomografia computerizzata (TC) e viene misurato in milligray [mGy]. Questo valore può essere utilizzato in combinazione con le dimensioni del paziente per determinare la dose assorbita. Si tratta dell'indice dosimetrico di riferimento nella TC. Esso rappresenta la dose assorbita media lungo l'asse z da una serie di irraggiamenti e viene descritto come:

$$CTDI_{100} = \frac{1}{nT} \int_{-\infty}^{+\infty} D(z) dz \quad [\text{mGy}]$$

Il Dipartimento della Salute dei Servizi Umani degli USA (HHS) definisce il CTDI come la dose media impartita per singola acquisizione assiale ad un dosimetro di forma cilindrica lungo 100 mm all'interno di un fantoccio di PMMA, sulla larghezza di 14 sezioni TC. CTDI è un indice che fornisce

però solo un'indicazione della quantità di dose che dovrebbe ricevere il paziente e del cambiamento nelle dosi in funzione del modello di scanner TC e delle condizioni dell'indagine. Per questo motivo, sempre l'HSS, consiglia di ricorrere al calcolo del $CTDI_{100}$, che rappresenta quindi una misura più praticabile dell'indice di dose e un'indicazione più realistica della dose rispetto al CTDI (31).

$$CTDI_{100} = \frac{1}{nT} \int_{-50\text{ mm}}^{50\text{ mm}} D_a(z) dz$$

n = numero di fette acquisite; T = larghezza di fetta; $D_a(z)$ = dose assorbita in aria misurata nella posizione z lungo l'asse maggiore del tomografo. Quest'ultima può essere convenientemente misurata con una camera di ionizzazione standard a 100 mm.

Tipicamente, la distribuzione della dose all'interno di una fetta TC è più omogenea rispetto a quella impartita da una radiografia, nonostante ciò, essa risulta essere leggermente superiore alla periferia rispetto al centro della scansione. Per questo motivo è stata introdotta una terza entità, il CTDI pesato:

$$CTDI_w = \frac{1}{3} CTDI_{100}^{centrale} + \frac{2}{3} CTDI_{100}^{periferico} \quad [\text{mGy}]$$

Infine, è stata introdotta un'ultima variante di CTDI, il $CTDI_{vol}$, studiato appositamente per adattare il CTDI alla scansione spirale. Esso stima la dose assorbita media del volume esaminato e viene fornito dalla macchina TC alla fine dell'indagine. Viene utilizzato il parametro "passo" (pitch), calcolato sulla base del rapporto tra la distanza percorsa dal lettino ad ogni rotazione della TC spirale e lo spessore dell'acquisizione.

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

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

- **Prodotto dose-lunghezza (DLP):** al fine di stimare in modo più accurato l'energia totale assorbita in una scansione completa, si può utilizzare il DLP, definito come prodotto del CTDI e della lunghezza della scansione. Questo

parametro si riferisce all'esame totale e viene misurato in milligray per cm [mGy cm].

$$DLP = CTDI_{vol} \cdot \text{lunghezza della scansione} \quad [\text{mGy} \cdot \text{cm}]$$

1.5 Il modello “lineare senza soglia”

Il modello lineare senza soglia, abbreviato con l'acronimo LNT (*Linear No-Threshold*), dei tumori indotti da radiazioni ionizzanti afferma che ad ogni incremento della dose di radiazioni, non importa quanto esso sia piccolo, consegue un aumento del rischio di neoplasia nell'essere umano. Si capisce quindi come abbia dei risvolti molto importanti sia in termini economici che umani. Questo modello è stato introdotto alla fine del 1950 ed è ad oggi ancora dibattuto. Il modello LNT al giorno d'oggi è il modello più ampiamente applicato per la valutazione del rischio da radiazioni: il suo uso è raccomandato da importanti enti di regolazione, come la NAS (*US National Academies of Sciences*), la ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) e la IAEA (*International Atomic Energy Agency*), diventando così un dogma della radioprotezione. Sulla base di questa teoria quindi si sono fondate tutte le norme in materia di radiazioni e nucleare. Nonostante ciò, alcuni esperti sostengono che il modello LNT potrebbe sovrastimare il rischio reale, suggerendo la possibile esistenza di una soglia di dose al di sotto della quale non vi è nessun rischio, e forse nemmeno benefici (ormesi), per la salute. Una critica diversa che viene mossa invece è quella di alcuni esperti che sono convinti che il modello in questione sottostimi il rischio, affermando che la vera relazione tra dose ricevuta ed effetto indesiderato sia sovralineare. Per queste ragioni, nel 2018 la U.S. EPA (*US Environmental Protection Agency*) ha iniziato a mettere in discussione questo modello. Altre criticità che vengono riportate sono:

- a. Le norme odierne basate sul modello LNT impongono costi eccessivi alla società, portando quindi ad un danno più che a un beneficio.
- b. La paura innescata dal modello LNT influenza negativamente l'uso razionale dell'imaging medico.
- c. La politica basata sul modello LNT scoraggia significativamente la ricerca sulle radiazioni terapeutiche a bassa dose, che potrebbero trovare applicazione nel campo dei tumori e della malattia di Alzheimer.
- d. La radiofobia contribuisce al potenziamento del terrorismo radiologico e della proliferazione nucleare (32).

- e. Il modello LNT si basa su due approssimazioni non corrette. In primo luogo, è stato trascurato il numero di danni che il DNA subisce normalmente e che potrebbe risentire positivamente dell'irradiazione a basse dosi, il quale va a stimolare gli enzimi di riparazione del DNA. In secondo luogo, è stato trascurato il ruolo antitumorale del sistema immunitario, anch'esso stimolato da basse dosi di radiazioni (33).

La U.S. EPA, quindi, ha proposto di allontanarsi dall'applicazione del modello LNT per abbracciare un approccio alternativo. Questa nuova visione si basa su una teoria capace di integrare le caratteristiche scientificamente più accreditate dei modelli LNT, threshold e hormesis per identificare le dosi che ottimizzano il rapporto rischio/beneficio nella popolazione (34).

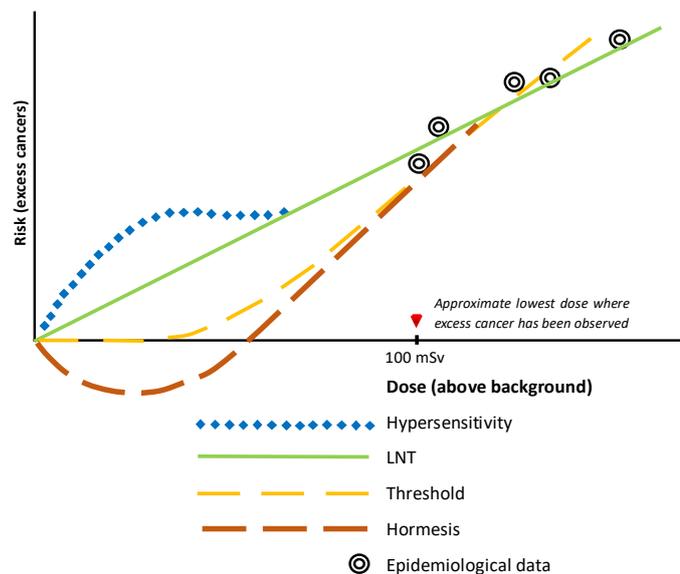


Figura 13: Paragone tra diversi modelli di rischio per la salute dall'esposizione a bassi livelli di radiazioni ionizzanti. I modelli alternativi includono l'ormesi, la soglia e l'ipersensibilità (35).

Nell'intervallo di basse dosi di radiazioni ionizzanti, cioè a dosi di radiazioni a basso trasferimento di energia (LET) inferiori a 100 mGy, secondo la classificazione proposta dall'UNSCEAR, basata sull'LNT model, il sistema di radioprotezione si basa sul presupposto che il rischio di effetti stocastici (tumori ed effetti ereditari) correlato alle radiazioni sia direttamente proporzionale alla dose ricevuta, senza alcuna dose soglia sotto la quale il rischio sia zero. Quello che il modello LNT vuole affermare quindi è che non esista una dose di radiazioni sicura,

sotto la quale il rischio tumorale o di danno geneticamente trasmissibile sia nullo. Nel 2006 il report della NAS (*National Academy of Sciences*) BEIR VII (*Biologic Effects of Ionizing Radiation VII*) affermava come il modello LNT fosse assolutamente legittimo, avvalorando la tesi di un rapporto lineare e causale tra radiazioni ionizzanti e rischio tumorale (36). Di fronte a queste controversie, nelle sue raccomandazioni più recenti (2007), la ICRP ha mantenuto l'uso del modello LNT considerando che a basse dosi "la Commissione presuppone che l'incremento nell'incidenza di effetti stocastici avviene con una piccola probabilità e in proporzione all'aumento della dose di radiazioni rispetto alla dose di fondo" (37). La Commissione ha poi aggiunto che "l'adozione del modello LNT combinato con un'oculata valutazione del DDREF pone una prudente base per la radioprotezione, tra cui l'esposizione a basse dosi di radiazioni". Il DDREF a cui si riferisce la nota è l'acronimo di *Dose and Dose Rate Effectiveness Factor* ed è un fattore introdotto dall'ICRP che va applicato per derivare la stima del rischio dell'esposizione a basse dosi di radiazioni a partire dalla stima del rischio da esposizione a medie e alte dosi di radiazioni (38). Il fatto che la ICRP affermi che il modello LNT rimanga una prudente base per la radioprotezione a basse dosi dovrebbe essere interpretato nel senso etico del concetto di prudenza. La prudenza è l'abilità di compiere scelte informate e caute senza una piena conoscenza dell'obiettivo e delle conseguenze delle azioni. La Commissione conclude, nella pubblicazione 138, affermando che il sistema della radioprotezione si fonda su solide basi scientifiche; nonostante ciò, comunque, rimangono incertezze per quanto riguarda l'esposizione a basse dosi che meritano approfondimenti. La prudenza viene posta come punto centrale, ma non deve essere confusa con il conservativismo o con la paura di prendere dei rischi (39).

1.6 Fattori che influenzano il rischio di cancro

Riuscire ad arrivare ad una stima del rischio di cancro indotto da radiazioni è molto complesso, in quanto è necessario prendere in considerazione l'influenza collettiva di numerosi fattori in grado di modificare tale rischio. Questi fattori possono essere di due tipi: fisici e biologici e sono stati in parte già indagati nella sezione 1.2 (Radiobiologia) parlando dei danni di tipo biologico.

I principali fattori fisici sono:

Tipologia di radiazione: radiazioni ionizzanti differenti interagiscono in modo differente con la materia dato che possiedono poteri di penetrazione e LET diversi.

Dose efficace: la somma delle dosi assorbite negli specifici tessuti è la quantità normalmente usata per la stima del rischio, anche se si tratta di un valore a volte incerto a causa della variabilità di risposta dei tessuti stessi alla radiazione. Il rischio di tumore aumenta al crescere della dose di radiazioni a cui si è esposti e, secondo l'LNT model, non è possibile determinare una dose al di sotto della quale l'aumento del rischio di sviluppare neoplasie sia zero.

Rateo di dose: le radiazioni somministrate con una dose-rate basso (mGy/settimana o mGy/anno) hanno un impatto biologico minore rispetto a quelle somministrate ad alto rate. Il tempo di esposizione è un importante modificatore del rischio di danno da radiazioni. Questa osservazione trova applicazioni anche in clinica, dove ai pazienti oncologici in trattamento radioterapico si somministra una dose di radiazioni come serie di frazioni, in modo da ridurre l'impatto sul tessuto normale che circonda il tumore, offrendogli un tempo per "recuperare".

I principali fattori biologici sono:

Tipo cellulare: ricordando la legge sulla radiosensibilità di Bergonié e Tribondeau, una cellula sarà più o meno suscettibile ad un danno da radiazioni a seconda del suo tasso di crescita. Tessuti diversi avranno quindi sensibilità differenti a seconda della velocità di turnover delle loro cellule (*v. Figura 14*).

Età al momento dell'esposizione: il rischio di danno biologico a seguito di radiazione è maggiore se il soggetto, al momento dell'esposizione, è molto giovane. Più incerto invece è il rischio associato ad un'esposizione avvenuta in un adulto di mezza età, perché si è visto nei sopravvissuti al bombardamento nucleare in Giappone che il rischio relativo di insorgenza di neoplasia radio-indotta non decresceva linearmente con l'aumentare dell'età. Si potrebbe quindi concludere che, sebbene nel caso di un bambino il rischio sia molto aumentato a causa della lunga aspettativa di vita, nel caso di un adulto i processi promotori che portano all'insorgenza di una neoplasia possano aumentare insieme all'età di esposizione (40).

Sesso: nonostante sia un campo ancora da indagare, si ritiene che le donne siano più suscettibili di danno nel lungo periodo a seguito di un'esposizione a radiazioni, come riportato anche nel report BEIR VII (41).

Stato ormonale: si ritiene che anche lo status ormonale possa andare ad influenzare la radiosensibilità di un individuo (42).

Predisposizione genetica: al momento l'evidenza di un'aumentata radiosensibilità a seguito della presenza di particolari genotipi è limitata. Nonostante ciò, le attuali conoscenze riguardanti il funzionamento degli oncogeni e che cosa una loro mutazione potrebbe comportare permettono di affermare che il genotipo effettivamente potrebbe rientrare tra i fattori che aumentano il rischio di insorgenza di tumore radio-indotto (43). Visto lo stadio prematuro in cui si trovano le ricerche in questo campo, comunque, l'ICRP 103 riporta come le informazioni non siano sufficienti per apportare modifiche alle normative di radioprotezione (44).

Stato immunologico: anche questo aspetto è molto dibattuto in quanto sistema immunitario e radiazioni intrattengono dei rapporti molto complicati, influenzati anche dalla dose. Si è visto che sono presenti alterazioni immunitarie in molti danni biologici da radiazioni e che un'esposizione ad alte dosi è in grado di innescare un'inflammatione e l'immunosoppressione di un individuo. Si è però visto che un'esposizione a basse dosi riveste un ruolo immuno-modulatorio che potrebbe sfociare anche in una risposta antinfiammatoria. Studi hanno mostrato anche che le radiazioni ionizzanti accelerano l'invecchiamento immunitario (45).

Va infine ricordata la presenza dei **carcinogeni ambientali** che potrebbero anch'essi influenzare il rischio di insorgenza di neoplasia radio-indotta (46).

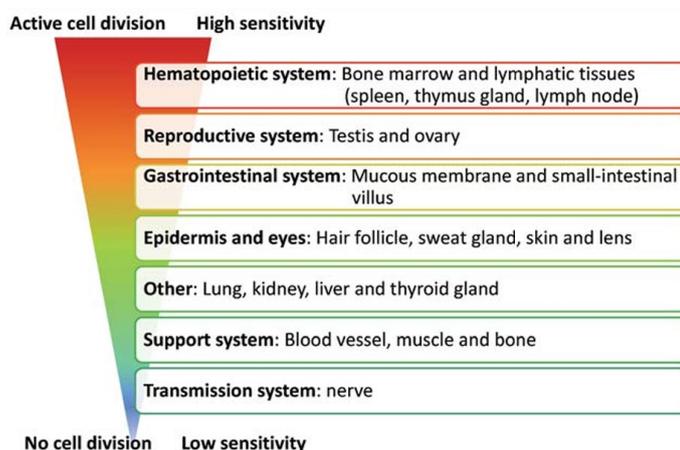


Figura 14: Fattore tissutale: radiosensibilità in differenti tessuti e apparati (47).

1.7 Modelli di rischio oncogenetico: stima del rischio di neoplasie radio-indotte

La stima del rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) di insorgenza di un tumore indotto da radiazioni è soggetta all'azione di vari fattori che ne aumentano l'incertezza: infatti, non siamo ancora arrivati a comprendere perfettamente la relazione che intercorre tra radiazioni ionizzanti e insorgenza di neoplasia e a questo si aggiungono delle criticità intrinseche agli studi epidemiologici a nostra disposizione, cioè l'incertezza statistica e le differenze in termini di popolazione ed esposizione.

Si è precedentemente visto come il rischio di insorgenza di un tumore dipenda dal tipo di cancro considerato, dalla tipologia di radiazione, dall'entità della dose, dall'esposizione a cancerogeni e dalle caratteristiche intrinseche del soggetto, tra cui età e sesso. Per questo motivo negli ultimi decenni vari autorevoli enti hanno concentrato i loro sforzi nel cercare di creare e migliorare dei modelli in grado di stimare l'incidenza e/o la mortalità delle neoplasie indotte da radiazioni, cercando di integrarli con i dati ottenuti dagli studi sui sopravvissuti al bombardamento nucleare in Giappone.

Il primo modello di rischio venne pubblicato nel 1972 ad opera della US National Academy of Sciences all'interno del report BEIR e da allora è stato continuamente revisionato, fino ad arrivare al BEIR VII, uscito nel 2006 con i dati più aggiornati dei database sul bombardamento giapponese. Molte altre società scientifiche si sono concentrate nella formulazione di modelli alternativi: nel 1990 venne pubblicato il NUREG/CR-4214 ad opera della US NRC (Nuclear Regulatory Commission), nel 2006 il report UNSCEAR 2006 ad opera della United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, nel 2007 l'ICRP 103 ad opera della International Commission on Radiological Protection. Nel 2011 la U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) ha creato una versione aggiornata del BEIR VII, mentre la WHO (World Health Organization), nello stesso anno, ha aggiornato i modelli UNSCEAR e ICRP (48). Infine nel 2013 il US NCI (National Cancer Institute) ha pubblicato un suo personale calcolatore di rischio, RadRAT, che da allora è stato aggiornato numerose volte: in settembre 2022 è stata rilasciata la sua versione RadRAT 4.3 e a febbraio 2024 la patch 4.3.1 (49).

1.1.7 BEIR VII

Il rapporto BEIR VII analizza gli effetti sulla salute conseguenti a un'esposizione a basse dosi di radiazioni low-LET. La Commissione ha ritenuto che il modello LNT (linear no-threshold) descrivesse nel modo più ragionevole la relazione tra radiazioni e insorgenza di tumori solidi. Per quanto riguarda invece l'insorgenza di leucemie, BEIR VII ha introdotto un modello di tipo lineare-quadratico. A esposizioni inferiori a 40 volte la media annua a cui un essere umano è sottoposto naturalmente (100 mSv), le limitazioni statistiche rendono complicata la valutazione del rischio oncogenetico. Per questo motivo la Commissione ha adottato il modello LNT, assumendo che il rischio continui con un andamento lineare alle dosi più basse, senza una dose soglia al di sotto della quale questo si annulli. Nel report viene riportato come il rischio dipenda sia dal sesso che dall'età al momento dell'esposizione, con un rischio più elevato per le donne e per gli individui esposti in giovane età. In media, assumendo una distribuzione per sesso ed età simile a quella della popolazione degli Stati Uniti, è stato calcolato che su 100 persone, 1 svilupperà un tumore da esposizioni a dosi inferiori a 0.1 Sv, mentre altre 42 svilupperanno leucemia o neoplasie solide da altre cause. È stato anche stimato che, ad una dose di 0.01 Sv, 1 persona su 1000 svilupperà un tumore radio-indotto. Quindi si capisce come riducendo la dose viene a ridursi anche il rischio, senza mai azzerarsi (50) (*Figura 15*).

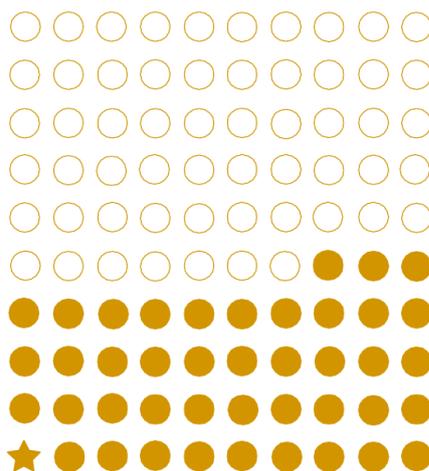


Figura 15: Approssimativamente 42 (cerchi neri) di 100 persone riceveranno una diagnosi di tumore. Circa un 1 tumore (stella) su 100 persone potrebbe risultare da una singola esposizione a 0.1 Sv di radiazioni a basso-LET oltre quelle di background (50).

1.1.8 RadRAT

RadRAT è un calcolatore online pubblicato dal US NCI (National Cancer Institute) in grado di stimare il rischio nel corso della vita di incidenza di cancro per soggetti appartenenti alla popolazione statunitense e di altri Stati con una popolazione comparabile dovuto all'esposizione a radiazioni ionizzanti per dosi sotto 1 Gy. Il calcolatore si basa su stime di dosi organo-specifiche in funzione di sesso ed età al momento dell'esposizione. I rischi nel corso della vita sono basati su modelli di rischio per gli undici tumori inclusi nel report BEIR VII e sui modelli di rischio per otto tumori aggiuntivi sviluppati dal NCI dopo la pubblicazione di BEIR VII (51). Il valori di rischio stimati attraverso RadRAT risultano leggermente più elevati di quelli ottenuti tramite il modello BEIR VII principalmente perché la ponderazione dei modelli di rischio relativo eccessivo ERR e assoluto EAR è stata condotta su una scala aritmetica piuttosto che logaritmica (52). Questo calcolatore è disponibile presso il sito: <https://radiationcalculators.cancer.gov/radtrat/model/inputs/>

1.1.9 ICRP 103

La ICRP è un'associazione composta da esperti provenienti da oltre 30 Nazioni che pubblica raccomandazioni sulla radioprotezione utilizzate in tutto il mondo. Nello specifico, anche la pubblicazione ICRP 103 si basa su un modello dose-risposta di tipo lineare (modello LNT), secondo il quale anche a basse dosi di radiazioni ionizzanti, un incremento della dose induce un aumento proporzionale del rischio. Lo studio "LSS" dei sopravvissuti alla bomba atomica giapponese è stato fondamentale per la realizzazione anche delle raccomandazioni ICRP 103, dove si afferma che tra il 1991 e il 2007, cioè il periodo intercorso tra la pubblicazione dell'ICRP 90 e dell'ICRP 103, le stime generali del rischio oncogenetico indotto da radiazioni non sono variate in modo apprezzabile (21).

1.1.10 U.S. EPA2011

Nel modello di rischio prodotto dall'Environmental Protection Agency è stato revisionato il modello BEIR VII, andandolo a implementare e modificare. Viene mantenuto come modello di riferimento il LNT model, nonostante si sottolinei come permangano i problemi derivati dall'estrapolazione dei dati a basse dosi. Sono principalmente 6 le modifiche apportate al modello precedente:

- 1) BEIR VII si concentrava principalmente sul rischio dato dalle radiazioni a basso LET, mentre U.S. EPA2011 analizza anche quelle ad alto LET;
- 2) U.S. EPA2011 analizza in modo più approfondito anche i carcinomi a cellule basali, i tumori renali, ossei, sarcomi e i tumori dati da esposizioni prenatali;
- 3) viene introdotto un metodo modificato per la stima del rischio di tumore mammario;
- 4) viene introdotto un metodo modificato per la stima del rischio di tumore tiroideo;
- 5) la stima del rischio prodotta da U.S. EPA per molti tumori è una media aritmetica pesata di ERR ed EAR a differenza di BEIR VII, in cui si trova una media geometrica pesata;
- 6) U.S. EPA2011 fornisce un'analisi espansa e modificata dell'incertezza nella stima del rischio oncogenetico, focalizzandosi specialmente sulla stima del rischio nell'irradiazione *whole-body* e per specifici organi (53).

1.8 Modelli di rischio a confronto, analogie e differenze

1.8.1 Dati epidemiologici

Tutti i modelli sotto analisi si sono affidati a dati epidemiologici ricavati dal follow up dei sopravvissuti al bombardamento atomico avvenuto in Giappone. Questi dati provengono da due periodi differenti per quanto riguarda leucemie e tumori solidi, le prime studiate grazie ad informazioni ottenute nel periodo 1950-2000 che hanno escluso la leucemia linfatica cronica (LLC), mentre i secondi grazie a informazioni dai follow up eseguiti nel periodo 1958-1998. Fanno eccezione le informazioni riguardanti i tumori alla mammella e alla tiroide, che sono state prese sia dal LSS che da coorti di studi clinici (Preston *et al.* 2002b, Ron *et al.* 1995, etc.) e che si sono estese rispettivamente nel periodo 1958-1993 e nel periodo 1958-1987.

1.8.2 Trasferimento dei dati alla popolazione di riferimento: ERR ed EAR

I modelli di rischio hanno usato due fattori ben precisi per poter trasferire i dati ottenuti dalla popolazione giapponese a quella di riferimento: ERR (Excessive Relative Risk) ed EAR (Excessive Absolute Risk).

EAR rappresenta la differenza tra la probabilità di incidenza o morte da cancro indotta dalle radiazioni e la probabilità di incidenza o morte da cancro senza

esposizione alle radiazioni; in altre parole, l'EAR misura l'aumento assoluto del rischio di cancro dovuto all'esposizione alle radiazioni (modello additivo).

ERR rappresenta il rischio relativo aggiuntivo di cancro associato all'esposizione alle radiazioni rispetto al rischio di cancro di base ed è calcolato tramite il rapporto tra l'aumento età-specifico del tumore indotto dall'esposizione (EAR) e l'incidenza naturale di quel tumore (modello moltiplicativo).

Nel caso dei tumori solidi, ERR ed EAR sono funzioni dell'età al momento dell'esposizione, dell'età raggiunta e del sesso, mentre per quanto riguarda le leucemie, BEIR VII esplicita anche la dipendenza di ERR ed EAR per il tempo dall'esposizione.

Un altro parametro importante per valutare il rischio di cancro è il fattore peso da applicare a EAR ed a ERR: BEIR VII utilizza, per la maggior parte dei tumori, un rapporto EAR/ERR 0.3/0.7, riconoscendo un peso maggiore al modello ERR. Fanno eccezione il tumore al polmone, per cui si usa un rapporto 0.7/0.3, il tumore alla tiroide, per cui è preferibile usare ERR, e il tumore alla mammella, per cui è preferibile usare EAR. U.S. EPA ha deciso di mantenersi fedele a BEIR VII per quanto riguarda l'applicazione del fattore di ponderazione di ERR, pari a 0.7. RadRAT non si discosta da BEIR VII per quanto riguarda i pesi assegnati a ERR ed EAR, anche se questi modelli sono stati pesati in uno spazio lineare e non logaritmico come in BEIR VII. Le uniche due eccezioni riguardano il carcinoma alla colecisti, per cui è stato considerato solo il modello moltiplicativo (ERR) e le neoplasie del SNC, per cui è stato considerato un modello additivo ricavato dall'IREP risk assessment. Infine, ICRP 103 ha applicato una metodologia distinta per trasferire le stime del rischio oncogenetico da radiazioni dalla popolazione giapponese a quella di riferimento (europeo-americana e asiatica): è stato usato un rapporto EAR/ERR pari a 0.5/0.5 per quasi tutte le forme tumorali, ad eccezione dei tumori al polmone, alla tiroide e alla mammella, per i quali si è mantenuto fedele ai valori riportati in BEIR VII.

Sito tumorale	BEIR VII	RadRAT	ICRP	U.S. EPA
Tumori solidi eccetto polmone, tiroide e mammella	EAR/ERR 0.3/0.7	EAR/ERR 0.3/0.7	EAR/ERR 0.5/0.5	EAR/ERR 0.3/0.7
Polmone	EAR/ERR 0.7/0.3	EAR/ERR 0.7/0.3	EAR/ERR 0.7/0.3	EAR/ERR 0.7/0.3
Tiroide	ERR	ERR	ERR	ERR
Mammella	EAR	EAR	EAR	EAR
Colecisti	-	ERR	-	-
SNC	-	Mod. Additivo (IREP)	-	-

Tabella VIII: Sommario dei rapporti EAR/ERR utilizzati dai diversi modelli di rischio (54).

1.8.3 Funzione dose-risposta

BEIR VII, ICRP 103 e U.S. EPA 2011 sono accomunati anche dall'andamento della funzione dose-risposta, che viene descritta in questi modelli come lineare, per quanto riguarda i tumori solidi, e lineare quadratica, per quanto riguarda le leucemie. Questa curva risente, nei modelli in questione, degli stessi fattori di modificazione: età al momento dell'esposizione, età raggiunta e sesso. RadRAT si differenzia leggermente dai precedenti in quanto, nel caso della leucemia, la funzione dose-risposta viene rappresentata con due modelli diversi a seconda che l'esposizione sia acuta, descritta tramite una funzione lineare quadratica, o cronica, descritta tramite una funzione lineare.

BEIR VII, ICRP 103 e U.S. EPA 2011 vengono descritti da una funzione in cui il rischio cambia bruscamente da 0 al massimo dopo un tempo di latenza pari a 2 anni per le leucemie e 5 anni per tutti gli altri tumori solidi. Nel caso di RadRAT invece la funzione assume una forma a S, dove il rischio aumenta in maniera più graduale da 0 al massimo. Il punto medio della funzione a S è pari a 2.25 anni per le leucemie, 5 anni per il tumore della tiroide e 7.5 anni per tutti gli altri tumori solidi.

1.8.4 DDREF

Un'altra analogia che si può ritrovare tra BEIR VII e U.S. EPA2011 riguarda il DDREF, *Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor*, che è già stato analizzato nel capitolo 1.5 e che rappresenta il fattore utilizzato per derivare la stima del rischio dato dall'esposizione a basse dosi di radiazioni a partire dai dati ottenuti dall'esposizione ad alte dosi di radiazioni. In entrambi i modelli viene considerato un DDREF per tutti i tumori (ad eccezione della leucemia, descritta da un modello lineare quadratico) del valore pari a 1,5. Anche RadRAT associa al DDREF un valore di 1.5 ma anche in questo caso viene fatta una differenziazione tra esposizione cronica e acuta: nel primo caso viene utilizzato normalmente il DDREF, mentre nel secondo caso si ricorre a questo fattore solo per dosi comprese tra 0.03 e 0.2 Sv (54). Anche in questo aspetto RadRAT si rifà al calcolatore di rischio IREP (52). ICRP 103 invece ha deciso di correggere i valori di oncogenesi nel corso della vita al ribasso di un fattore DDREF pari a 2, sempre escludendo la leucemia (55).

1.8.5 Sedi di insorgenza tumorale

BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA2011 vanno ad analizzare il rischio di insorgenza di numerosi tumori radio-indotti.

Il primo dei report analizzati si concentra su 11 neoplasie specifiche: stomaco, colon, fegato, polmone, mammella, prostata, utero, ovaio, vescica, tiroide, leucemie e poi inserisce un'altra categoria che comprende una miscellanea di altri tumori solidi.

RadRAT si concentra invece su un numero maggiore di neoplasie, 18 più una categoria in cui vengono racchiusi altri tumori solidi ad eccezione dei 17 esplicitati precedentemente. Le neoplasie analizzate in RadRAT sono: stomaco, colon, fegato, polmone, mammella, prostata, utero, ovaio, vescica, tiroide, leucemia, a cui si aggiungono tumori della cavità orale e faringe, esofago, retto, colecisti, pancreas, rene, SNC.

ICRP 103 ha posto sotto analisi invece 10 differenti tumori e un gruppo misto di neoplasie solide: stomaco, colon, fegato, polmone, mammella, ovaio, vescica, tiroide, leucemia ed esofago.

U.S. EPA2011 invece si concentra su 14 neoplasie, a cui si aggiunge sempre un'ulteriore categoria comprendente un insieme di tumori diversi. I 14 tumori

studiati da U.S. EPA2011 sono: stomaco, colon, fegato, polmone, mammella, prostata, utero, ovaie, vescica, tiroide, rene, osso e cute.

Sito tumorale	BEIR VII	RadRAT	ICRP 103	U.S. EPA (2011)
Leucemia	O	O	O	O
Tiroide	O	O	O	O
Mammella	O	O	O	O
Stomaco	O	O	O	O
Colon	O	O	O	O
Fegato	O	O	O	O
Polmone	O	O	O	O
Prostata	O	O	×	O
Utero	O	O	×	O
Ovaio	O	O	O	O
Vescica	O	O	O	O
Rene	×	O	×	O
Osso	×	×	×	O
Cute	×	×	×	O
Esofago	×	O	O	×
Cervello e SNC	×	O	×	×
Cavità orale e faringe	×	O	×	×
Retto	×	O	×	×
Colecisti	×	O	×	×
Pancreas	×	O	×	×
Altri tumori solidi	O	O	O	O

Tabella IX: Siti tumorali considerati nei vari modelli di rischio (48).

1.8.6 Lifetime Attributable Risk (LAR)

Un'altra differenza è data da come viene calcolato il LAR (Lifetime Attributable Risk). Il LAR approssima la probabilità di morire prematuramente a causa di un tumore radio-indotto, quindi può essere immaginato come una somma ponderata (per le età raggiunte fino a 100 anni, o 110 anni nel caso di U.S. EPA2011) delle probabilità di eccesso, specifiche per l'età, di incidenza o mortalità da cancro radio-indotto. In BEIR VII, RadRAT e BEIR 103 è stata posta come soglia superiore di età i 100 anni, mentre in U.S. EPA 2011 questa è stata fissata a 110 anni. Per la stima di LAR sono stati calcolati separatamente i modelli EAR ed ERR tramite il fattore di ponderazione, combinati attraverso una media pesata per poi essere divisi per il DDREF. BEIR VII quindi calcola LAR basandosi su una media geometrica ponderata, mentre in RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA2011 si è deciso di applicare una media aritmetica ponderata per due ragioni: 1) è difficile spiegare come dovrebbe venire interpretata una media geometrica; 2) la media geometrica non è additiva (la MG di due proiezioni di rischio per l'effetto combinato di esposizioni separate generalmente non è uguale alla somma delle proiezioni per le esposizioni). Questo comporta che in generale la media aritmetica esiterà sempre in proiezioni di LAR maggiori rispetto a quelle ottenute con la media geometrica di BEIR VII. La differenza tra BEIR VII e U.S. EPA2011 diventa sostanziale solo per alcuni siti specifici (stomaco, fegato, prostata, utero); per quanto riguarda tutti i tumori combinati, l'uso della media aritmetica pesata porta ad ottenere LAR maggiori del 12% (maschi) e 6% (femmine) dei LAR ottenuti in BEIR VII (50,52,53,56,57). Anche ICRP 103 si basa su un calcolo della media di tipo aritmetico e non geometrico, però in questo caso i risultati di LAR risultano inferiori rispetto a quelli di BEIR VII a causa dei diversi valori associati a DDREF, EAR ed ERR (53).

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

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.

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

Tabella X: BEIR VII, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro, diviso per sesso ed età al momento dell'esposizione (50).

a) Females

Cancer	Age at exposure (yr)										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Oral Cavity	0.59	0.49	0.41	0.34	0.28	0.19	0.17	0.14	0.10	0.05	0.02
Esophagus	0.30	0.25	0.22	0.18	0.16	0.11	0.11	0.10	0.08	0.04	0.02
Stomach	2.30	1.90	1.50	1.30	1.00	0.68	0.63	0.56	0.44	0.29	0.13
Colon	2.50	2.20	1.80	1.60	1.30	0.93	0.89	0.80	0.65	0.41	0.16
Rectum	0.35	0.30	0.25	0.21	0.18	0.12	0.11	0.09	0.07	0.04	0.02
Liver	0.67	0.55	0.45	0.37	0.31	0.21	0.20	0.18	0.15	0.10	0.05
Gallbladder	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.004	-0.003	-0.001
Pancreas	0.66	0.56	0.47	0.40	0.34	0.24	0.23	0.21	0.17	0.10	0.04
Lung	8.50	7.20	6.00	5.00	4.20	2.90	2.90	2.70	2.10	1.30	0.61
Breast	13.00	10.00	7.80	6.10	4.70	2.70	1.50	0.71	0.30	0.11	0.03
Ovary	1.10	0.95	0.79	0.65	0.54	0.37	0.33	0.27	0.19	0.10	0.04
Uterus	0.67	0.56	0.47	0.39	0.32	0.21	0.19	0.15	0.11	0.07	0.03
Bladder	2.60	2.30	1.90	1.60	1.40	1.00	0.98	0.91	0.74	0.47	0.20
Kidney	0.56	0.47	0.40	0.33	0.28	0.20	0.18	0.15	0.11	0.06	0.02
Brain/CNS	0.30	0.20	0.15	0.12	0.10	0.06	0.05	0.04	0.03	0.01	0.00
Thyroid	12.00	7.80	5.10	3.30	2.10	0.80	0.27	0.08	0.02	0.005	0.001
Remainder	4.30	3.60	3.00	2.40	2.00	1.30	1.10	0.83	0.58	0.32	0.12
Leukemia	2.40	1.20	0.92	0.80	0.74	0.66	0.66	0.67	0.68	0.63	0.45

Tabella XI a: RadRAT, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso femminile, divisi per età al momento dell'esposizione (52).

b) Males

Cancer	Age at exposure (yr)										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Oral Cavity	0.60	0.51	0.42	0.35	0.29	0.20	0.18	0.13	0.08	0.04	0.01
Esophagus	0.72	0.61	0.51	0.43	0.36	0.26	0.24	0.21	0.15	0.08	0.03
Stomach	1.90	1.60	1.30	1.00	0.85	0.56	0.52	0.45	0.35	0.21	0.09
Colon	3.70	3.20	2.70	2.30	1.90	1.40	1.30	1.20	0.91	0.53	0.19
Rectum	0.38	0.32	0.27	0.23	0.20	0.14	0.13	0.11	0.08	0.04	0.01
Liver	1.20	0.99	0.82	0.67	0.56	0.38	0.36	0.31	0.24	0.15	0.07
Gallbladder	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.005	-0.004	-0.004	-0.003	-0.002	-0.001
Pancreas	0.64	0.55	0.47	0.40	0.34	0.24	0.23	0.21	0.15	0.09	0.03
Lung	3.60	3.00	2.50	2.10	1.70	1.20	1.20	1.10	0.92	0.59	0.27
Prostate	2.00	1.70	1.50	1.30	1.10	0.83	0.83	0.74	0.49	0.19	0.05
Bladder	2.70	2.30	2.00	1.70	1.40	1.00	1.00	0.97	0.80	0.49	0.19
Kidney	0.84	0.71	0.61	0.52	0.44	0.32	0.29	0.24	0.16	0.08	0.02
Brain/CNS	1.10	0.75	0.57	0.45	0.36	0.23	0.20	0.15	0.10	0.05	0.01
Thyroid	2.10	1.40	0.92	0.60	0.39	0.16	0.06	0.02	0.01	0.001	0.000
Remainder	7.10	6.00	4.90	4.00	3.20	2.10	1.80	1.50	1.10	0.57	0.19
Leukemia	2.80	1.50	1.20	1.00	0.95	0.85	0.85	0.87	0.89	0.83	0.56

Tabella XI b: RadRAT, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso maschile, divisi per età al momento dell'esposizione (52).

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

Tabella XII: ICRP 103, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro, diviso per sesso ed età al momento dell'esposizione (58).

Table 3-12b: LAR for cancer incidence by age at exposure^{1,2} for females

Cancer site	Age at exposure										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Stomach	212	175	144	118	97	64	61	55	46	33	18
Colon	225	193	164	139	118	84	82	76	65	46	23
Liver	57	47	39	32	26	18	18	16	14	10	6
Lung	785	660	552	462	387	272	269	255	217	150	79
Breast	1260	982	761	588	454	265	146	72	32	12	4
Uterus	66	55	46	38	31	21	19	16	12	8	4
Ovary	91	77	64	53	45	31	28	24	17	11	5
Bladder	221	189	161	137	116	84	83	78	67	48	24
Thyroid	386	352	196	106	73	30	12	4	1	0	0
Residual	1410	707	534	422	336	213	184	151	112	69	31
Kidney	133	53	41	34	28	20	17	14	10	5	2
Bone	10.4	8.0	6.1	4.7	3.6	2.1	1.2	0.6	0.3	0.1	0.0
Skin	972	517	273	144	76	21	6	2	0	0	0
Solid ³	4850	3500	2710	2130	1720	1100	920	764	594	393	195
Leukemia	173	117	88	75	69	60	61	63	65	63	47
Total ³	5020	3620	2800	2210	1780	1160	981	827	659	456	242

¹ Cases per 10,000 person-Gy.

² DDREF of 1.5 for sites other than leukemia, bone, and skin

³ Excludes nonfatal skin cancers

Tabella XIII a: U.S. EPA, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso femminile, divisi per età al momento dell'esposizione (53).

Table 3-12a: LAR for cancer incidence^{1,2} by age at exposure for males

Cancer site	Age at exposure										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Stomach	168	139	114	94	77	51	48	43	35	24	12
Colon	342	292	248	210	179	129	126	117	97	65	29
Liver	103	86	71	59	49	34	33	29	24	17	9
Lung	320	268	222	185	154	108	107	104	90	65	35
Prostate	198	172	148	127	110	82	83	80	61	30	9
Bladder	219	188	159	135	116	84	84	81	71	50	24
Thyroid	123	107	58	32	23	11	5	2	1	0	0
Residual	1180	653	498	394	313	199	174	142	101	58	24
Kidney	102	55	44	37	31	22	20	16	11	6	2
Bone	10.4	8.0	6.1	4.6	3.5	2.0	1.1	0.6	0.3	0.1	0.0
Skin	1720	917	484	256	136	38	10	3	1	0	0
Solid ³	2760	1970	1570	1280	1050	722	682	616	492	314	144
Leukemia	193	142	112	97	89	78	79	83	88	87	64
Total ³	2950	2110	1680	1370	1140	801	761	699	580	402	208

¹ Cases per 10,000 person-Gy.

² DDREF of 1.5 for sites other than leukemia, bone, and skin

³ Excludes nonfatal skin cancers

Tabella XIII b: U.S. EPA, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso maschile, divisi per età al momento dell'esposizione (53).

	BEIR VII	RadRAT	ICRP 103	U.S. EPA2011
Dati epidemiologici	Tumori solidi (eccetto mammella e tiroide): dati ottenuti dai sopravvissuti al bombardamento nucleare 1958-1998			
	Leucemie: dati ottenuti dai sopravvissuti al bombardamento nucleare 1950-2000			

Popolazione di riferimento	Americana (USA)	v. BEIR VII	Europea- americana, asiatica	v. BEIR VII
EAR/ERR	0.3/0.7 Eccezioni: Polmone: 0.7/0.3 Mammella: 1/0 Tiroide: 0/1	v. BEIR VII Eccezioni: Colecisti: 0/1 SNC: additivo sec. IREP	0.5/0.5 Eccezioni: Polmone: 0.7/0.3 Mammella: 1/0 Tiroide: 0/1	v. BEIR VII
Funzione dose/risposta	Tumori solidi: Modello lineare Leucemie: $\rho(D)$ lineare quadratica	Tumori solidi: Modello lineare Leucemie: $\rho(D)$ lineare quadratica (esp. acuta) Modello lineare (esp. cronica)	v. BEIR VII	v. BEIR VII
Periodo di latenza minimo	5 anni per i tumori solidi 2 anni per le leucemie	Punto medio della funzione descrittiva l'incremento di rischio: 2.25 anni per le leucemie 5 anni per tumori della tiroide 7.5 anni per gli altri tumori solidi	v. BEIR VII	v. BEIR VII
DDREF	1.5	1.5	2	1.5
Tumori	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone Prostata Utero Ovaio Vescica - - - - - - - -	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone Prostata Utero Ovaio Vescica Esofago Rene - - Cav. orale e faringe Retto Colecisti Pancreas SNC	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone - - Ovaio Vescica Esofago - - - - - -	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone Prostata Utero Ovaio Vescica - Rene Osso Cute - - - -
	Altri tumori solidi	Altri tumori solidi	Altri tumori solidi	Altri tumori solidi
LAR	Limite superiore età: 100 anni Calcolato tramite media geometrica (GM) pesata	Limite superiore età: 100 anni Calcolato tramite media aritmetica (AM) pesata Stime di LAR maggiori di BEIR VII	Limite superiore età: 100 anni Calcolato tramite media aritmetica (AM) pesata Stime di LAR minori di BEIR VII	Limite superiore età: 110 anni Calcolato tramite media aritmetica (AM) pesata Stime di LAR maggiori di BEIR VII

Tabella XIV: Confronto tra BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA2011

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare il rischio oncogenetico additivo (AOR) derivato dal Lifetime Attributable Risk (LAR) correlato all'esposizione alle radiazioni secondo i più accreditati modelli di rischio oncogenetico tra cui il VII Report Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR VII), il Radiation Risk Assessment Tool (RadRAT), l'International Commission on Radiological Protection (ICRP) e U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) nei pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva.

3 MATERIALI E METODI

Per questo studio sono stati selezionati 150 pazienti (45 femmine e 105 maschi) ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera di Padova, nei reparti di terapia intensiva ISTAR4 e CardioTIPO. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad almeno una indagine radiologica presso l'Istituto di Radiologia nel periodo compreso tra il 01/04/2023 e il 07/06/2023. Sono state incluse anche le indagini radiologiche svolte prima o in seguito al periodo di riferimento se appartenenti comunque al medesimo ricovero. Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico, come previsto da normativa vigente, con il protocollo numero 2146.

I pazienti che afferiscono alle due U.O.C. (Unità Operative Complesse) analizzate presentano problematiche differenti. In ISTAR4 (Istituto di Anestesia e Rianimazione) vengono ricoverati soggetti politraumatizzati o individui post trapianto epatico con insufficienza respiratoria. In CardioTIPO (Terapia Intensiva Post-Operatoria) afferiscono invece i pazienti che hanno subito un trapianto cardiaco, impianto di dispositivi di assistenza ventricolare temporanei o permanenti o trattamenti per patologie coronariche o aortiche.

3.1 Raccolta dei dati

Per l'archiviazione e la refertazione delle indagini svolte presso l'Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova sono stati usati due software: eRIS, un programma informatico utilizzato per la gestione dei servizi di Radiologia, e MedStation, una workstation di refertazione multimodale. Grazie a questa fonte di dati, è stato possibile analizzare gli esami radiologici che utilizzano radiazioni ionizzanti:

- **Radiografie (RX):** cranio, colonna, torace, addome, arti, mammografie, etc.
- **Tomografie computerizzate (TC):** encefalo, collo, torace, addome, pelvi, etc. con o senza il mezzo di contrasto.
- **Angiografie:** angiografie coronariche, periferiche, aortografie, venografie, etc.
- **Radiologia interventistica:** drenaggi TC-guidati, ERCP, stent biliari, etc.

3.2 Calcolo della dose efficace

3.2.1 Calcolo della dose efficace: radiografia (RX)

Per individuare la dose efficace nelle radiografie ci si è affidati a dei valori medi di dose efficace, specifici per ogni segmento corporeo, ricavati da degli intervalli di valori riportati in letteratura.

Esame	Dose efficace media (mSv)	Valori da letteratura
Cranio	0.1	0.03 – 0.22
Colonna cervicale	0.2	0.07 – 0.30
Colonna toracica	1.0	0.6 – 1.4
Colonna lombare	1.5	0.5 – 1.8
Torace AP e LL	0.1	0.05 – 0.24
Torace AP	0.02	0.007 – 0.050
Mammografia	0.4	0.1 – 0.6
Addome	0.7	0.04 – 1.10
Pelvi	0.6	0.2 – 1.2
Anca	0.7	0.18 – 2.71
Spalla	0.01	-
Ginocchio	0.005	-
Estremità	0.001	0.0002 - 0.1000

Tabella XV: Dose efficace media (mSv) per vari esami radiologici diagnostici (8).

3.2.2 Calcolo della dose efficace: tomografia computerizzata (TC)

Per individuare la dose efficace nelle tomografie computerizzate (TC) è stata applicata la seguente formula:

$$DE = E_{DLP} \times DLP \quad [\text{mSv}]$$

DE = dose efficace; E_{DLP} = dose efficace normalizzata specifica per regione; DLP = Dose Length Product [mGy*cm].

Il valore di E_{DLP} viene ricavato quasi sempre dalle Linee Guida europee del 1999 per la qualità dei criteri per la tomografia computerizzata (59). Va comunque

ricordato che nel 2005 è stata pubblicata una revisione di questi valori, ottenuta tramite l'applicazione del metodo Monte Carlo.

Regione del corpo	E_{DLP} (mSv/(MGy*cm))	E_{DLP} (mSv/(MGy*cm))
	Linee Guida europee 1999	Linee Guida europee 2004 NRPB-W67 2005
Testa	0.0023	0.0021
Testa e collo	-	0.0031
Collo	0.0054	0.0059
Torace	0.017	0.014
Addome	0.015	0.015
Pelvi	0.019	0.015

Tabella XVI: Valori di dose efficace normalizzati specifici per regione (59,60).

3.2.3 Calcolo della dose efficace: angiografia e radiologia interventistica

Per individuare la dose efficace nelle procedure angiografiche e di radiologia interventistica si è ricorsi alla seguente formula:

$$DE = k_{DAP,E} \times DAP \quad [\text{mSv}]$$

DE = dose efficace; $k_{DAP,E}$ = fattore di conversione [mSv/(Gy*cm²)] specifico della regione anatomica irradiata; DAP = Prodotto Dose-Area [Gy*cm²], che corrisponde al prodotto tra la dose assorbita e la superficie irradiata. Nel caso dei pazienti ricoverati presso l'U.O.C. CardioTIPO è stato attribuito al coefficiente di conversione un valore di 0,12 mSv/(Gy*cm²), mentre per quanto riguarda i soggetti ricoverati presso l'U.O.C. ISTAR4 è stato assunto un valore di 0,26 mSv/(Gy*cm²). I valori assunti dal coefficiente di conversione sono stati estrapolati da valori di riferimento presenti in letteratura.

Tipo di esame	k (E/DAP)
RADIOGRAFIA CONVENZIONALE	
Cranio	0,028
Torace	0,12
Addome	0,26
Rachide cervicale	0,13
Rachide dorsale	0,19
Rachide lombare	0,21
RADIOLOGIA INTERVENTISTICA	
Sistema cardiovascolare	0,26
Sistema cerebrovascolare	0,028
Sistema gastrointestinale	0,26
Sistema urinario e biliare	0,26

Tabella XVII: Fattori di conversione da DAP a dose efficace (61).

3.3 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR)

3.3.1 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: BEIR VII

Considerando il report BEIR VII, il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) è stato calcolato seguendo il modello lineare dose-risposta (LNT) attraverso la formula:

$$AOR = \frac{DC}{0.1} \times LAR$$

DC = Dose Cumulativa [Sv]; LAR = rischio attribuibile nel corso della vita (Lifetime Attributable Risk).

LAR è specifico per sede della neoplasia, sesso ed età del soggetto e viene espresso in n° casi/100.000/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^a

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.

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

Tabella X: BEIR VII, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro, diviso per sesso ed età al momento dell'esposizione (50).

3.3.2 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: RadRAT

Considerando il calcolatore di rischio RadRAT, il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) è stato calcolato utilizzando la seguente formula:

$$AOR = DC \times LAR$$

DC=dose cumulativa [Sv]; LAR= rischio attribuibile nel corso della vita (Lifetime Attributable Risk).

LAR è specifico per genere, età al momento dell'esposizione e sede del tumore 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.

RadRAT calcola il rischio cumulativo di tumori indotti da radiazioni basandosi sulla storia di esposizione specifica di un individuo. Le variabili chiave includono:

- Genere e anno di nascita.
- Dettagli dell'esposizione: numero e anno delle esposizioni, organi coinvolti, dose assorbita da ciascun organo durante ogni esposizione e se l'esposizione è stata cronica o acuta.
- Fattori specifici, come il "random seed" e le dimensioni del campione della simulazione Monte Carlo per la propagazione dell'incertezza.

Le dosi sono misurate in mGy e possono essere fornite con o senza incertezza. Sono disponibili diverse funzioni di distribuzione di probabilità per specificare l'incertezza. Per esposizioni uniformi a tutto il corpo, è stata considerata una singola dose per tutte le aree cancerogene, compreso il gruppo rimanente. Al contrario, l'esposizione non uniforme richiede dettagli sulla dose specifici per l'organo. La dose per il gruppo rimanente potrebbe essere una media delle dosi degli organi interessati, ma determinare i pesi esatti per questa media non è semplice. Il design del calcolatore è adattabile, in grado di gestire storie di esposizione intricate, comprese esposizioni multiple che interessano organi diversi, ciascuno con dosi e incertezze variabili. Gli utenti possono inserire anni di esposizione passati o futuri, facilitando sia la valutazione del rischio retrospettiva che prospettica (52).

a) Females

Cancer	Age at exposure (yr)										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Oral Cavity	0.59	0.49	0.41	0.34	0.28	0.19	0.17	0.14	0.10	0.05	0.02
Esophagus	0.30	0.25	0.22	0.18	0.16	0.11	0.11	0.10	0.08	0.04	0.02
Stomach	2.30	1.90	1.50	1.30	1.00	0.68	0.63	0.56	0.44	0.29	0.13
Colon	2.50	2.20	1.80	1.60	1.30	0.93	0.89	0.80	0.65	0.41	0.16
Rectum	0.35	0.30	0.25	0.21	0.18	0.12	0.11	0.09	0.07	0.04	0.02
Liver	0.67	0.55	0.45	0.37	0.31	0.21	0.20	0.18	0.15	0.10	0.05
Gallbladder	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.004	-0.003	-0.001
Pancreas	0.66	0.56	0.47	0.40	0.34	0.24	0.23	0.21	0.17	0.10	0.04
Lung	8.50	7.20	6.00	5.00	4.20	2.90	2.90	2.70	2.10	1.30	0.61
Breast	13.00	10.00	7.80	6.10	4.70	2.70	1.50	0.71	0.30	0.11	0.03
Ovary	1.10	0.95	0.79	0.65	0.54	0.37	0.33	0.27	0.19	0.10	0.04
Uterus	0.67	0.56	0.47	0.39	0.32	0.21	0.19	0.15	0.11	0.07	0.03
Bladder	2.60	2.30	1.90	1.60	1.40	1.00	0.98	0.91	0.74	0.47	0.20
Kidney	0.56	0.47	0.40	0.33	0.28	0.20	0.18	0.15	0.11	0.06	0.02
Brain/CNS	0.30	0.20	0.15	0.12	0.10	0.06	0.05	0.04	0.03	0.01	0.00
Thyroid	12.00	7.80	5.10	3.30	2.10	0.80	0.27	0.08	0.02	0.005	0.001
Remainder	4.30	3.60	3.00	2.40	2.00	1.30	1.10	0.83	0.58	0.32	0.12
Leukemia	2.40	1.20	0.92	0.80	0.74	0.66	0.66	0.67	0.68	0.63	0.45

Tabella XI a: RadRAT, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso femminile, divisi per età al momento dell'esposizione (52).

b) Males

Cancer	Age at exposure (yr)										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Oral Cavity	0.60	0.51	0.42	0.35	0.29	0.20	0.18	0.13	0.08	0.04	0.01
Esophagus	0.72	0.61	0.51	0.43	0.36	0.26	0.24	0.21	0.15	0.08	0.03
Stomach	1.90	1.60	1.30	1.00	0.85	0.56	0.52	0.45	0.35	0.21	0.09
Colon	3.70	3.20	2.70	2.30	1.90	1.40	1.30	1.20	0.91	0.53	0.19
Rectum	0.38	0.32	0.27	0.23	0.20	0.14	0.13	0.11	0.08	0.04	0.01
Liver	1.20	0.99	0.82	0.67	0.56	0.38	0.36	0.31	0.24	0.15	0.07
Gallbladder	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.005	-0.004	-0.004	-0.003	-0.002	-0.001
Pancreas	0.64	0.55	0.47	0.40	0.34	0.24	0.23	0.21	0.15	0.09	0.03
Lung	3.60	3.00	2.50	2.10	1.70	1.20	1.20	1.10	0.92	0.59	0.27
Prostate	2.00	1.70	1.50	1.30	1.10	0.83	0.83	0.74	0.49	0.19	0.05
Bladder	2.70	2.30	2.00	1.70	1.40	1.00	1.00	0.97	0.80	0.49	0.19
Kidney	0.84	0.71	0.61	0.52	0.44	0.32	0.29	0.24	0.16	0.08	0.02
Brain/CNS	1.10	0.75	0.57	0.45	0.36	0.23	0.20	0.15	0.10	0.05	0.01
Thyroid	2.10	1.40	0.92	0.60	0.39	0.16	0.06	0.02	0.01	0.001	0.000
Remainder	7.10	6.00	4.90	4.00	3.20	2.10	1.80	1.50	1.10	0.57	0.19
Leukemia	2.80	1.50	1.20	1.00	0.95	0.85	0.85	0.87	0.89	0.83	0.56

Tabella XI b: RadRAT, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso maschile, divisi per età al momento dell'esposizione (52)

3.3.3 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: ICRP 103

Considerando la pubblicazione ICRP 103, che abbraccia anch'essa l'ipotesi del modello lineare dose-risposta, il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) è stato calcolato utilizzando la seguente formula:

$$AOR = DC \times LAR$$

DC=dose cumulativa [Sv]; LAR= rischio attribuibile nel corso della vita (Lifetime Attributable Risk).

LAR è specifico per genere, età al momento dell'esposizione e sede del tumore 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.

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

Tabella XII: ICRP 103, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro, diviso per sesso ed età al momento dell'esposizione (58).

3.3.4 Calcolo del rischio oncogenetico aggiuntivo: U.S. EPA2011

Considerando il report U.S. EPA2011, anche in questo caso il rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) è stato calcolato seguendo il modello lineare dose-risposta (LNT), che viene abbracciato anche dagli esperti dell'Agenzia per la Protezione Ambientale americana. In questo caso è stata utilizzata la seguente formula:

$$AOR = DC \times LAR$$

DC = Dose Cumulativa [Sv]; LAR = rischio attribuibile nel corso della vita (Lifetime Attributable Risk).

LAR è specifico per sede, sesso ed età e viene espresso in n° casi/10.000/Gy.

Table 3-12b: LAR for cancer incidence by age at exposure^{1,2} for females

Cancer site	Age at exposure										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Stomach	212	175	144	118	97	64	61	55	46	33	18
Colon	225	193	164	139	118	84	82	76	65	46	23
Liver	57	47	39	32	26	18	18	16	14	10	6
Lung	785	660	552	462	387	272	269	255	217	150	79
Breast	1260	982	761	588	454	265	146	72	32	12	4
Uterus	66	55	46	38	31	21	19	16	12	8	4
Ovary	91	77	64	53	45	31	28	24	17	11	5
Bladder	221	189	161	137	116	84	83	78	67	48	24
Thyroid	386	352	196	106	73	30	12	4	1	0	0
Residual	1410	707	534	422	336	213	184	151	112	69	31
Kidney	133	53	41	34	28	20	17	14	10	5	2
Bone	10.4	8.0	6.1	4.7	3.6	2.1	1.2	0.6	0.3	0.1	0.0
Skin	972	517	273	144	76	21	6	2	0	0	0
Solid ³	4850	3500	2710	2130	1720	1100	920	764	594	393	195
Leukemia	173	117	88	75	69	60	61	63	65	63	47
Total ³	5020	3620	2800	2210	1780	1160	981	827	659	456	242

¹ Cases per 10,000 person-Gy.

² DDREF of 1.5 for sites other than leukemia, bone, and skin

³ Excludes nonfatal skin cancers

Tabella XIII a: U.S. EPA, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso femminili, divisi per età al momento dell'esposizione (53).

Table 3-12a: LAR for cancer incidence^{1,2} by age at exposure for males

Cancer site	Age at exposure										
	0	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80
Stomach	168	139	114	94	77	51	48	43	35	24	12
Colon	342	292	248	210	179	129	126	117	97	65	29
Liver	103	86	71	59	49	34	33	29	24	17	9
Lung	320	268	222	185	154	108	107	104	90	65	35
Prostate	198	172	148	127	110	82	83	80	61	30	9
Bladder	219	188	159	135	116	84	84	81	71	50	24
Thyroid	123	107	58	32	23	11	5	2	1	0	0
Residual	1180	653	498	394	313	199	174	142	101	58	24
Kidney	102	55	44	37	31	22	20	16	11	6	2
Bone	10.4	8.0	6.1	4.6	3.5	2.0	1.1	0.6	0.3	0.1	0.0
Skin	1720	917	484	256	136	38	10	3	1	0	0
Solid ³	2760	1970	1570	1280	1050	722	682	616	492	314	144
Leukemia	193	142	112	97	89	78	79	83	88	87	64
Total ³	2950	2110	1680	1370	1140	801	761	699	580	402	208

¹ Cases per 10,000 person-Gy.

² DDREF of 1.5 for sites other than leukemia, bone, and skin

³ Excludes nonfatal skin cancers

Tabella XIII b: U.S. EPA, LAR (Lifetime Attributable Risk) di incidenza di cancro in soggetti di sesso maschile, divisi per età al momento dell'esposizione (53).

3.4 Analisi statistica

Per questo studio è stato utilizzato come software per l'analisi statistica Jamovi 2.3 (62,63). Per verificare la normalità dei valori si è ricorsi al test di Shapiro-Wilk, mentre i dati continui sono stati confrontati utilizzando il t-test, quando distribuiti normalmente, mentre il test U di Mann-Whitney-Wilcoxon, quando distribuiti non normalmente. Le variabili continue sono state espresse come media e deviazione standard (DS) e, nel caso in cui le variabili non fossero distribuite normalmente, sono state espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR). I confronti tra donne e uomini sono stati eseguiti ricorrendo al t-test per campioni indipendenti. Le differenze sono state considerate significative dal punto di vista statistico per $p < 0,05$.

4 RISULTATI

4.1 Caratteristiche dei pazienti

Nello studio sono stati studiati 150 soggetti ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera di Padova, di cui 45 femmine e 105 maschi. Non è stato escluso nessun paziente dalla coorte iniziale (*Tabella XVII*).

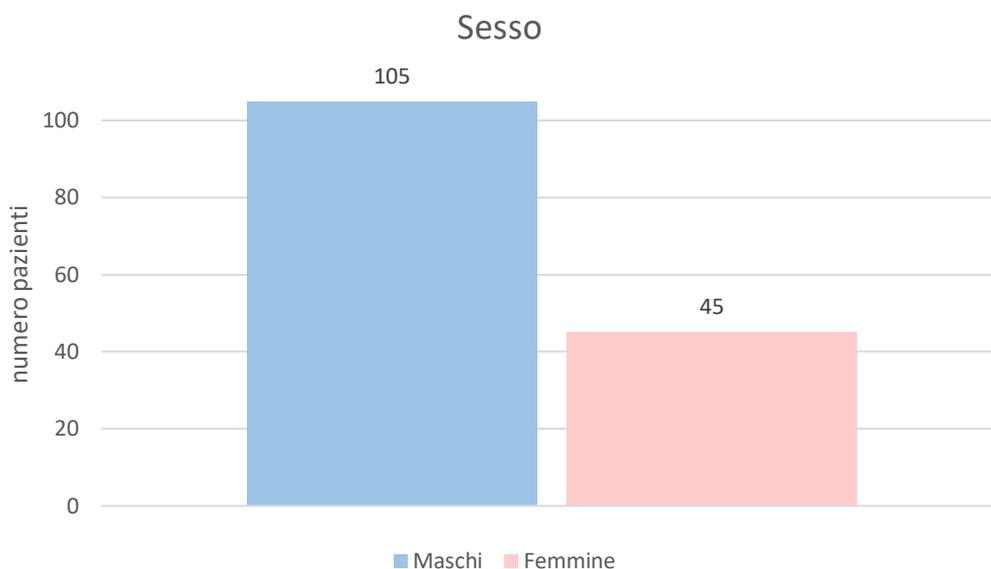


Figura 16: Suddivisione in base al sesso dei soggetti che hanno partecipato allo studio.

Per quanto riguarda l'età media dei pazienti è stato individuato un valore pari a 63,6 anni: per quanto riguarda i maschi 63,3 anni, per quanto riguarda le femmine 64,3 anni (*Tabella XVII*).

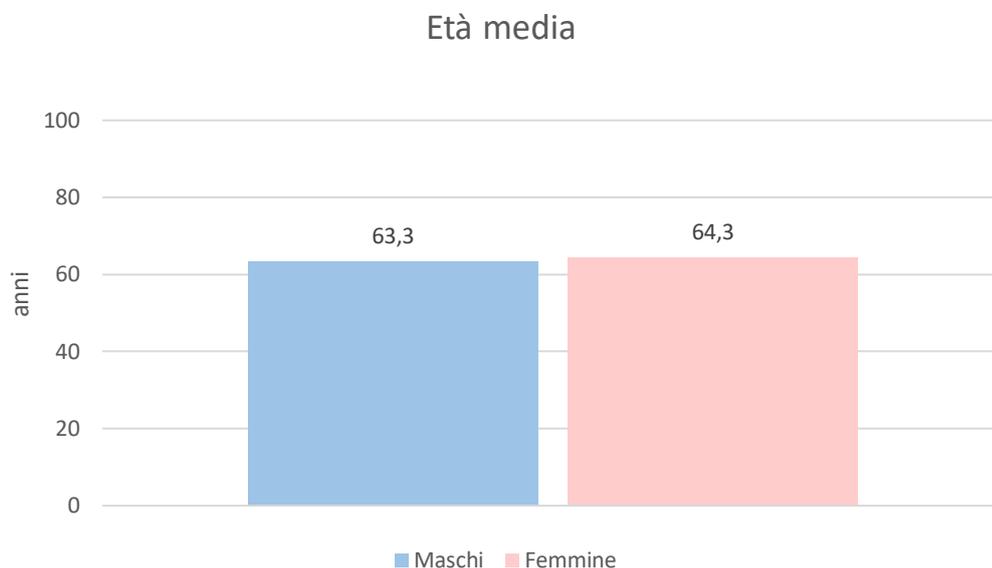


Figura 17: Età media dei soggetti che hanno partecipato allo studio suddivisi in base al sesso

Tutti i ricoveri presso le due U.O.C. (ISTAR4 e CardioTIPO) che sono stati analizzati hanno avuto una durata < 1 anno. Mediamente i pazienti di sesso maschile hanno subito ricoveri più lunghi ($36,2 \pm 26,8$ giorni) rispetto ai soggetti di sesso femminile ($24,1 \pm 43$ giorni) (*Tabella XVII*).

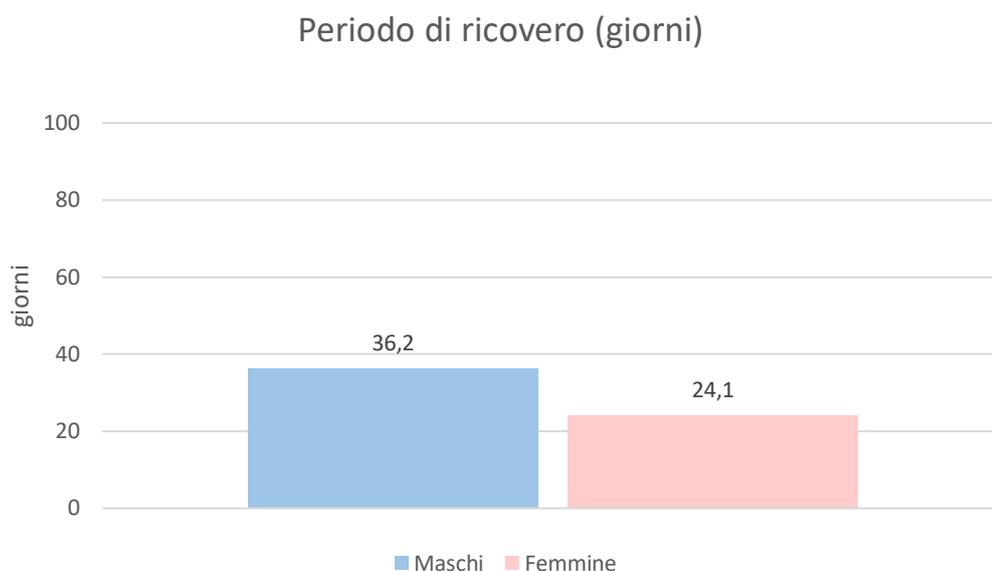


Figura 18: Periodo medio di ricovero (giorni) sulla base del sesso

Sul totale dei pazienti (150), il 71% (106) è rappresentato da soggetti ricoverati nella U.O.C. CardioTIPO, mentre il 29% (44) è rappresentato da soggetti ricoverati presso la U.O.C. ISTAR4.

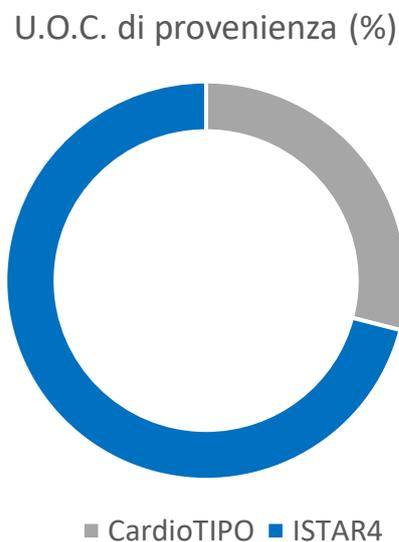


Figura 19: Suddivisione percentuale dei soggetti analizzati in base alla U.O.C. di provenienza.

Tutti i ricoveri presso le due U.O.C. (ISTAR4 e CardioTIPO) che sono stati analizzati hanno avuto una durata < 1 anno. Mediamente i pazienti ricoverati presso la U.O.C. ISTAR4 hanno subito ricoveri più lunghi (36,4 giorni) rispetto ai soggetti ricoverati presso la U.O.C. CardioTIPO (31,17 giorni) (*Tabella XVII*).

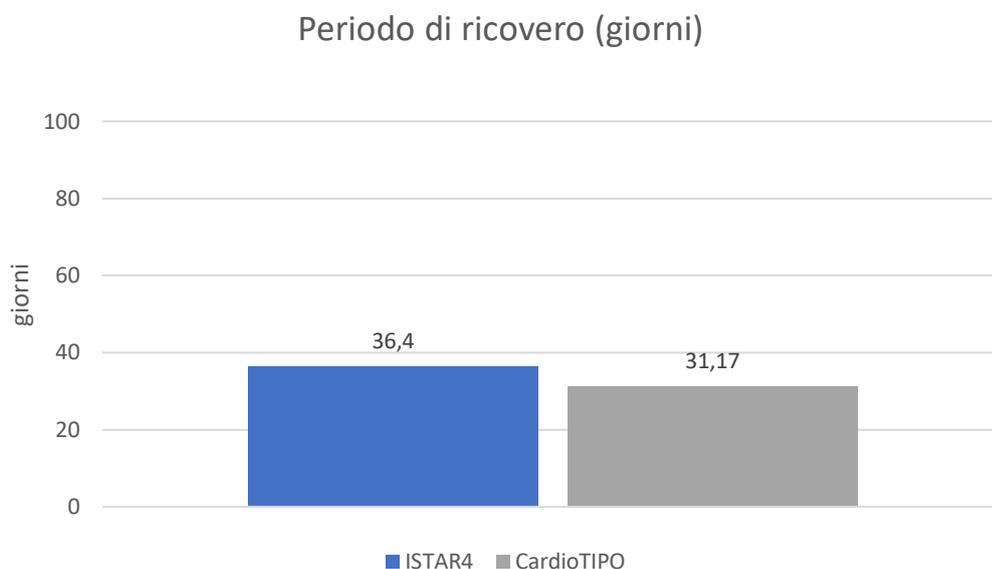


Figura 20: Periodo medio di ricovero (giorni) sulla base della U.O.C.

In totale, sono state eseguite 2847 indagini radiologiche, di cui 87% (2472) RX, 9% (270) TC, 2% (56) procedure angiografiche e 2% (49) procedure interventistiche.

Totale indagini radiologiche

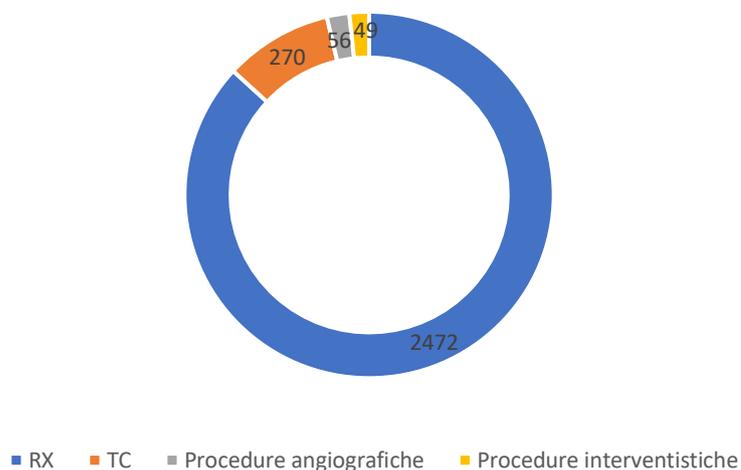


Figura 21: Suddivisione delle indagini radiologiche eseguite durante il periodo dello studio

Caratteristiche dei pazienti		
Numero totale individui	150	
Sesso	F	30%
	M	70%
Età media	F	64,3 anni
	M	63,3 anni
Durata media del ricovero per età	F	24,1 giorni
	M	36,2 giorni
Reparto	ISTAR4	29%
	CardioTIPO	71%
Durata media del ricovero per U.O.C.	ISTAR 4	36,04 giorni
	CardioTIPO	31,17 giorni
Numero indagini radiologiche	RX	87%
	TC	9%
	Proc. angiografiche	2%
	Proc. interventistiche	2%

Tabella XVIII: Principali caratteristiche dei soggetti inclusi nello studio.

4.2. Dose cumulativa

La dose cumulativa (DC) è stata ottenuta attraverso la somma delle singole dosi efficaci (DE) calcolate in questo studio. In media la dose cumulativa per il singolo individuo è risultata essere pari a $42.34 \text{ mSv} \pm 69,96 \text{ mSv}$. Si è visto precedentemente come le donne mediamente siano state ricoverate per un periodo più breve (24.1 ± 43 giorni vs 36.2 ± 26.8 giorni) così come i pazienti in CardioTIPO siano stati ricoverati per un periodo di tempo minore (31.17 ± 41.87 giorni vs 32.6 ± 39.4 giorni), ricevendo così un DC minore ($30.88 \text{ mSv} \pm 51.41 \text{ mSv}$ vs $69.9 \text{ mSv} \pm 96.44 \text{ mSv}$). Confrontando i pazienti in base al sesso, è emerso che i soggetti di sesso maschile sono stati esposti ad una dose cumulativa maggiore, pari a $51.1 \text{ mSv} \pm 77 \text{ mSv}$, mentre le donne sono risultate essere state esposte ad una DC pari a $21.7 \text{ mSv} \pm 41 \text{ mSv}$.

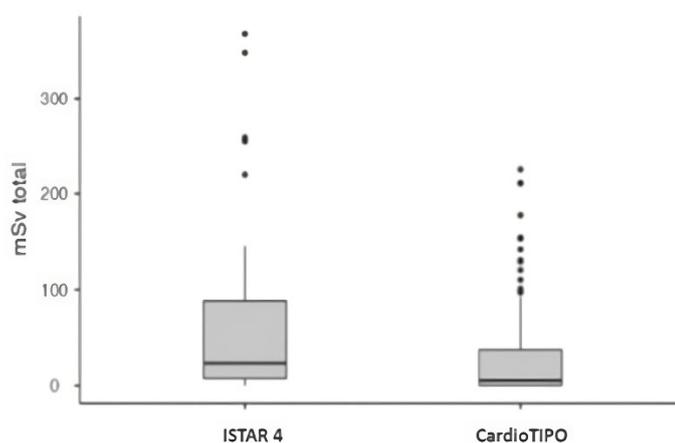


Figura 22: Dose cumulativa (DC) media in base alla U.O.C., misurata in mSv.

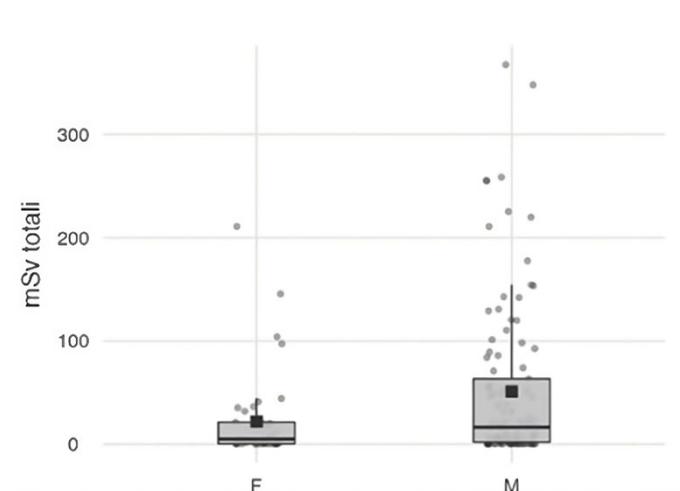


Figura 23: Dose cumulativa (DC) media in base al sesso, misurata in mSv.

4.3 Rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR)

	BEIR VII	RadRAT	ICRP 103	U.S. EPA
AOR All cancer**°	40 ± 226	47.5 ± 346	20 ± 105	41.88 ± 254
AOR Leucemia*	7.6 ± 37	7.27 ± 42	1.8 ± 13	7.75 ± 41
AOR All cancer male*	58.6 ± 279	77.2 ± 456	20 ± 121	69.40 ± 329
AOR All cancer female*	18.6 ± 112	24.2 ± 130	15.94 ± 64	20.59 ± 125
AOR Leucemia male*	9.5 ± 52	9.94 ± 50	2.17 ± 18	9.83 ± 51
AOR Leucemia female*	2.12 ± 11	2.03 ± 12	0.92 ± 4	2.34 ± 12
AOR All cancer MTU*	113.4 ± 423	167 ± 806	50.41 ± 257	106.4 ± 513
AOR All cancer CSU*	18.8 ± 184	23.4 ± 232	64 ± 87	22.25 ± 197
AOR Leucemia MTU*	18.8 ± 64	17.5 ± 58	6.40 ± 31	17.45 ± 69
AOR Leucemia CSU*	3.4 ± 21.8	4.12 ± 25	0.99 ± 9	4.19 ± 26

*(median ± IQR) ° p value (< 0.001)

Tabella XIX: Riepilogo dei valori di AOR-All cancers e AOR-Leucemia divisi in base a sesso e U.O.C. di provenienza

4.3.1 AOR-All cancers: confronto tra i modelli di rischio

AOR-All cancers è risultato inferiore secondo il modello ICRP 103 vs BEIR VII vs U.S. EPA vs RadRAT (20 ± 105 vs 40 ± 226 vs 41.88 ± 254 vs 47.5 ± 346, p < 0.001) (Figura 24).

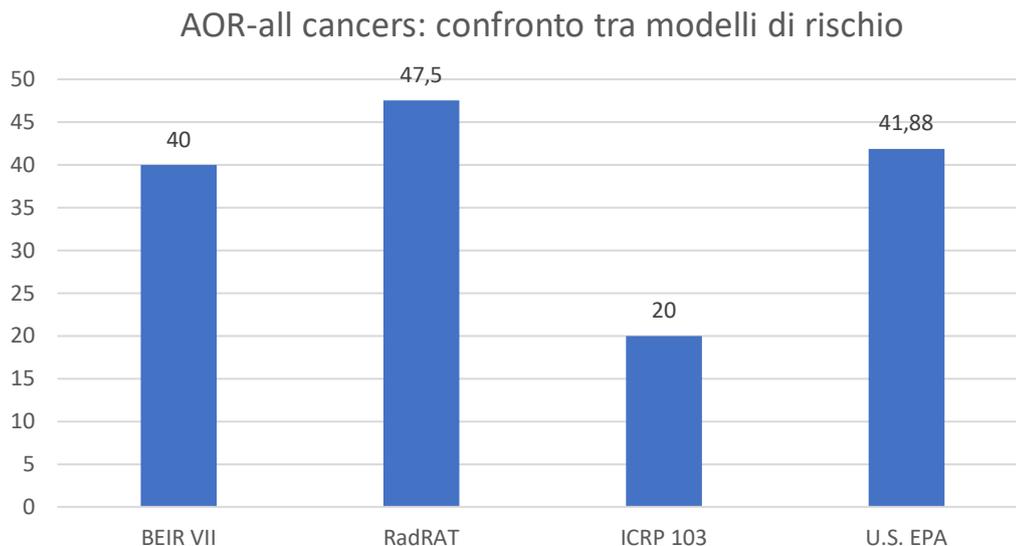


Figura 24: Confronto tra i valori medi di rischio oncogenetico (AOR) per All cancers dei modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103, U.S. EPA.

4.3.2 AOR-All cancers: confronto tra i modelli di rischio in base al sesso

AOR-All cancers è risultato più elevato nei pazienti maschi secondo tutti i modelli: BEIR VII (M vs F mediana \pm IQR, 58.6 ± 279 vs 18.6 ± 112), RadRAT (77.2 ± 456 vs 24.2 ± 130), ICRP 103 (20 ± 121 vs 15.94 ± 64) e U.S. EPA (69.40 ± 329 vs 20.59 ± 125) (Figura 25).

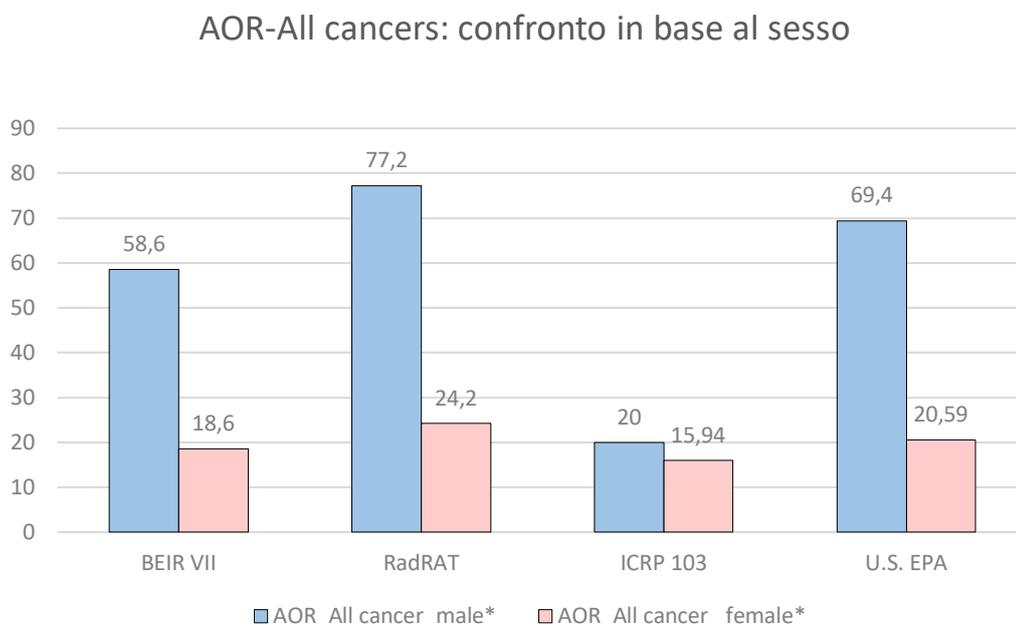


Figura 25: Confronto tra valori di rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) per tutti i tipi di tumori per i modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA divisi per sesso.

4.3.3 AOR-All cancers: confronto tra i modelli di rischio in base al reparto

AOR-All cancers nel reparto ISTAR 4 è risultato più elevato secondo il modello RadRAT vs BEIR VII vs U.S. EPA vs ICRP 103 (167 ± 806 vs $113,4 \pm 423$ vs $106,4 \pm 513$ vs $50,41 \pm 257$) (Figura 26).

AOR-All cancers nel reparto CardioTIPO è risultato più elevato secondo il modello ICRP 103 vs RadRAT vs U.S. EPA vs BEIR VII (64 ± 87 vs $23,4 \pm 232$ vs $22,25 \pm 197$ vs $18,8 \pm 184$) (Figura 26).

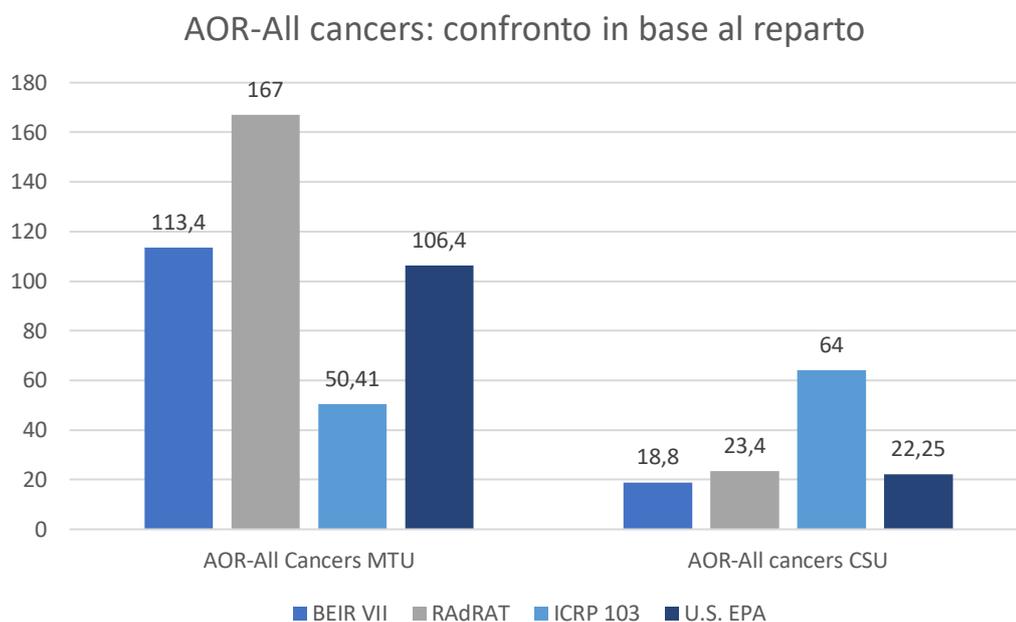


Figura 26: Confronto tra valori di rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) per tutti i tipi di tumori per i modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA divisi per reparto di provenienza.

4.3.4 AOR-Leucemia: confronto tra i modelli di rischio

AOR-Leucemia è risultato più elevato secondo U.S. EPA vs BEIR VII vs RadRAT vs ICRP 103 (7.75 ± 41 vs 7.6 ± 37 vs 7.27 ± 42 vs 1.8 ± 13 , $p < 0.001$) (Figura 27).

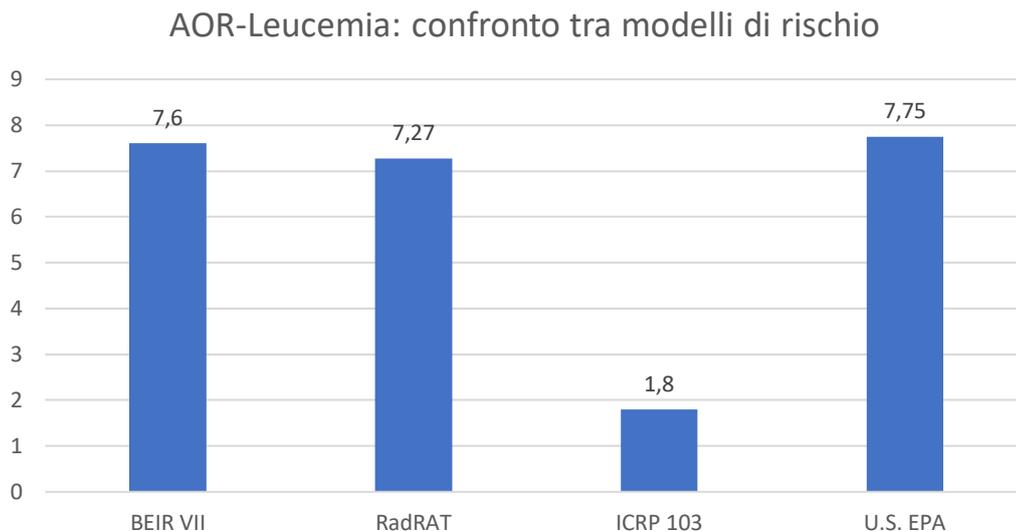


Figura 27: Confronto tra i valori medi di rischio oncogenetico (AOR) per Leucemia dei modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103, U.S. EPA.

4.3.5 AOR-Leucemia: confronto tra i modelli di rischio in base al sesso

AOR-Leucemia è risultato più elevato nei pazienti maschi secondo tutti i modelli di rischio, BEIR VII (M vs F, mediana± IQR, 9.5 ± 52 vs 2.12 ± 11), RadRAT (9.94 ± 50 vs 2.03 ± 12), ICRP 103 (2.17 ± 18 vs 0.92 ± 4) e U.S. EPA (9.83 ± 51 vs 2.34 ± 12) (Figura 28).

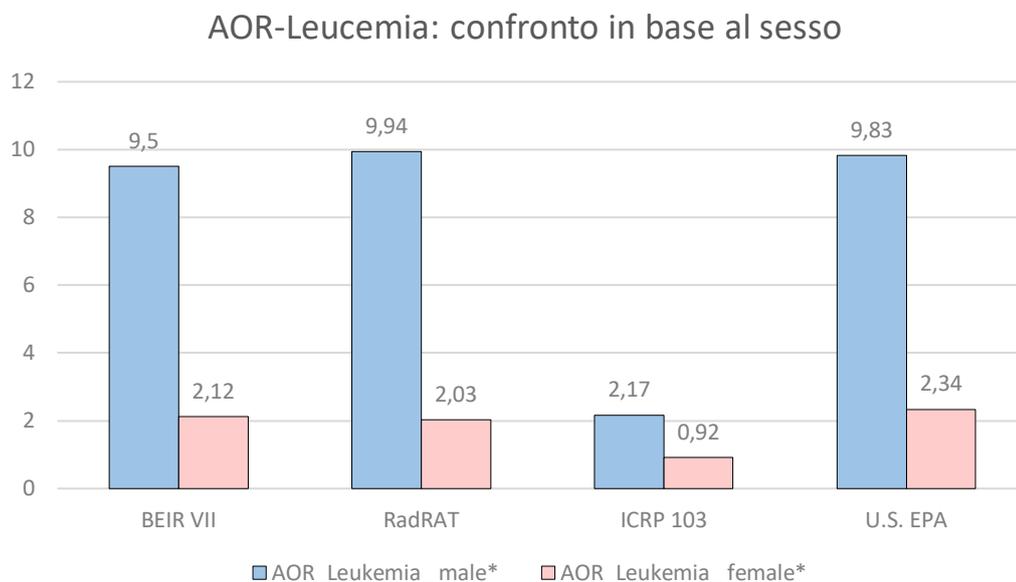


Figura 28: Confronto tra i valori medi di rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) per leucemia per i modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA in base al sesso.

4.3.6 AOR-Leucemia: confronto tra i modelli di rischio in base al reparto

AOR-Leucemia nel reparto ISTAR 4 è risultato più elevato secondo il modello BEIR VII vs RadRAT vs U.S. EPA vs ICRP 103 ($18,8 \pm 64$ vs $17,5 \pm 58$ vs $17,45 \pm 69$ vs $6,40 \pm 31$) (Figura 27).

AOR-Leucemia nel reparto CardioTIPO è risultato più elevato secondo il modello U.S. EPA vs RadRAT vs BEIR VII vs ICRP 103 ($4,19 \pm 26$ vs $4,12 \pm 25$ vs $3,4 \pm 21,8$ vs $4,12 \pm 25$) (Figura 27).

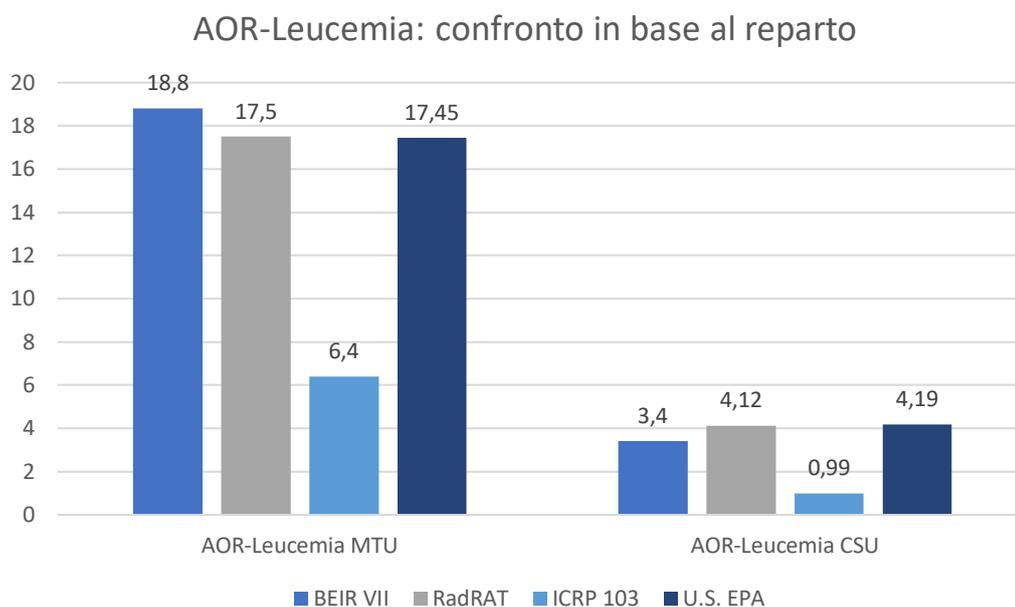


Figura 29: Confronto tra valori medi di rischio oncogenetico aggiuntivo (AOR) per leucemia per i modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA divisi per reparto di provenienza

5 DISCUSSIONE

Questo studio ha permesso di ottenere un'analisi comparativa del Rischio Oncogenetico Aggiuntivo (AOR) derivante dall'esposizione a radiazioni ionizzanti a scopo medico in soggetti ricoverati presso i due reparti di Terapia Intensiva CardioTIPO e ISTAR 4 dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Dai dati è emerso che i soggetti di sesso maschile ricoverati presso la U.O.C. ISTAR 4 sono stati i pazienti ricoverati per il maggior tempo e sottoposti alla DC più elevata; tutto questo si traduce in un aumento del rischio in questa categoria di pazienti di sviluppare neoplasie radio-indotte nel corso della vita.

In generale le radiografie, nonostante nello studio rappresentassero la maggior parte delle indagini eseguite (87%), hanno contribuito in minima parte alla dose cumulativa totale (1%, 75,39 mSv), a differenza delle TC (9,5% delle indagini eseguite) che hanno pesato molto di più (84%, 5300 mSv). Questi risultati sono paragonabili a quelli ottenuti nello studio di McEvoy, Bihari, Hooker e Dixon, in cui si è visto che su 526 pazienti ricoverati presso un'Unità di Terapia Intensiva, l'82% delle procedure sono state radiografie, responsabili dell'1,3% della dose cumulativa totale, a fronte delle TC, 3% delle procedure eseguite, responsabili del 68% della dose cumulativa totale (64). Il ricovero in Terapia Intensiva è associato ad una maggiore richiesta di indagini diagnostiche radiologiche e a ciò consegue un aumento delle dosi a cui sono sottoposti i pazienti ricoverati in questi reparti, con un possibile aumento del rischio oncogenetico (65).

Da questo studio è emerso che i modelli di rischio oncogenetico stimano in maniera significativamente differente l'aumento del rischio di neoplasia. Per quanto riguarda l'AOR-All cancers (*Figura 24*), RadRAT ha stimato il rischio maggiore, seguito da U.S. EPA, BEIR VII e infine ICRP 103, mentre, per quanto riguarda l'AOR-Leucemia (*Figura 27*), il modello che ha stimato il rischio maggiore è stato U.S. EPA, seguito da BEIR VII, RadRAT e infine ICRP 103. Appare evidente come tre di questi quattro modelli abbiano restituito dei valori di rischio che, per quanto differenti, non si sono discostati in modo importante l'uno dall'altro, mentre con il quarto modello di rischio, ICRP 103, sono stati ottenuti dei valori notevolmente diversi.

Sono numerose le differenze tra i quattro modelli di rischio sotto analisi che potrebbero spiegare i diversi valori ottenuti di AOR. Il Rischio Oncogenetico Aggiuntivo è stato calcolato in tutti i modelli attraverso il prodotto tra Dose Cumulativa e LAR, motivo per cui le differenze nei valori ottenuti di AOR vanno ricercate nei diversi valori di Lifetime Attributable Risk (LAR) intrinseci ai modelli di rischio. Il metodo utilizzato per calcolare il LAR nei vari modelli si può ricondurre agli studi di Vaeth e Pierce (66) e di Kellerer et al. (67), che negli Anni Novanta hanno introdotto per primi la formula per calcolare il rischio di sviluppare durante la vita una neoplasia radio-indotta:

$$LAR = \int_{e+L}^{a_{max}} m_E(a) \cdot S(a) / S(e) da$$

Dove e ed a rappresentano rispettivamente l'età al momento dell'esposizione e l'età raggiunta, $m_E(a)$ rappresenta l'eccesso di mortalità per cancro (a causa di un'esposizione all'età e), L è il periodo di latenza, $S(a)$ rappresenta la *funzione di sopravvivenza*, cioè la probabilità alla nascita di raggiungere l'età a e infine il rapporto $S(a)/S(e)$ indica la probabilità di una persona viva all'età e di arrivare all'età a (67).

I modelli BEIR VII, RadRAT e U.S. EPA hanno deciso quindi di basarsi sulla formula riportata precedentemente per calcolare il LAR:

$$LAR(D, e) = \int_{e+L}^{a_{max}} M(D, e, a) \cdot S(a) / S(e) da$$

Dove $M(D, e, a)$ rappresenta il rischio assoluto aggiuntivo all'età raggiunta a a causa di un'esposizione all'età e , $S(a)$ rappresenta la probabilità di sopravvivere fino all'età a , e L è il periodo minimo di latenza (50) (53) (68).

Nel report ICRP 103 invece si è deciso di ricorrere alla formula per il calcolo di REID/REIC (Risk of Exposure-Induced Death/Risk of Exposure-Induced Cancer incidence).

$$REIC(D, e) = \int_{e+L}^{a_{max}} [\mu_{ic}(a|D, e) - \mu_{ic}(a)] \cdot S(a|D, e) da$$

Dove $\mu_{ic}(a | D, e)$ e $\mu_{ic}(a)$ indicano i tassi di incidenza per uno specifico tumore c all'età a rispettivamente con e senza esposizione, L rappresenta il periodo di latenza minimo e $S(a | D, e)$ indica la probabilità di sopravvivenza libera da cancro (69).

Si può notare come la formula per ricavare REIC sia analoga a quella per ricavare LAR. Per questo motivo viene specificato come LAR possa essere usato come approssimazione di REIC/REID nel caso di esposizioni a basse dosi (50) (21).

Ritornando alla formula del Lifetime Attributable Risk riportata precedentemente, nei vari modelli di rischio, per ogni serie di calcoli di LAR, le quantità $M(D, e, a)$ sono state determinate usando un modello EAR o ERR. Per quanto riguarda l'incidenza del cancro, quindi, queste sono state calcolate utilizzando i due seguenti modelli:

$$M_I(D, e, a) = EAR_I(D, e, a) \quad (\text{modello EAR})$$

$$M_I(D, e, a) = ERR_I(D, e, a) \cdot \lambda_I(a) \quad (\text{modello ERR})$$

Dove $\lambda_I(a)$ rappresenta l'incidenza di tumore specifica per una determinata popolazione di riferimento all'età a (53).

I vari modelli di rischio, quindi, calcolano i valori di LAR separatamente basandosi sulle loro preferenze per quanto riguarda i modelli ERR ed EAR, per poi combinare i risultati usando una media ponderata aritmetica o geometrica. Tale media si baserà sui diversi pesi che sono stati attribuiti al modello moltiplicativo e a quello additivo.

Il LAR della popolazione viene poi stimato come media pesata dei LAR specifici per l'età al momento dell'esposizione. La ponderazione è proporzionale al numero di persone, $N(e)$, che sono state esposte all'età e . Il LAR medio per la popolazione è quindi descritto dalla seguente formula:

$$LAR(D, pop) = \frac{1}{N^*} \int_0^{110-L} N(e) \cdot LAR(D, e) \cdot de$$

Infine, per proiettare a dosi basse o croniche il rischio di un'esposizione a radiazioni a basso LET, il LAR deve essere diviso per un fattore di correzione, il DDREF, che va a ridimensionare, in maniera più o meno importante, la stima del rischio ottenuta attraverso i calcoli precedenti (53).

Si è quindi visto che le differenze che intercorrono tra i vari modelli di rischio risiedono quasi tutte all'interno dei termini che vengono usati nella formula per il calcolo di LAR e non nella formula in sé. Tra queste, le più significative riguardano la popolazione di riferimento, il rapporto EAR/ERR, il periodo di latenza minimo, il DDREF, le sedi di insorgenza tumorale considerate (*Tabella XIV*) e la media usata nel calcolo del LAR.

	BEIR VII	RadRAT	ICRP 103	U.S. EPA2011
Dati epidemiologici	Tumori solidi (eccetto mammella e tiroide): dati ottenuti dai sopravvissuti al bombardamento nucleare 1958-1998 Leucemie: dati ottenuti dai sopravvissuti al bombardamento nucleare 1950-2000			
Popolazione di riferimento	Americana (USA)	v. BEIR VII	Europea- americana, asiatica	v. BEIR VII
EAR/ERR	0.3/0.7 Eccezioni: Polmone: 0.7/0.3 Mammella: 1/0 Tiroide: 0/1	v. BEIR VII Eccezioni: Colecisti: 0/1 SNC: additivo sec. IREP	0.5/0.5 Eccezioni: Polmone: 0.7/0.3 Mammella: 1/0 Tiroide: 0/1	v. BEIR VII

Funzione dose/risposta	Tumori solidi: Modello lineare Leucemie: $\rho(D)$ lineare quadratica	Tumori solidi: Modello lineare Leucemie: $\rho(D)$ lineare quadratica (esp. acuta) Modello lineare (esp. cronica)	v. BEIR VII	v. BEIR VII
Periodo di latenza minimo	5 anni per i tumori solidi 2 anni per le leucemie	Punto medio della funzione descrivente l'incremento di rischio: 2.25 anni per le leucemie 5 anni per tumori della tiroide 7.5 anni per gli altri tumori solidi	v. BEIR VII	v. BEIR VII
DDREF	1.5	1.5	2	1.5
Tumori	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone Prostata Utero Ovaio Vescica - - - - - - - -	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone Prostata Utero Ovaio Vescica Esofago Rene - - Cav. orale e faringe Retto Colecisti Pancreas SNC	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone - - Ovaio Vescica Esofago - - - - - -	Leucemia Tiroide Mammella Stomaco Colon Fegato Polmone Prostata Utero Ovaio Vescica - Rene Osso Cute - - - -
	Altri tumori solidi	Altri tumori solidi	Altri tumori solidi	Altri tumori solidi
LAR	Limite superiore età: 100 anni Calcolato tramite media geometrica (GM) pesata	Limite superiore età: 100 anni Calcolato tramite media aritmetica (AM) pesata Stime di LAR maggiori di BEIR VII	Limite superiore età: 100 anni Calcolato tramite media aritmetica (AM) pesata Stime di LAR minori di BEIR VII	Limite superiore età: 110 anni Calcolato tramite media aritmetica (AM) pesata Stime di LAR maggiori di BEIR VII

Tabella XIV: Confronto tra BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA2011

Per quanto riguarda la popolazione di riferimento considerata, i report BEIR VII e U.S. EPA trasferiscono i dati ottenuti dal LSS sulla popolazione americana (USA), RadRAT nel nostro studio è stato impostato per considerare la popolazione francese, mentre ICRP 103 si è concentrato sia su quella europeo-americana che su quella asiatica.

Tutti e quattro i modelli stimano il rischio di cancro radio-indotto nel corso della vita (LAR) ricorrendo a modelli additivi (EAR) e/o moltiplicativi (ERR), assegnandovi un differente peso, basato sull'applicabilità relativa delle due stime di rischio. Il peso che viene applicato a questi due modelli varia sensibilmente tra BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA, andando ad influenzare notevolmente i valori di LAR calcolati. Per fare un esempio dell'importanza di assegnare diversi fattori peso ad EAR ed ERR, se si analizza il tumore allo stomaco, le stime di rischio basate sul modello EAR (dove si presume che il rischio in eccesso non dipenda dal rischio di base) risulterebbero quasi un ordine di grandezza maggiori di quelle basate sul modello ERR (dove si presume che il rischio in eccesso sia proporzionale al rischio di base). Analizzando nello specifico i singoli modelli di rischio, BEIR VII e U.S. EPA ricorrono, per la maggior parte dei tumori, ad un rapporto EAR/ERR pari a 0.3/0.7, eccezion fatta per il tumore ai polmoni che presenta un rapporto invertito pari a 0.7/0.3, per il tumore alla mammella che si basa esclusivamente su EAR e per il tumore alla tiroide che si basa esclusivamente su ERR. Anche RadRAT adotta un rapporto EAR/ERR pari a 0.3/0.7 per la maggior parte dei tumori, ad eccezione del tumore ai polmoni che presenta un rapporto invertito pari a 0.7/0.3, dei tumori alla colecisti e alla tiroide, per i quali si affida esclusivamente ad ERR, e dei tumori al SNC e alla mammella, per i quali si basa solo un modello di tipo additivo. Infine, ICRP 103 è il modello che differisce maggiormente dagli altri, adottando un rapporto che per la gran parte dei tumori si attesta sul valore di 0.5/0.5, ad eccezione dei tumori a polmoni, mammella e tiroide, per i quali si riallinea al modello BEIR VII.

Un'altra caratteristica che differenzia i modelli di rischio è data dai diversi periodi di latenza considerati per l'insorgenza dei tumori: mentre BEIR VII, U.S. EPA e ICRP 103 si basano tutti sullo stesso intervallo temporale (2 anni per le leucemie e 5 anni per i tumori solidi), RadRAT si distingue considerando 2,25 anni per le leucemie, 5 anni per il tumore alla tiroide e 7,5 anni per gli altri tumori solidi.

Tra i punti fondamentali che possono spiegare i diversi valori di stima del rischio oncogenetico ottenuti dai quattro modelli sotto analisi, di sicuro figura anche il DDREF (*Dose and Dose Rate Effectiveness Factor*), ossia un fattore usato dai modelli di rischio per correggere al ribasso il valore di LAR. Questo coefficiente è fondamentale in quanto tutti i modelli di rischio si basano su dati che sono stati ricavati da uno studio eseguito grazie al contributo dei sopravvissuti al

bombardamento atomico avvenuto in Giappone nel 1945. Tutti i soggetti dello studio LSS erano però individui sottoposti ad un'irradiazione ad elevate dosi, mentre le radiazioni che vengono usate in ambito medico sono tipicamente caratterizzate da dosi ridotte. Dato che l'esposizione a basse dosi e quella ad alte dosi non sono equiparabili, si capisce quindi come non si possano utilizzare direttamente i dati ricavati dal LSS per calcolare il rischio di insorgenza tumorale in pazienti sottoposti ad indagini o interventi radiologici, perché si finirebbe per sovrastimare il rischio. I modelli BEIR VII, U.S. EPA e RadRAT sono ricorsi a un DDREF del valore pari a 1,5, mentre ICRP 103 ha valutato più idoneo associare al DDREF un valore pari a 2, enfatizzando quindi la minore pericolosità data da un'esposizione a basse dosi di radiazioni.

Un'ultima differenza riguarda il diverso modo con cui sono stati calcolati, a partire da EAR ed ERR, i valori di LAR, cioè il rischio aggiuntivo di insorgenza tumorale nel corso della vita. Questi valori sono stati stimati ricorrendo ad una media ponderata in modo geometrico nel caso di BEIR VII, mentre nel caso di U.S. EPA, RadRAT e ICRP 103 è stata utilizzata una media ponderata in modo aritmetico. A parità di caratteristiche, in generale l'utilizzo di una media aritmetica pesata porta ad ottenere dei valori di LAR maggiori.

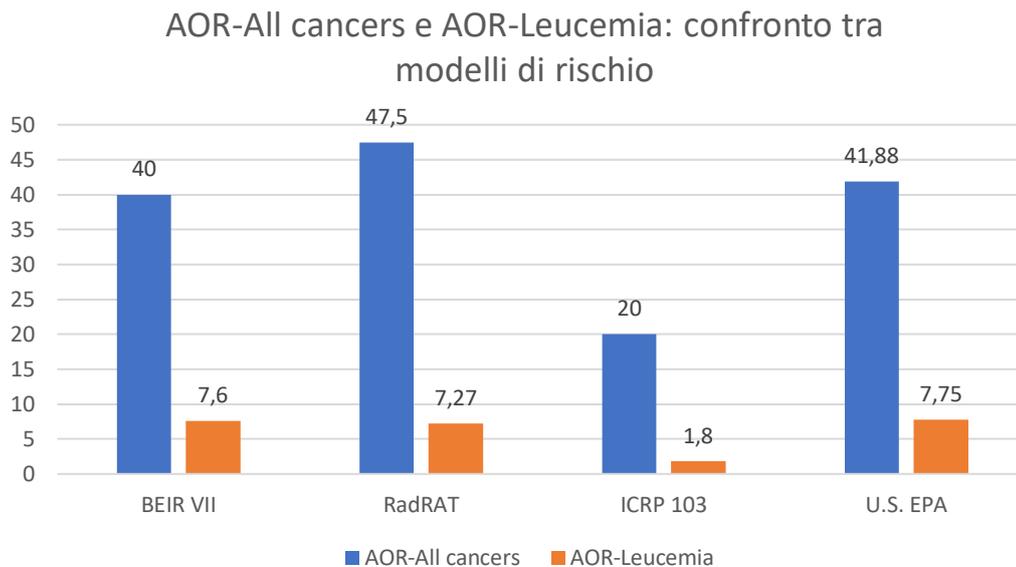


Figura 30: Confronto tra i valori medi di rischio oncogenetico (AOR) per All cancers e Leucemia dei modelli di rischio BEIR VII, RadRAT, ICRP 103, U.S. EPA.

Ritornando più nel dettaglio all'interno del nostro studio, ICRP ha stimato un rischio nettamente più basso rispetto agli altri modelli, sia per quanto riguarda AOR-All cancers, sia per quanto riguarda AOR-Leucemia e sono vari i motivi che hanno portato a questo risultato. Per cominciare, la Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica ha applicato al DDREF un valore pari a 2, e ciò è andato a ridimensionare notevolmente i valori di LAR rispetto agli altri modelli, che hanno utilizzato dei fattori di correzione pari a 1,5. Un altro motivo è da ricercare nella diversa scelta della popolazione di riferimento, che si è tradotta in valori differenti di incidenza tumorale nel calcolo di ERR. Il report ICRP 103 ha infatti considerato una popolazione molto più varia di quella degli altri modelli e il motivo risiede nella consapevolezza che molte normative nazionali si basano proprio sui report di questo ente per individuare i limiti di radio-esposizione da rispettare. A questi elementi si va ad aggiungere la diversa scelta nei pesi da associare ai modelli ERR ed EAR: ICRP 103 ha optato per mantenere un approccio bilanciato, attribuendo ad entrambi un peso di 0,5. Gli altri modelli di rischio hanno invece deciso di attribuire un peso maggiore ad ERR (0,7) rispetto ad EAR (0,3), il che potrebbe aggiungersi ai motivi per cui le loro stime di rischio sono risultate più elevate, anche se risulta più difficile da determinare con certezza. Infatti, enfatizzare ERR tende a produrre stime di rischio più elevate in caso di tumori a bassa incidenza, mentre con tumori ad elevata incidenza questa differenza tende a ridursi. Tutte queste scelte adottate dalla

Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica esternano la volontà di questo ente di formulare delle linee guida più moderate e caute, tracciando una linea che possa essere realisticamente seguita da molti Paesi nel mondo.

RadRAT invece è stato il modello che ha stimato il rischio più elevato per quanto riguarda AOR-All cancers. I motivi vanno ricercati in elementi differenti rispetto a quelli trattati nel paragrafo precedente, perché RadRAT adotta valori di DDREF, ERR ed EAR simili a quelli usati da BEIR VII e U.S. EPA. Il motivo per cui RadRAT è risultato calcolare un AOR-All cancers più elevato di BEIR VII potrebbe essere ricondotto al fatto che RadRAT ricorre all'utilizzo di una media aritmetica ponderata (AM), mentre in BEIR VII viene utilizzata una media ponderata geometricamente (GM). Dato che una media aritmetica, in caso di numeri positivi, sarà sempre più elevata di una media geometrica, ne risulta che RadRAT stimerà dei rischi sempre più elevati di BEIR VII (52). Oltre a questo, nel modello di rischio redatto dal NCI, vengono considerati un numero più ampio di tumori solidi specifici rispetto a BEIR VII e U.S. EPA, il che potrebbe giustificare una stima del rischio più elevata anche rispetto a U.S. EPA.

U.S. EPA è stato invece il modello che ha stimato il rischio più elevato per quanto riguarda AOR-Leucemia. RadRAT ha calcolato un rischio ridotto rispetto a BEIR VII e U.S. EPA probabilmente a causa del fatto che questi ultimi si sono riferiti a diverse fonti di dati per calcolare il rischio baseline della popolazione di trasferimento. Infatti BEIR VII e U.S. EPA si sono basati sul *2000 United States Census* (53), concentrandosi sui dati della popolazione americana dal 1995 al 2000 (50), mentre RadRAT ha fatto riferimento ai dati della popolazione francese dal 2003 al 2007. Questo ha sicuramente influito sul calcolo di ERR e quindi sul valore finale di LAR. Un'altra differenza potrebbe essere stata data dal periodo di latenza, che risulta leggermente più breve per U.S. EPA e BEIR VII e che potrebbe spiegare, sebbene in piccola parte, l'aumento del rischio calcolato. Concentrandosi invece solo sui primi due modelli, U.S. EPA ha stimato un rischio più elevato di BEIR VII a causa dell'utilizzo di una media aritmetica e non geometrica nel calcolo di LAR.

Un limite intrinseco a questi modelli di rischio è che, essendosi basati in larga parte sui dati estrapolati dal LSS, non hanno tenuto in considerazione né i fattori genetici e individuali né i fattori ambientali. Mentre per i primi si ritiene che questi non vadano ad impattare in modo importante le stime del rischio nella popolazione

generale, in quanto caratterizzati da frequenza e penetranza ridotte, lo stesso discorso non può essere fatto per quanto riguarda i fattori ambientali. I fattori ambientali, come ad esempio il fumo di sigaretta, sono probabilmente responsabili di un effetto di confondimento non trascurabile che si ripercuote sulla stima del rischio di insorgenza tumorale. Sarebbe infine opportuno correggere i valori di rischio ottenuti per l'aspettativa di vita dei pazienti: per una data esposizione, il rischio risulterà maggiore nei pazienti più giovani sia a causa di un'intrinseca radiosensibilità aumentata dei loro organi, che per l'aspettativa di vita più lunga durante la quale potrebbe svilupparsi un tumore. Per questo motivo il rischio attribuibile nel corso della vita di un soggetto dovrebbe essere corretto al ribasso nel caso presentasse un'aspettativa di vita inferiore a quella di soggetti paragonabili per sesso ed età (70).

Il nostro studio ha valutato AOR e DC da esposizione medica in pazienti ricoverati presso Unità di Terapia Intensiva, ponendo quattro diversi modelli di rischio oncogenetico a confronto: BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA. Pur presentando dei limiti, in letteratura non vengono riportati studi comparativi analoghi e in futuro si potrebbe implementare questo confronto con altri modelli di rischio come NUREG (1993) e UNSCEAR (2006).

6 LIMITI

Questo studio di confronto tra i modelli di rischio oncogenetico BEIR VII, RadRAT, ICRP 103 e U.S. EPA presenta alcuni limiti. Per cominciare si tratta di uno studio retrospettivo incentrato su un solo ricovero (nell'intervallo dal 01/04 al 07/06 del 2023, includendo esami radiologici eseguiti prima o in seguito al periodo di riferimento, quando appartenenti allo stesso ricovero) e monocentrico (reparti CardioTIPO e ISTAR 4 dell'Azienda Ospedaliera di Padova). Questo studio, quindi, acquisisce solo una parte delle esposizioni alle radiazioni ionizzanti per uso medico avvenute nel corso della vita di ciascun soggetto. Il nostro studio ha incluso 150 pazienti; sarebbe opportuno in futuro svolgere ulteriori studi con un aumento della numerosità della popolazione analizzata. Rimane sconosciuto il numero di individui ricoverati in ISTAR 4 e CardioTIPO e non sottoposti a indagini radiologiche con radiazioni ionizzanti e questo potrebbe aver influito sulle stime di DC media ricavate. Un ulteriore limite dello studio è che questo si basa su dati di irradiazione corporea globale e non per singolo organo. In futuro sarebbe

auspicabile includere informazioni quali sesso, età al momento dell'esposizione, la DC accumulata dai pazienti, le loro comorbilità, i fattori di rischio genetici, i fattori ambientali e l'aspettativa di vita. In questo studio non è stato previsto un follow-up dei pazienti dimessi dai reparti di Terapia Intensiva.

7 CONCLUSIONI

I modelli di rischio hanno stimato valori di AOR diversi tra loro. Per quanto riguarda AOR-All cancers, il modello che ha calcolato il rischio più elevato è stato RadRAT, seguito da U.S. EPA, BEIR VII e infine ICRP 103; per quanto riguarda AOR-Leucemia, il modello che ha calcolato il rischio più elevato è stato U.S. EPA, seguito da BEIR VII, RadRAT e infine ICRP 103. ICRP 103 è risultato quindi stimare notevolmente al ribasso il rischio rispetto agli altri modelli. I risultati di questo studio sono significativi per migliorare la precisione delle stime del Rischio Oncogenetico Aggiuntivo (AOR) dovuto all'esposizione a radiazioni ionizzanti a scopo medico in pazienti in reparti di Terapia Intensiva, affinché in ambito ospedaliero si possa sviluppare una maggiore consapevolezza per quanto riguarda sia i benefici che i rischi delle procedure impiegate.

Pur presentando alcuni limiti, in letteratura non vengono riportati studi comparativi analoghi.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Radioactive decay. In: Wikipedia [Internet]. 2024. Disponibile su: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Radioactive_decay&oldid=1226509670
2. Wikipedia [Internet]. 2024. X-ray. Disponibile su: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=X-ray&oldid=1226679113>
3. John Hall-Edwards. In: Wikipedia [Internet]. 2023. Disponibile su: https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Hall-Edwards&oldid=135755919
4. ComReg-Electromagnetic-Spectrum-Infographic-Final.png (3508×2481) [Internet]. Disponibile su: <https://www.comreg.ie/media/2020/06/ComReg-Electromagnetic-Spectrum-Infographic-Final.png>
5. UNEP, curatore. Radiation effects and sources: What is radiation? What does radiation do to us? Where does radiation come from? Wien: UNEP; 2016. 55 p.
6. GOV.UK [Internet]. Basic concepts of radiation. Disponibile su: <https://www.gov.uk/government/publications/nuclear-emergencies-information-for-the-public/basic-concepts-of-radiation>
7. Jain S. Radiation in medical practice & health effects of radiation: Rationale, risks, and rewards. *J Fam Med Prim Care*. 2021;10(4):1520.
8. Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog. *Radiology*. luglio 2008;248(1):254–63.
9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2021 Report: Report to the General Assembly, with Scientific Annexes A and B [Internet]. UN; 2015. (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) Reports). Disponibile su: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210577984>
10. Deterministic Effects and Stochastic Effects [MOE] [Internet]. Disponibile su: <https://www.env.go.jp/en/chemi/rhm/basic-info/2018/03-01-04.html>
11. Fry RJM. Deterministic effects. *Health Phys*. aprile 2001;80(4):338.
12. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2012 Report: Report to the General Assembly, with Scientific Annexes A and B [Internet].

- UN; 2015. (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) Reports). Disponibile su: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210577984>
13. Macià i Garau M, Lucas Calduch A, López EC. Radiobiology of the acute radiation syndrome. *Rep Pract Oncol Radiother*. 6 luglio 2011;16(4):123–30.
 14. Williams JP, McBride WH. After the bomb drops: A new look at radiation-induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Int J Radiat Biol*. agosto 2011;87(8):851–68.
 15. Valentin J. Radiation and your patient: A guide for medical practitioners: ICRP Supporting Guidance 2: Approved by ICRP Committee 3 in September 2001. *Ann ICRP*. ottobre 2001;31(4):1–52.
 16. Greetings – Radiation Effects Research Foundation (RERF) [Internet]. Disponibile su: <https://www.rerf.or.jp/en/about/greetings-en/>
 17. Ozasa K, Grant EJ, Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *J Epidemiol*. 2018;28(4):162–9.
 18. Objective and History – Radiation Effects Research Foundation (RERF) [Internet]. Disponibile su: https://www.rerf.or.jp/en/about/establish_e/
 19. EUROPEAN COMMISSION, FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION, OECD NUCLEAR ENERGY AGENCY, PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, et al. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards [Internet]. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2014. Disponibile su: <https://www.iaea.org/publications/8930/radiation-protection-and-safety-of-radiation-sources-international-basic-safety-standards>
 20. Clarke RH, Valentin J. The History of ICRP and the Evolution of its Policies: Invited by the Commission in October 2008. *Ann ICRP*. febbraio 2009;39(1):75–110.
 21. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4).
 22. Huda W. Radiation dosimetry in diagnostic radiology. *Am J Roentgenol*. dicembre 1997;169(6):1487–8.

23. Valentin J. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w_R): ICRP Publication 92: Approved by the Commission in January 2003. *Ann ICRP*. ottobre 2003;33(4):1–121.
24. Fisher DR, Fahey FH. APPROPRIATE USE OF EFFECTIVE DOSE IN RADIATION PROTECTION AND RISK ASSESSMENT. *Health Phys*. agosto 2017;113(2):102–9.
25. Vennart J. The 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *J Radiol Prot*. settembre 1991;11(3):199–203.
26. Laitano RF. *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. 4. ed. Roma: ENEA; 2015.
27. Air-kerma, incident - ICRPaedia [Internet]. Disponibile su: http://icrpaedia.org/Air-kerma,_incident
28. Patient dosimetry in radiography: What to measure and estimate, why & how. CTP/IAEA Training Course on Radiation Protection of Patients September 16 - 27, 2013, Trieste, Italy.
29. Dott.ssa Paola Bregant - Dott. Michele Signoriello. *Le grandezze dosimetriche e gli indicatori di dose in radiologia convenzionale e TC*.
30. Huda W. Kerma-Area Product in Diagnostic Radiology. *Am J Roentgenol*. dicembre 2014;203(6):W565–9.
31. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Diagnostic Devices Branch Division of Mammography Quality and Radiation Programs Office of Communication, Education, and Radiation Programs. *Guidance for Industry, FDA Staff, and Third Parties Provision for Alternate Measure of the Computed Tomography Dose Index (CTDI) to Assure Compliance with the Dose Information Requirements of the Federal Performance Standard for Computed Tomography*.
32. Yanovskiy M, Shaki YY, Socol Y. Ethics of Adoption and Use of the Linear No-Threshold Model. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc*. 2019;17(1):1559325818822602.
33. Doss M. The Conclusion of the BEIR VII Report Endorsing the Linear No-Threshold Model Is No Longer Valid Due to Advancement of Knowledge. *J Nucl Med*. novembre 2018;59(11):1777.1-1777.
34. Calabrese EJ, Hanekamp JC, Shamoun DY. The EPA Cancer Risk Assessment Default Model Proposal: Moving Away From the LNT. *Dose-Response*. 9 agosto 2018;16(3):1559325818789840.

35. Tran L, Seeram E. Current Perspectives on the Use of the Linear Non-Threshold (LNT) Model in Radiation Protection. 2017;3.
36. Siegel JA, Greenspan BS, Maurer AH, Taylor AT, Phillips WT, Van Nostrand D, et al. The BEIR VII Estimates of Low-Dose Radiation Health Risks Are Based on Faulty Assumptions and Data Analyses: A Call for Reassessment. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* luglio 2018;59(7):1017–9.
37. Draft recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
38. Wakeford R, Azizova T, Doerr W, Garnier-Laplace J, Hauptmann M, Ozasa K, et al. The Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor (DDREF). *Health Phys.* 1 gennaio 2019;116:96–9.
39. Cho KW, Cantone MC, Kurihara-Saio C, Le Guen B, Martinez N, Oughton D, et al. Ethical foundations of the system of radiological protection. London: SAGE; 2018. 65 p. (Annals of the ICRP).
40. Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer Risks After Radiation Exposure in Middle Age. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 3 novembre 2010;102(21):1628–36.
41. Narendran N, Luzhna L, Kovalchuk O. Sex Difference of Radiation Response in Occupational and Accidental Exposure. *Front Genet.* 3 maggio 2019;10:260.
42. Roberts CJ, Morgan GR, Danford N. Effect of hormones on the variation of radiosensitivity in females as measured by induction of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect.* 1997;105.
43. Sankaranarayanan K, Chakraborty R. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. I. Background. *Radiat Res.* agosto 1995;143(2):121–43.
44. Sigurdson AJ, Stram DO. Genetic predisposition to radiation-related cancer and potential implications for risk assessment. *Ann ICRP.* 2012;41(3–4):108–16.
45. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environ Int.* aprile 2021;149:106212.
46. Fabrikant JI. Factors That Modify Risks of Radiation-induced Cancer: *Health Phys.* luglio 1990;59(1):77–87.
47. Radiosensitivity of Organs and Tissues [MOE] [Internet]. Disponibile su: <https://www.env.go.jp/en/chemi/rhm/basic-info/1st/03-02-06.html>

48. Lee S, Kim J, Han S. A Comparative Review of Radiation-induced Cancer Risk Models. *J Radiat Prot Res.* 30 giugno 2017;42(2):130–40.
49. Radiation Risk Assessment Tool - Lifetime Cancer Risk from Ionizing Radiation [Internet]. Updates - Radiation Risk Assessment Tool. Disponibile su: <https://radiationcalculators.cancer.gov/radrat/update/>
50. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2 [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006. Disponibile su: <http://www.nap.edu/catalog/11340>
51. Radiation Risk Assessment Tool - Lifetime Cancer Risk from Ionizing Radiation [Internet]. Radiation Risk Assessment Tool - Lifetime Cancer Risk from Ionizing Radiation. Disponibile su: <https://radiationcalculators.cancer.gov/radrat/>
52. De Gonzalez AB, Iulian Apostoaei A, Veiga LHS, Rajaraman P, Thomas BA, Owen Hoffman F, et al. RadRAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection. *J Radiol Prot.* settembre 2012;32(3):205–22.
53. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population.
54. Radiation Risk Assessment Tool - Lifetime Cancer Risk from Ionizing Radiation [Internet]. Summary: BEIR VII vs. RadRAT Risk Assessment Methodologies. Disponibile su: <https://radiationcalculators.cancer.gov/radrat/diff/>
55. Die Strahlenschutzkommission [Internet]. 2014. Dose- and dose-rate-effectiveness factor (DDREF). Disponibile su: <https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/EN/2014/DDREF.html>
56. Poosiri S, Krisanachinda A, Khamwan K. Evaluation of patient radiation dose and risk of cancer from CT examinations. *Radiol Phys Technol.* marzo 2024;17(1):176–85.
57. Walsh L, Schneider U. A method for determining weights for excess relative risk and excess absolute risk when applied in the calculation of lifetime risk of cancer from radiation exposure. *Radiat Environ Biophys.* marzo 2013;52(1):135–45.
58. ICRP, 2007. The Use of Effective Dose as a Radiological Protection Quantity. ICRP Publication 103.
59. European guidelines on quality criteria for computed tomography - Publications Office of the EU [Internet]. Disponibile su:

<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d229c9e1-a967-49de-b169-59ee68605f1a>

60. Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M. Doses from Computed Tomography (CT) Examinations in the UK – 2003 Review.
61. Caramella D, Paolicchi F, Faggioni L, curatori. La dose al paziente in diagnostica per immagini [Internet]. Milano: Springer Milan; 2012. Disponibile su: <http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-2649-0>
62. Navarro DJ, Foxcroft DR. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners [Internet]. [object Object]; 2018. Disponibile su: <https://www.learnstatswithjamovi.com/>
63. jamovi - open statistical software for the desktop and cloud [Internet]. Disponibile su: <https://www.jamovi.org/>
64. McEvoy JH, Bihari S, Hooker AM, Dixon DL. Cumulative radiation in critically ill patients: a retrospective audit of ionising radiation exposure in an intensive care unit. *Crit Care Resusc.* 1 settembre 2019;21(3):212–9.
65. Zanon C, Bini C, Toniolo A, Benetti T, Quaia E. Radiation Overuse in Intensive Care Units. *Tomogr Ann Arbor Mich.* 29 gennaio 2024;10(2):193–202.
66. Vaeth M, Piercet DA. Calculating excess lifetime risk in relative risk models.
67. Kellerer AM, Nekolla EA, Walsh L. On the conversion of solid cancer excess relative risk into lifetime attributable risk. *Radiat Environ Biophys.* 1 dicembre 2001;40(4):249–57.
68. Lee J, Kim YM, Park Y, Jang E, Yoo J, Seo S, et al. LARisk: An R package for lifetime attributable risk from radiation exposure [Internet]. medRxiv; 2022. p. 2022.02.21.22271307. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.21.22271307v1>
69. ICRP, 20xx. Radiation detriment calculation methodology. ICRP Publication 1XX. Ann. ICRP xx(x). ICRP ref: 4829-8874-8978.
70. Griffey RT, Sodickson A. Cumulative Radiation Exposure and Cancer Risk Estimates in Emergency Department Patients Undergoing Repeat or Multiple CT. *Am J Roentgenol.* aprile 2009;192(4):887–92.