



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ



Ακτινοβιολογία - Ακτινοθεραπεία Ακτινοπροστασία

Ενότητα 3: **Ακτινοπροστασία –
Πυρηνικά ατυχήματα – Καρκινογένεση**

Καθηγητής Δ.Καρδαμάκης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής



Σκοποί ενότητας

- Η έννοια και οι μηχανισμοί της καρκινογένεσης από την ιοντίζουσα ακτινοβολία
- Κατανόηση των πραγματικών κινδύνων από την έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία, με παραδείγματα από μεγάλα πυρηνικά ατυχήματα
- Μέτρα προφύλαξης





Περιεχόμενα ενότητας

- Ακτινοπροστασία κυττάρων και οργανισμών
- Πυρηνικά ατυχήματα
- Καρκινογένεση





ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ





Η έννοια της ακτινοπροστασίας (μέχρι το 1936 ...)



Burkbraun
RADIUM
SCHOKOLADE

zum Essen und Trinken
(NACH Dr. SENFTNER D.R.P.)

Sind Sie gesund, so erhalten Sie dadurch Ihr kostbares Gut, sind Sie leidend, so erhöhen Sie Ihre Aussicht, wieder gesund zu werden!

Versuchen Sie auch die übrigen Burkbraun-Edelerzeugnisse: Kakao, Schokolade, Pralinen, Sie werden darin Ihre Marke finden, denn alles, was den Namen *Burkbraun* trägt, ist einzigartig köstlich!

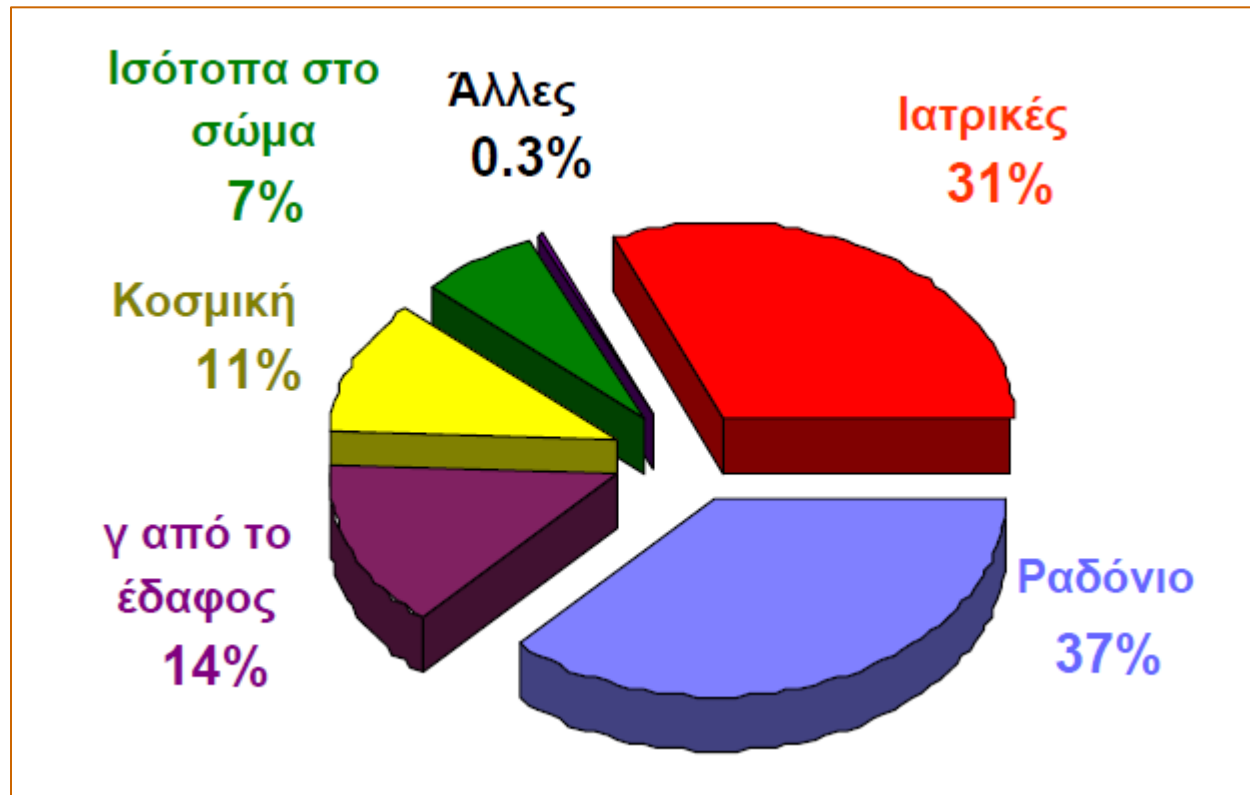
BURK & BRAUN
KAKAO-U.SCHOKOLADENFABRIK
C O T T B U S

<http://mentalfloss.com/article/12732/9-ways-people-used-radium-we-understood-risks>





Συνεισφορά των πηγών ακτινοβόλησης στην ενεργό δόση

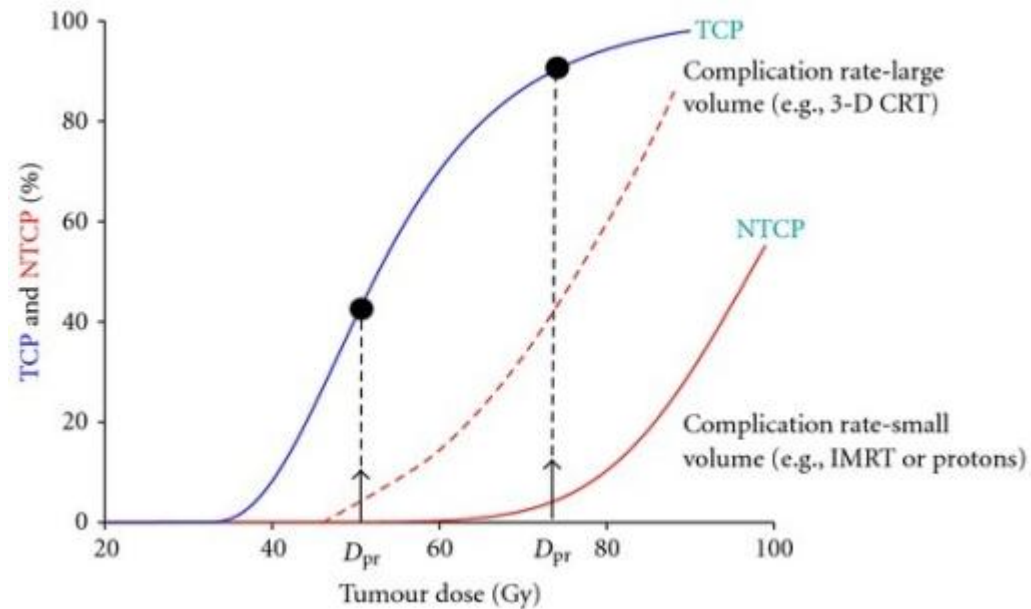


http://www.who.int/ionizing_radiation/env/en/





Θεραπευτικό κλάσμα



D_{pr} είναι η χορηγούμενη δόση

http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3508750_CMMM2012-329214.001&req=4





Ακτινοπροστασία (α)

- ✓ Το 1928 ιδρύεται το International Committee on X-Ray and Radium Protection, το οποίο μετά τον Β' ΠΠ χωρίζεται σε δύο Επιτροπές: International Commission on Radiation Protection και International Commission on Radiological Units and Measurements
- ✓ Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας – Νόμος Ακτινοπροστασίας 2001





ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ (β)

ΟΡΙΣΜΟΣ

- Κανόνες και διαδικασίες που στοχεύουν στην ασφάλεια των εργαζομένων και του κοινού από τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες, σε όλους τους τομείς της βιομηχανίας, της τεχνολογίας και της επιστήμης και κατά συνέπεια την πρόληψη των σωματικών και γενετικών βλαβών του πληθυσμού





Βασικές αρχές ακτινοπροστασίας

- Αρχή της αιτιολόγησης
- Αρχή ελαχιστοποίησης
- Ύπαρξη ορίων δόσης





Αιτιολόγηση

Κάθε δραστηριότητα που συνεπάγεται έκθεση ανθρώπων σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες πρέπει να **αιτιολογείται** ως προς

- την αναγκαιότητα και
- το αναμενόμενο καθαρό όφελος

στον εκτιθέμενο ή στο κοινωνικό σύνολο





Ελαχιστοποίηση

Οι δόσεις και οι κίνδυνοι από την ακτινοβολία πρέπει να παραμένουν τόσο χαμηλές όσον αυτό είναι λογικά εφικτό (ALARA), λαμβανομένων υπ' όψιν οικονομικών και κοινωνικών παραγόντων





Όρια δόσεων

	Εργαζόμενοι (mSv/έτος)	Πληθυσμός (mSv/έτος)
Ολόσωμη δόση	20 Κατά μέσο όρο σε 5 έτη	1
Φακός ματιού	150	15
Δέρμα	500	50
Άκρα	500	

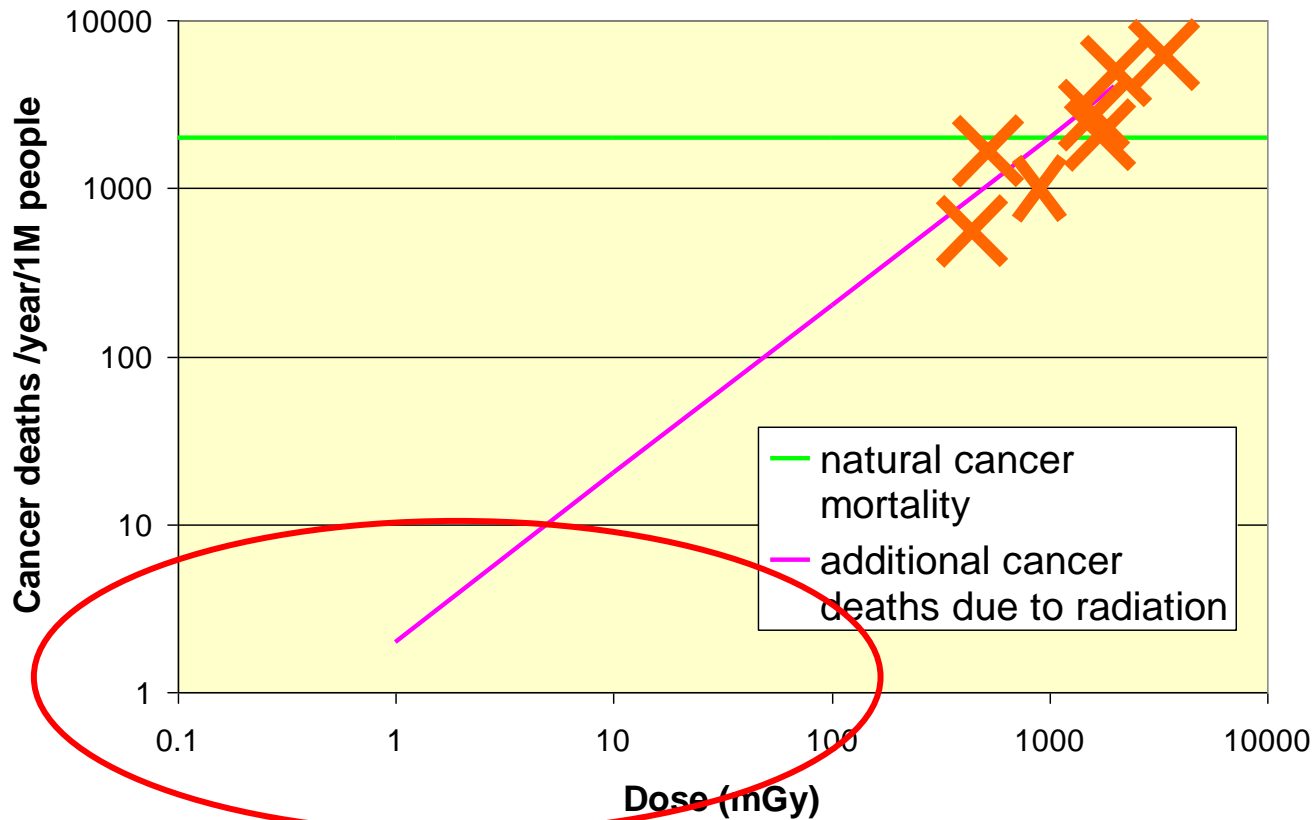
ICRP 60 - 1991, Οδηγία 96/29 Euratom, ΦΕΚ 2001





Επιδημιολογικά δεδομένα (α)

Δεδομένα από «ατομικές βόμβες» και «ιώδιο»

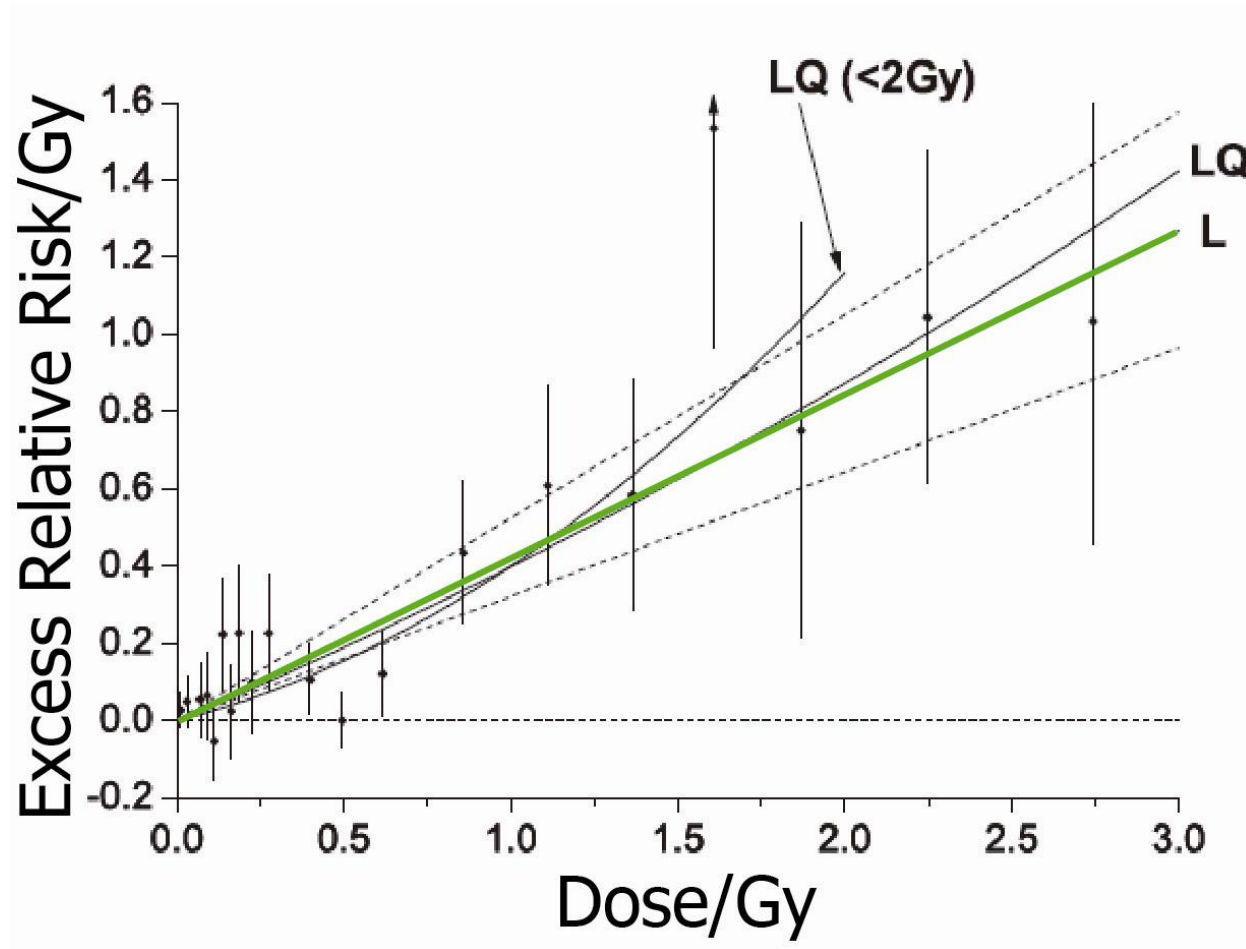


http://en.wikipedia.org/wiki/Radiation-induced_cancer#/media/File:Increased_risk_with_dose.svg





Επιδημιολογικά δεδομένα (β)

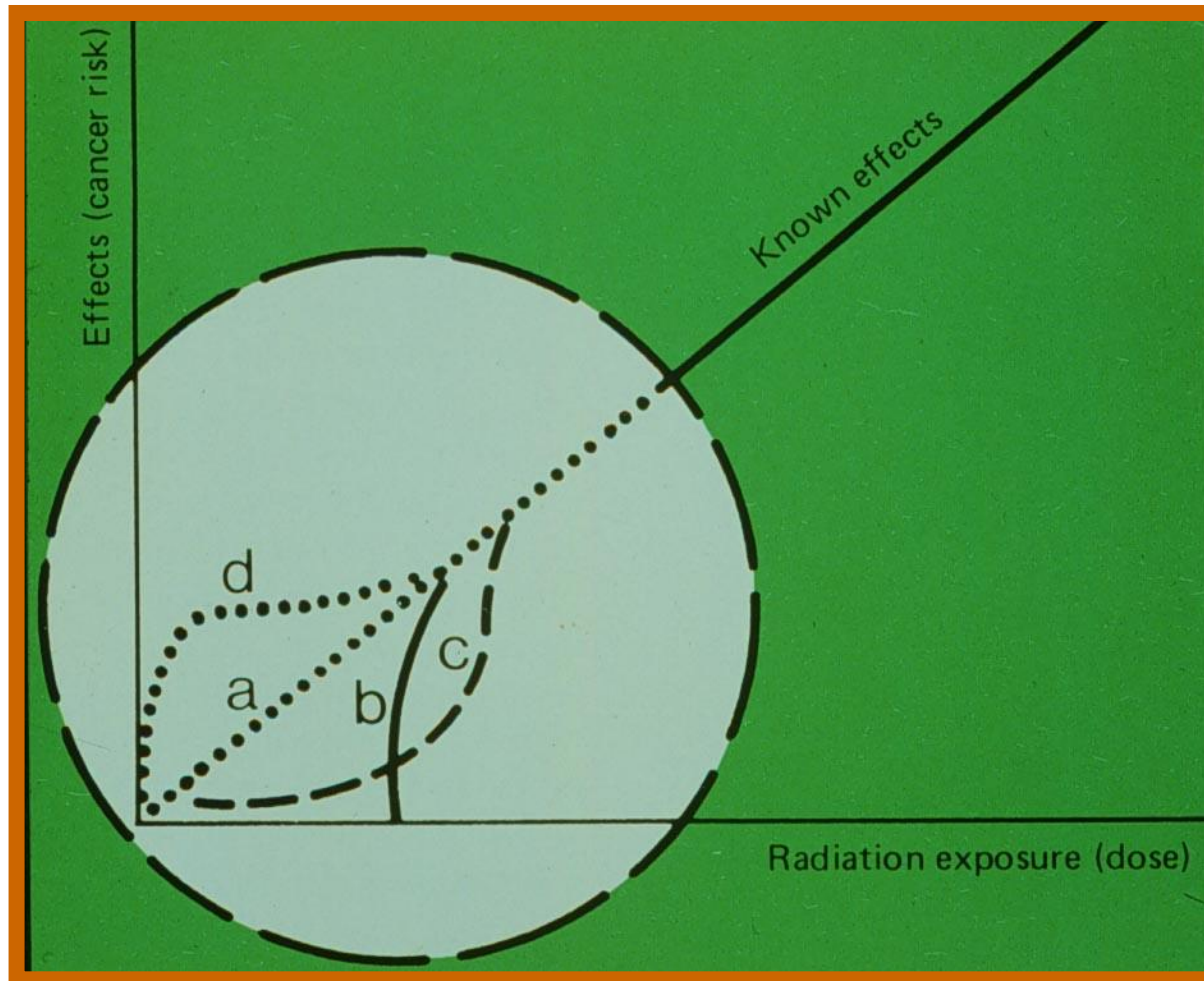


http://www.cnrc.jp/english/newsletter/nit151/nit151articles/01_NAIIIC.html





Δόσεις κατώτερες των 100 mSv

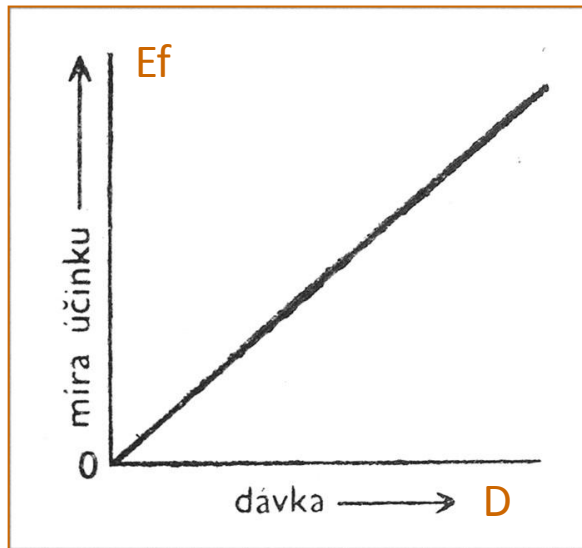


<https://www.case.edu/ehs/Training/RadSafety/fluoro.htm>



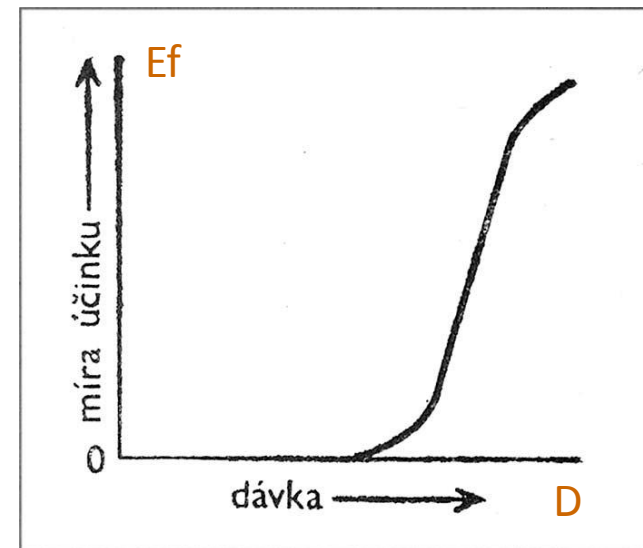


στοχαστικό



ΧΩΡΙΣ κατώφλι
Καρκινογένεση

μη-στοχαστικό



ΜΕ κατώφλι (ουδό)
Καταράκτης





Ορισμοί δόσης

- **Απορροφούμενη δόση.** Ενέργεια ανά μονάδα μάζας
- **Ισοδύναμη δόση.** Η απορροφούμενη δόση σταθμισμένη για το είδος της ακτινοβολίας
- **Ενεργός δόση.** Η ισοδύναμη δόση σταθμισμένη για την βιολογική επίπτωση της ακτινοβολίας στους διάφορους ιστούς του σώματος





Ισοδύναμη δόση

Η απορροφούμενη δόση στον ιστό ή το όργανο (D_T)
σταθμισμένη για το είδος και την ποιότητα της
ακτινοβολίας (W_R)

$$H_T = W_R D_T$$





Ενεργός δόση

Το άθροισμα των ισοδυνάμων δόσεων (H_T) στους διαφόρους ιστούς και όργανα, καθεμιάς πολλαπλασιασμένης με τον κατάλληλο συντελεστή στάθμισης ιστού (W_T)

$$E = \sum W_T H_T$$

$$\text{όπου } H_T = W_R D_T$$

Μονάδα : 1 Sievert (Sv)





Ιατρική πράξη

Εξέταση	Ενεργός δόση (mSv)
Θώρακος	0.04
Θώρακος CT	7.8
Κρανίου	0.1
Κρανίου CT	1.8
Κοιλίας	1.2
Κοιλίας CT	7.6
Λεκάνης	1.1
Λεκάνης CT	7.1

Ο ασθενής είναι ο άμεσος αποδέκτης του οφέλους από την εξέταση άρα η έκθεση είναι συμβατή με την ιατρική πρακτική

Προϋποθέσεις

- Κλινική αιτιολόγηση
- Βελτιστοποίηση

ICRP 60, 1990





Ακτινοπροστασία στη πράξη (α)

1. Κατηγοριοποίηση και εκπαίδευση του προσωπικού
2. Χαρακτηρισμός των περιοχών ακτινοβολίας με βάση την επικινδυνότητα
3. Άδειες εργασίας
4. Συνεχής έλεγχος των επιπέδων ακτινοβολίας
5. Καθορισμός περιοριστικών ορίων δόσεων





Ακτινοπροστασία στη πράξη (β)

6. Ατομική δοσιμετρία του προσωπικού
7. Τήρηση αρχείων
8. Συνεχής βελτίωση τεχνικών
9. Μέτρα έκτακτης ανάγκης
10. Διαχείριση ραδιενεργών καταλοίπων





ΤΜΗΜΑΤΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΓΡΑΜΜΙΚΟΣ ΕΠΙΤΑΧΥΝΤΗΣ

ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ





ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΧΩΡΩΝ

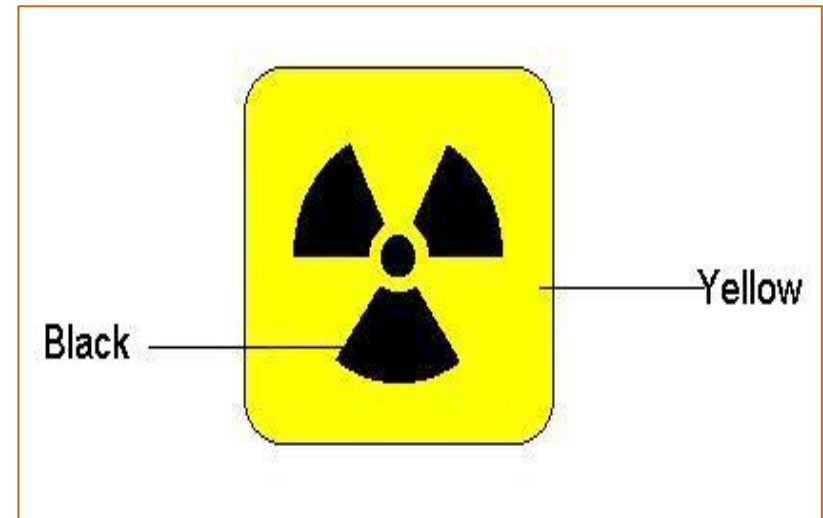
- ✓ **ΕΠΙΒΛΕΠΟΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ** - κάθε περιοχή μέσα στην οποία ενδέχεται να γίνει υπέρβαση των 1 mSv το χρόνο
- ✓ **ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ** - κάθε περιοχή μέσα στην οποία ενδέχεται να γίνει υπέρβαση των 6 mSv το χρόνο





ΕΠΙΒΛΕΠΟΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

- Τοποθέτηση πινακίδων που να προειδοποιούν για:
 - ✓ τον τύπο της ζώνης
 - ✓ το είδος των πηγών
 - ✓ τη φύση των κινδύνων που απορρέουν από αυτές





ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

- Καλή οριοθέτηση της περιοχής
- Η πρόσβαση επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό
- Συνεχής μέτρηση δόσεων και ρυθμών δόσεων
- Κατάλληλη σήμανση
- Οδηγίες εργασίας ανάλογα με τον κίνδυνο που απορρέει από τις πηγές





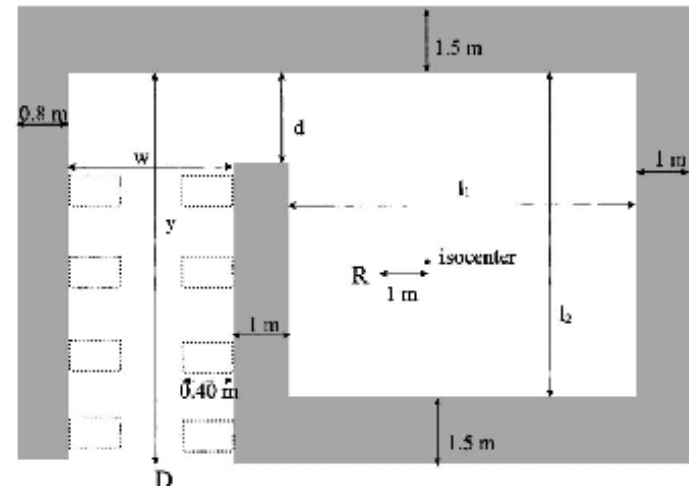
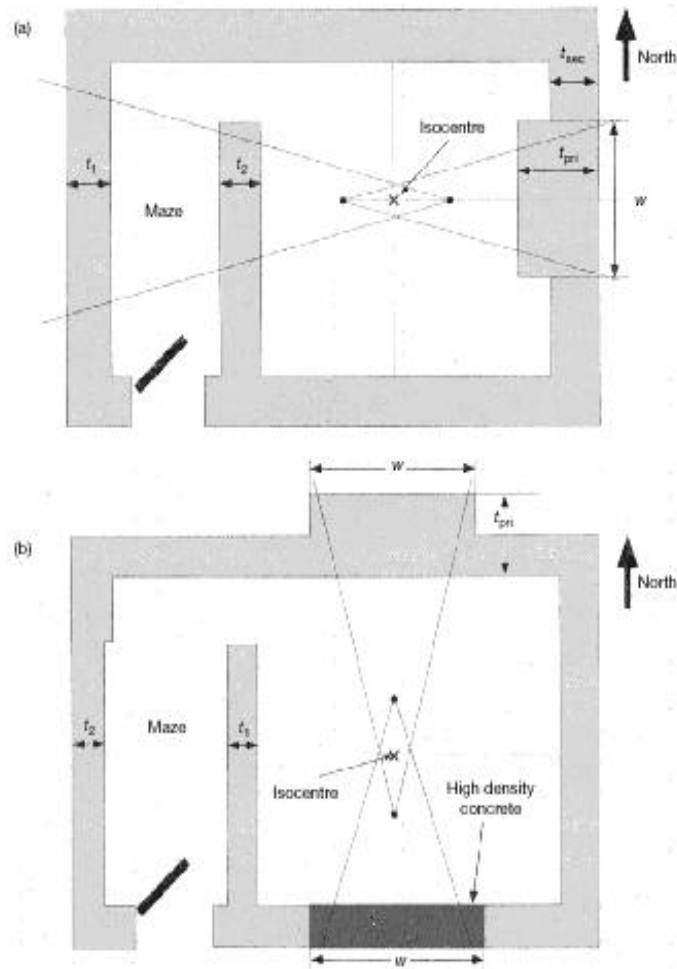
Ακτινοπροστασία ασθενή

- ❖ Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία πρέπει να «σχεδιάζονται» εξατομικευμένα, ώστε οι δόσεις στους φυσιολογικούς ιστούς να διατηρούνται στα κατώτερα εφικτά επίπεδα, που είναι συμβατά με τον ακτινοθεραπευτικό σκοπό της έκθεσης





Κάτοψη θαλάμου γραμμικού επιταχυντή



Προσωπικό αρχείο





Δοσίμετρα χώρου

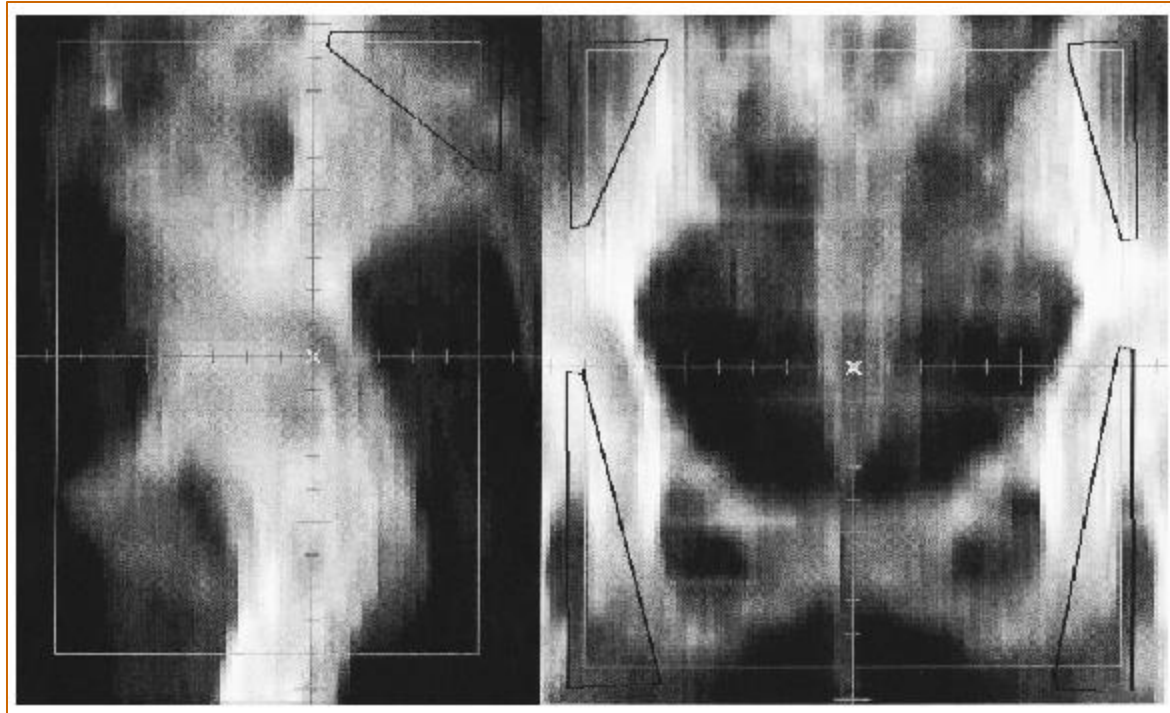


Προσωπικό αρχείο



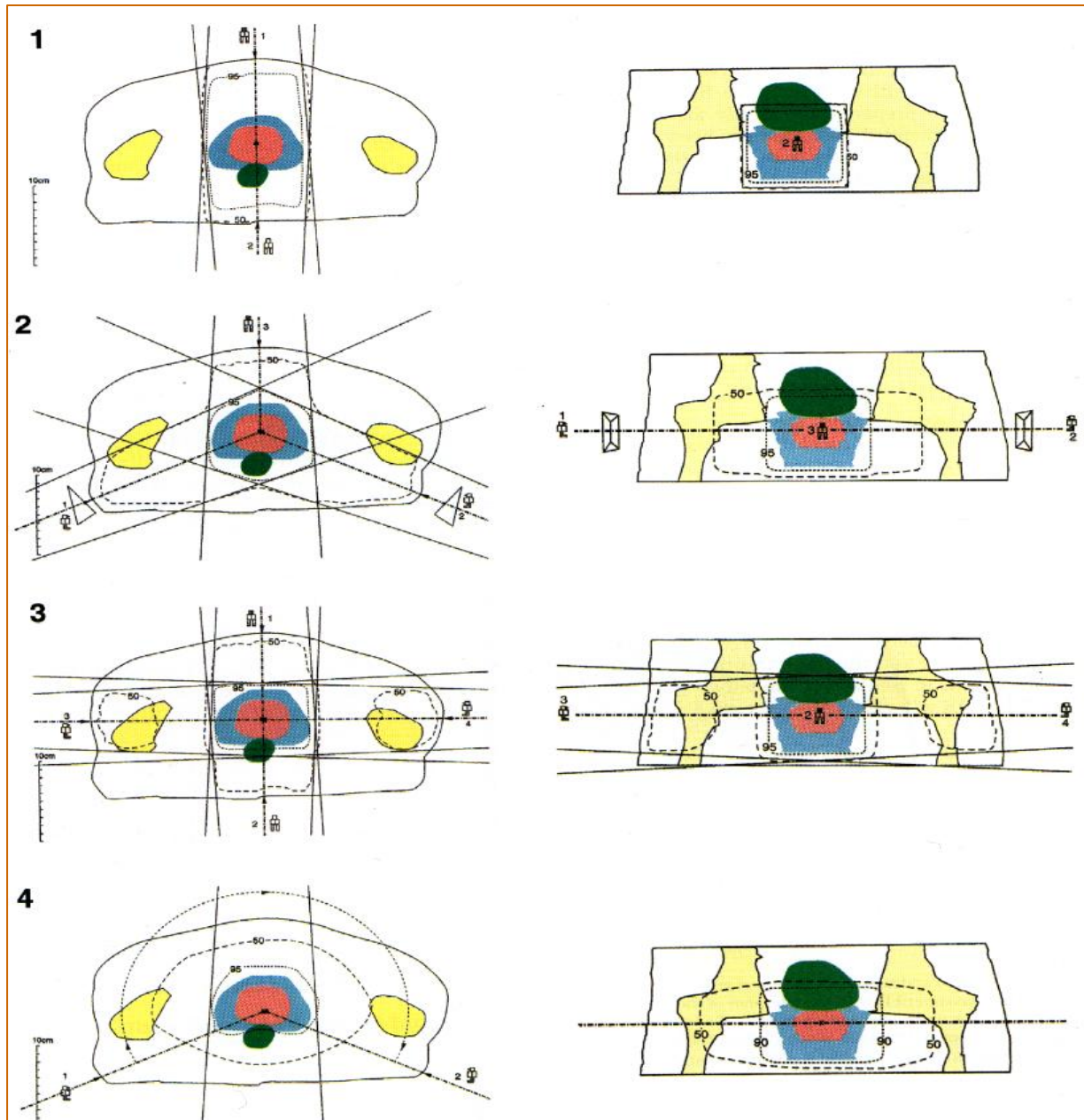


Σχεδιασμός θεραπείας



Προσωπικό αρχείο



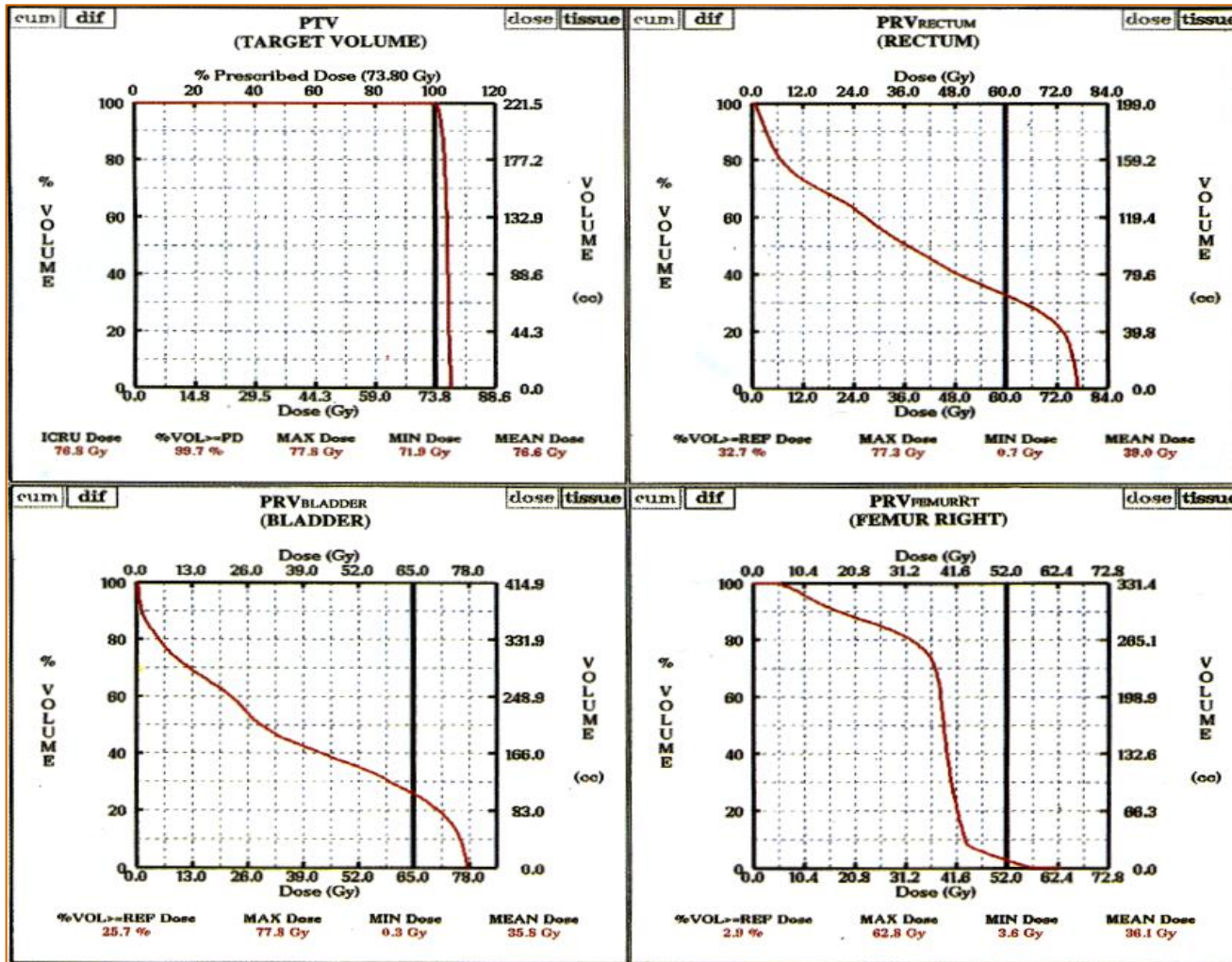


Προσωπικό αρχείο





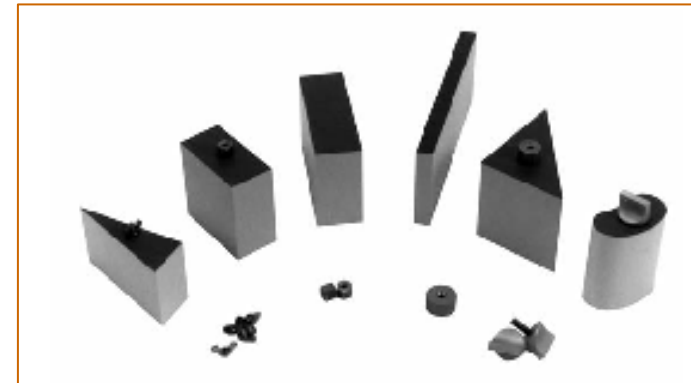
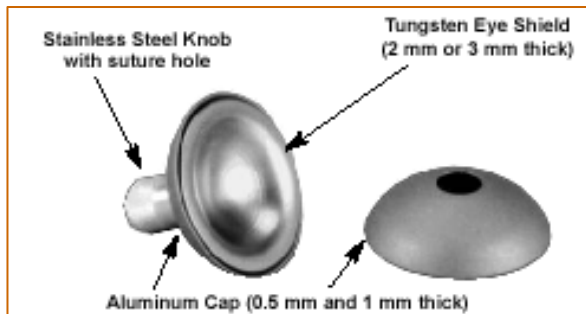
Ιστογράμματα δόσης και ακτινοβολούμενου όγκου



Προσωπικό αρχείο



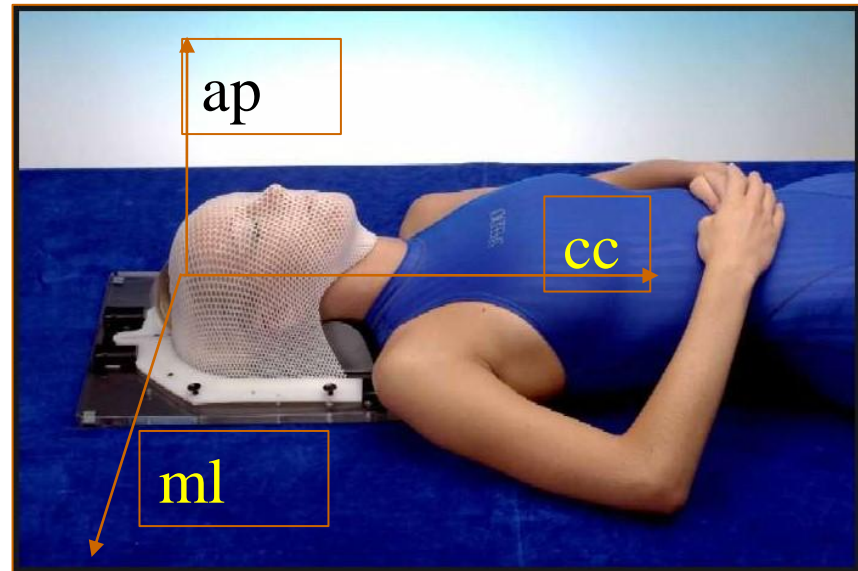
Διαμορφωτές δέσμης (α)



Προσωπικό αρχείο



Ακίνητοποιητικά συστήματα (α)





Ακίνητοποιητικά συστήματα (β)



RT-SecureVac

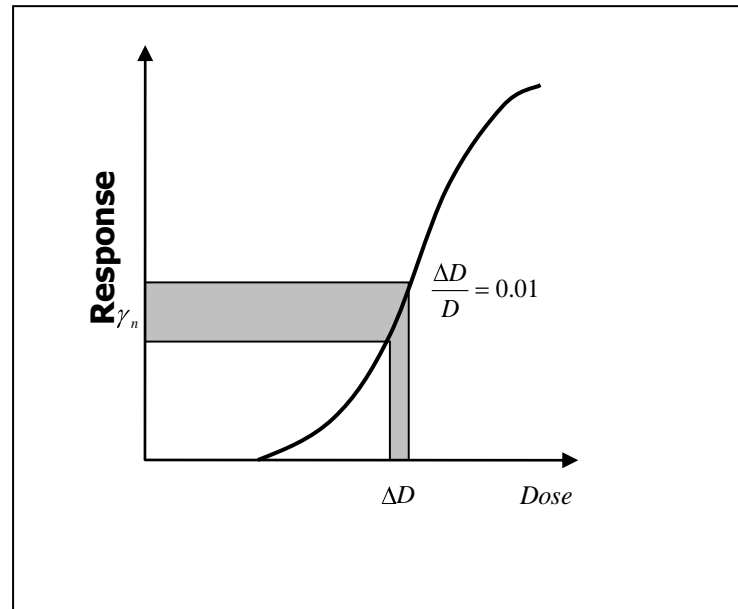


Προσωπικό αρχείο





Τι σημαίνει σφάλμα 5% στη δόση ;



5% σφάλμα στη δόση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα

- ✓ 10-20% μεταβολή στον τοπικό έλεγχο του όγκου στο 50% του συνόλου των ασθενών
- ✓ αύξηση των επιπλοκών των υγιών ιστών κατά 20-30%





ΦΑΡΜΑΚΑ για την ακτινοπροστασία του κυττάρου





ΑΚΤΙΝΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

- Χημικές ενώσεις που περιέχουν σουλφυδριλική ομάδα, π.χ. κυστεΐνη, κυστεαμίνη
- **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ:** Απαγωγή / δέσμευση των ελεύθερων ριζών – επιδιόρθωση DNA με εκχώρηση ατόμων H+ – δέσμευση μορίων οξυγόνου (υποξία) – αναστρέψιμη αναστολή της σύνθεσης DNA
- USA Walter Reed Army Institute of Research
- Πυρηνικός πόλεμος – διαστημικά ταξίδια - ακτινοθεραπεία





Αμιφοσίνη

WR - 2721





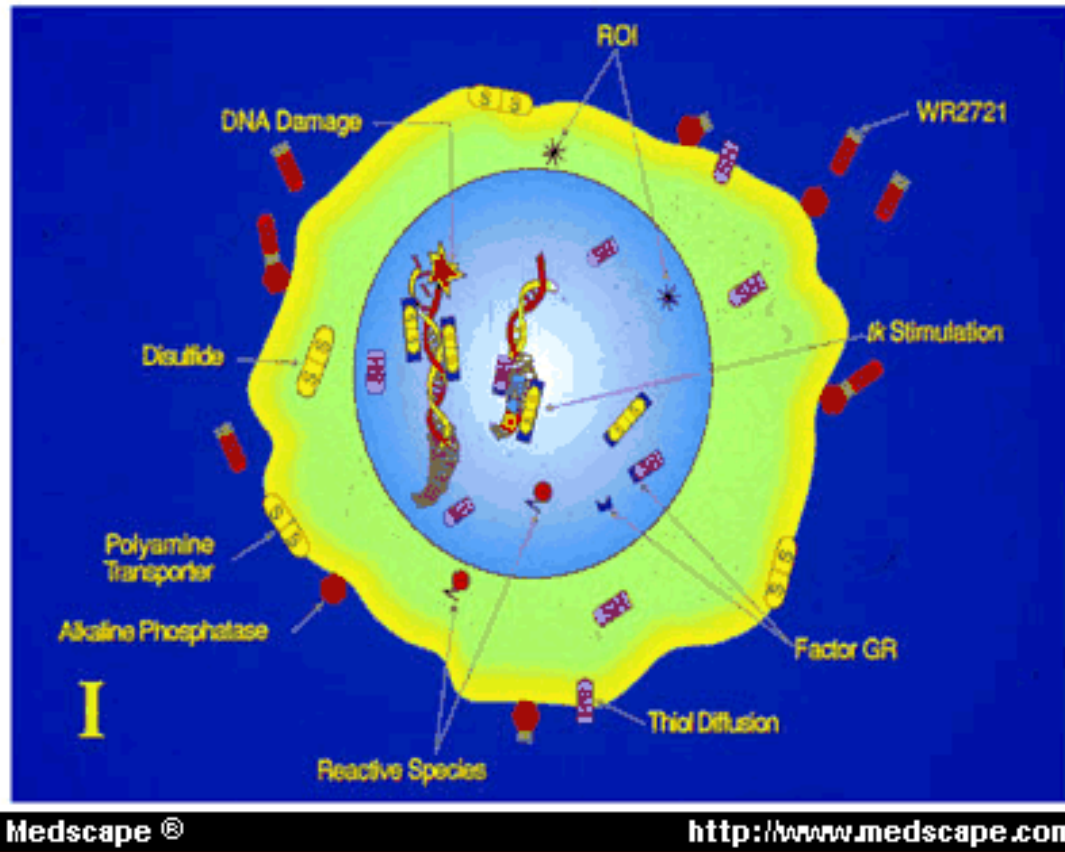
Περιγραφή της αμιφοστίνης

- ❖ Είναι προ-φάρμακο. Οργανικό θειοφωσφορικό οξύ. Σύντομος χρόνος ημιζωής
- ❖ Η αλκαλική φωσφατάση της κυτταρικής μεμβράνης το μετατρέπει σε ενεργό, υδρόφιλο μεταβολίτη (ελεύθερη θειόλη)
- ❖ Μπαίνει μέσα στο κύτταρο και απάγει τις ελεύθερες ρίζες. Πιο 'εύκολα' στο φυσιολογικό κύτταρο. Δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- ❖ Προστατεύει από κυτταρικό θάνατο κύτταρα μυελού των οστών και σιελογόνων αδένων
- ❖ Μεταλλάξεις; Καρκινογένεση;





Μηχανισμός δράσης της αμιφοστίνης



http://www.medscape.org/viewarticle/416412_5

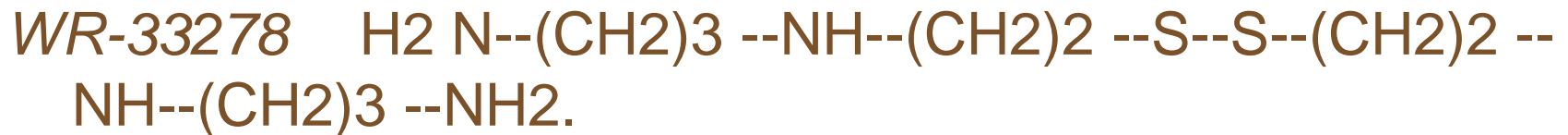




Χημική δομή αμιφοστίνης *WR-2721*



Ενεργοί μεταβολίτες



Ανάλογα





Generic Drug Name	amifostine
Trade Name	Ethyol
Sponsor or Applicant	US Bioscience
Application Number	020221
Supplement Number	012
Supplement Type Code	SE1
Dosage Form	intravenous injection
General Indication	radiation protectant
Line or type of therapy	Palliative
Specific Indication	To reduce post-radiation xerostomia for head and neck cancer where the radiation port includes a substantial portion of the parotid glands.
Subpart H-Accelerated Approval?	0
Filing Date	Dec 24 1998
Advisory Committee Date	Jun 08 1999
Advisory Committee Recommendation	approvable (y11-n1)
Advisory Committee Transcript	Hyperlink to Advisory Committee Transcript
Approval Date	Jun 24 1999
Number of Studies Reviewed	1
Study Comments	Reduction of the incidence of moderate to severe xerostomia without showing tumor prevention
Study Results	One pivotal study showed the reduction of the incidence of moderate to severe xerostomia without tumor protection
Study Details (Click on NDA or Supplement Number to view details)	NDA 020221 Supplement 012
Follow Up Commitments	



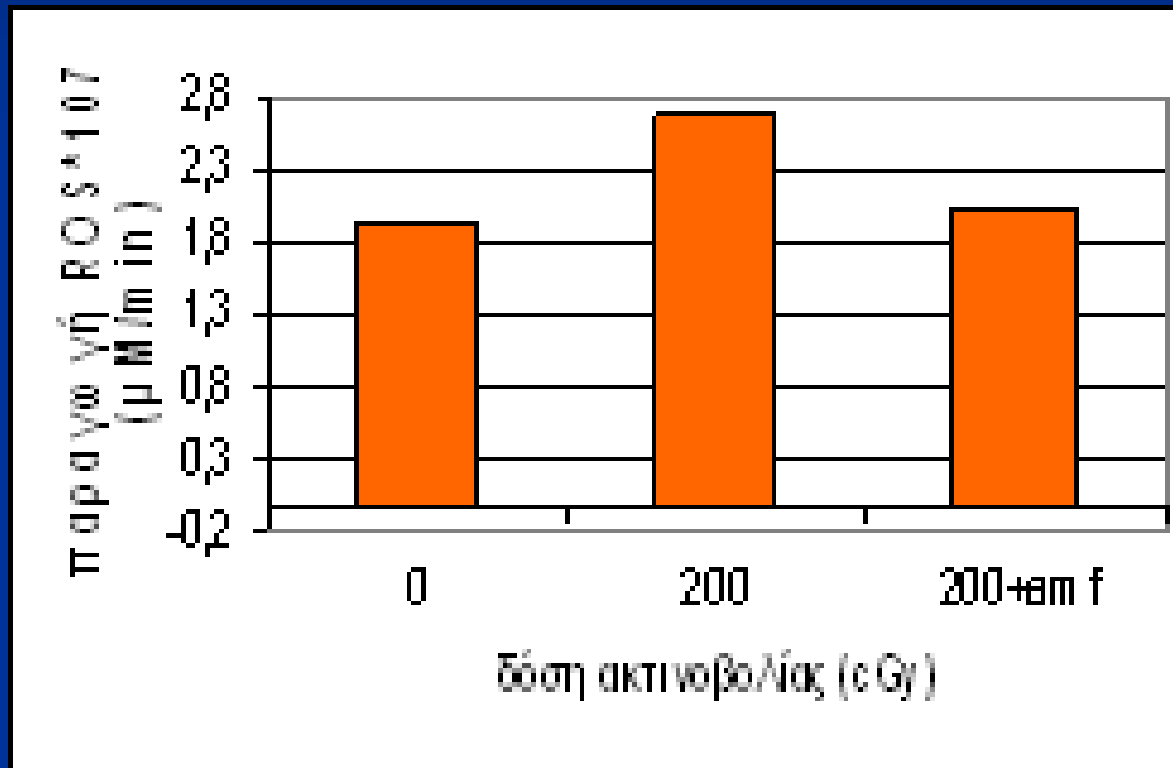


Πειραματικά δεδομένα μετά από χορήγηση αμιφοστίνης



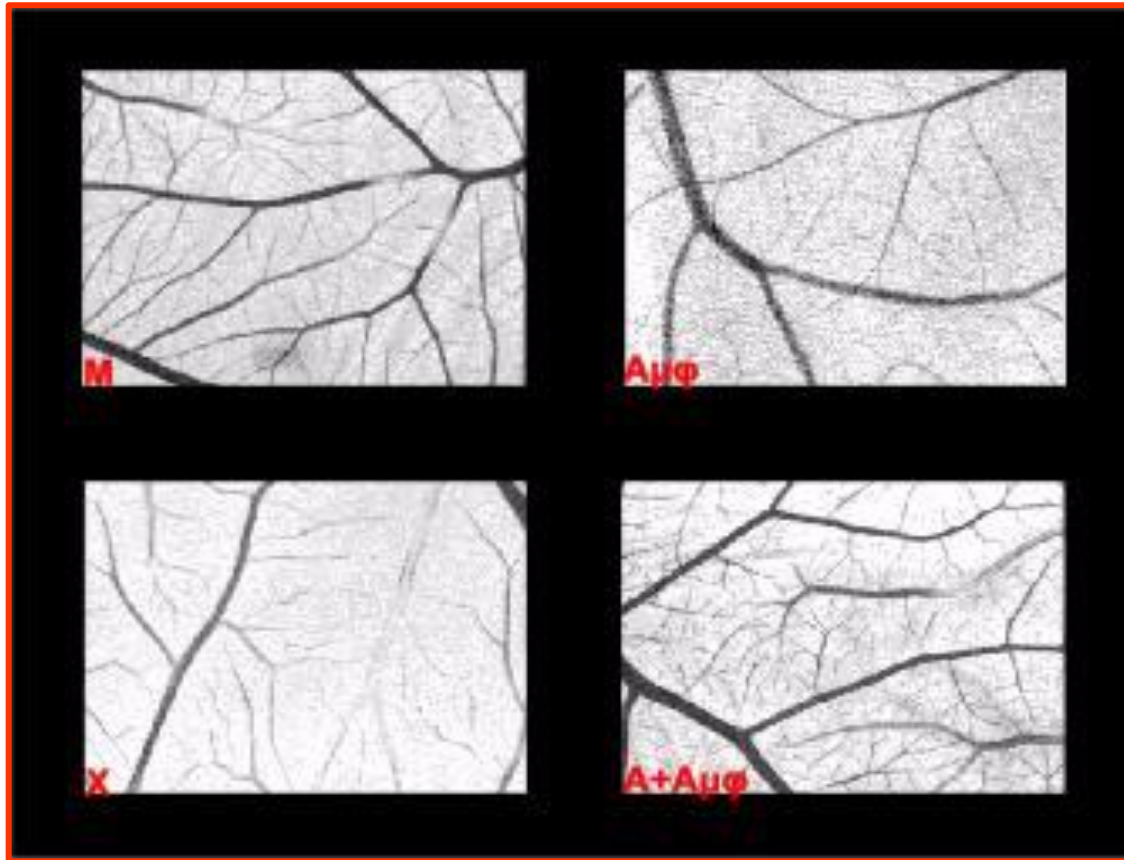


Δέσμευση ελεύθερων ριζών από την αμιφοστίνη





Προστασία των αγγείων από την αμιφοσίνη

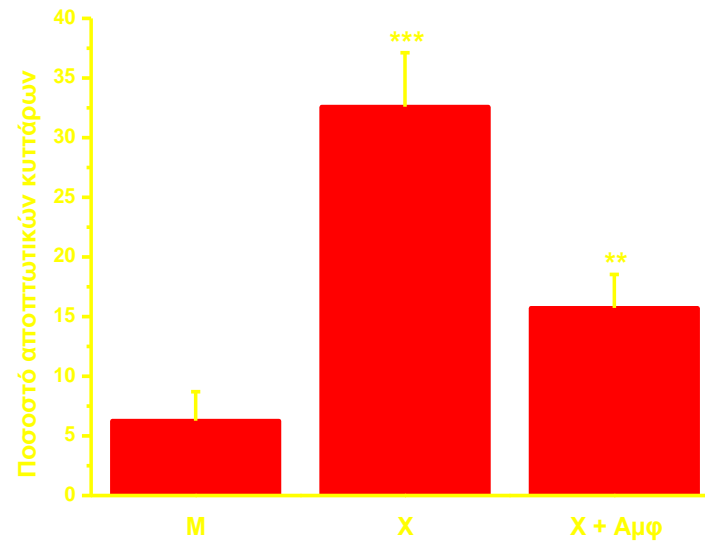


Προσωπικό αρχείο





Απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων και αμιφοστίνη (προστασία)



Προσωπικό αρχείο





Κλινικά δεδομένα μετά από χορήγηση αμιφοστίνης





Αποτελέσματα κλινικών μελετών

❖ Ακτινοθεραπεία όγκων κεφαλής – τραχήλου

Βλενογονίτιδα ; – ξηροστομία (από 78% στο 51%) [Brizel et al, 2000]

❖ Ακτινοθεραπεία όγκων πνεύμονα

Οξεία πνευμονίτιδα ; - οισοφαγίτιδα ;

❖ Ακτινοθεραπεία όγκων ορθού

Οξείες παρενέργειες: **καμία προστασία**





Χορήγηση - τοξικότητα

- Χορηγείται i.v. – s.c. (– mouth wash) 30 λεπτά πριν από κάθε συνεδρία σε δόση 200 mg/m²
- Τοξικότητα: **υπόταση**, ναυτία – έμετος, λευκοπενία, θρομβοπενία, υπασβεστιαμία, μεταλλική γεύση, ανορεξία, λήθαργος
- Κόστος: 90 ευρώ ανά θεραπεία





ΒΑΣΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

- ✓ Προστατεύει *in vivo* και τον όγκο;





ΑΠΑΝΤΗΣΗ

- Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών
- Amifostine has no effect on tumor response

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040218>





ΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΤΥΧΗΜΑΤΑ





ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΟΛΟΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ

ΟΞΥ ΑΚΤΙΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ





Ιστορικά στοιχεία

- 1945: Ατομικές βόμβες Hiroshima και Nagasaki
- 1947: Σύσταση Επιτροπής για τη μελέτη των βιολογικών επιδράσεων της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στους επιζώντες στην Ιαπωνία
- 1949: Ακτινοπροστατευτική δράση της κυστεΐνης
- 1992: Κλινικές μελέτες με αμιφοσίνη





Πηγές δεδομένων

- Πειραματόζωα
- Θύματα ατομικών βομβών
- Θύματα πυρηνικών δοκιμών
- Θύματα ατυχημάτων σε ιατρικά εργαστήρια, πυρηνικούς σταθμούς, βιομηχανίες
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε ολοσωματική ή ημισωματική ακτινοθεραπεία





Πως εκφράζουμε τη θανατηφόρα δόση

Lethal Dose (LD)

- $^A \text{LD}_{50}$
- A = χρόνος σε ημέρες
- 50 = ποσοστό εκτεθειμένων που θα πεθάνουν, π.χ. $^{30} \text{LD}_{50}$, 50% των εκτεθειμένων θα πεθάνουν σε 30 ημέρες

<http://www.collinsdictionary.com/dictionary/english/median-lethal-dose>





Τιμές LD₅₀ για διάφορα θηλαστικά (σε cGy)

✓ Αρνί	155
✓ Κατσίκι	230
✓ Σκύλος	265
✓ Κουνέλι	840
✓ Ποντίκι – αρουραίος	900
✓ Ποντίκι της ερήμου	1400
✓ Πίθηκος	400
✓ Άνθρωπος	225 - 270





Σχέση ολοσωματικής δόσης – αποτελέσματος στον άνθρωπο

- Δόση < 100 cGy = επιβίωση
- Δόση $100 - 450$ cGy = πιθανή επιβίωση
- Δόση > 500 cGy = αδύνατη επιβίωση





Πρώιμα αποτελέσματα «Πρόδρομο ακτινικό σύνδρομο»

- Θάνατος εντός ολίγων εβδομάδων από την έκθεση
- Ο χρόνος επιβίωσης και η αιτία θανάτου εξαρτώνται από τη δόση της ακτινοβολίας





Πρόδρομο ακτινικό σύνδρομο

- ✓ Χρόνος έναρξης – βαρύτητα συμπτωμάτων: ανάλογα της δόσης
- ✓ Συμπτώματα από το γαστρεντερικό: ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, κολικοειδή άλγη, σιελόροια, αφυδάτωση
- ✓ Συμπτώματα από το Κ.Ν.Σ.: κόπωση, εφίδρωση, απάθεια, κεφαλαγία, υπόταση
- ✓ Εργαστηριακά ευρήματα: λευκοπενία





Γαστρεντερικό σύνδρομο

- Δόση 5 - 10 Gy
- Ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, αφυδάτωση, λήθαργος, παραλυτικός ειλεός, λοίμωξη, θάνατος εντός 3 – 10 ημερών
- Ακριβής αιτία θανάτου: καταστροφή επιθηλίου γαστρεντερικού σωλήνα (ιδίως λεπτού εντέρου) ΚΑΙ καταστροφή μητρικών κυττάρων μυελού των οστών





Αιμοποιητικό σύνδρομο ή Σύνδρομο μυελού των οστών

- Δόση 2.5 – 5 Gy [εξαρτάται από το είδος]
- Θάνατος εντός 30 – 60 ημερών
- Συμπτώματα – κλινικά σημεία: Κόπωση, ναυτία, έμετος, διάρροια, λοιμώξεις, αιμορραγία, αλωπεκία
- Εργαστηριακά ευρήματα: Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία





Αιμοποιητικό σύνδρομο ή Σύνδρομο μυελού των οστών

- Αιτία θανάτου:
 - Καταστροφή μητρικών κυττάρων μυελού → πανκυτταροπενία → λοίμωξη → αιμορραγία
- Το είδος της ακτινοβολίας (φωτόνια – σωματίδια) και η ηλικία του θηλαστικού επηρεάζουν το χρόνο επιβίωσης





Σύνδρομο Κ.Ν.Σ.

- Δόση 50 - 100 Gy
- Ναυτία, έμετος, διαταραχές προσανατολισμού, διέγερση, αταξικές κινήσεις, δύσπνοια, διάρροια, επιληπτικοί σπασμοί, κώμα, θάνατος εντός 24 – 48 ωρών
- Ακριβής αιτία θανάτου: Διαταραχή διαπερατότητας αγγείων → αύξηση ενδοκράνιας πίεσης





Αντιμετώπιση του ακτινικού συνδρόμου

- In vivo δοσιμετρία
- ΔΟΣΗ έως 5 Gy: Παρακολούθηση – συμπτωματική αντιμετώπιση
- ΔΟΣΗ άνω των 5 Gy: Εισαγωγή, απομόνωση, ενυδάτωση, αντιβίωση, αμιφοσίνη, αιμοποιητικοί παράγοντες λευκών, ερυθροποιητίνη, μετάγγιση, μεταμόσχευση μυελού (;)



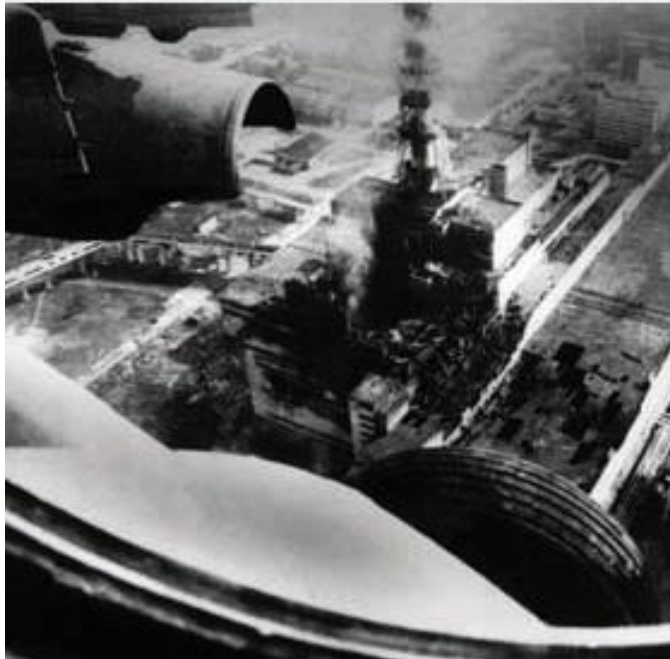


Chernobyl – ανθρώπινο λάθος





Στιγμιότυπα από το ατύχημα – τήξη και έκρηξη



The smoking reactor



The exploded reactor - 12 ώρες μετά





Μέτρα



- Μέχρι τις 5 Μαΐου
- Σε ζώνη 30 χλμ εκκένωση – 130.000 άτομα
- 4.200 τόνοι άμμου και μολύβδου κάλυψαν τον αντιδραστήρα



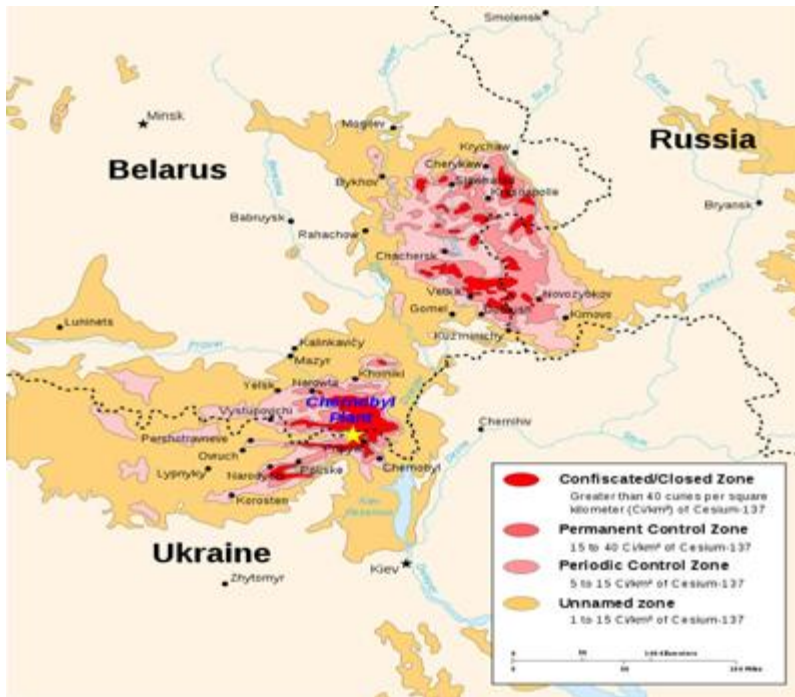


Τα πρώτα αποτελέσματα ...





Μόλυνση με ραδιενεργά υλικά



✓ Death Zone

ακτίνα 30 χλμ γύρω από τον αντιδραστήρα

✓ Μολυσμένη περιοχή

162,000 km²

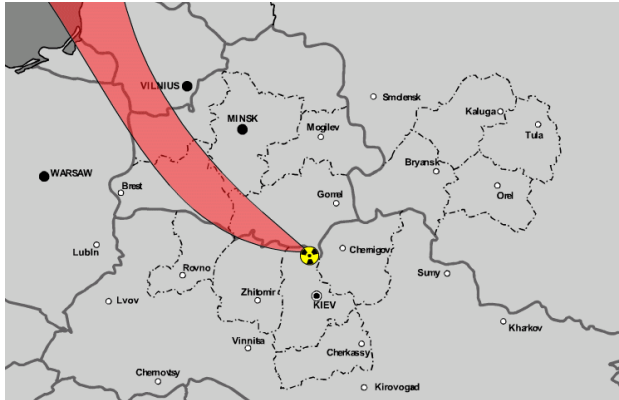
✓ 9 εκατομμύρια άτομα μολύνθηκαν

<http://www.ratical.org/radiation/Fukushima/StevenStarr.html>

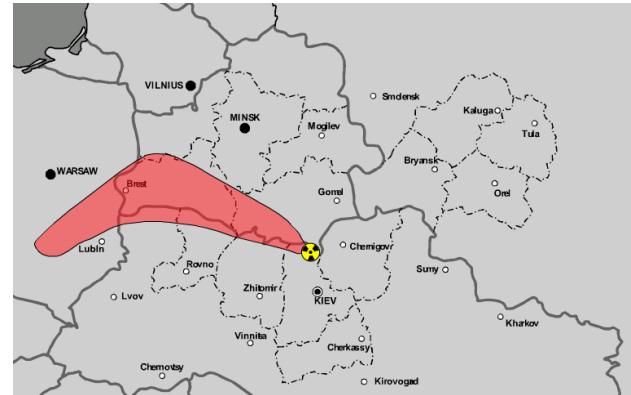




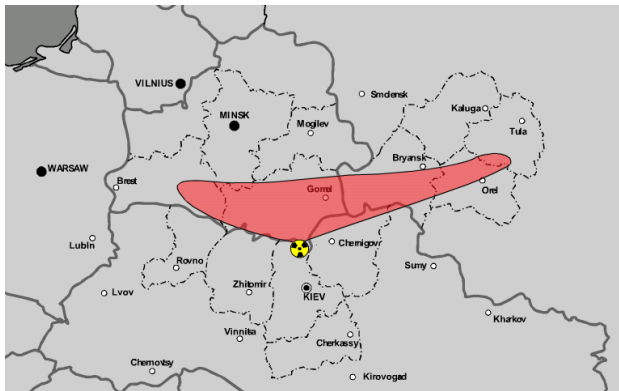
Ραδιενεργή μόλυνση



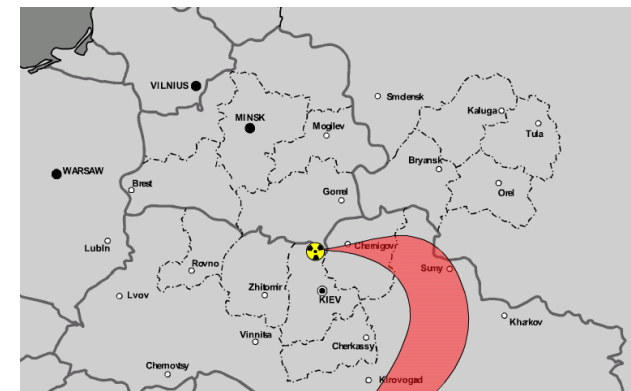
April 26th, 00.00



April 27th, 00.00



April 27th, 12.00



April 29th, 00.00

Source:
UNESCEAR Report





Ραδιενεργή μόλυνση

Iodine 131



Halftime: 8 ημέρες; Καρκίνος θυρεοειδούς

Cesium 137



Halftime: 30 χρόνια; καρκινογένεση

Strontium 90



Halftime: 28 χρόνια; λευχαιμία

Plutonium 239



**Halftime: 24.000 χρόνια;
καρκινογένεση**





Η διένεξη για τις επιδράσεις στην υγεία ...

Numbers of the IAEA

- ✓ Less than 50 deaths by mid-2005
- ✓ Approximately 4,000 cases of thyroid cancer with only 9 deaths and healing rates of 99% (with western standard medicine)
- ✓ No proof of a rise in malformations, sterility, leukaemia or other types of cancer attributed to the meltdown
- ✓ Up to 4,000 possible deaths due to the accident in Chernobyl
- ✓ The case of Chernobyl can be considered closed. Poverty, unhealthy living standards and the psychiatric impact of the fall of the Soviet Union far exceed the effects of radiation.

Statistics of official institutions

- ✓ 25,000 deaths amongst the 800,000 Liquidators (Source: state cancer registries in three states)
- ✓ 94 percent of liquidators are ill (Source: Ukrainian Embassy 2005)
- ✓ 84 percent of 3 million people exposed to radioactivity in Ukraine are ill (Source: Chernobyl Interinform)
- ✓ According to the Belarus cancer registry, the cancer rate has increased by 40% since Chernobyl
- ✓ A working group of the WHO calculated 50,000 cases of thyroid cancer within the next 30-50 years amongst children 0-4 years of age at the time of the accident

Source: Chernobyl-Forum-Report Sept. 2005





Καρκινογένεση

- ❖ Διασώστες: Αύξηση συχνότητας καρκίνου 20%
- ❖ Περιοχή Gomel, Belarus: Αύξηση συχνότητας καρκίνου 55,9 %
- ❖ Λευχαιμία στα παιδιά: Αύξηση συχνότητας 300%
- ❖ Όγκοι εγκεφάλου στα παιδιά στην Ουκρανία: Αύξηση συχνότητας 580%

Sources:

IPPNW & German Society for Radiation Protection





Επίδραση στην υγεία – IPPNW μελέτη (α)

Liquidators

10.000 Liquidatoren have died from radiation

Thyroid cancer

More than 10.000 cases of thyroid cancer in the normal population

More than 50.000 expected cases of thyroid cancer in the near future

Malformations

10,000 severe cases of malformations in Europe

Neonatal mortality

5,000 additional childhood deaths in Europe

Sources:

IPPNW & German Society for Radiation Protection





Επίδραση στην υγεία – IPPNW μελέτη (β)

Cancer, leukaemia and other diseases

Rise in cancer and leukaemia cases in several states. No meta-analysis to date.

13x rise in childhood manifestation of diseases in affected regions

Genetic defects

Molecular deviations were found in the blood of the children of liquidators and inhabitants of affected regions

Summary

These are very conservative numbers. The Russian ecologic ministry estimated the number of people afflicted by chernobyl-associated diseases with 1.3 million

Source:

IPPNW & German Society for Radiation Protection





Fukushima – «Λάθος» της φύσης ...





Ιστορικά στοιχεία

- Fukushima Daiichi-Tokyo Electric Power Company TEPCO, 6 αντιδραστήρες
- 11.03.2011, τσουνάμι με κύματα ύψους 8-14 μέτρων, λόγω σεισμού 9 ρίχτερ. Υπήρχε φράγμα για κύματα έως 6 μέτρα ύψος. Την ώρα του σεισμού λειτουργούσαν μόνο οι 3 αντιδραστήρες. Δεν λειτούργησαν τα ψυκτικά συστήματα
- Οι αρχές κατέγραψαν 15.854 νεκρούς, 27.000 τραυματίες και 3.155 αγνοούμενους
- **Το πλέον σύνθετο ατύχημα !!!**





Αποτελέσματα

- Απελευθέρωση υδρογόνου από την αντίδραση των καυτών υδρατμών με υλικά της κατασκευής, όπως το ζιρκώνιο
- Εκκένωση του πληθυσμού σε ακτίνα 20 χλμ
- Δόσεις ραδιενέργειας έως 400 mSv/h από ραδιενεργά υλικά όπως ^{131}I , $^{137,134}\text{Cs}$ και $^{131,134}\text{Xe}$

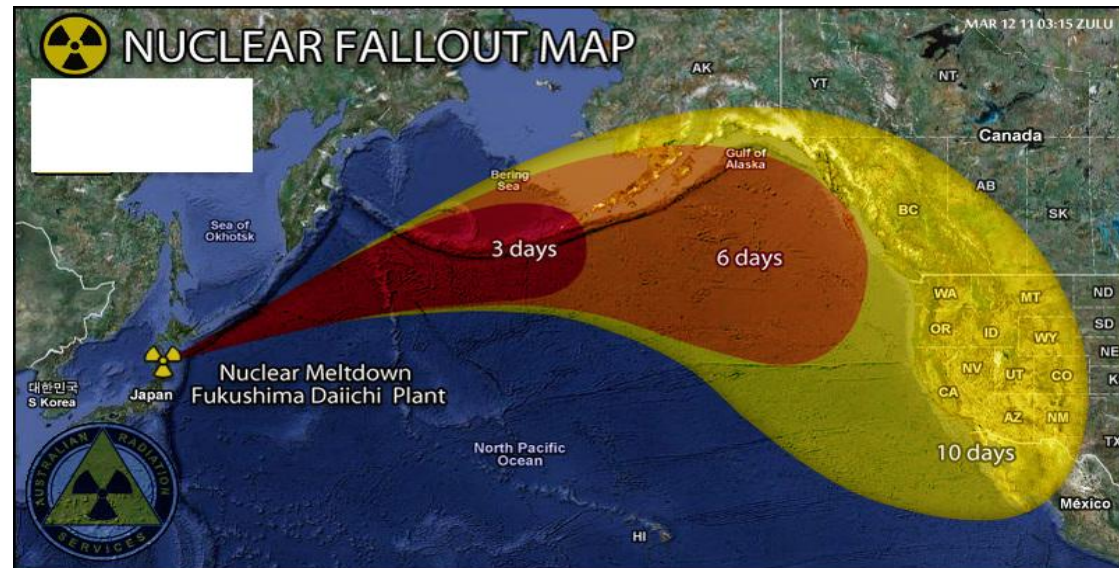
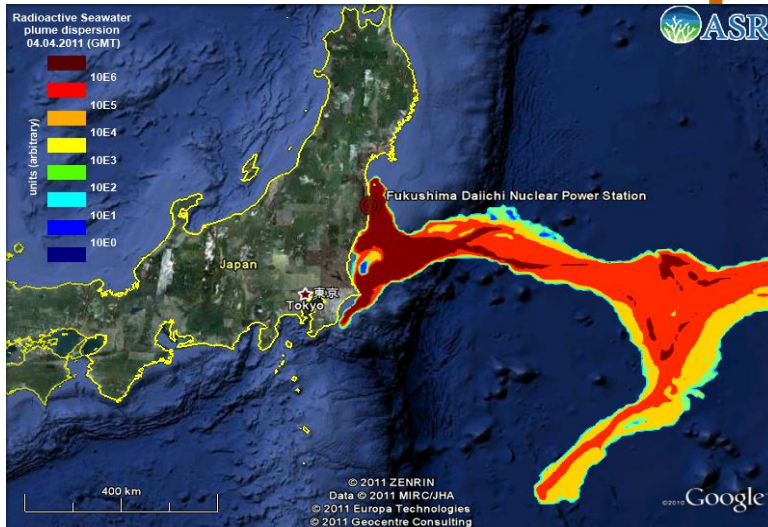




20 Μαρτίου 2011

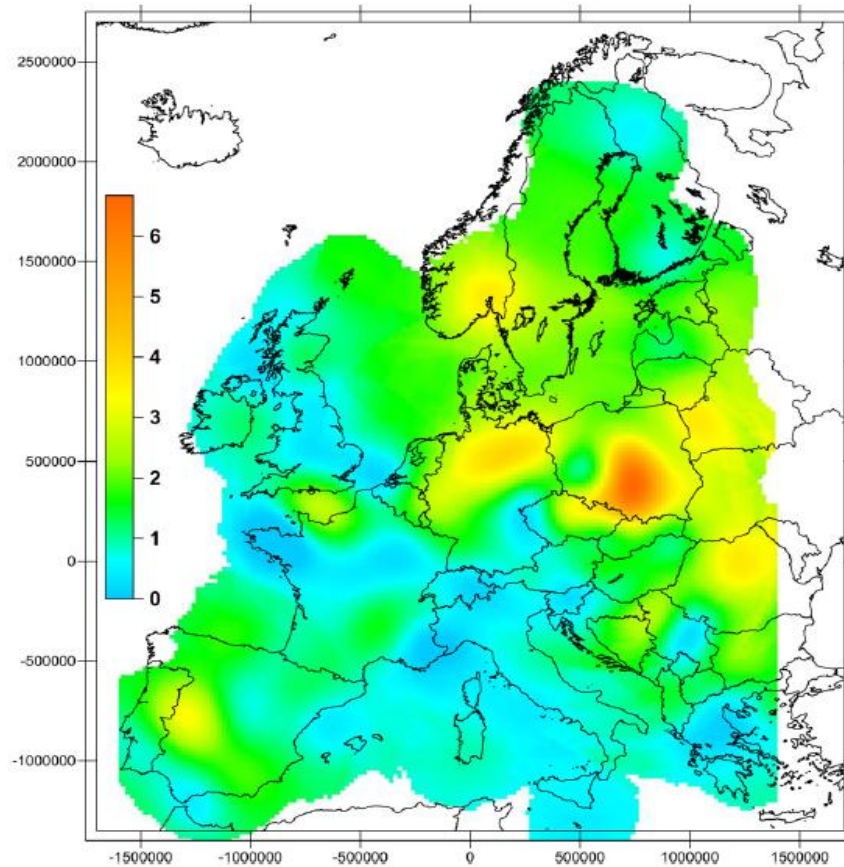


Διασπορά των ραδιενεργών υλικών στην ατμόσφαιρα





Μόλυνση της ατμόσφαιρας με ^{131}I





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ





Γιατί μιλάμε για καρκινογένεση;

- Η επιβίωση των καρκινοπαθών [ατόμων με ιστορικό κακοήθους νόσου] έχει αυξηθεί με αποτέλεσμα αυξημένη επίπτωση και των απώτερων παρενεργειών





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- Σύνθετο φαινόμενο: Δεν αρκεί η μετάλλαξη που προκαλεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία!
- Στοχαστικό φαινόμενο – δεν υπάρχει κατώφλι (ουδός) δόσης





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΧΟΥ: Κυτταρικός θάνατος – επιδιόρθωση της βλάβης – μεταλλάξεις
- ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΜΗ ΣΤΟΧΟΥ: Προσαρμογή των κυττάρων σε επαναλαμβανόμενες δόσεις / επηρεασμός διαφοροποίησης και γήρατος / μεταγωγή σημάτων σε μη ακτινοβοληθέντα κύτταρα / πρόκληση γενετικής αστάθειας





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ - ΥΠΟΘΕΣΗ

Η καρκινογένεση είναι αποτέλεσμα σύνθετων, προβλέψιμων αλληλεπιδράσεων μεταξύ ιοντίζουσας ακτινοβολίας και 'στόχων' και/ή 'μη στόχων', στα πλαίσια της γενετικής και της φυσιολογίας του ξενιστή

Barcellos-Hoff MH, *Radiat Env Biophys*, 2007

https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:18089399





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- Ακτινολόγοι
 - Έναρξη ειδικότητας 1897-1979: αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρκίνου, αλλά μειωμένη λόγω άλλων αιτίων θανάτου
 - “Low doses of radiation may be beneficial and may actually lead to a longer life”





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

■ Έμβρυα

- Χαμηλές δόσεις στο έμβρυο κατά το 3 τρίμηνο της κύησης συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικού καρκίνου και λευχαιμίας
- Δόση 1 cGy αυξάνει το κίνδυνο κατά 40%
- Κάθε επιπλέον 100 cGy αυξάνει το κίνδυνο κατά 6%





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

- ✓ Παιδικός καρκίνος, 1-5 ακτινογραφίες, δόση ανά αφία ~ 0.3 cGy
- ✓ Παιδιά με λευχαιμία 7649
- ✓ Μητέρες (ακτινογραφία) 1141
- ✓ Μάρτυρες 7649
- ✓ Μητέρες (ακτινογραφία) 774
- ✓ Σχετικός κίνδυνος **1.52**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4192374>





ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

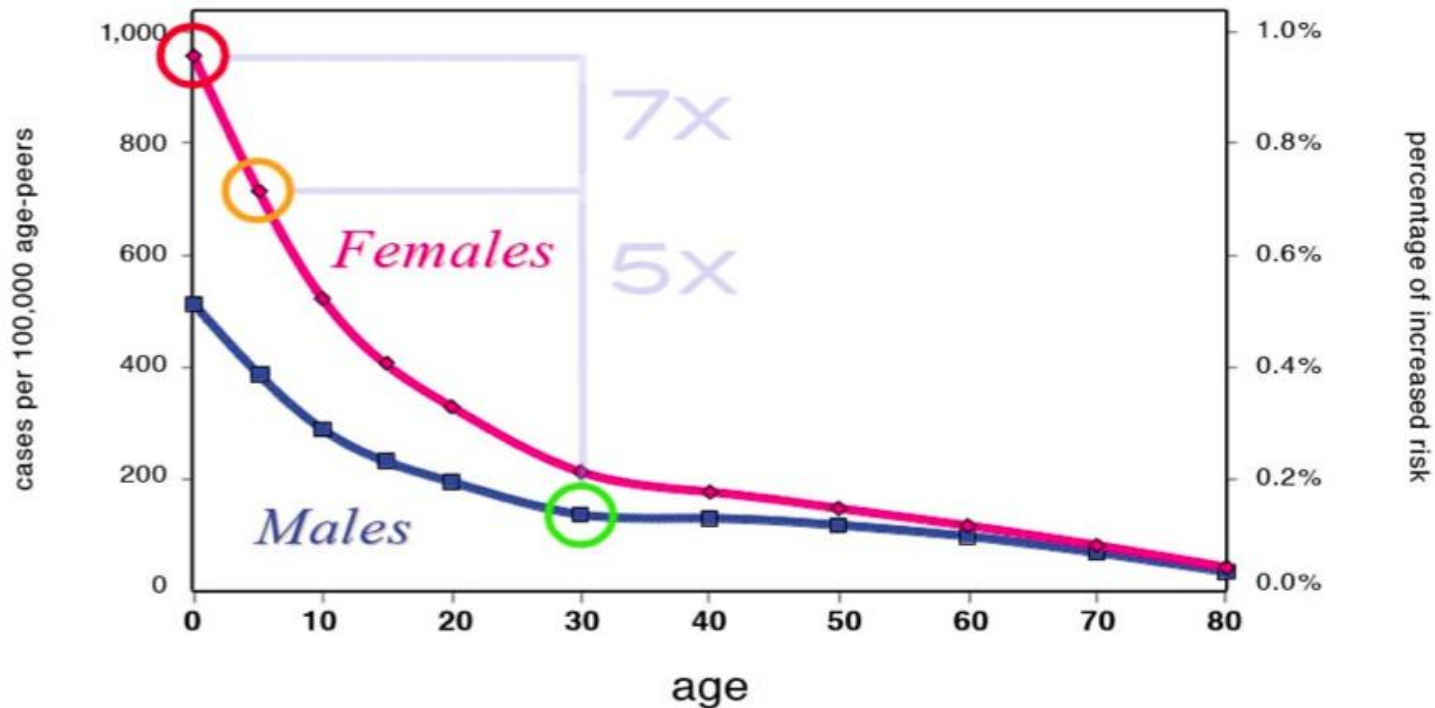
- Επιζήσαντες ατομικών εκρήξεων
- Δόση 0.1 έως 4 Gy [40 έως 1600 φορές υψηλότερη δόση από εκείνη που λαμβάνει από την κοσμική ακτινοβολία κάτοικος των ΗΠΑ]
- Έκθεση στην ηλικία των 30 ετών [άνδρας] αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στην ηλικία των 70 ετών στο 35% ανά Gy





Increased cancer risk from **20mSv** exposure per NAS BIER VII data

Increased Cancer Risk by Age at Exposure to 20 mSv Radiation



U.S. National Academy of Sciences BEIR VII Phase 2 Risk Model

<http://www.ratical.org/radiation/Fukushima/StevenStarr.html>





Ακτινοθεραπεία και καρκινογένεση

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ	ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ
Hodgkin	Μαστού, πνεύμονα, στομάχου
Μη Hodgkin	Λευχαιμία, ουροδόχου, νεφρού, μεσοθηλίωμα, μυελοδυσπλαστικά
Σεμίνωμα	Λευχαιμία
Μαστού	Πνεύμονας, οισοφάγος, σάρκωμα, ετερόπλευρος μαστός
Προστάτη	Ορθού, ουροδόχου, σάρκωμα
Τραχήλου μήτρας	Ορθού, ουροδόχου, νεφρού, ωθηκών





ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΟ ΣΑΡΚΩΜΑ





Υπάρχει γενετική προδιάθεση των ασθενών;





Τι αποτέλεσμα μπορεί να έχουν οι σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές;

- Αυξημένος όγκος ιστών εκτίθεται σε μικρές δόσεις ακτινοβολίας
- Η επίπτωση καρκίνου σε ασθενείς που επιβιώνουν > από 10 χρόνια δυνατόν να αυξηθεί κατά 1.75





**Έχει παρατηρηθεί αυξημένη
επίπτωση «δευτερογενών» όγκων
μετά από ακτινοθεραπεία, ιδιαίτερα
όταν η θεραπεία γίνει κατά τη
παιδική ηλικία**





- ❖ Σπάνια ιατρογενής παρενέργεια – επίπτωση < 1%
- ❖ Συνήθως εμφανίζεται 2 - 64 χρόνια μετά τη θεραπεία
- ❖ Ο δευτερογενής όγκος εμφανίζεται μέσα στο πεδίο ή στα όριά του
- ❖ 40-πλάσιος κίνδυνος για σαρκώματα οστών και 10-πλάσιος κίνδυνος για σαρκώματα μαλακών μορίων όταν η δόση είναι μεγαλύτερη των 60 Gy





- ❖ The risk of soft tissue sarcoma (angiosarcoma) is elevated after radiotherapy in women with breast carcinoma: **RR 15.9** [J. Huang, Cancer 2001]
- ❖ Risk for post-radiation sarcomas after Hodgkin's disease combined treatment: **RR for soft tissue sarcoma 24.3 and RR for bone sarcoma 12.3** [D. Linch, Hematology 2000]

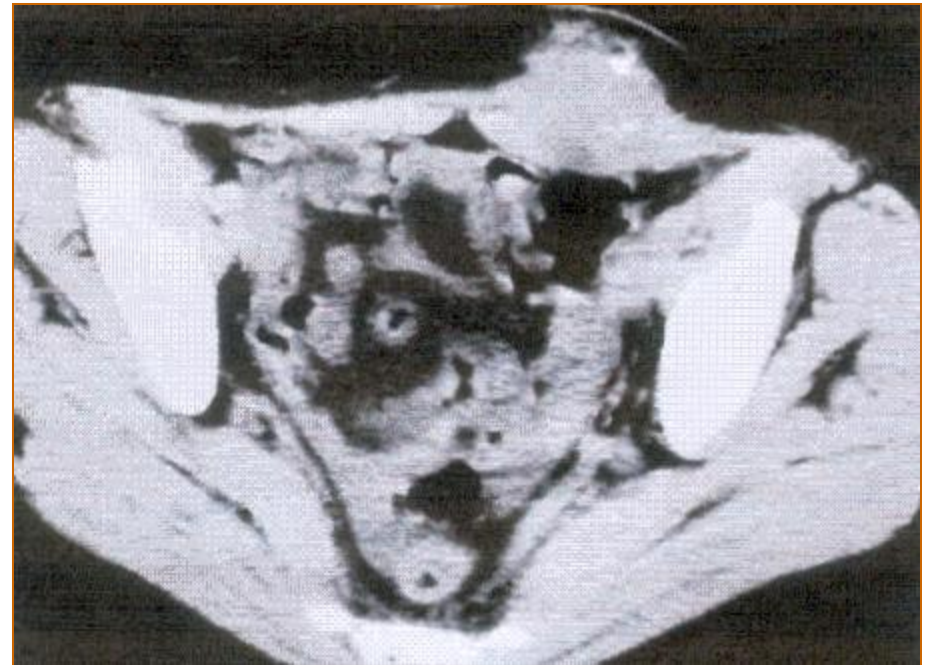
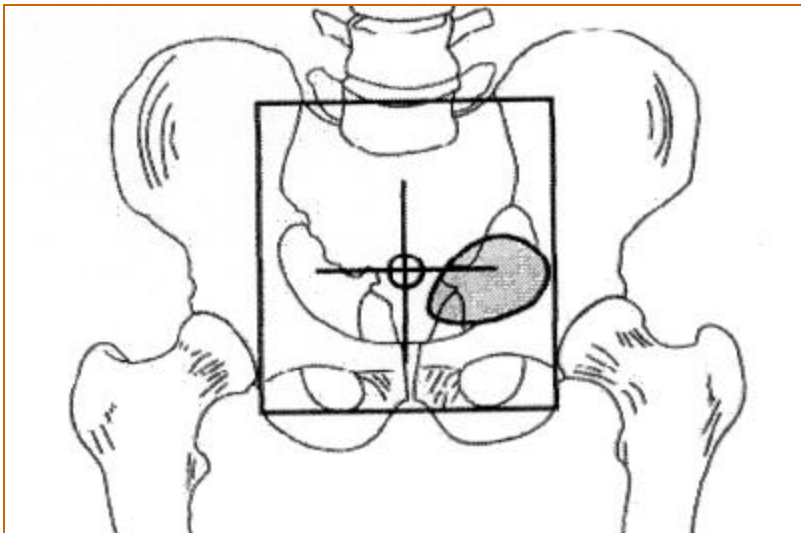




Κριτήρια που θέτουν τη διάγνωση

- WG Cahan et al, Cancer 1948; 1: 3-29
- WB Laskin et al, Cancer 1988; 62: 2330 - 2340
- EM Murray et al, Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999; 45(4): 951 - 961





Προσωπικό αρχείο





Ακτινολογικά ευρήματα





Τα ακτινολογικά ευρήματα δεν είναι
παθογνωμονικά

Μάζα μαλακών μορίων και οστική
καταστροφή

ΔΔ υποτροπή / μετάσταση





Περιστατικό Ι

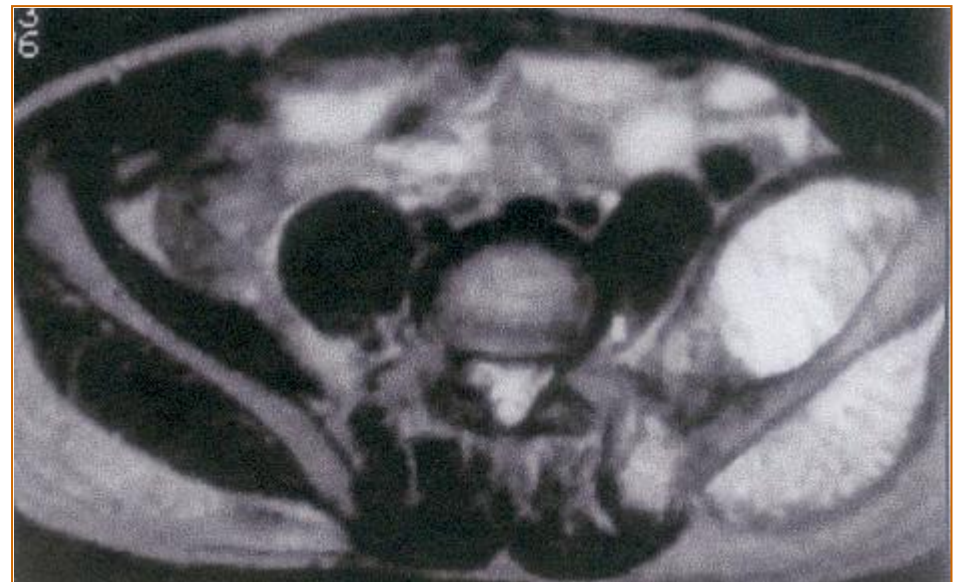
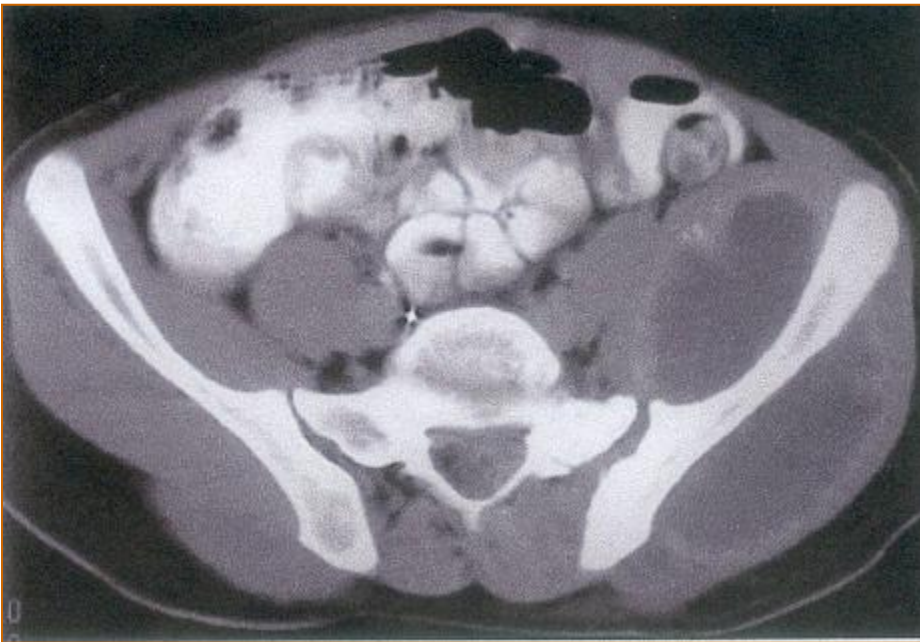
- Ασθενής ηλικίας 16 ετών – εμφάνιση οστεοσαρκώματος 8 χρόνια μετά από ακτινοθεραπεία για ραβδομυοσάρκωμα (X ray, CT image, T1 MRI image)





Προσωπικό αρχείο



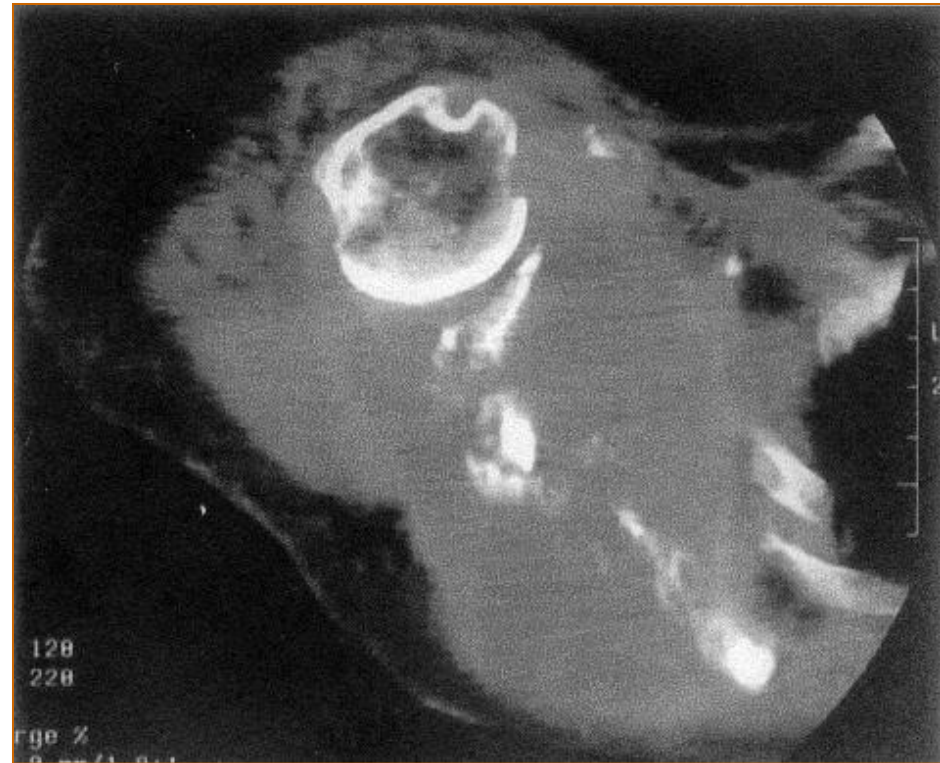
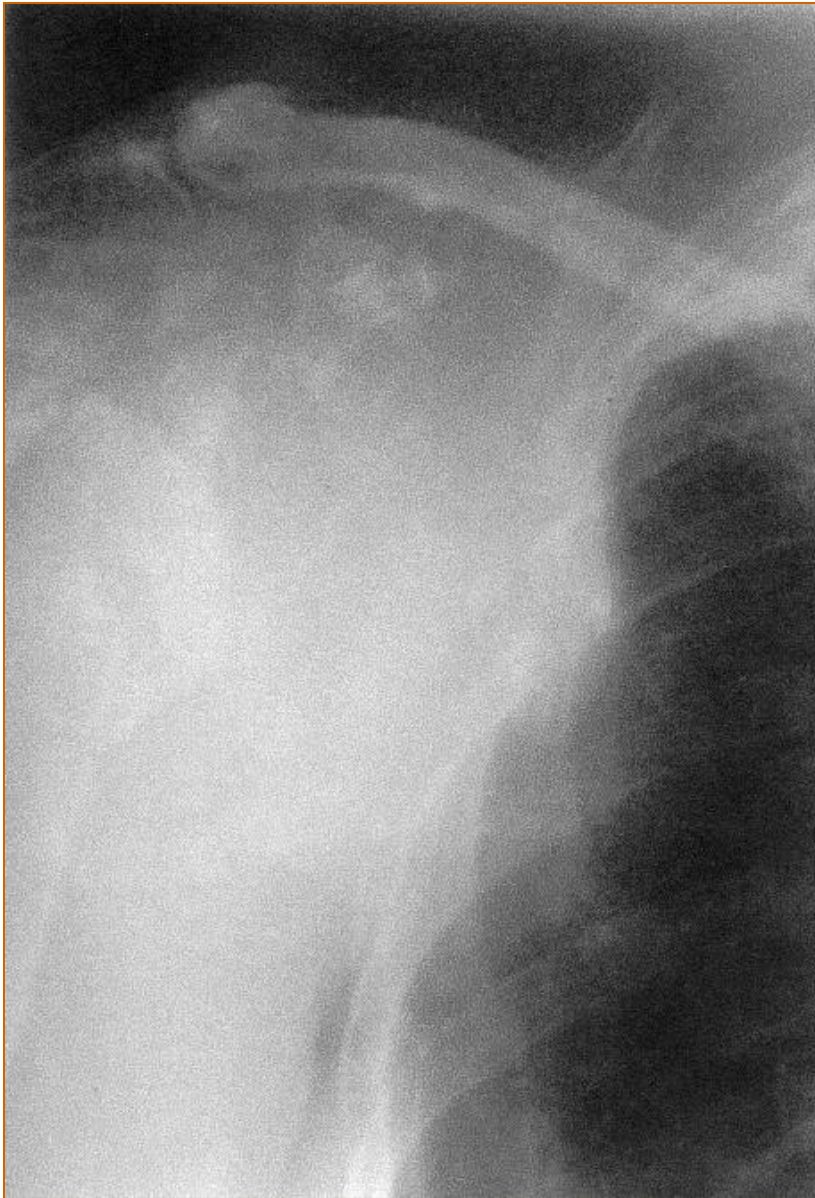




Περιστατικό II

- Γυναίκα ηλικίας 67 ετών που ανέπτυξε οστεοσάρκωμα δεξιάς ωμοπλάτης, 20 χρόνια μετά από ακτινοθεραπεία για καρκίνο μαστού (X ray, CT image)







- Απαραίτητη πάντοτε η ιστολογική ταυτοποίηση
- Πιο συχνές ιστολογικές: malignant fibrous histiocytoma, osteosarcoma, angiosarcoma and rhabdomyosarcoma





- Losses of genetic material outnumber gains in postradiation sarcomas. Frequent gains at 7q and 8q [M. Tarkkanen, Cancer 2001]
- 88% of postradiation soft tissue sarcomas were KIT-positive, while only 22% of spontaneous soft tissue sarcomas were KIT-positive [R. Komdeur, Clinical Cancer Research 2003]





Θεραπεία

- ❖ Εξατομικευμένη !
- ❖ Χειρουργική, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία





Αποτελέσματα [J-L Lagrange, Radiology 2000]

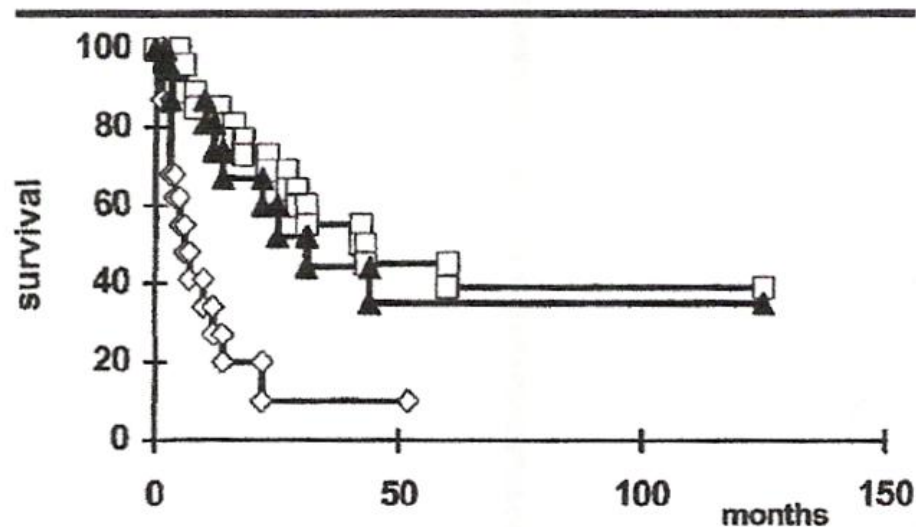


Figure 2. Kaplan-Meier curves show survival according to treatment. Median survival was 42 months in 28 patients who underwent surgery alone (□), 28 months in 18 patients who underwent surgery plus chemotherapy (▲), and 6 months in 16 patients who underwent chemotherapy alone (◇). The differences in survival were significant ($P < .001$).





Πρόγνωση

- 5-ετής επιβίωση 10% (σε κάποιες σειρές ασθενών έως 30%)
- 25% των ασθενών έχουν μεταστάσεις κατά το χρόνο της διάγνωσης





Νομικές παράμετροι

- Ο κίνδυνος καρκινογένεσης δεν αποτελεί «αντένδειξη» για ακτινοθεραπεία
- Ο δευτερογενής όγκος οφείλεται μόνο στη θεραπεία ή οφείλεται και στην ακτινοευαισθησία του ασθενή;
- Πρέπει να αναφέρουμε αυτό τον κίνδυνο στους ασθενείς;





“The decision on how much information is given about adverse effects depends not only on currently perceived best practice, legal requirements ... , but also on the patient’s own desire for information.”

G. C. Barnett, Clinical Oncology, 2004





«Προληπτικά» μέτρα

- Απόφυγε την αδικαιολόγητη έκθεση στην ακτινοβολία
- Προσεκτικός σχεδιασμός και εκτέλεση της θεραπείας
- Μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία





Βιβλιογραφία

- <http://mentalfloss.com/article/12732/9-ways-people-used-radium-we-understood-risks>
- http://www.who.int/ionizing_radiation/env/en/
- http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3508750_CMMM2012-329214.001&req=4
- http://en.wikipedia.org/wiki/Radiation-induced_cancer#/media/File:Increased_risk_with_dose.svg
- http://www.cnic.jp/english/newsletter/nit151/nit151articles/01_NAIIIC.html
- <https://www.case.edu/ehs/Training/RadSafety/fluoro.htm>
- http://www.medscape.org/viewarticle/416412_5
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040218>





- <http://www.colinsdictionary.com/dictionary/english/median-lethal-dose>
- <http://www.ratical.org/radiation/Fukushima/StevenStarr.html>
- UNSCEAR Report
- Chernobyl-Forum-Report Sept. 2005
- IPPNW & German Society for Radiation Protection
- Barcellos-Hoff MH, *Radiat Env Biophys*, 2007
- https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:18089399
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4192374>
- <http://www.ratical.org/radiation/Fukushima/StevenStarr.html>
- G. C. Barnett, *Clinical Oncology*, 2004
- Early-response biomarkers for assessment of radiation exposure in a mouse total-body irradiation model. Ossetrova NI, Condliffe DP, Ney PH et al, *Health Phys.* 2014 Jun;106(6):772-86.





- Ciprofloxacin increases survival after ionizing irradiation combined injury: γ -H2AX formation, cytokine/chemokine, and red blood cells. Kiang JG, Fukumoto R. Health Phys. 2014 Jun;106(6):720-6.
- Preclinical development of a bridging therapy for radiation casualties: appropriate for high risk personnel. Singh VK, Wise SY, Fatanmi OO et al, Health Phys. 2014 Jun;106(6):689-98.
- Threshold limits for biological indication of prolonged radiation exposure using mFISH. Osovets SV, Sotnik NV, Meineke V et al, Health Phys. 2014 Jun;106(6):677-81.
- Pegylated G-CSF inhibits blood cell depletion, increases platelets, blocks splenomegaly, and improves survival after whole-body ionizing irradiation but not after irradiation combined with burn. Kiang JG, Zhai M, Liao PJ et al, Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:481392.





- A sustainable training strategy for improving health care following a catastrophic radiological or nuclear incident. Blumenthal DJ, Bader JL, Christensen D et al, Prehosp Disaster Med. 2014 Feb;29(1):80-6.
- Radiation-induced instability of human genome. Ryabchenko N, Domina E., Probl Radiac Med Radiobiol. 2014 Sep;19:48-58.
- Pre- and postpubertal irradiation induces mammary cancers with distinct expression of hormone receptors, ErbB ligands, and developmental genes in rats. Imaoka T, Nishimura M, Iizuka D et al, Mol Carcinog. 2011 Jul;50(7):539-52.





Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>





Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «**Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση**» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ





Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Καθηγητής Δημήτριος Καρδαμάκης

«Ακτινοβιολογία – Ακτινοθεραπεία – Ακτινοπροστασία»

Έκδοση 1.0, Πάτρα 2015

Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση : <https://eclass.upatras.gr/courses/MED857/>

