

EFFETTI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI E SORVEGLIANZA MEDICA DEI LAVORATORI ESPOSTI

Corso di Radioprotezione

INFN- ISTITUTO NAZIONALE FISICA NUCLEARE

Pavia, 17 maggio 2004

Autori:
Dott. Giuseppe Taino

Le radiazioni ionizzanti e la materia vivente

Lo studio degli effetti delle radiazioni ionizzanti (RI) sulla materia vivente è compito della **radiobiologia**.

Per comprendere l'interazione fra RI e materia biologica sono necessarie conoscenze e metodologie proprie di alcune discipline fondamentali: fisica, chimica e biologia.

La **radiobiologia** è, di conseguenza, una branca delle scienze biologiche che assume caratteristiche interdisciplinari.

Si ritiene necessario ricordare alcuni principi fondamentali:

7. Le RI penetrano più o meno in profondità nei tessuti irradiati in funzione della loro natura ed energia ed in funzione della costituzione atomica del materiale irradiato.

In base a questo concetto le RI possono essere caratterizzate dalla densità di ionizzazione prodotta nella materia (raggi X e raggi γ sono a bassa densità di ionizzazione mentre particelle α e neutroni sono ad alta densità di ionizzazione).

La grandezza che esprime l'energia ceduta dalla radiazione per unità di percorso nel mezzo assorbente è detta *trasferimento lineare di energia (LET)* e si misura in $\text{eV}/\mu\text{m}$.

Si ritiene necessario ricordare alcuni principi fondamentali:

8. Il LET (linear energy transfer):

- è inversamente proporzionale alla velocità della radiazione
- dipende dal quadrato della carica della particella ionizzante ed è ad esso proporzionale

9. Per valutare il trasferimento di energia alla materia vivente è necessario avere a disposizione unità di misura appropriate.

Principali grandezze ed unità dosimetriche

Attività (A)

$A = \text{decadimenti}/\Delta t$ (Becquerel)

1 Bequerel = 1 decadimento/sec

Vecchia unità di misura: Curie (Ci)

1 Curie = disintegrazioni in 1 sec in 1 gr di Radio

$1 \text{ Bq} = 2.7027 \times 10^{-11} \text{ Ci}$

$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$

Principali grandezze ed unità dosimetriche

Esposizione (X)

$$X = \Delta Q / \Delta m \quad (\text{C/Kg})$$

$$1 \text{ Roentgen (R)} = 2.58 \times 10^{-4} \quad \text{C/Kg}$$

X = dose fornita

ΔQ = carica totale di un solo segno

Δm = massa dell'aria

Principali grandezze ed unità dosimetriche

Dose assorbita (D)

Energia media assorbita nell'unità di massa

$$D = \Delta E / \Delta m \quad (\text{J/Kg})$$

$$1 \text{ Gray} = 1 \text{ J/Kg} = 100 \text{ rad}$$

D = dose assorbita

ΔE = energia ceduta

Δm = massa

Principali grandezze ed unità dosimetriche

Dose equivalente (H)

Grandezza radioprotezionistica ottenuta moltiplicando la dose assorbita (D) per il fattore di ponderazione della radiazione (W_e); ogni tipo di RI ha infatti capacità diversa di interazione con la materia vivente

$$H = D \times W_e$$

Unità dosimetriche:

$$1 \text{ Sievert} = 100 \text{ rem}$$

$$1 \text{ mSievert} = 0.001 \text{ Sievert} = 0.1 \text{ rem}$$

$$1 \text{ } \mu\text{Sievert} = 0.000001 \text{ Sievert} = 0.0001 \text{ rem}$$

Principali grandezze ed unità dosimetriche

Valori raccomandati di W_e per vari tipi di radiazioni

TIPO DI RADIAZIONE	VALORE APPROSSIMATO DI W_e
Raggi X, raggi γ , particelle β ed elettroni	1
Neutroni termici	5
Neutroni (non termici, da 100 keV a 2 MeV), protoni, particelle α , particelle cariche di energia sconosciuta	20

Da NCRP (1967) e ICRP (1990)

Principali grandezze ed unità dosimetriche

Dose efficace (E)

In caso di distribuzione disomogenea, è la somma delle dosi assorbite dai singoli organi e tessuti moltiplicate per i rispettivi fattori di ponderazione:

$$E = \sum W_T \times H_T \text{ (Sv)}$$

dove:

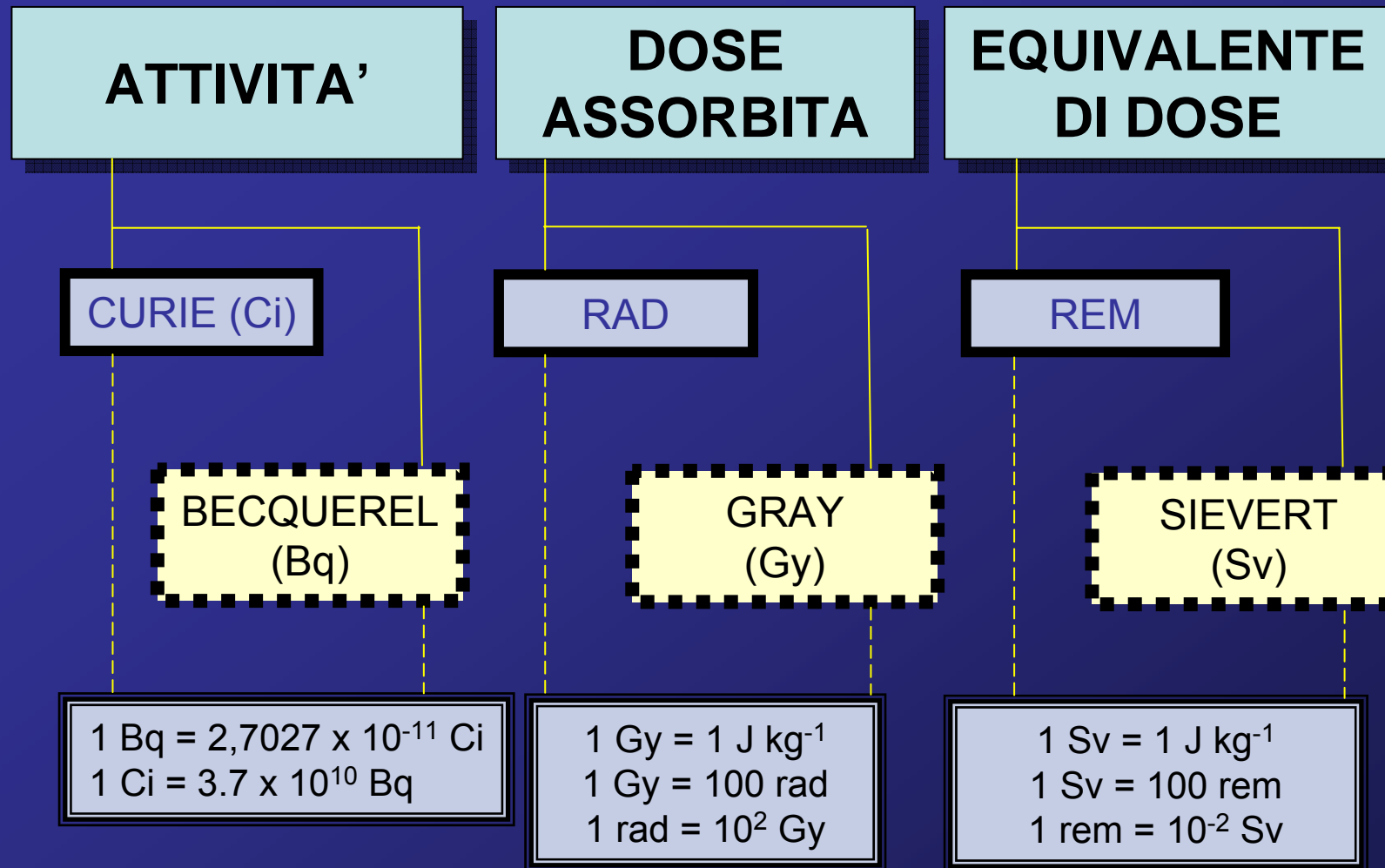
H_T : dose equivalente media all'organo o tessuto T_n (Sievert)

W_T : fattore di ponderazione per l'organo o il tessuto T_n




Principali grandezze ed unità dosimetriche

Fattori di ponderazione raccomandati (W_T) per la determinazione della dose efficace

TESSUTO O ORGANO	FATTORE DI PESO W_T
Gonadi	0.2
Polmoni	0.12
Colon	0.12
Midollo osseo	0.12
Tiroide	0.05
Mammella	0.05
Pelle	0.01



LEGENDA

-  Vecchie unità di misura
-  Unità di misura del nuovo sistema internazionale (SI)
-  Fattori di conversione tra vecchie e nuove unità di misura

Effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti

Nell'esposizione a RI si possono identificare due tipi di effetti:

DETERMINISTICI (dose-dipendenti)

- Si manifestano solo se viene superato un determinato valore di dose assorbita.
- Colpiscono tutti gli individui esposti a dosi superiori a quella soglia, salvo modeste differenze di suscettibilità individuale.
- La gravità delle manifestazioni cliniche è proporzionale alla dose assorbita: relazione dose-effetto (all'aumentare della dose assorbita aumenta la gravità degli effetti)
- Compaiono dopo un periodo di latenza che è inversamente proporzionale alla dose assorbita e dipendono dal tipo di irradiazione (globale o parziale)

Effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti

Nell'esposizione a RI si possono identificare due tipi di effetti:

STOCASTICI (dose-indipendenti)

- Per manifestarsi non richiedono il superamento di un valore soglia di dose assorbita.
- Sono rappresentati da leucemie e tumori solidi.
- Sono a carattere probabilistico
- La probabilità di eventi dannosi sull'individuo irradiato o la frequenza di eventi dannosi sulla popolazione esposta sono rispettivamente direttamente proporzionali alla dose individuale assorbita e alla dose media ricevuta pro-capite. Sono caratterizzati da una relazione del tipo dose-risposta (all'aumentare della dose assorbita aumenta il numero dei soggetti della popolazione irradiata in cui compare l'effetto)

Effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti

Nell'esposizione a RI si possono identificare due tipi di effetti:

STOCASTICI (dose-indipendenti)

- La gravità degli effetti non è proporzionale alla dose in quanto sono manifestazioni del tipo si/no (tutto o niente)
- Il periodo di latenza è del tutto indipendente dalla dose
- Esiste una mancanza di azione sinergica nell'esposizione di varie parti o organi dell'organismo irradiato. La reazione alla radiazione di una parte del corpo non è influenzata in modo determinante dall'irradiazione di altre parti del corpo. Pertanto il rischio di comparsa di effetti stocastici tardivi, conseguente all'irradiazione di tutto il corpo, è la somma dei rischi dovuti all'irradiazione dei singoli organi e tessuti costitutivi.

Effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti

Nell'esposizione a RI si possono identificare due tipi di effetti:

STOCASTICI (dose-indipendenti)

- Sono caratterizzati dalla irrilevanza della distribuzione temporale della dose assorbita. Una certa dose comporta una determinata probabilità di comparsa dell'effetto, sia che venga somministrata in una sola volta, sia che venga suddivisa in più volte. Occorre ricordare che in merito a questa caratteristica esiste ancora necessità di conferme.

Effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti

Nell'esposizione a RI si possono identificare due tipi di effetti:

STOCASTICI (dose-indipendenti)

- Sono caratterizzati dalla irrilevanza della distribuzione spaziale a livello macroscopico della dose somministrata. Per dosi locali di alcuni gray, il rischio (probabilità) di effetti tardivi è correlato alla dose media all'organo e non alla distribuzione della dose ricevuta zona per zona nell'organo sensibile.

Scala di priorità nella radioinduzione oncogena

	IRCP 60	UNSCEAR	
		<i>modello additivo</i>	<i>modello moltiplicativo</i>
1	stomaco	midollo osseo	polmone
2	colon, polmone	stomaco	stomaco
3	-	polmone	midollo osseo
4	midollo osseo	mammella	colon
5	esofago, vescica	colon	mammella
6	-	ovaio	vescica
7	mammella	vescica	esofago
8	fegato	esofago	ovaio
9	tiroide	mieloma	mieloma
10	altri	altri	altri

Gli **effetti** dell'esposizione a RI sono anche classificabili sulla base della generazione dove si manifestano:

EFFETTI SOMATICI

Sono gli effetti che interessano i soli individui irradiati e quindi le loro manifestazioni si limitano alla generazione colpita. Possono essere stocastici e non stocastici.

EFFETTI GENETICI

Sono gli effetti che si manifestano nella progenie e sono solo stocastici. Sono rappresentati dalle aberrazioni cromosomiche e dalle mutazioni genetiche.

EFFETTI TERATOGENI

Si manifestano sul prodotto del concepimento degli individui irradiati e possono essere non stocastici e stocastici in relazione al momento della gravidanza in cui è avvenuta l'irradiazione

Effetti delle RI a livello cellulare

1. Nelle esposizioni a RI la cellula vivente viene ad assumere il ruolo di protagonista nella genesi degli effetti biologici. Ne consegue che le conoscenze della radiobiologia cellulare costituiscono la chiave interpretatrice ed universale per la spiegazione dei fenomeni che si manifestano nei tessuti. L'interpretazione su base cellulare si applica anche agli effetti a distanza dell'irradiazione. Per esempio, la fibrosi dei tessuti irradiati (dosi massive e focalizzate) è riportata ad eventi locali letali a carico delle cellule endoteliali dei vasi.

Effetti delle RI a livello cellulare

Poiché la cellula è assimilabile ad una soluzione acquosa, gli effetti che si producono sono conseguenti a:

- azione diretta sulle molecole del soluto;
- azione indiretta conseguente all'interazione dei prodotti derivati dalla radiolisi dell'acqua con le molecole del soluto.

I radicali liberi (complessi ad alta reattività) che si formano hanno vita breve (10^{-5} secondi) e per lo squilibrio elettrolitico nella loro struttura sono causa di lesioni a carico delle membrane cellulari (rilascio enzimi, alterazioni della permeabilità) e degli "organuli" citoplasmatici (mitocondri, ribosomi). I radicali liberi interagiscono con le molecole della cellula finché non riacquistano una configurazione elettronica stabile.

Effetti delle RI a livello cellulare

Le lesioni cellulari da RI sono distribuite casualmente all'interno della cellula, quelle biologicamente importanti sono localizzate principalmente nel nucleo dove possono essere colpite molecole indispensabili per la sopravvivenza (acidi nucleici).



Lesioni che interferiscono con il processo di replicazione e di traduzione del DNA

Effetti delle RI a livello cellulare

I danni da RI al DNA possono riguardare:

Desossiriboso e/o acido fosforico



Interruzione del filamento di DNA (semplice o doppia)

Basi (A, T, G, C)



1. alterazioni con o senza rottura dei legami idrogeno
2. distacco della base alterata
3. legami anomali tra basi adiacenti e/o contrapposte

Effetti delle RI a livello cellulare

Tutte le cellule possiedono meccanismi enzimatici di riparazione del DNA. Questi meccanismi possono essere diversi nella cellula a riposo e in quella in mitosi.

Cellula a riposo:

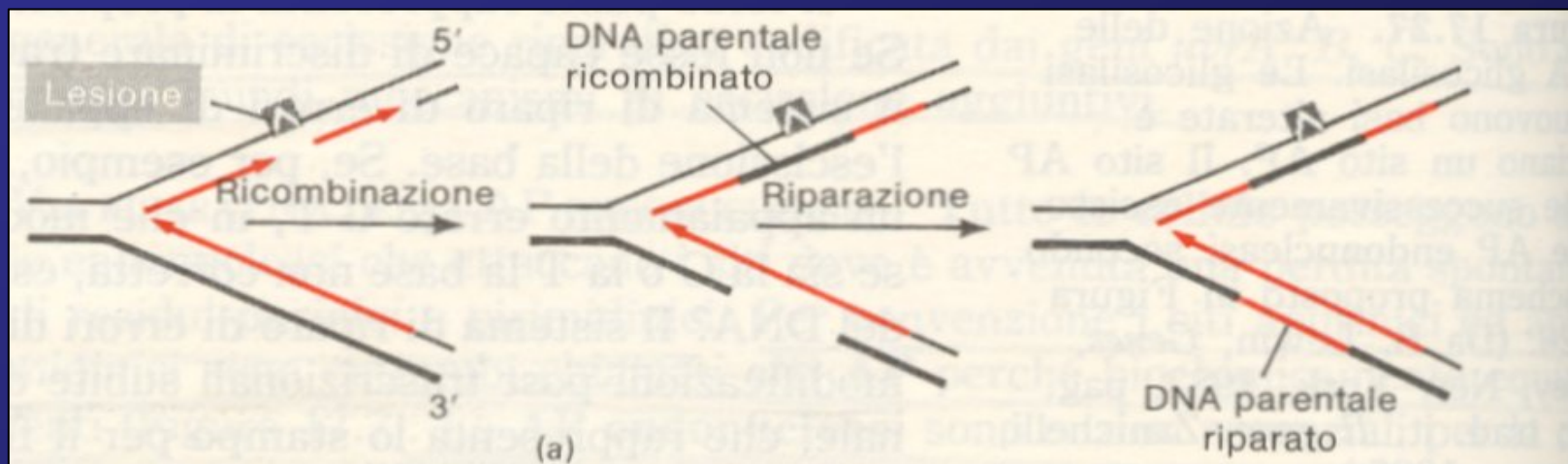
- riparazione diretta di legami anomali tra basi adiacenti (fotoattivazione)
- rimozione e sostituzione diretta di una base danneggiata
- rimozione di un intero tratto della catena di DNA danneggiata e sua sostituzione attraverso l'intervento sequenziale di enzimi.

Effetti delle RI a livello cellulare

Tutte le cellule possiedono meccanismi enzimatici di riparazione del DNA. Questi meccanismi possono essere diversi nella cellula a riposo e in quella in mitosi.

Cellula in mitosi:

- riparazione per ricombinazione: il tratto di DNA danneggiato viene “saltato” durante la duplicazione; l’interruzione della catena figlia viene riparata utilizzando il corrispondente tratto di DNA non danneggiato dell’altra catena figlia.



Effetti delle RI a livello cellulare

Tutte le cellule possiedono meccanismi enzimatici di riparazione del DNA. Questi meccanismi possono essere diversi nella cellula a riposo e in quella in mitosi.

Cellula in mitosi:

- Riparazione SOS: interviene quando le lesioni sono numerose. Vengono attivate procedure biochimiche atte a far procedere la replicazione nella zona lesionata anche in assenza di un valido modello sulla catena parentale. In questo modo è possibile che vengano inserite delle basi sbagliate (*mutazioni*)

Effetti delle RI a livello cellulare

Tutte le cellule possiedono meccanismi enzimatici di riparazione del DNA. Questi meccanismi possono essere diversi nella cellula a riposo e in quella in mitosi.

In conclusione si potranno avere:

- Lesioni cromosomiche uniche
- Lesioni cromosomiche strutturali (nel caso di danno prodotto prima della replicazione del DNA)
- Lesioni cromatidiche (nei casi di danno da RI prodotto dopo la replicazione su uno soltanto dei due cromatidi)

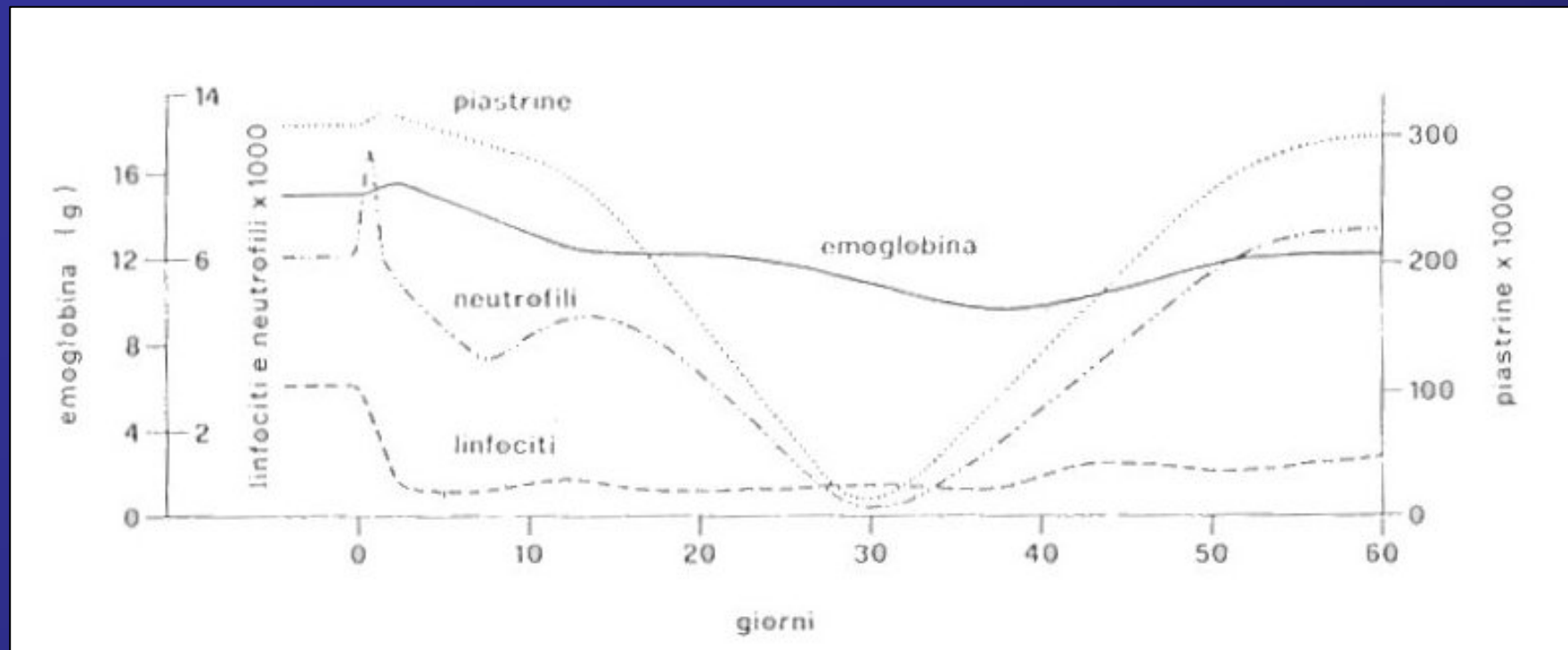
Effetti delle RI a livello cellulare

- Le cellule non proliferanti possono mantenere allo stato latente anche per lungo tempo le aberrazioni cromosomiche (linfociti). Su questa proprietà è formulato un metodo di dosimetria biologica.
- Mutazioni: sono qualitativamente le stesse che avvengono spontaneamente; le RI aumentano il carico delle mutazioni nell'uomo.
- Trasformazione: presentazione nella cellula di caratteristiche simili a quelle tumorali (la trasformazione neoplastica è comunque la conseguenza di una complessa sequenza di eventi).

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Organo emopoietico:

- serie linfatica: si verifica una precoce caduta del tasso linfocitario il cui grado e andamento temporale rappresentano un indice di gravità. Da un punto di vista pratico se nei primi 4 gg il livello dei linfociti si mantiene vicino a 100 per mmc si tratta di un caso di scarsa gravità e viceversa negli altri casi.
- serie granulocitaria: spesso si ha un picco di granulocitosi già evidente nelle prime ore; l'entità e la durata sono correlati alla gravità dell'irradiazione. Si ha poi una caduta dopo 4 o 5gg che può raggiungere anche il 4% del normale. Il valore minimo si raggiunge intorno al 30° gg nei casi a prognosi favorevole e intorno al 10° per quelli con prognosi sfavorevole.
- serie piastrinica
- serie eritrocitaria



Quadro paradigmatico della forma ematologica grave della sindrome acuta da irradiazione.

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Organo cutaneo:

RI → Blocco mitotico delle cellule basali → Atrofia cutanea e caduta dei peli

L'evoluzione può essere:

- acuta
- cronica

{
eritema
epidermite essudativa
ulcerazioni
necrosi
sclerosi

La latenza può variare da ore a settimane

I casi cronici non sempre sono di facile diagnosi

L'evoluzione neoplastica non è eccezionale

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Endotelio intestinale:

RI



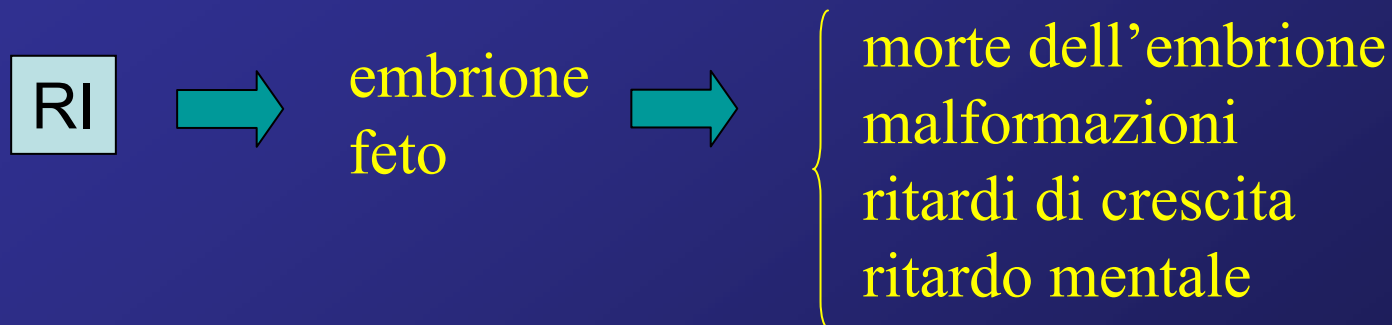
Blocco mitotico delle cellule basali delle cripte intervillari



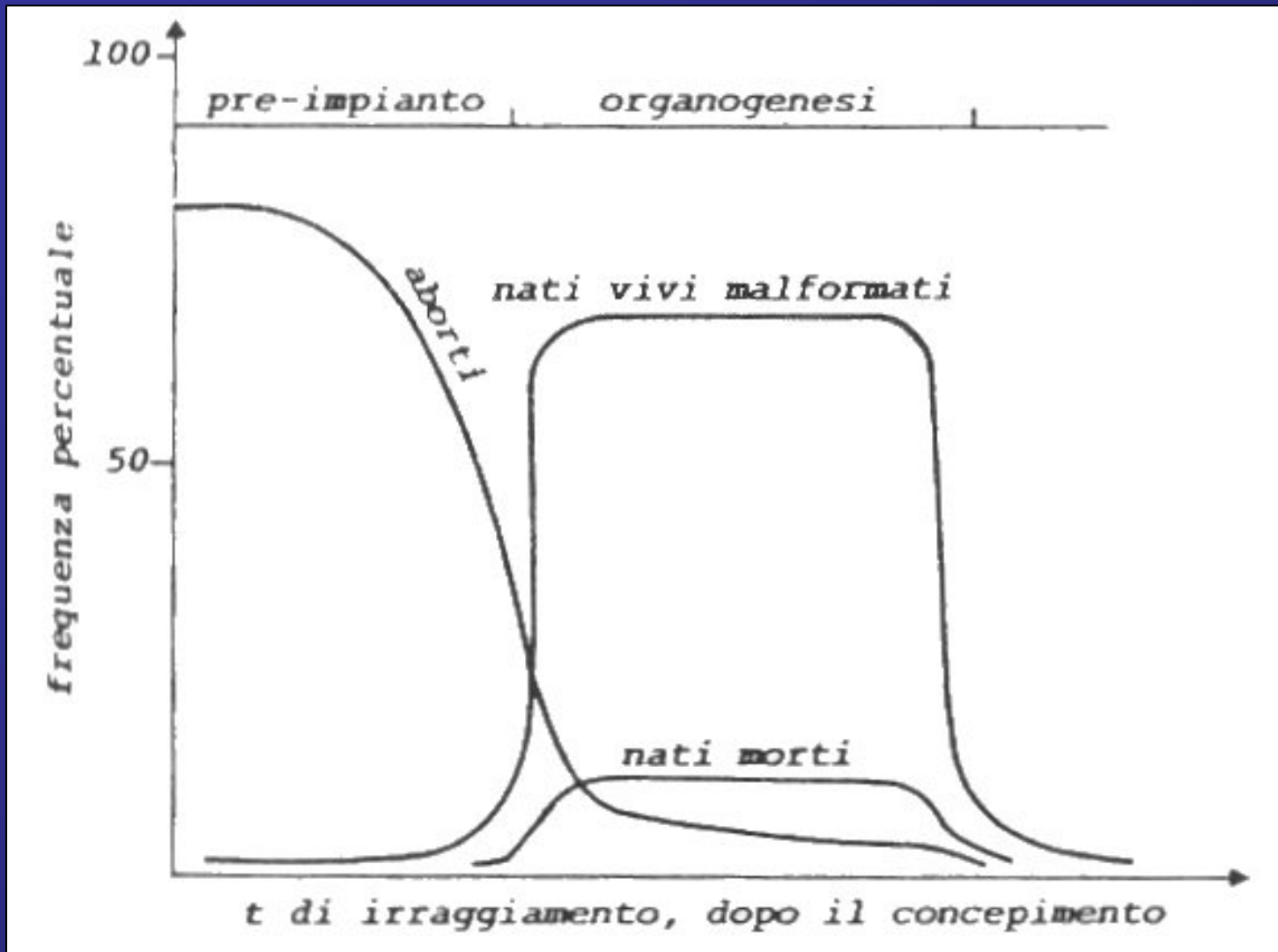
atrofia della mucosa
turbe dell'assorbimento

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Gonadi:



Non sembrano esservi anomalie nella discendenza e nella fertilità dei discendenti dei bambini irradiati in utero



Andamento schematico della frequenza percentuale di danni somatici all'embrione di topo a seguito di grave irradiazione (2 Gy) che avvenga a vari tempi dopo la fecondazione. Gli aborti prevalgono se l'irradiazione precede l'organogenesi, le malformazioni prevalgono se l'irradiazione avviene durante l'organogenesi.

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Organo visivo:

Cataratta da raggi: opacità centrale posteriore endocapsulare.

Tessuto osseo:

Particolarmente sensibili



zone di accrescimento
(cartilagini di coniugazione)

Poco sensibili



il tessuto dell'adulto

Il pericolo maggiore è la radioinduzione neoplastica

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Apparato respiratorio:

Generalmente poco sensibile

Nelle gravi esposizioni si ha polmonite interstiziale e fibrosi progressiva

Apparato renale:

Molto radiosensibile **ma** molto protetto

In genere è scarsamente interessato a meno che non si tratti di pazienti sottoposti per altri motivi a terapia radiante.

Effetti delle RI a livello degli organi/tessuti

Fegato:

Particolarmente resistente

In genere si hanno alterazioni aspecifiche

Cuore:

Si credeva fosse dotato di scarsa radiosensibilità; è in atto un processo di revisione, sono state osservate pericarditi, endocarditi ed alterazioni

ECG



Eritema iniziale e eritema tardivo (dopo 4 settimane) della coscia nello stesso soggetto, che aveva raccolto e tenuto in tasca una sorgente di iridio 192 da 14 Ci per gammagrafia industriale.



Flittena da radioepidermite
essudativa: si noti il carattere
translucido dovuto al tipo di
sierosità.



Radioepidermite essudativa
del 3° e 4° dito al 21° giorno
da irradiazione accidentale
per errata manipolazione di
una sorgente di cobalto 60
(dose locale da 40 a 60 Gy)



Aspetti clinici di radiodermite cronica professionale



Manifestazioni necrotiche al 20° giorno dall'esposizione accidentale ad una sorgente di cobalto 60 da 3700 Ci

Sindromi da irradiazione esterna globale acuta nell'uomo

Sindrome ematologica

0,25 Gy

Sopravvivenza virtualmente certa

1 Gy

Soglia della sindrome ematologica (ospedalizzazione)

2 Gy

Sopravvivenza probabile

5 Gy

Sopravvivenza possibile

6 Gy

Sopravviv. virtualmente imposs.

Sindrome gastrointestinale

10 Gy

Sindrome neurologica

2,5 Gy
5 Gy
DL_{50/60}

6 Gy
7 Gy
DL₁₀₀



SORVEGLIANZA SANITARIA

- La sorveglianza medica, insieme alla sorveglianza fisica, si pone come obiettivo quello di prevenire i danni deterministici e quello di limitare gli eventi stocastici.
- Punto di partenza della sorveglianza sanitaria dei lavoratori radioesposti è la valutazione dello stato generale di salute (art. 83 comma 5, D.Lgs. 230/95) in rapporto alle condizioni lavorative che possono incidere, sotto il profilo sanitario, sull'idoneità al lavoro specifico.

LIMITI DI DOSE PER I LAVORATORI ESPOSTI

- 20 mSv/anno per la dose efficace
- 150 mSv/anno per la dose equivalente al cristallino
- 500 mSv /anno per la dose equivalente alla pelle
- 500 mSv/anno per la dose equivalente a mani, avambracci, piedi e caviglie

LIMITI DI DOSE PER I LAVORATORI NON ESPOSTI E PER LE PERSONE DEL PUBBLICO

- 1 mSv/anno per la dose efficace
- 15 mSv/anno per la dose equivalente al cristallino
- 50 mSv /anno per la dose equivalente alla pelle

LAVORATORI ESPOSTI

- Sono i lavoratori che, in ragione dell'attività lavorativa svolta, sono suscettibili di una esposizione alle radiazioni ionizzanti superiore ad uno qualsiasi dei limiti per le persone del pubblico.
- I lavoratori esposti sono suddivisi in due categorie:
Categoria A: lavoratori suscettibili di una esposizione superiore ad uno dei seguenti valori:
 - 6 mSv/anno per la dose efficace
 - 45 mSv/anno per la dose equivalente al cristallino
 - 150 mSv/anno per la dose equivalente a pelle, mani, avambracci, piedi e caviglie.
- **Categoria B:** lavoratori non classificati in categoria A

OBIETTIVI PRATICI DELLA SORVEGLIANZA SANITARIA

- 1- Individuare l'eventuale appartenenza del soggetto in esame ad un gruppo a rischio per una determinata patologia oncologica, ricollegabile a condizioni di maggiore suscettibilità.
- 2. Verificare l'eventuale esposizione concomitante ad altri agenti genotossici (chimici, farmacologici, virali, ecc.).
- 3. Individuare condizioni fisiopatologiche subcliniche che possano provocare un rischio di assorbimento di dose maggiore rispetto al soggetto sano

ACCERTAMENTI CONSIGLIATI PER LA VISITA PREVENTIVA (AIRM - Pubbl. 21/95)

- Profilo biochimico (glicemia, creatininemia, bilirubinemia totale e frazionata, colesterolemia e trigliceridemia, transaminasi, gamma GT, protidogramma elettroforetico)
- Profilo ematologico (esame emocromocitometrico) e studio della funzionalità emostatica
- Esame urine completo di analisi del sedimento
- Visita oculistica
- Elettrocardiogramma
- Esame radiologico del torace (se non già effettuato nell'anno precedente)

EVENTUALI ACCERTAMENTI
PREVENTIVI INTEGRATIVI A GIUDIZIO
DEL MEDICO AUTORIZZATO (AIRM -
Pubbl. 21/95)

- Visita dermatologica
- Ricerca sangue occulto feci
- Profilo tiroideo
- PSA (a partire dai 50 anni)
- Markers epatite B e C
- Indagini senologiche e ginecologiche

ACCERTAMENTI CONSIGLIATI PER LE VISITE PERIODICHE (AIRM - Pubbl. 21/95)

- Profilo ematologico: esame emocromocitometrico completo (semestrale per i primi tre anni di attività lavorativa; poi di regola annuale)
- Esame urine con analisi del sedimento
- Profilo biochimico (triennale dai 18 ai 40 anni; biennale dai 40 ai 60; annuale dopo i 60)
- Visita oculistica (con la frequenza di cui sopra)
- Elettrocardiogramma (con la frequenza di cui sopra)
- Ricerca sangue occulto feci (annuale dai 40 anni)

VISITA MEDICA CONCLUSIVA (AIRM - Pubbl. 21/95)

- Gli accertamenti da eseguire in questa occasione sono quelli descritti per le visite periodiche.
- La prosecuzione della Sorveglianza Medica (ex art. 85, comma 4) è necessaria ed è a carico del Medico Autorizzato nel caso del lavoratore allontanato dal rischio o trasferito ad attività che non espone al rischio, in costanza di rapporto di lavoro.
- Nel caso di lavoratore che ha cessato il rapporto di lavoro è opportuno che la Sorveglianza Medica sia proseguita tramite il medico curante.

ACCERTAMENTI SANITARI CONSIGLIATI PER SORVEGLIANZA MEDICA ECCEZIONALE (ART. 91, D.LGS. 230/95)

- Esame ematologico (effettuato immediatamente dopo la sovraesposizione accidentale e ripetuto almeno due volte nel corso delle prime 24 ore e poi ripetuto una volta al giorno)
- Dosimetria citogenetica (effettuata su linfociti ottenuti da sangue venoso)
- Esame delle urine (prelevando e conservando separatamente i campioni delle prime sei-dodici ore e successivamente conservando le urine delle 24 ore)