



## Publicazione ICRP 118

***“Dichiarazione ICRP sulle reazioni tissutali ed effetti immediati e tardivi delle radiazioni nei tessuti e negli organi normali - Dosi soglia per le reazioni tissutali nell’ambito della radioprotezione”***

Traduzione della Pubblicazione ICRP 118 ICRP “Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context” a cura del Comitato Internazionale AIRP.

Traduzione della Pubblicazione ICRP 118

## **Traduzione della Pubblicazione ICRP 118**

### ***“Dichiarazione ICRP sulle reazioni tissutali ed effetti immediati e tardivi delle radiazioni nei tessuti e negli organi normali - Dosi soglia per le reazioni tissutali nell’ambito della radioprotezione”***

*Annali della ICRP Volume 41/1-2, 2012*

La presente traduzione è stata curata, nell’ambito delle attività del Comitato Internazionale AIRP, da: CANTONE Marie Claire, CASTELLANI Giulia, CIANI Vittorio, CIUFFA Valerio; CLAUDIANI Franco, DE LUCA Giuseppe, FANTUZZI Elena, FRESCA FANTONI Roberto, GALLONI Paolo, GIOVANI Concettina, GOBBA Fabrizio Maria, MARENGO Mario, MOCCALDI Roberto, MORODER Ehrenfried, OSIMANI Celso, OTTENGA Franco, PENNAROLA Raffaele, ROSSI Francesco, TRENTA Giorgio, VIGNAROLI Tiziano, VIRGILI Massimo.

Milano 7 Dicembre 2015 – ISBN 978-88-88648-43-9

La realizzazione di questa pubblicazione è stata autorizzata dalla Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP).

La riproduzione della presente pubblicazione è consentita citando la fonte:

Traduzione della Pubblicazione ICRP 118 ICRP “Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context” a cura del Comitato Internazionale AIRP.

## PREFAZIONE ALLA TRADUZIONE ITALIANA

La pubblicazione ICRP 118 riesamina gli effetti precoci e tardivi delle radiazioni ionizzanti nei diversi organi ed apparati e fornisce stime aggiornate sulle dosi soglia per l'induzione delle numerose reazioni tissutali analizzate.

In particolare, a seguito dei progressi nelle conoscenze radiobiologiche e cliniche, pubblicati in numerosi testi specialistici, vengono dettagliatamente presentate le evidenze che hanno condotto alle modificazioni, rispetto alle Raccomandazioni ICRP 103/2007, nella individuazione delle dosi soglia per la induzione della cataratta e delle patologie del sistema circolatorio da parte delle radiazioni ionizzanti.

A queste rilevanti considerazioni si affiancano gli approfonditi aggiornamenti sulle conoscenze radiobiologiche e cliniche e le integrazioni delle dosi soglia, individuate in modo più articolato rispetto alle precedenti pubblicazioni, per tutte le altre reazioni tissutali, che rendono questo documento un indispensabile strumento di lavoro e di analisi per tutti coloro che si occupano di radioprotezione, con particolare riferimento agli specialisti di radioprotezione medica.

La traduzione in italiano dell'intero testo vuole facilitare la diffusione delle peculiari informazioni contenute nella pubblicazione e motivare una sempre più approfondita ricerca in questo settore che indubbiamente contribuisce a ridurre i rischi derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

La realizzazione della versione italiana di questa pubblicazione ha richiesto un notevole impegno qualitativo e quantitativo ed è stata possibile per il considerevole e qualificante contributo dei medici dell'AIMR e dei membri del Comitato Internazionale dell'AI RP.

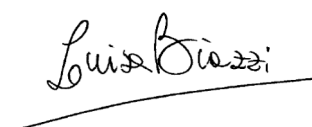
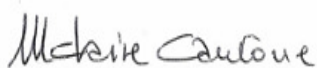
A tutti coloro che hanno collaborato alla sua traduzione, revisione e pubblicazione con notevole spirito di sacrificio, è rivolto l'apprezzamento e la riconoscenza delle nostre Associazioni, che riuniscono gli operatori attivi nei vari settori di interesse della radioprotezione.

Marie Claire Cantone  
Presidente AIRP

Roberto Moccaldi  
Presidente AIRM

Luisa Begnozzi  
Presidente AIFM

Luisa Biazzi  
Segretario generale ANPEQ



## INTRODUZIONE ALLA TRADUZIONE ITALIANA

La nuova pubblicazione ICRP dal titolo “Dichiarazione ICRP sulle reazioni tissutali ed effetti immediati e tardivi delle radiazioni nei tessuti e negli organi normali. Dose soglia per le reazioni tissutali nell’ambito della radioprotezione” sono state approvate nell’Ottobre 2011 e pubblicate nel 2012.

La stessa pubblicazione ha preso in considerazione le più recenti evidenze epidemiologiche che individuano alcune reazioni tissutali, in particolare quelle che si manifestano tardivamente, per le quali le dosi soglia sono o potrebbero essere inferiori a quanto sino ad ora considerato.

Tali importanti novità, sulla determinante sollecitazione dei nostri colleghi medici, ci hanno spinto a produrre la traduzione italiana dell’originale documento per la massima diffusione dei concetti esposti.

La necessità di ottimizzare la radioprotezione non solo per l’esposizione del corpo intero, ma anche per l’esposizione di tessuti specifici, in particolare il cristallino, il cuore e il sistema cerebrovascolare è un elemento chiave della nuova pubblicazione.

Un ruolo sempre maggiore del principio di ottimizzazione risulta indispensabile per tener conto della nostra crescente comprensione delle reazioni tissutali.

L’utilità di pubblicare una versione tradotta in italiano è stata condivisa dall’AIRP, AIFM, AIRM e ANPEQ che hanno prodotto congiuntamente questo documento con il contributo sia dei propri rappresentanti in seno al Comitato Internazionale AIRP che di esperti delle loro associazioni.

Celso Osimani

Presidente del Comitato Internazionale AIRP



Traduzione della Pubblicazione ICRP 118

# INDICE

EDITORIALE.....	9
DICHIARAZIONE ICRP SULLE REAZIONI TISSUTALI PUBBLICAZIONE ICRP 118, PARTE 1 .....	13
EFFETTI IMMEDIATI E TARDIVI DELLE RADIAZIONI NEI TESSUTI E NEGLI ORGANI NORMALI - DOSI SOGLIA PER LE REAZIONI TISSUTALI NELL'AMBITO DELLA RADIOPROTEZIONE .....	16
PREFAZIONE .....	18
GLOSSARIO .....	26
1. INTRODUZIONE.....	43
1.1. Scopo del rapporto.....	43
1.2. Definizione e natura delle reazioni tissutali alle radiazioni ionizzanti .....	43
1.3. Principi generali degli effetti delle radiazioni nelle cellule e nei tessuti .....	47
1.4. Bibliografia.....	60
2. RISPOSTA DEI TESSUTI E DEGLI ORGANI ALLA RADIAZIONE.....	63
2.1. Sistema emopoietico e sistema immunitario.....	63
2.2. Apparato digerente.....	77
2.3. Sistema riproduttivo.....	87
2.4. Cute.....	93
2.5. Apparato cardiovascolare e cerebrovascolare .....	100
2.6. Occhio .....	122
2.7. Apparato respiratorio .....	145
2.8. Le vie urinarie.....	152
2.9. Sistema muscolo-scheletrico .....	160
2.10. Sistema endocrino .....	163
2.11. Sistema nervoso.....	167
2.12. Riferimenti .....	176
3. MODIFICATORI DELLA NORMALE RISPOSTA DEI TESSUTI.....	220
3.1. Terminologia .....	220
3.2. Meccanismi di azione.....	221
3.3. Influenza dei modificatori della risposta alla radiazione nei tessuti .....	227
4. DOSI SOGLIA IN RELAZIONE ALLA RADIOSENSIBILITÀ DI ORGANI E TESSUTI.....	271
4.1. Introduzione .....	271

4.2.	Sistema emopoietico e sistema immunitario.....	271
4.3.	Sistema digerente.....	273
4.4.	Sistema riproduttivo.....	274
4.5.	Apparato cutaneo .....	274
4.6.	Sistemi cardiovascolare e cerebrovascolare .....	275
4.7.	Occhio .....	278
4.8.	Sistema respiratorio .....	288
4.9.	Sistema urinario.....	289
4.10.	Sistema muscoloscheletrico.....	289
4.11.	Sistema endocrino .....	290
4.12.	Sistema nervoso.....	290
4.13.	Conclusioni.....	290
4.14.	Bibliografia.....	292

<b>ALLEGATO A: SINTESI DEGLI STUDI SU ESPOSIZIONE A RADIAZIONI E INSORGENZA DI OPACITÀ DEL CRISTALLINO O CATARATTE.....</b>	<b>295</b>
---	------------



# EDITORIALE

## UN LUNGO PERCORSO

Nel 1928, le prime raccomandazioni del Comitato Internazionale per la Protezione contro i Raggi X ed il Radio (IXRPC) hanno messo in guardia sul fatto che 'Gli effetti noti da cui proteggersi sono: (a) lesioni ai tessuti superficiali, (b) alterazioni degli organi interni e modificazioni del sangue '(ICR, 1929). Le misure all'epoca raccomandate richiedevano di limitare le ore lavorative, di evitare inutili esposizioni, e, in alcuni casi, di utilizzare schermature. In queste, come nelle successive raccomandazioni dell'IXRPC, l'attenzione era concentrata sulla protezione contro gli effetti biologici che si presumeva si verificassero solo da esposizioni al di sopra di una soglia.

Quando l'IXRPC è stata ricostituita nel 1950 come Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP) durante il Congresso Internazionale di Radiologia tenutosi a Londra, Regno Unito, l'elenco degli effetti è risultato molto ampliato rispetto a quello del 1928, sulla base delle prove scientifiche accumulate, soprattutto durante la seconda guerra mondiale. Gli effetti presi in considerazione nelle Raccomandazioni ICRP del 1950 (ICRP, 1951) includevano: '(1) Lesioni superficiali, (2) Effetti generali sul corpo, in particolare sul sangue e sugli organi emopoietici, come ad esempio la formazione di anemie e leucemie, (3) l'induzione di tumori maligni, (4) altri effetti deleteri tra cui cataratta, obesità, ridotta fertilità e riduzione della durata della vita, (5) Effetti genetici.

Nelle Raccomandazioni del 1950 figurava anche la seguente dichiarazione:

*in considerazione del carattere insoddisfacente di gran parte degli elementi di prova su cui devono essere basati i nostri giudizi, unitamente con la consapevolezza che alcuni effetti delle radiazioni sono irreversibili e cumulativi, si raccomanda vivamente di fare ogni sforzo per ridurre l'esposizione a tutti i tipi di radiazioni ionizzanti al livello più basso possibile.*

Questa affermazione, che suggeriva che gli effetti deleteri potessero verificarsi a causa di esposizioni a livelli molto più bassi di quanto si pensasse, è stato il punto di partenza di una evoluzione che a poco a poco ha portato la Commissione ad adottare i principi che strutturano l'attuale sistema di protezione contro le radiazioni.

Una prima conseguenza di questa affermazione è stata l'adozione, nel 1960, della classificazione degli effetti delle radiazioni in due categorie generali: gli effetti 'acuti' e 'tardivi'. Un'altra conseguenza è stata l'elaborazione del principio di ottimizzazione a metà degli anni 1970 per conciliare la necessaria prudenza, a causa delle incertezze relative alla relazione tra basse dosi ed effetti tardivi, con il desiderio di mantenere la fattibilità delle attività ritenute socialmente giustificate, visti i benefici che queste comportavano.

La Pubblicazione 9, intitolata 'Raccomandazioni della Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica '(ICRP, 1966), conteneva le prime concrete analisi in merito agli effetti dell'esposizione alle radiazioni che rientrano nelle due categorie generali cui ci si riferisce oggi come 'reazioni tissutali' e 'effetti stocastici'. Benché questa classificazione riflettesse meccanismi biologici sottostanti diversi, il suo obiettivo era soprattutto di natura pratica con lo scopo di definire gli obiettivi della radioprotezione in modo semplificato come: 'prevenire gli effetti acuti delle radiazioni e limitare i rischi di effetti tardivi ad un livello accettabile'.

Nei decenni successivi, la Commissione ha progressivamente arricchito e consolidato il suo sistema di protezione sulla base di questa classificazione, alla luce dell'aumento delle conoscenze sugli effetti in seguito a progressi in epidemiologia e radiobiologia. Nel corso del tempo, la terminologia si è evoluta senza modificare sostanzialmente il suo approccio di protezione. Una prima evoluzione è stata l'introduzione della distinzione tra effetti non stocastici e stocastici per sostituire le categorie degli effetti acuti e tardivi (ICRP, 1977), e la distinzione tra effetti precoci e tardivi per gli effetti non stocastici (ICRP, 1984). Il passo successivo è stata l'introduzione del termine 'deterministico' per sostituire il termine 'non-stocastico' (ICRP, 1991). Più di recente, la Commissione ha adottato il termine 'reazioni tissutali' per sostituire (o per utilizzare come sinonimo) il termine 'effetti deterministici' (ICRP, 2007).

La comprensione dei meccanismi degli effetti biologici delle radiazioni è progredita notevolmente negli ultimi dieci anni, come si può leggere nel presente rapporto. Questo rapporto fornisce una nuova comprensione degli effetti sul cristallino dell'occhio, ed esamina le più avanzate conoscenze disponibili sugli effetti radioindotti nel sistema circolatorio. E' rassicurante che non si sia trovata alcuna evidenza di effetti dannosi precedentemente sconosciuti in altri organi e tessuti. Il rapporto non introduce nuove informazioni che modifichino i due obiettivi complementari per la protezione della salute umana: 'gestire e controllare le esposizioni alle radiazioni ionizzanti al fine di evitare gli effetti deterministici [reazioni tissutali], e di ridurre i rischi di effetti stocastici per quanto ragionevolmente ottenibile' (ICRP, 2007).

Le più recenti informazioni scientifiche concernenti la nostra comprensione degli effetti delle radiazioni sono riflesse nella Dichiarazione sulle Reazioni Tissutali, inclusa nella presente pubblicazione. Il nuovo limite di dose equivalente raccomandato per l'esposizione professionale del cristallino dell'occhio si basa sulla prevenzione della cataratta radioindotta, avendo ipotizzato una soglia nominale di 0,5 Gy per esposizione acuta o prolungata. Tuttavia, l'ottimizzazione viene esplicitamente raccomandata per aiutare a mantenere le dosi al di sotto della soglia nominale, nonché per tener conto delle incertezze nell'applicazione di una soglia nominale alla popolazione, e delle incertezze sul valore e persino sull'esistenza di una soglia.

Nessun nuovo limite relativo al cristallino è stato raccomandato per l'esposizione del pubblico, poiché la Commissione ha ritenuto adeguatamente protettivo il limite esistente, e quindi una riduzione del limite potrebbe imporre restrizioni inutili. Sembra altamente improbabile che un individuo del pubblico possa ricevere una dose al cristallino nel corso della vita superiore alla soglia nominale di 0,5 Gy in una situazione di esposizione pianificata, tenendo conto: dell'applicazione del limite di dose efficace di 1 mSv/anno, della bassa probabilità che il cristallino sia preferenzialmente esposto per un periodo significativo e dell'ottimizzazione della protezione al di sotto del limite di dose equivalente per il cristallino dell'occhio.

Le prove scientifiche relative agli effetti radioindotti sul sistema circolatorio sono meno convincenti di quelle relative all'induzione della cataratta. Chiaramente, ci sono effetti a dosi elevate, ma non è ovvio che il rischio di effetti si estenda a esposizioni diverse da quelle che si incontrano nelle procedure mediche ad alto dosaggio anche nel caso di esposizioni di gran lunga superiori ai limiti di dose e ai livelli di riferimento per il pubblico e per i lavoratori esposti. La presente pubblicazione suggerisce che la soglia di dose assorbita per malattia circolatoria può essere bassa, fino a 0,5 Gy, per circa l'1% di individui esposti che sviluppano malattie cardiovascolari o cerebrali più di 10 anni dopo l'esposizione. Tuttavia, non è chiaro se la soglia è o non è uguale per esposizioni acute, frazionate e croniche; pertanto, in assenza di prove, si presume che la dose soglia sia la stessa in tutti i casi. Inoltre, non sono ancora chiari i meccanismi, ed anche i principali organi bersaglio non sono noti con certezza. Di conseguenza, la Commissione, piuttosto che introdurre un nuovo limite di dose, ha inserito una dichiarazione cautelativa sugli effetti sull'apparato circolatorio nella Dichiarazione sulle Reazioni Tessutali.

La presente pubblicazione è certamente una pietra miliare sul lungo cammino verso la piena comprensione degli effetti delle radiazioni sulla salute. L'ICRP continuerà a passare in rassegna sistematicamente e rigorosamente i nuovi studi scientifici e le tendenze emergenti. Con il migliorare delle conoscenze circa i meccanismi di base, in particolare sull'esistenza o meno di soglie, può essere necessario esaminare in che modo il sistema di protezione potrebbe evolvere verso un ruolo sempre maggiore del principio di ottimizzazione per tener conto della nostra crescente comprensione delle reazioni tissutali.

CHRISTOPHER CLEMENT  
ICRP SCIENTIFIC SECRETARY

JACQUES LOCHARD  
ICRP MAIN COMMISSION MEMBER  
ICRP COMMITTEE 4 CHAIR

## BIBLIOGRAFIA

- ICRP, 1929. International Recommendations for X-ray and Radium Protection. A Report of the Second International Congress of Radiology. P.A. Nordstedt & Söner, Stockholm, pp. 62–73.
- ICRP, 1951. International recommendations on radiological protection. Revised by the International Commission on Radiological Protection and the 6th International Congress of Radiology, London, 1950. Br. J. Radiol. 24, 46–53.
- ICRP, 1966. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 9. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP, 1977. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1(3).
- ICRP, 1984. Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

## **Dichiarazione ICRP su reazioni tissutali**

### **PUBBLICAZIONE ICRP 118, PARTE 1**

## **DICHIARAZIONE ICRP SULLE REAZIONI TISSUTALI PUBBLICAZIONE ICRP 118, PARTE 1**

*Approvato dalla Commissione il 21 aprile 2011*

(1) La Commissione ha formulato nuove raccomandazioni sulla protezione radiologica nel 2007 (ICRP, 2007), che hanno formalmente sostituito le Raccomandazioni della Commissione del 1990 (ICRP, 1991). Le raccomandazioni rivedute comprendono considerazioni sugli effetti non cancerogeni delle radiazioni sulla salute. Questi effetti, in precedenza chiamati "effetti deterministici", ora sono indicati come 'reazioni tissutali' perché è sempre più riconosciuto che alcuni di questi effetti non sono determinati solamente nel momento dell'irradiazione, ma possono essere modificati dopo l'esposizione alle radiazioni. In precedenza, la Commissione aveva esaminato vari aspetti degli effetti sanitari non cancerogeni delle radiazioni ionizzanti: radiazioni a basso trasferimento lineare di energia (LET) nella Pubblicazione 41 (ICRP, 1984), radiazioni ad alto LET nella Pubblicazione 58 (ICRP, 1990), effetti sulla pelle nella Pubblicazione 59 (ICRP, 1992), ed effetti sulla pelle e sull'occhio nella Pubblicazione 85 (ICRP, 2000).

(2) La Commissione ha ora passato in rassegna recenti evidenze epidemiologiche che suggeriscono che ci sono alcuni effetti di reazione tissutale, in particolare quelli che si manifestano molto tardi, in cui le dosi soglia sono o potrebbero essere inferiori a quanto precedentemente considerato. Per il cristallino dell'occhio, è ora presa in considerazione la soglia di dose assorbita di 0,5 Gy.

(3) Per l'esposizione lavorativa in situazioni di esposizione programmata, la Commissione raccomanda ora un limite di dose equivalente per il cristallino dell'occhio di 20 mSv/anno, come media su periodi definiti di 5 anni, senza superare 50 mSv in un singolo anno.

(4) Anche se l'incertezza rimane, i medici dovrebbero essere consapevoli del fatto che la soglia di dose assorbita per le malattie vascolari potrebbe essere bassa, fino a 0,5 Gy, per il cuore o il cervello. Dosi di quest'ordine per i pazienti potrebbero essere raggiunte nel corso di alcune complesse procedure interventistiche, pertanto, in queste circostanze, particolare attenzione deve essere rivolta all'ottimizzazione.

(5) La Commissione continua a raccomandare che l'ottimizzazione della protezione vada applicata in tutte le situazioni di esposizione e per tutte le categorie di esposizione. Sulla base di recenti studi, la Commissione sottolinea, inoltre, che la protezione deve essere ottimizzata non solo per l'esposizione del corpo intero, ma anche per l'esposizione di tessuti specifici, in particolare il cristallino dell'occhio, il cuore e il sistema cerebrovascolare.

### **Bibliografia**

ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).

ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).

ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).

ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).

ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

**Effetti immediati e tardivi delle radiazioni nei tessuti e negli organi  
normali - Dosi soglia per le reazioni tissutali nell'ambito della  
radioprotezione**

**PUBBLICAZIONE ICRP 118, PARTE 2**

# EFFETTI IMMEDIATI E TARDIVI DELLE RADIAZIONI NEI TESSUTI E NEGLI ORGANI NORMALI - DOSI SOGLIA PER LE REAZIONI TISSUTALI NELL'AMBITO DELLA RADIOPROTEZIONE

## ICRP PUBBLICAZIONE 118, PARTE 2

*Approvato dalla Commissione nell'ottobre 2011*

**Riassunto sintetico** - Questo rapporto fornisce una panoramica degli effetti immediati e tardivi delle radiazioni nei tessuti e negli organi normali, nell'ottica della protezione contro le radiazioni. La sua pubblicazione fa seguito ad una raccomandazione contenuta nella Pubblicazione 103 (ICRP, 2007), e fornisce stime aggiornate di dosi soglia "pratiche" per lesioni ai tessuti definite al livello di incidenza dell'1%. Le stime sono date per gli endpoint di morbilità e mortalità in tutti i sistemi organici a seguito di esposizione acuta, frazionata, o cronica. I sistemi organici comprendono i sistemi: ematopoietico, immunitario, riproduttivo, circolatorio, respiratorio, muscolo-scheletrico, endocrino e il sistema nervoso; gli apparati digerente ed urinario; la pelle e l'occhio.

Particolare attenzione è rivolta alle malattie circolatorie e alla cataratta, a causa di recenti evidenze di una incidenza più alta del previsto di lesioni a seguito di dosi basse; di conseguenza, le dosi soglia risultano inferiori rispetto a quanto precedentemente considerato. Questo è in gran parte dovuto all'aumento delle incidenze con l'aumentare del tempo dopo l'esposizione. In un contesto di protezione, sono le dosi soglia per periodi di follow-up molto lunghi ad essere le più rilevanti per i lavoratori e per il pubblico, come ad esempio per i sopravvissuti alla bomba atomica, con 40-50 anni di follow-up. I dati provenienti dalla radioterapia si riferiscono generalmente a più brevi periodi di follow-up a causa delle concorrenti cause di morte nei pazienti affetti da cancro, e quindi i rischi di malattie cardiovascolari radioindotte in questi tempi più brevi sono inferiori.

E' stata utilizzata una varietà di modificatori della risposta biologica per ridurre reazioni tardive in molti tessuti. Questi comprendono gli antiossidanti, i neutralizzatori di radicali, gli inibitori di apoptosi, i farmaci anti-infiammatori, gli ACE-inibitori, i fattori di crescita e le citochine. In molti casi, questi costituiscono fattori di modificazione della dose pari a 1,1-1,2, e in alcuni casi 1,5-2, indicando la possibilità di aumentare le soglie di dose nei casi in cui l'esposizione sia nota. Al contrario, ci sono agenti che rinforzano le risposte alle radiazioni, in particolare altri agenti citotossici, come: gli antimetaboliti, gli agenti alchilanti, i farmaci anti-angiogenetici, e gli antibiotici, così come i fattori genetici e di comorbidità.

La maggior parte dei tessuti mostrano l'effetto benefico del frazionamento della dose, in modo che le dosi totali, per un determinato end-point, sono più alte se la dose è frazionata, rispetto a quando viene somministrata come singola dose. Tuttavia, per le reazioni che si manifestano molto tardi a seguito di basse dosi totali, in particolare per la cataratta e per le malattie circolatorie, sembra che il rateo di erogazione della dose non modifichi la bassa incidenza. Ciò implica che il danno, in questi casi ed a questi bassi livelli di dose, è causato da eventi a colpo singolo (single-hit) di tipo non riparabile. Per questi due tessuti, viene qui proposta per scopi pratici, una dose soglia di 0,5 Gy, indipendentemente dal rateo di erogazione della dose, e studi futuri potranno chiarire ulteriormente questa valutazione.



2012 ICRP. Pubblicato da Elsevier Ltd.

*Parole chiave:* tessuti normali, reazioni tissutali; dosi soglia; risposta alle radiazioni dei tessuti normali; modificatori della risposta biologica.

**Autori per conto di ICRP**

F.A. STEWART, A.V. AKLEYEV, M. HAUER-JENSEN, J.H. HENDRY , N.J. KLEIMAN,

T.J. MACVITTIE, B.M.ALEMAN, A.B. EDGAR, K. MABUCHI, C.R. MUIRHEAD,

R.E. SHORE, W.H. WALLACE

**Bibliografia**

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

## PREFAZIONE

Questo rapporto è stato preparato da un gruppo di lavoro del Comitato 1 della ICRP, che aveva ricevuto il mandato di passare in rassegna e valutare la letteratura sugli effetti non cancerogeni delle radiazioni ionizzanti sui tessuti normali, sia nel contesto delle alte dosi, ricevute dai pazienti oncologici trattati con la radioterapia o esposti in situazioni incidentali, sia delle dosi più basse ricevute nel corso di esposizioni accidentali o lavorative, o nel corso di altri incidenti di entità ignota. La rassegna è stata decisa a seguito di una raccomandazione contenuta nella Pubblicazione 103 (ICRP, 2007), e la sua opportunità è stata sottolineata da recenti segnalazioni di un'imprevista alta incidenza di cataratta e di malattie cardiovascolari a seguito di basse dosi di radiazioni.

Il rapporto non intende presentare una rassegna esaustiva della letteratura, ma piuttosto vuole fornire una valutazione critica delle evidenze esistenti, con particolare riferimento alle dosi-soglia degli effetti, per l'applicazione dei limiti di dose in radioprotezione. Tutti i principali tessuti e organi del corpo sono stati presi in considerazione per quanto riguarda l'incidenza di conseguenze quantitative di effetti a seguito di esposizioni acute, frazionate e croniche, sulla base di un'analisi di dati riguardanti gli esseri umani, supportati da quelli ricavati da sistemi sperimentali. E' stata anche considerata l'influenza di potenziali agenti modificatori della sensibilità intrinseca alle radiazioni dei tessuti normali, con riferimento a composti che possono sia aggravare che ridurre l'effetto delle radiazioni e quindi la loro capacità di modificare le dosi-soglia di base. Il rapporto presta particolare attenzione alle recenti informazioni sulla cataratta e sulle malattie circolatorie, in cui le dosi-soglia, determinate dopo un lungo periodo di follow-up, sembrano essere molto più basse di quanto ritenuto in precedenza.

La composizione del gruppo di lavoro è stata la seguente:

F.A. Stewart (Presidente)	M. Hauer-Jensen	N.J. Kleiman
A.V. Akleyev	J.H. Hendry	T.J. MacVittie

I membri corrispondenti sono stati:

B.M. Aleman	K. Mabuchi	R.E. Shore
A.B. Edgar	C.R. Muirhead	W.H. Wallace

Numerose osservazioni utili sono state ricevute da J. Cooper, J.W. Hopewell, M.P. Little, A. Reale, M. Robbins, T. Seed e E. Vano.

La composizione del Comitato 1 durante la preparazione del presente rapporto è stata:

J. Preston (Presidente)	A. Akleyev (fino al 2009)	T. Azizova (dal 2009)
M. Blettner (fino al 2009)	R. Chakraborty	S. Darby (dal 2009)
J. Hendry (Segretario)	W. Morgan	C.Muirhead (fino al 2010)
N. Nakamura (dal 2009)	O. Niwa (fino al 2009)	D. Preston (fino al 2009)
E. Ron (fino al 2009)	W. Ruhm	S. Salomaa (dal 2009)
A. Sigurdson (dal 2009)	R. Shore (fino al 2009)	F. Stewart
D. Stram (dal 2009)	M. Tirmarche	R. Ullrich (fino al 2009)
R. Wakeford (dal 2009)	P.-K. Zhou	

#### **Bibliografia**

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

## RIASSUNTO ESTESO

(a) La Commissione ha formulato raccomandazioni rivedute per un sistema di protezione radiologica nella Pubblicazione 103 (ICRP, 2007). Queste comprendevano considerazioni sul danno derivante dagli effetti non cancerogeni delle radiazioni sulla salute. Questi effetti, in precedenza chiamati "effetti deterministici", sono ora denominati "reazioni tissutali", perché viene sempre più ammesso che tali effetti non sono determinati solo al momento dell'irradiazione, ma che molti tipi di reazioni tissutali possono essere modificati successivamente all'esposizione. In precedenza, la Commissione aveva esaminato vari aspetti degli effetti non cancerogeni delle radiazioni ionizzanti sulla salute sia a basso trasferimento lineare di energia (LET) nella Pubblicazione 41 (ICRP, 1984), sia ad alto LET nella Pubblicazione 58 (ICRP, 1990), sia per quanto riguarda la pelle nella Pubblicazione 59 (ICRP, 1992), nonché la pelle e l'occhio nella Pubblicazione 85 (ICRP, 2000).

(b) Di recente, la Commissione ha avviato un riesame delle informazioni scientifiche disponibili in materia di effetti sanitari non cancerogeni attribuibili all'esposizione a radiazioni ionizzanti a basso LET. L'ICRP ha affermato che occorre prestare particolare attenzione agli effetti delle radiazioni sul cristallino dell'occhio e sul sistema cardiovascolare a causa della recente pubblicazione di osservazioni sugli effetti delle radiazioni su questi sistemi che si verificano a seguito di dosi molto più basse di quanto riportato in precedenza (ICRP, 2007). La rassegna completa è basata su articoli scientifici disponibili nella letteratura pubblica. Sono state prese in considerazione anche importanti rapporti curati da altre organizzazioni, in particolare quella del Comitato Scientifico delle Nazioni Unite sugli Effetti delle Radiazioni Atomiche (UNSCEAR, 2006).

(c) L'obiettivo principale di questo rapporto è stato di fornire stime di dosi soglia, definite per i fini pratici come le dosi che danno luogo solo all'incidenza dell'1% di effetti in determinati tessuti o organi (ICRP, 2007). Le prove conseguono dagli effetti delle esposizioni radioterapeutiche, delle esposizioni per incidenti e malfunzionamenti e gli effetti delle esposizioni croniche di lavoratori o di popolazioni. Il periodo di follow-up risulta essere molto importante nel caso di reazioni a lunga latenza, perché, con l'aumentare del tempo dopo l'irradiazione, la loro incidenza aumenta e quindi la dose soglia diminuisce. Come end-points sono stati presi in considerazione sia la morbilità che la mortalità. Molte stime precedenti sono rimaste invariate a causa della mancanza di nuovi dati informativi, ma altre stime hanno richiesto modifiche. La sezione 2 riguarda i singoli organi, prima per prendere in considerazione i dati relativi all'uomo e quindi per supportare questi dati con i risultati provenienti da sistemi sperimentali preclinici. La sezione 3 considera i vari modificatori della risposta biologica che sono stati utilizzati per modificare le risposte alle radiazioni. Nella sezione 4 tutte queste informazioni sono analizzate in relazione alle dosi soglia per esposizioni acute, frazionate e croniche, che sono necessarie per poter raccomandare limiti di dose per i lavoratori e per il pubblico. L'allegato A contiene una serie di tabelle di sintesi per ciascuna delle meno recenti pubblicazioni relative alla cataratta indotta da radiazioni, al fine di fornire una solida base di riferimento per le modifiche ai limiti di dose raccomandati.

(d) I valori della soglia di dose raccomandati per la depressione dell'emopoiesi restano a circa 0,5 Gy per esposizione acuta e a 0,4 Gy/anno per i ratei di dose cronica. Anche per la mortalità i valori della soglia di dose per esposizione acuta restano invariati ad 1 Gy per dose acuta in assenza di cure mediche e a 2-3 Gy con una buona assistenza medica. E' verosimile che vengano tollerate dosi di 4-8 Gy nel corso di una settimana o di 10-14 Gy accumulate in un periodo di 1-3 mesi.

La somministrazione di fattori di crescita, dopo l'esposizione alle radiazioni del midollo osseo, è considerata vantaggiosa per l'aumento dei tassi di sopravvivenza; studi preclinici indicano che le dosi

soglia possono essere aumentate fino a due volte con l'utilizzo di un buon supporto clinico e dei fattori di crescita.

(e) La soglia di dose per esposizione acuta all'intestino che porta a morte precoce entro 6-9 giorni è approssimativamente di 6 Gy, ma si prevede che una buona assistenza medica possa aumentare questo valore.

L'incidenza e la gravità della tossicità tardiva per irradiazione intestinale dipende dalla dose di radiazione, dal volume di intestino irradiato, dal programma di frazionamento, dalla concomitante chemioterapia, dalla comorbidità e da altri fattori specifici del paziente. Le dosi-soglia di irradiazione per lesioni tardive mostrano una maggiore sensibilità delle ghiandole salivari (parotidi) e del fegato rispetto, per esempio, alla minore sensibilità del retto. Le strategie di trufismo enterico più promettenti per proteggere l'intestino dalle radiolesioni comprendono alcune citochine, ormoni peptidici gastrointestinali e una varietà di sostanze nutritive.

(f) Le dosi soglia per i sistemi riproduttivi maschile e femminile per le esposizioni acute, frazionate / protratte e croniche, così come le giustificazioni di base per queste dosi, rimangono praticamente le stesse raccomandate in precedenza. Per la fertilità maschile, la dose soglia tende a essere inferiore per esposizioni frazionate / protratte rispetto alle esposizioni singole (effetto inverso del frazionamento). Sono state studiate nell'uomo le tecniche di stimolazioni ormonali per il recupero della spermatogenesi, ma i risultati sono stati modesti. Negli studi preclinici, sono stati analizzati vari modificatori della risposta biologica, tra cui le alterazioni ormonali, gli antiossidanti, sostanze che eliminano i radicali liberi e composti naturali. Tuttavia, attualmente, non ci sono conclusioni definitive che evidenzino dei vantaggi di un composto rispetto agli altri. Nelle femmine, la radiosensibilità aumenta a causa della diminuzione della dimensione del pool di ovociti all'aumentare dell'età. Sebbene numerosi studi in pazienti di sesso femminile sottoposti a chemioterapia (e radioterapia) abbiano indicato che gli analoghi dell'ormone del rilascio di gonadotropina (GnRH) potrebbero risultare protettivi della funzione ovarica, nessuno di questi studi era di tipo trial clinico prospettico randomizzato e pertanto i risultati non sono stati conclusivi.

(g) Le caratteristiche salienti delle risposte precoci e tardive della pelle non sono cambiate dopo i precedenti rapporti dell'ICRP su questo argomento. Le risposte dipendono dall'area di pelle irradiata, dagli effetti del frazionamento della dose e variano se è stata irradiata la sola epidermide o anche il derma. Negli esseri umani, gli agenti più efficaci per ridurre le reazioni precoci sono gli antiinfiammatori, mentre gli acidi grassi polinsaturi hanno mostrato risultati promettenti nelle attività precliniche. Al fine di ridurre le reazioni tardive, composti come: la superossido dismutasi, il fattore di crescita dei fibroblasti, il captopril, gli acidi grassi polinsaturi, l' $\alpha$ -tocoferolo e l'inibizione del segnale di trasformazione del fattore beta di crescita hanno mostrato alcuni segnali promettenti sia nell'uomo che nelle attività precliniche con fattori di modificazione della dose (DMF) di 1,1-1,2 fino ad un massimo di circa 1,5.

(h) In precedenza l'ICRP non aveva incluso le malattie cardiovascolari tra i rischi per la salute dovuti all'esposizione di organi e tessuti alle radiazioni, in quanto solo nei recenti ultimi anni si è avuto il più importante consolidamento su questo argomento. Tali evidenze derivano dall'esperienza in radioterapia e dagli studi epidemiologici condotti a seguito di attività nucleari o di altre attività con radiazioni. Gli studi in materia non chiariscono se l'eccesso di rischio relativo per le malattie cardiovascolari è maggiore di quello per l'ictus o per altre malattie cerebrovascolari. Dalle attuali conoscenze si può valutare una soglia per una dose acuta di circa 0,5 Gy (o 500 mSv, si veda la nota seguente sulle unità di misura) sia per le malattie cardiovascolari che cerebrovascolari. Su tale base, una dose di 0,5 Gy può comportare che circa l'1% degli individui esposti sviluppi la malattia in questione in un periodo >10 anni dopo l'esposizione. Questa conseguenza va aggiunta all'alto tasso di incidenza naturale (le malattie circolatorie costituiscono il 30-50% di tutte le cause di morte nei paesi più sviluppati). Il valore di 0,5 Gy al sistema cardiaco o cerebrovascolare può essere raggiunto

nel corso di alcune complesse procedure interventistiche. Pertanto, i medici specialisti in tali procedure devono essere consapevoli di questa nuova soglia e dovrebbero assicurare che venga prestata una particolare attenzione all'ottimizzazione. Tuttavia, si sottolinea che, a questi livelli di dose, vi sono notevoli incertezze nel determinare il rischio di tali malattie. Non risulta chiaro, dalle evidenze disponibili, se la soglia sia o non sia uguale per le esposizioni acute, frazionate e croniche. Per gli scopi presenti, si assume che la dose soglia sia la stessa per tutti i tre tipi di esposizione (ovvero circa 0,5 Gy).

(i) Per quanto riguarda la cataratta del cristallino indotta da esposizioni acute, studi recenti in cui, dopo lunghi periodi di follow-up, sono state valutate stime formali di dose soglia, indicano per essa valori di circa 0,5 Gy, con un intervallo di confidenza al 90-95% che comprende la dose zero. Questo valore è inferiore di un fattore 10 rispetto a quello dedotto da studi precedenti. Tali studi generalmente: a) avevano un breve periodo di follow-up; b) non sono stati in grado di considerare il fatto che il periodo di latenza aumenta con il diminuire della dose; c) non avevano, con le varie tecniche impiegate, una sensibilità sufficiente per rilevare le prime alterazioni del cristallino; d) disponevano di pochi soggetti esposti a dosi inferiori a qualche gray. Analogamente da studi recenti si sono desunti valori di 0,5 Gy per esposizioni frazionate e protratte. Peraltro le conseguenze corrispondenti a questi ultimi tipi di esposizione riguardano le opacità piuttosto che le cataratte che ostacolano la visione, in quanto i tempi di follow-up di questi studi sono più brevi. Per esposizione cronica, da pochi a molti anni, la maggior parte dei risultati riguarda opacità minori del cristallino. Nonostante ciò, non vi è alcuna indicazione che, in queste condizioni, la soglia per le dosi cumulative sia più alta. Non ci sono fattori riconosciuti che attenuino le lesioni da radiazioni che portano alla opacità o alla cataratta; solo l'intervento chirurgico di sostituzione del cristallino è quello ben consolidato.

(j) I valori di soglia per la polmonite sono stati ottenuti dalle esposizioni radioterapeutiche dei polmoni "in toto" (in genere con un follow-up di 5 anni), ed i valori, molto simili alle valutazioni precedenti, sono di 6,5 Gy per le esposizioni acute e < 18 Gy per le esposizioni frazionate (2 Gy/frazione). Gli steroidi possono alleviare i sintomi di polmonite, ma non è chiaro se possono svolgere un'azione protettiva nei confronti dello sviluppo di fibrosi tardive. Nei pazienti con cancro al seno e al polmone, vi è qualche evidenza di una riduzione della tossicità polmonare sia precoce che tardiva a seguito della somministrazione di pentossifillina durante il periodo di trattamento radioterapico, mentre gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) non hanno avuto effetti significativi.

(k) Nel tratto urinario, i reni sono l'organo più sensibile, mentre la vescica e gli ureteri sono più resistenti (indicazione dedotta dall'esperienza in radioterapia, di solito con 5 anni di follow-up). La dose soglia per il rene umano è di circa 7-8 Gy per irradiazione acuta, dose che si avvicina a 20 Gy per dosi somministrate in frazioni multiple di 2 Gy ciascuna. Per le reazioni tardive della vescica e degli ureteri la dose soglia per irradiazione frazionata (frazioni di 2Gy) è < 50 Gy. Sia nell'uomo che nell'animale gli effetti degli antinfiammatori non sono risultati chiari. Gli studi più promettenti nel ridurre la nefropatia radioindotta sulla base degli attuali studi preclinici sono gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AII). Gli studi preclinici hanno indicato un fattore di modificazione della dose (DMF) di 1,2-1,5 quando somministrati come profilassi al momento dell'esposizione.

(l) Nel sistema muscolo-scheletrico, l'esposizione alle radiazioni può dare origine a tre diversi tipi di patologie ossee non cancerogene: osteoradionecrosi, fratture spontanee o fratture traumatiche minori e crescita ossea anomala. La dose soglia per la necrosi della testa del femore e le fratture costali (dopo 5 anni) è di circa 50 Gy per frazioni di 2 Gy, e di circa 55 Gy per il muscolo scheletrico. A differenza delle ossa formate, le ossa in formazione sono molto più radiosensibili, e 25 Gy in

frazioni di 2 Gy sono spesso indicati come una dose soglia critica. Ad oggi l'ossigeno iperbarico resta l'unica terapia ritenuta in grado di mitigare tali reazioni cliniche.

(m) L'irradiazione del cervello può avere effetti diretti sulla tiroide e l'ipofisi, come pure effetti meno marcati sugli assi ipotalamo-ipofisi-surrene e ipotalamo-ipofisi-gonadi. L'insieme delle informazioni provengono dall'esperienza radioterapica che utilizza dosi frazionate in genere di 2 Gy/frazione. L'ipotalamo è più radiosensibile dell'ipofisi. In età pediatrica gli effetti delle radiazioni riguardano la carenza di ormone della crescita (GH), la pubertà precoce (per dosi più basse) o la pubertà ritardata (per dosi più elevate), l'ipopituitarismo e l'iperparatiroidismo. Negli adulti gli effetti delle radiazioni includono la iperprolattinemia, l'ipogonadismo, l'obesità, l'ipo- e l'ipertiroidismo ed anche il deficit dell'ormone adrenocorticotropo. Le strategie per mitigare gli effetti delle radiazioni sul sistema endocrino comprendono la sostituzione del GH nei bambini con deficienza del GH radioindotta, la terapia sostitutiva degli ormoni tiroidei in caso di loro deficit e la ripetizione ad intermittenza dell'infusione dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) nei casi di ridotta secrezione di gonadotropine a seguito di danno ipofisario.

(n) La dose soglia per le lesioni sintomatiche del midollo spinale (mielite) è di circa 50 Gy in frazioni di 2 Gy. Il danno è fortemente dipendente dalla dose per frazione e la dose soglia è maggiore quando sono irradiati volumi molto piccoli (<1 cm di lunghezza del midollo). Il cervello adulto è stato considerato sostanzialmente più resistente in termini di necrosi, ma modesti effetti sono stati rilevati a dosi molto più basse di circa 10 Gy e sono individuabili chiari effetti sul volume. L'irradiazione a basse dosi (1-2 Gy) del cervello in via di sviluppo nel bambino, può causare difetti cognitivi e comportamentali a lungo termine, mentre i bambini in età infantile, a seguito di esposizione a dosi > 0,1 Gy prima dei 18 mesi di età, sono molto più sensibili nel deterioramento cognitivo rilevato in età adulta. Non sono noti medicinali lenitivi umani per il trattamento di lesioni del midollo spinale a seguito di irradiazione. I risultati più promettenti negli studi preclinici sono stati ottenuti con agenti anti-infiammatori, ACE-inibitori, antagonisti del recettore per l'angiotensina II (AII), alcuni fattori di crescita e gli acidi grassi polinsaturi.

(o) Il presente documento apporta alcune modifiche alle dosi soglia per le reazioni tissutali rispetto a quelle riportate nella Pubblicazione 103 (ICRP, 2007). In primo luogo, la dose soglia per cataratta indotta da radiazioni è oggi considerata di circa 0,5 Gy per le esposizioni sia acute che frazionate, in linea con diversi recenti studi epidemiologici. In secondo luogo, le malattie circolatorie sono state riconosciute come un importante effetto tardivo dell'esposizione alle radiazioni, sia per la mortalità che per la morbilità. È stata proposta sia per l'esposizione acuta, che frazionata e cronica, la dose soglia approssimativa di 0,5 Gy sulla base del fatto che essa potrebbe comportare l'insorgenza, dell'ordine dell'1%, di malattie circolatorie negli individui esposti, anche se le stime di rischio a questi livelli di dose sono particolarmente incerte. In terzo luogo, i valori di dose soglia per le esposizioni croniche dipendono dalla durata dell'esposizione e dal periodo di follow-up dopo l'esposizione. Le differenze tra queste variabili temporali nei diversi studi rendono questi valori più incerti. I valori indicati sia per il cristallino che per il sistema circolatorio ipotizzano una medesima incidenza di lesioni a prescindere dalla natura acuta o cronica dell'esposizione durante una vita di lavoro, con un tempo di follow-up >15-20 anni. Studi futuri potrebbero chiarire meglio questi aspetti. In quarto luogo, si sono rese disponibili molte più informazioni per quanto riguarda l'effetto dei modificatori della risposta biologica nel mitigare le reazioni tissutali; ciò ha l'effetto di modificare le dosi soglia. Queste modifiche sono specifiche in termine di agente, di tessuto e di programma di trattamento e sono suscettibili di avere un impatto sempre maggiore in futuro, in concomitanza con l'aumento delle conoscenze scientifiche e mediche.

(p) Infine, viene mantenuta la precedente valutazione dell'ICRP secondo cui le dosi acute, fino a circa 0,1 Gy, non producono alcun danno funzionale dei tessuti. Di conseguenza, i rischi stocastici di cancro indotto e gli effetti ereditari continuano ad essere i principali rischi da considerare per la

maggior parte delle applicazioni delle raccomandazioni dell'ICRP nelle situazioni di esposizione dei lavoratori e del pubblico. Tuttavia, a seguito di dosi acute o accumulate  $> 0,5$  Gy, principalmente per il cristallino dell'occhio e per il sistema circolatorio, il rischio di reazioni tissutali (effetti deterministici), a tempi molto lunghi dopo l'esposizione, diviene sempre più importante.

### **Nota sulle unità**

(q) Per convenzione dell'ICRP, le dosi che riguardano le reazioni tissutali (effetti deterministici) dovrebbero essere espresse in Gy o come dose ponderata con l'Efficacia Biologica Relativa (EBR),  $EBR \times D$  (Gy), piuttosto che in Sv, unità riservata per gli effetti chiaramente stocastici. L'ICRP specifica che 'le grandezze dose equivalente e dose efficace, con le loro unità, che hanno il nome speciale di sievert (Sv), non dovrebbero essere utilizzate per quantificare dosi di radiazione o per prendere decisioni sulla necessità di un trattamento in situazioni nelle quali vengono indotte reazioni tissutali. Il linea generale in questi casi le dosi dovrebbero essere espressi in termini di dose assorbita in gray (Gy), e qualora fossero implicate radiazioni ad alto LET (ad esempio: neutroni o particelle alfa), può essere utilizzata la dose ponderata con l'EBR,  $EBR \times D$  (Gy)' (ICRP, 2007). Si è a conoscenza che molte dosi in letteratura sono espresse in Sv o mSv, a causa del precedente utilizzo e della familiarità di molti professionisti con questa unità. Vi è inoltre il fatto che l'utilizzo di un modello a soglia per gli specifici effetti catarattogeni e cardiocircolatori resta incerto. Nel caso di radiazioni a basso LET, entrambe le unità hanno in effetti lo stesso valore numerico.



## **Bibliografia**

ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).

ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).

ICRP, 1991. Radiation effects on the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).

ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.  
ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United N

## GLOSSARIO

### Rapporto $\alpha/\beta$ (alfa / beta)

Misura della curvatura della rappresentazione grafica della sopravvivenza cellulare e misura della sensibilità di un tessuto al frazionamento della dose. E' inoltre la dose in corrispondenza della quale le componenti lineare e quadratica dell'effetto letale sulla cellula si equivalgono.

### Rischio assoluto

Rischio di un effetto nocivo per la salute, indipendente da altre cause che producono lo stesso effetto sanitario.

### Dose assorbita

Energia depositata nella materia per unità di massa in un punto specifico dalle radiazioni ionizzanti. Nel sistema SI l'unità della dose assorbita è il joule per chilogrammo (J/kg), e il suo nome speciale è gray (Gy).

### Frazionamento accelerato

Riduzione del tempo complessivo, senza un cambiamento significativo della dose per frazione o della dose totale.

### Midollo osseo attivo (rosso)

Il midollo osseo è il tessuto organico che contiene i sistemi cellulari per la formazione delle cellule ematiche a partire dalle cellule staminali ematopoietiche pluripotenti fino alle cellule mature del sangue.

### Sindrome acuta da radiazione (SAR) – Acute Radiation Syndrome (ARS)

Altrimenti nota come 'malattia da radiazioni', è uno spettro di risposte che coinvolgono reazioni dei sistemi ematopoietico, gastrointestinale, cardiovascolare e del sistema nervoso centrale a una elevata dose di radiazione ricevuta in modo acuto o subacuto da tutto o dalla maggior parte del corpo. Ne consegue un decorso clinico dipendente dalla dose, suddiviso nei periodi prodromico, latente e conclamato di malattia.

## Risposta adattativa

Aumento della resistenza delle cellule o dei tessuti alle radiazioni a seguito di una dose di promozione o di adattamento all'esposizione alle radiazioni, che permette a un organismo di mantenere, in condizioni di esposizione cronica, la vitalità, la fertilità e la normale stabilità funzionale di tutti i tessuti, organi e sistemi. Il concetto di base dell'adattamento all'esposizione è una aumentata radioresistenza (tolleranza) degli organi critici dell'organismo e delle cellule.

## Angiogenesi

Produzione di nuovi vasi sanguigni, mediata dal fattore di angiogenesi tumorale.

## Apoptosi

Una modalità di morte cellulare rapida a seguito di irradiazione in cui il nucleo cellulare presenta caratteristici globuli densamente colorati; successivamente almeno una parte del DNA viene frammentato in unità internucleosomiali. A volte, si ritiene che sia un processo 'programmato' e quindi potenzialmente controllabile.

## Malattie autoimmuni

Produzione di anticorpi in conseguenza di una risposta immunitaria contro le proprie molecole, cellule o tessuti. Una siffatta risposta è dovuta all'incapacità del sistema immunitario di distinguere sé stesso da un estraneo. Malattie come artrite, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico e forse anche il diabete vengono considerate malattie autoimmuni.

## Effetto valanga

Accelerazione della proliferazione cellulare indotta da morte cellulare.

## Tasso di base di una malattia

Incidenza annuale della malattia osservata in una popolazione in assenza di esposizione all'agente oggetto dello studio.

## Aritmie cardiache

Battito cardiaco eccessivamente lento (bradicardia) o veloce (tachicardia), spesso riconducibile ad anomalie nella stimolazione elettrica che coordina la pulsazione delle quattro cavità cardiache.

## Malattie delle valvole cardiache

Comprendono diverse anomalie alle valvole cardiache inclusa la stenosi mitralica e il rigurgito della tricuspide.

#### Morte cellulare

Nel contesto della radiobiologia, la morte cellulare è generalmente identificata con qualsiasi processo che porta alla perdita permanente della capacità clonogenica.

#### Cellule clonogeniche

Cellule che hanno la capacità di produrre una famiglia in espansione di discendenti (solitamente almeno 50). Sono anche chiamate "cellule che formano colonie" o cellule "clonogene".

#### Sopravvivenza clonogenica

Definita come la frazione di cellule che sopravvivono dopo esposizione o trattamento con un agente che provoca la morte cellulare. Si ritengono sopravvissute al trattamento solo le cellule che sono in grado di formare colonie (cellule clonogeniche). (Vedi Morte cellulare).

#### Colonia

Famiglia di cellule derivate da una singola cellula clonogenica.

#### Tessuti complessi

Popolazioni di cellule nelle quali attività funzionale e proliferativa si svolgono nelle cellule stesse (chiamati in alternativa "tessuti flessibili" o "tessuti a rinnovamento condizionato").

#### Tessuti a rinnovamento condizionato (complessi o flessibili)

Tessuti composti di popolazioni cellulari capaci sia di divisione che di funzionamento.

#### Limiti o intervalli di confidenza

Intervallo che fornisce la stima inferiore e superiore (del valore) di un parametro che è statisticamente compatibile con i dati. Per un intervallo di confidenza del 95%, vi è la probabilità del 95% che l'intervallo contenga il parametro.

#### Tessuto connettivo

Tessuti del corpo che tengono uniti e che sostengono varie strutture anatomiche. Esempi sono l'osso, la cartilagine e i muscoli.

#### Effetti tardivi conseguenti (Sequela)

Complicazioni tardive dei tessuti normali che sono influenzate dall'entità (vale a dire la gravità e / o durata) della risposta precoce dello stesso tessuto o organo.

#### Coronaropatia / malattia cardiaca congestizia

Riduzione del flusso ematico cardiaco dovuto a stenosi delle coronarie con ridotto apporto di sangue e di ossigeno al miocardio. Se la riduzione è modesta si determina angina, situazione nella quale la riduzione di flusso comporta malessere. Se invece la riduzione è notevole si determina infarto del miocardio (o attacco cardiaco) che porta all'arresto acuto del cuore.

#### Citochine

Polipeptidi, inizialmente definite come prodotti di rilascio dei linfociti e implicati nel funzionamento del sistema immunitario. Questi fattori hanno effetti pleiotropici sulle cellule ematopoietiche e su molti altri tipi di cellule.

#### $D_0$

Parametro nell'equazione a bersagli multipli: dose di radiazione che, sulla porzione esponenziale della curva di sopravvivenza, riduce la sopravvivenza a  $1/e$  (cioè 0,37) del suo valore precedente.

#### Effetto deterministico

Effetto dannoso in popolazioni cellulari, caratterizzato da una dose soglia e da un incremento nella gravità dell'effetto all'aumentare della dose. Noto anche come reazione tissutale. In taluni casi, tali effetti possono essere modificati con interventi post-irradiazione, incluso l'uso di modificatori della risposta biologica.

#### Detrimento

Danno complessivo arrecato alla salute di un gruppo esposto e dei loro discendenti in conseguenza dell'esposizione del gruppo a una sorgente di radiazioni. Il detrimento è un concetto multidimensionale. Le sue componenti principali sono le quantità stocastiche: probabilità di tumore fatale attribuibile, probabilità pesata di tumore non fatale attribuibile, probabilità ponderata di gravi malattie ereditarie e anni di vita persa qualora il danno si verifichi.

### Rischio corretto per il detrimento

Probabilità del verificarsi di un effetto stocastico, corretta per tener conto delle diverse componenti del detrimento al fine di esprimere la gravità della/e conseguenza/e.

### Fattore di modificazione della dose

Rapporto fra le dosi con e senza agenti modificanti che determinano il medesimo livello di effetto biologico.

### Rateo di dose

Dose di radiazione somministrata per unità di tempo; si misura, per esempio, in gray per ora.

### Effetto del rateo di dose

Riduzione della risposta alle radiazioni al decrescere del rateo di dose.

### Risposte precoci dei tessuti normali

Effetto dannoso indotto dalle radiazioni nel tessuto normale che compare da settimane fino a pochi mesi dopo l'esposizione (per definizione, entro circa 90 giorni dopo l'inizio della radioterapia). Il rapporto  $\alpha/\beta$  tende ad essere grande ( $> 6$  Gy).

### ED<sub>50</sub>

Dose di radiazioni che si ritiene che produca uno specifico effetto (sul tessuto normale) nel 50% dei soggetti irradiati ('dose di effetto - 50%').

### Epitelio

Sottile strato di cellule della pelle, delle mucose o di qualsiasi condotto che sostituisce le cellule senescenti per divisione cellulare.

### Eritropoietina

Citochina che regola i livelli eritrocitari e che stimola le cellule eritroidi progenitrici finali per formare piccole colonie di eritrociti.

### Eccesso di rischio assoluto

Tasso di incidenza di malattia o mortalità in una popolazione esposta meno il tasso corrispondente di malattia in una popolazione non esposta. L'eccesso di rischio assoluto è sovente espresso come tasso di eccesso additivo per Gy o per Sv.

#### Eccesso di rischio relativo

Tasso di malattia in una popolazione esposta diviso per il tasso di malattia in una popolazione non esposta, meno 1,0. E' sovente espresso come l'eccesso di rischio relativo per Gy o per Sv.

#### Curva di sopravvivenza esponenziale

Curva di sopravvivenza senza una soglia o una regione spalla, rappresentata da una linea retta su un grafico semi-logaritmico.

#### Numero di estrapolazione

Parametro dell'equazione a bersagli multipli: il punto sulla scala della sopravvivenza intercettato dalla retro-estrapolazione della parte rettilinea della curva.

#### Effetto dell'ampiezza del campo

Dipendenza del danno ai tessuti normali dall'estensione dell'area irradiata (particolarmente della pelle); in letteratura moderna, viene generalmente indicato come 'effetto volume'.

#### Tessuti flessibili

Popolazioni di cellule nelle quali funzioni e proliferazione si svolgono nelle medesime cellule (vengono spesso chiamati "tessuti complessi").

#### Frazionamento

Dose giornaliera di radiazioni calcolata sulla base della dose totale divisa per uno specifico numero di trattamenti (solitamente) giornalieri.

#### Sensibilità al frazionamento

Dipendenza della dose di radiazioni di pari efficacia dalla dose per frazione. Generalmente è quantificata dal rapporto alfa/beta. Una sensibilità al frazionamento elevata è caratterizzata da un basso rapporto alfa/beta (vedi Rapporto alfa / beta).

### Sub-unità funzionali

Sub-unità funzionali di (alcuni) tessuti (ad es. nefroni nei reni, alveoli nei polmoni).

### Gastrointestinale

(Termine) riferito al tratto digerente, che comprende la bocca, l'esofago, lo stomaco e l'intestino.

### Sindrome gastrointestinale

Segni e sintomi di danno intestinale.

### Malattia da trapianto verso l'ospite

Nei trapianti, reazione delle cellule immunocompetenti del donatore con gli antigeni presenti nelle cellule dell'ospite. Questa spesso è una condizione fatale nei trapianti di midollo osseo umano.

### Fattore stimolante colonie di granulociti

Citochina che stimola la differenziazione di cellule progenitrici in granulociti.

### Fattore stimolante colonie di granulociti-macrofagi

Citochina che stimola la differenziazione dei progenitori in granulociti, macrofagi ed eosinofili.

### Gray (Gy)

Nome speciale dell'unità SI della dose assorbita:  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ .

### Fattore di crescita

Proteina sierica che stimola la divisione della cellula quando essa si lega al suo recettore cellulare superficiale.

### Frazione di crescita

Proporzione di cellule vitali nella divisione cellulare attiva.

### Ormone della crescita (somatotropina)



(Ormone) secreto dall'adenoipofisi che agisce principalmente sulla crescita delle ossa e dei muscoli. Può essere secreto dai linfociti in risposta al trattamento con gli esteri del forbolo e può essere coinvolto nella crescita dei linfociti.

#### Tessuti gerarchici

Tessuti che contengono una linea di cellule staminali, cellule in transizione (in sviluppo) e cellule postmitotiche (differenziate o mature) .

#### Alto trasferimento lineare di energia

Radiazioni con un elevato trasferimento lineare di energia (ad esempio, particelle alfa, ioni pesanti e prodotti di interazioni dei neutroni veloci). La densità di ionizzazione lungo la traccia della radiazione è elevata.

#### Ormoni

Fattori sintetizzati nelle ghiandole endocrine che, se rilasciati, agiscono per regolare e modulare le funzioni degli organismi multicellulari.

#### Ossigeno iperbarico

Elevate pressioni di ossigeno (2-3 atmosfere) utilizzate in radioterapia per aumentare la disponibilità di ossigeno nei tessuti.

#### Iperfrazionamento

Riduzione della dose per frazione al di sotto del livello convenzionale di 1,8-2,0 Gy.

#### Cardiomiopatia ipertrofica

Aumento della massa muscolare del cuore che comporta la riduzione dell'efficacia di pompaggio del sangue.

#### Ipofrazionamento

Utilizzo di dose per frazione superiore al valore convenzionale di 2 Gy / frazione.

#### Ipoplasia

Riduzione del numero di cellule in un tessuto, ad esempio la riduzione, indotta dalle radiazioni, della proliferazione nei tessuti a risposta rapida.

#### Sistema immunitario

Sistema di difesa del corpo che lo protegge da sostanze estranee come batteri e virus.

#### Incidenza (tasso di incidenza)

Tasso di comparsa di una malattia in una popolazione in un dato periodo di tempo; spesso viene espresso come numero di casi di una malattia su 100000 soggetti all'anno (o per 100000 anni-persona).

#### Pendenza iniziale

Pendenza della parte iniziale della curva di sopravvivenza cellulare, generalmente espressa dal valore di alfa nel modello lineare-quadratico.

#### Morte in interfase

Morte delle cellule irradiate prima che raggiungano la mitosi. A volte usato come sinonimo di apoptosi.

#### Curve iso-effetto

Dosi con uguale effetto (per es. ED<sub>50</sub>) riportate su grafico in funzione della dose per frazione o del rateo di dose.

#### Risposte tardive del tessuto normale

Danno indotto dalle radiazioni nel tessuto normale che negli esseri umani si esprime da mesi ad anni dopo l'esposizione (per definizione, oltre 90 giorni circa dall'inizio della radioterapia). Il rapporto alfa/beta tende ad essere piccolo (<5 Gy).

#### Tempo/periodo di latenza o intervallo di latenza

Tempo tra (l'inizio del) l'irradiazione e la manifestazione clinica degli effetti delle radiazioni.

#### LD<sub>50/30</sub>

Dose di radiazione che provoca una letalità nel 50% degli individui di una popolazione entro 30 giorni; analogamente si definisce  $LD_{50/7}$ , ecc.

Rischio esteso alla durata della vita

Rischio di morbidità o di morte per una causa particolare esteso alla durata della vita di una persona.

Risposta lineare alla dose

Modello statistico che valuta il rischio (incidenza) di un effetto (per esempio, malattia o anormalità) in modo proporzionale alla dose.

Trasferimento lineare di energia

Rateo di perdita di energia lungo la traccia di una particella ionizzante, generalmente espresso in keV/ $\mu$ .

Modello lineare senza soglia

Modello di risposta alla dose basato sull'ipotesi che, nell'intervallo relativo alle basse dosi, le dosi di radiazioni maggiori di zero comporteranno, in modo direttamente proporzionale, un aumento dell'eccesso di rischio di tumore e/o di malattia ereditaria al di sopra del livello di fondo,

Risposta lineare-quadratica alla dose

Modello statistico che esprime il rischio di un effetto (per esempio malattia, morte o malformazione) come somma di due componenti, una proporzionale alla dose (termine lineare) e l'altra proporzionale al quadrato della dose (termine quadratico).

Modello lineare-quadratico

Modello in cui l'effetto ( $E$ ) è una funzione lineare-quadratica della dose ( $d$ ):  $E = \alpha d + \beta d^2$ .

Per la sopravvivenza cellulare:  $S = \exp [-(\alpha d + \beta d^2)]$ .

Sindrome neurologica

Segni e sintomi di danno del sistema nervoso centrale che portano a morte entro 48 h.

Basso trasferimento lineare di energia

Radiazioni con un trasferimento lineare di energia basso (per esempio elettroni, raggi X).

### Sistema linfatico

Rete di sottili vasi linfatici che raccoglie i liquidi tissutali da tutto il corpo e restituisce questi fluidi al sangue. Lungo il percorso dei vasi linfatici si trovano punti di accumulo di linfociti, chiamati "linfonodi".

### Fattore stimolante le colonie di macrofagi

Citochine che stimolano la formazione di macrofagi da cellule ematopoietiche pluripotenti.

### Mitigazione

Interventi per ridurre la gravità o il rischio degli effetti collaterali delle radiazioni, attuati durante o subito dopo l'esposizione e prima della manifestazione di sintomi clinici (cioè durante l'intervallo di latenza).

### Morbosità

Malattia, effetti collaterali e sintomi di un trattamento o di una malattia.

### Equazione a bersagli multipli

Modello che presuppone la presenza di un certo numero di bersagli critici in una cellula, l'uccisione della quale richiede l'inattivazione del loro insieme. La frazione superstita di una popolazione cellulare è data dalla formula  $SF = 1 - [1 - \exp(-D / D_0)]^n$

### Necrosi

Morte cellulare associata con la perdita dell'integrità della membrana cellulare. Si verifica nelle zone anossiche dei tumori ed è anche una causa di morte cellulare dopo l'irradiazione.

### Sindrome neurovascolare

Esposizioni dell'intero corpo di 10-20 Gy inducono questa sindrome entro 1-72 ore, portando a morte entro pochi giorni. I primi sintomi sono nausea e vomito. Questi e altri sintomi, quali ipotensione, febbre, cefalea, deficit neurologici e cognitivi e collasso cardiocircolatorio, si verificano prima della comparsa di tossicità a carico dei sistemi gastrointestinale ed ematopoietico.

## Malattie diverse dal cancro

Malattie somatiche diverse dal tumore (per esempio malattie cardiovascolari, cataratta).

## Probabilità di complicazioni nel tessuto normale

Termine generalmente usato nella modellazione della risposta alle radiazioni del tessuto normale.

## Esposizione lavorativa

Fa riferimento a tutte le esposizioni subite dai lavoratori nel corso dell'attività lavorativa, a eccezione di: (a) esposizioni escluse ed esposizioni da attività esenti che coinvolgono radiazioni o sorgenti esenti; (b) qualsiasi esposizione medica; (c) esposizioni al normale fondo naturale locale di radiazioni.

## Edema

Accumulo anomalo di liquido; per esempio, l'edema polmonare si riferisce ad un accumulo di liquido nei polmoni.

## Pericardite

Infiammazione del pericardio, la membrana che riveste il cuore, molto frequentemente attribuibile ad agenti infettivi, ma è anche noto che è causata da alte dosi di radiazioni

## Faringe

Termine medico per la gola che va dalle cavità nasale ed orale in alto alla laringe ed all'esofago in basso.

## Fattore di crescita derivato dalle piastrine

Proteina che induce la crescita dei fibroblasti ed è coinvolta nella guarigione delle ferite. Agisce anche su alcune cellule epiteliali ed endoteliali e sulle cellule mesenchimali.

## Distribuzione di Poisson

Distribuzione applicabile quando la probabilità del verificarsi di un evento è piccola, ma il numero di osservazioni è elevato. La distribuzione di probabilità va da zero a infinito; una importante caratteristica di questa distribuzione è che la media è uguale alla varianza.

## Fase prodromica

Segni e sintomi che si manifestano nelle prime 48 ore dopo l'irradiazione come parte della risposta all'irradiazione parziale o totale del corpo ('malattia da radiazioni').

## Prognosi

Esito previsto o probabile.

## Morte cellulare programmata

Morte cellulare che si verifica come risultato di un processo attivo eseguito dalle molecole nella cellula stessa. Fra gli esempi si possono citare l'apoptosi, l'autofagia, la senescenza, e in alcuni casi anche la necrosi.

## Profilassi

Medicazione o misura preventiva.

## Grandezze di protezione

Grandezze dosimetriche sviluppate dalla Commissione ai fini della radioprotezione che permettono di quantificare l'entità dell'esposizione dell'organismo umano alle radiazioni ionizzanti, sia per irradiazione esterna totale o parziale dell'organismo, sia per incorporazione di radionuclidi.

## Esposizione del pubblico

Esposizione alle radiazioni subita da membri del pubblico, con esclusione di qualsiasi esposizione lavorativa o medica e di quella dovuta al normale fondo naturale locale di radiazioni.

## Dose quasi-soglia

Punto (sull'asse) della dose corrispondente all'estrapolazione a ritroso a livello dell'unità della porzione esponenziale della curva di sopravvivenza a bersagli multipli.

## Modificatore della radiazione

Sostanza (per esempio un farmaco) che di per sé non provoca un effetto sulle cellule o tessuti, ma che modifica l'effetto delle radiazioni.

## Risposta alle radiazioni

Tasso di risposta di un tessuto all'irradiazione. La risposta clinica ad un ciclo di radioterapia. Essa dipende da molti fattori, uno dei quali si ipotizza sia la radiosensibilità cellulare.

## Radiosensibilizzante

In generale, qualsiasi agente che aumenta la sensibilità delle cellule alle radiazioni. Viene comunemente riferito a sostanze chimiche con affinità elettronica che imitano l'ossigeno nel fissare i danni dei radicali liberi, anche se queste sostanze dovrebbero essere più correttamente denominate sensibilizzanti delle cellule ipossiche.

## Radiosensibilità cellulare

Sensibilità alle radiazioni ionizzanti mostrata dalle cellule in vitro. Solitamente indicata dalla frazione di sopravvivenza a 2 Gy (cioè  $FS_2$ ), o dai parametri del modello lineare-quadratico, o dalla equazione a bersagli multipli.

## Recupero

A livello cellulare: aumento della sopravvivenza cellulare in funzione del tempo tra le frazioni di dose o durante l'irradiazione con ratei di dosi bassi. A livello dei tessuti: aumento della dose totale di pari efficacia al tessuto con il diminuire della dose per frazione o con l'irradiazione a basso rateo di dose.

## Efficacia biologica relativa (EBR)

Rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento a basso trasferimento lineare di energia e la dose della radiazione considerata che produce un identico effetto biologico. I valori variano in funzione della dose, del rateo di dose e del risultato preso in considerazione.

## Rischio relativo

Espressione del rischio riferito al corrispondente rischio di fondo. Se il rischio totale è il doppio del corrispondente rischio di fondo, il rischio relativo è 2.

## Ripopolamento

Descrive la proliferazione delle cellule tumorali clonogeniche che sopravvivono durante la radioterapia frazionata. Il rapido ripopolamento delle cellule tumorali clonogeniche durante la terapia è un fattore importante di resistenza al trattamento. Descrive anche la risposta rigenerativa dei tessuti

che reagiscono prontamente all'irradiazione frazionata, il che si traduce in un aumento nella resistenza alle radiazioni e nel conseguente aumento del tempo di trattamento complessivo.

#### Integrità riproduttiva

Capacità delle cellule di dividersi molte volte e quindi di essere 'clonogeniche'.

#### Senescenza

Arresto permanente della divisione cellulare associata a differenziazione, invecchiamento, o danno cellulare.

#### Sievert (Sv)

Nome speciale per l'unità di misura nel sistema SI della dose equivalente, della dose efficace e delle grandezze operative dosimetriche in radioprotezione. L'unità di misura corrisponde a joule per chilogrammo (J/kg). Le dosi in sievert si ottengono moltiplicando le dosi in gray per un fattore di qualità che dipende dallo specifico detrimento. Il sievert non deve essere utilizzato per quantificare le dosi di radiazione né per determinare la necessità di un trattamento in situazioni in cui vengono provocate reazioni tissutali. In generale, in tali casi, le dosi devono essere espresse in termini di dose assorbita in gray (Gy) e, se sono in gioco radiazioni con un elevato trasferimento lineare di energia (ad esempio neutroni o particelle alfa), può essere utilizzata una dose ponderata mediante l'efficacia biologica relativa, EBR<sub>x</sub>D (Gy).

#### Riparazione ritardata

Recupero a lungo termine che ha luogo su una scala temporale da settimane a mesi, spesso associato a riparazione intracellulare a lungo termine.

#### Cellule staminali

Cellule con una capacità proliferativa illimitata, in grado di auto-rinnovamento e di differenziazione per la produzione di tutti i vari tipi di cellule di una progenie.

#### Effetti stocastici della radiazione

Malattie maligne ed effetti ereditari per i quali la probabilità di accadimento dell'effetto, ma non la sua gravità, è considerata una funzione senza soglia della dose.

#### Colpo apoplettico o ictus

Interruzione dell'apporto di sangue al cervello a causa del blocco o della rottura di vasi. La perdita di sangue e di ossigeno in certe zone può portare alla morte cellulare e, di conseguenza, a una



disfunzione cerebrale permanente. Si distinguono due principali forme di ictus: ictus ischemico, causato da un blocco a causa di coaguli di sangue che si formano a livello locale (ictus trombotico), e ictus causato da frammenti di coaguli formatisi a distanza, che si depositano nel sistema vascolare cerebrale (ictus embolico).

### Sindrome

Gruppo di segni o sintomi che si verificano insieme e che caratterizzano una malattia o una situazione anomala.

### Cellula bersaglio

Cellula rinnovabile la cui morte contribuisce a ridurre la funzionalità del tessuto.

### Telangiectasia

Dilatazione patologica di capillari e arterie molto piccole, osservata in tutti i tessuti e organi irradiati in associazione con gli effetti tardivi delle radiazioni.

### Dose soglia per reazioni tissutali

Dose che si stima che provochi solo l'1% di incidenza di specifiche reazioni tissutali.

### Fattore tempo

Descrive la variazione della dose totale di pari efficacia per il controllo locale del tumore o per le complicazioni al tessuto normale come conseguenza di una variazione della durata complessiva del trattamento.

### Unità di recupero del tessuto

Unità di tessuto in grado di evitare il non funzionamento del tessuto stesso.

### Dose di tolleranza

La massima dose di radiazioni o di intensità della radioterapia frazionata associabile ad una accettabile bassa probabilità di complicazioni (generalmente 1-5%). I valori effettivi dipendono dal protocollo di trattamento, dal volume irraggiato, dalle terapie concomitanti ecc., ma anche dallo stato dell'organo / paziente.

### Fattore di trasformazione della crescita

Citochina che regola molti processi biologici essenziali per lo sviluppo embrionale e l'omeostasi tissutale e che ha quindi un ruolo nella guarigione dei tessuti. Gli effetti possono variare a seconda del tessuto coinvolto, ad esempio il fattore beta di trasformazione della crescita inibisce la proliferazione delle cellule epiteliali, ma stimola la proliferazione dei fibroblasti.

### Cellule in transito

Cellule proliferative in differenziazione che amplificano la produzione cellulare in un tessuto gerarchico.

### Effetto volume

Dipendenza del danno da radiazioni dal volume di tessuto irradiato e dalla distribuzione anatomica di dose in un organo.

### Xerostomia

Secchezza della bocca causata da un malfunzionamento delle ghiandole salivari.

### Fonti usate per le definizioni

AGIR, 2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-16. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), 2009. Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London.

Thames, H.D., Hendry, J.H., 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1. Scopo del rapporto

(6) Lo scopo di questo documento è esaminare gli effetti delle radiazioni ionizzanti sui tessuti cellulari e sulla salute in genere, specialmente in relazione ai limiti di dose in radioprotezione e alla valutazione dei rischi per la salute a seguito di un'esposizione accidentale o terapeutica. Il documento è stato preparato da un Gruppo di Lavoro del Comitato 1 dell'ICRP con il seguente obiettivo: rivedere e considerare la letteratura relativa agli effetti non cancerogeni delle radiazioni ionizzanti sui tessuti, sia nel contesto di dosi elevate ricevute da pazienti affetti da cancro sottoposti a radioterapia o in caso di esposizioni accidentali, che nel campo delle basse dosi ricevute durante esposizioni accidentali o professionali oppure durante altri incidenti che abbiano comportato esposizione di entità ignota. Questo rapporto aggiorna le informazioni contenute nella Pubblicazione 41 (ICRP, 1984), includendo nuovi dati sugli effetti cardiovascolari e sul rischio di cataratta indotta da radiazioni (Capitolo 2). L'influenza dei potenziali modificatori della sensibilità alle radiazioni dei tessuti normali sarà presa in considerazione per i composti che aggravano e aumentano, o migliorano e riducono, i danni da radiazione (Capitolo 3).

(7) Questo documento si occupa degli argomenti sopra indicati senza la pretesa di rappresentare una revisione completa della relativa letteratura. Sono stati pubblicati diversi approfonditi rapporti sugli effetti delle radiazioni su tessuti sani (Potten and Hendry, 1983; UNSCEAR, 1988; Scherer et al., 1991; AGIR, 2009; Shrieve and Loeffler, 2011), così come su particolari organi come la pelle (Potten, 1985; ICRP, 1991), l'intestino (Potten and Hendry, 1995), il midollo spinale (Hendry and Lord, 1995) ed il sistema immunitario (UNSCEAR, 2006). Questo rapporto, invece, fornisce una valutazione critica della risposta alle radiazioni di ogni organo e tessuto per gli scopi della radioprotezione (Capitolo 4), con specifico riferimento agli organi e ai tessuti che sono considerati i più importanti in base ai dati sperimentali e ai riscontri sui pazienti. La struttura di questo documento è stata realizzata in modo tale che i differenti aspetti della risposta di ogni organo siano descritti in successione nelle Sezioni 2, 3 e 4. Gli effetti dettagliati dell'irradiazione ad elevato trasferimento lineare di energia (LET) e dell'irradiazione prenatale non sono inclusi in questo rapporto perché sono già stati trattati, rispettivamente, nelle Pubblicazioni ICRP 58 (ICRP, 1990) e ICRP 90 (ICRP, 2003).

### 1.2. Definizione e natura delle reazioni tissutali alle radiazioni ionizzanti

(8) A seguito di elevate dosi di radiazioni, ci può essere un effetto letale sulle cellule tale da provocare reazioni tissutali rilevabili. Queste reazioni, rispetto al tempo di irradiazione, possono manifestarsi rapidamente (giorni) o in un secondo tempo (mesi o anni), a seconda del tessuto in questione. Il depauperamento della popolazione cellulare parenchimale in fase di rinnovamento, modificato

dall'influenza dello stato dello stroma, gioca un ruolo cruciale nella patogenesi delle reazioni precoci del tessuto. La dose al di sopra della quale viene rilevato il danno dipende dallo specifico livello di lesione e dalla sensibilità del metodo adottato per misurarlo.

(9) Quando il termine "stocastico" fu introdotto per descrivere gli effetti sulle singole cellule, come la mutagenesi, gli effetti causati dai danni alle popolazioni cellulari erano chiamati "non-stocastici" (Pubblicazione 41, ICRP, 1984). Quest'ultimo fu in seguito considerato un termine inadatto e fu sostituito con il termine "deterministico", che significa "determinato causalmente da eventi precedenti" (Pubblicazione 60, ICRP, 1991). Adesso è noto che sia le reazioni tissutali precoci che quelle tardive non sono necessariamente predeterminate e possono essere condizionate, dopo l'irradiazione, da diversi modificatori della risposta biologica. Quindi è stato considerato preferibile riferirsi a questi effetti come reazioni precoci o tardive dei tessuti o degli organi. Nella Pubblicazione 60 (ICRP, 1991), l'analisi era incentrata sulla morte cellulare indotta da radiazioni in relazione al danno sui tessuti. Da allora è apparso chiaro che gli effetti citotossici delle radiazioni non possono spiegare tutte le reazioni dei tessuti e che gli effetti non letali delle radiazioni su cellule e tessuti, con i conseguenti disturbi nei segnali molecolari cellulari, giocano anch'essi un ruolo cruciale nel determinare la risposta del tessuto alla irradiazione. Questo aspetto verrà ulteriormente chiarito nel paragrafo 1.3.7.

(10) Le manifestazioni del danno tissutale variano tra un tessuto e l'altro in funzione della composizione cellulare, del tasso di rigenerazione e del meccanismo di risposta alle radiazioni, che può essere fortemente specifico per ciascun tessuto. Esempi, che saranno discussi dettagliatamente nel Capitolo 2, includono la cataratta, le lesioni non maligne della pelle, la deplezione cellulare del midollo osseo con conseguente deficit ematologico e le alterazioni cellulari alle gonadi che determinano una compromissione della fertilità. Le reazioni tissutali, specialmente quelle tardive, dipendono anche dalla compromissione dei vasi sanguigni o degli elementi delle matrici extracellulari, che sono presenti nella maggior parte degli organi del corpo umano.

(11) Le reazioni tissutali precoci (da alcune ore a poche settimane dopo l'irradiazione) possono essere di natura infiammatoria, come risultato di un cambiamento della permeabilità cellulare e del rilascio di mediatori dell'infiammazione. Le reazioni successive sono spesso conseguenza della perdita di cellule (ad esempio mucosite e desquamazione del tessuto epiteliale), sebbene anche gli effetti non citotossici sui tessuti contribuiscano a tali reazioni precoci. Le reazioni tissutali tardive (da alcuni mesi ad anni dopo l'irradiazione) sono chiamate "generiche", se avvengono come risultato di un danno diretto sul tessuto bersaglio (ad esempio occlusioni vascolari che portano a necrosi del tessuto dopo irradiazioni protratte), o "conseguenziali" se si manifestano come esito di reazioni precoci gravi (ad esempio necrosi del derma come risultato del denudamento dell'epidermide o per infezione cronica, stenosi intestinale causata da gravi ulcerazioni) (Dorr and Hendry, 2001). Tuttavia è importante sottolineare che queste due condizioni non si escludono a vicenda ma spesso coesistono.

(12) E' sempre più noto che la struttura dei tessuti e degli organi ricopre un ruolo importante nella risposta all'irradiazione. Organi appaiati (ad esempio reni e polmoni) o organi dove le subunità funzionali (FSU) sono disposte in parallelo (per esempio il fegato) possono tollerare l'inattivazione di molte FSU senza segni clinici di danno, per la notevole capacità di riserva e di compensazione delle rimanenti FSU. Questa è una delle principali ragioni della presenza di una dose soglia per il danno funzionale, soprattutto per la maggiore tolleranza in caso di irradiazione parziale dell'organo

laddove una parte critica dell'organo viene ad essere risparmiata. Al di sopra di questa dose soglia, ad un incremento di dose corrisponde una gravità crescente del danno funzionale. Al contrario, organi strutturati in serie (ad esempio il midollo spinale) hanno una riserva funzionale piccola o nulla e la dose tollerata è molto meno dipendente dal volume colpito. In questi organi, al di sopra della dose soglia, il danno funzionale che si riscontra tende ad essere di natura binaria piuttosto che aggravarsi all'aumentare della dose (vedi paragrafo 1.3.6).

(13) Per un determinato effetto, la dose soglia può essere definita come la dose al di sotto della quale l'effetto non avviene. Questa dose è spesso difficile da determinare. Un modo per valutare l'evidenza epidemiologica di una soglia deriva dall'esame della dose più bassa alla quale può essere individuata una significativa relazione tra dose ed effetto. Ciò è subordinato a vincoli sulla dimensione del campione ed al particolare modello utilizzato per l'interpolazione dei dati. Nel presente documento la "dose soglia" è definita come ED<sub>1</sub> (dose stimata per l'1% di incidenza), che sta ad indicare la quantità di radiazione necessaria a causare uno specifico effetto osservabile soltanto nell'1% degli individui esposti alla radiazione (ICRP, 2007: Allegato A, Fig.1.1). Sebbene l'ED<sub>1</sub> non sia una "vera" dose soglia, nel senso che l'effetto non avviene su tutti gli individui esposti, essa è qui utilizzata per gli scopi pratici di radioprotezione. L'utilizzo di un livello più basso dell'ED<sub>1</sub> comporterebbe una maggiore estrapolazione delle frequenze di risposta a dosi ancora più basse, con relative maggiori incertezze associate al valore. L'utilizzo di un livello più alto porterebbe ad incertezze più basse sul valore e ciò potrebbe essere accettabile in situazioni pratiche per alcuni scopi, ma non per altri. Tuttavia sarebbe ancora più lontano dal "reale" valore soglia. Nel caso dell'eritema della pelle, ad esempio, l'ED<sub>1</sub> è approssimativamente pari a 5-6 Gy ricevuti in una singola esposizione, ed è più alto dell'ED<sub>1</sub> per la epilazione temporanea (4 Gy) ma più basso dell'ED<sub>1</sub> per la desquamazione e la necrosi (6-10 Gy), come discusso nel paragrafo 2.4. La valutazione dell'ED<sub>1</sub> può essere difficoltosa nei casi di elevati livelli di base degli effetti specifici sul tessuto o in presenza di malattie che si sviluppano con l'invecchiamento, in assenza di esposizione alle radiazioni (ad esempio cataratte o malattie circolatorie). In tutti questi casi, l'ED<sub>1</sub> si riferisce a effetti che iniziano ad aumentare sopra i livelli di base negli individui non irradiati, di pari età e, nel caso di malattie circolatorie, ad una dose che farebbe aumentare la già elevata incidenza naturale o la mortalità in soltanto l'1%. L'ED<sub>1</sub> non implica che non ci siano effetti biologici a dosi più basse, ma si limita a definire la dose al di sopra della quale un effetto specifico diventa clinicamente visibile in una piccola percentuale di individui.

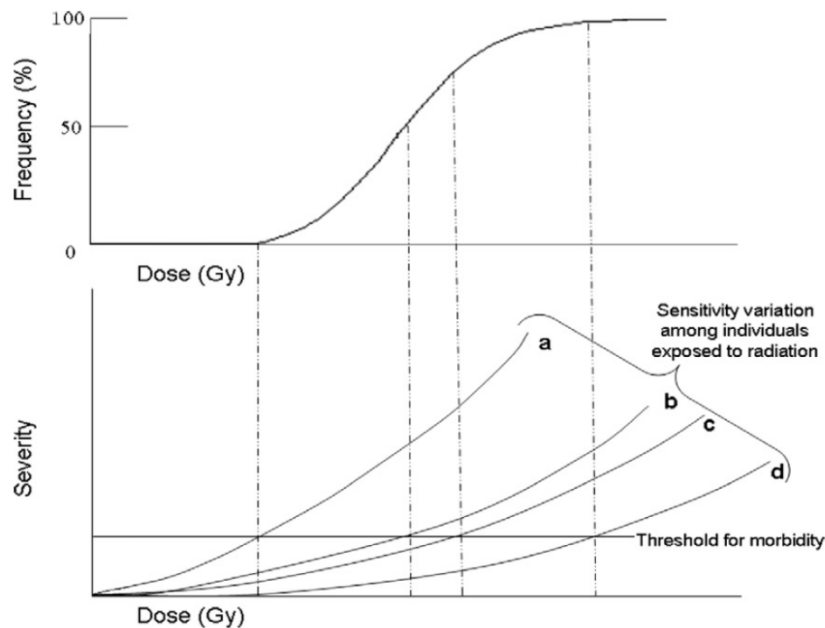


Fig. 1.1. Relazioni tra la dose e la frequenza o la gravità delle reazioni tissutali. Pannello superiore: l'incidenza (frequenza) di morbilità come funzione della dose in una popolazione di individui di sensibilità diversa. Pannello inferiore: la dose in rapporto alla gravità della reazione per quattro sottopopolazioni con differenti radiosensibilità ('a' il più radiosensibile, 'd' il meno radiosensibile) che compongono la popolazione totale. Adattato da Pubblicazione 60 (ICRP, 1991; Hendry et al., 2006.).

(14) Al contrario dell'ED<sub>1</sub>, il termine “dose di tolleranza” è utilizzato per indicare la massima quantità di radiazione che un tessuto può sopportare senza che si riscontri alcun segnale clinico di danno nella maggior parte di individui. Il termine “ clinicamente significativo ” sta ad indicare un livello di gravità che, oltre ad essere rilevabile, è anche associato a sintomi o segnali evidenti di compromissione di funzionalità. Le conoscenze disponibili sulla relazione dose-effetto per le reazioni dei tessuti o degli organi umani deriva in gran parte dall'esperienza radioterapeutica, che ha permesso di stabilire le dosi e le condizioni di irradiazione in grado di provocare, o meno, effetti collaterali dannosi in una piccola percentuale di pazienti. La percentuale è spesso fissata nell'ordine dell'1-2%, ma varia a seconda della gravità della lesione. Sarà <1% nel caso di paralisi indotta, mentre può arrivare ad alcune unità percentuali nel caso di altre lesioni meno gravi e curabili. Tuttavia, il risultato di tali effetti è rilevato con metodologie relativamente grezze (cioè casi clinici lordi). Pertanto con il termine “tolleranza”, così come utilizzato in questo rapporto, si indica la capacità di un tessuto di resistere ad irradiazione senza evidenza di effetti negativi. Ciò non sta a significare che gli effetti meno gravi (cioè subclinici) siano assenti. Inoltre, dovrebbe essere evidente che la maggior parte degli effetti tardivi delle radiazioni progrediscono con il tempo. Le dosi di tolleranza, per un livello specifico di danno, non sono quindi assolute ma diminuiscono all'aumentare del tempo di “follow-up”, e dovrebbero essere riferite ad un tempo specifico dopo l'esposizione (ad es. 5 anni). Un'analisi di diversi gruppi di dati clinici ha dimostrato che la progressione dell'incidenza delle lesioni tardive su tessuti normali si verifica con una cinetica approssimativamente esponenziale, e può essere quantificabile come la percentuale di pazienti a rischio di sviluppare un effetto specifico per anno

(Jung et al., 2001) . Questo rischio percentuale è rimasto relativamente costante nel tempo per un specifico effetto tardivo, ma è variato tra i tessuti (ad esempio, 5 % all'anno per derma e 12-14 % all'anno per vescica e ileo) dopo la radioterapia pre-operatoria per cancro al retto (Jung et al., 2001). La maggior parte dei dati disponibili si riferiscono a controlli annuali ripetuti fino a 10 anni, ma diversi studi hanno dimostrato in alcuni tessuti l'insorgenza di lesioni fino a 20, 25, e 30 anni dopo l'irradiazione. Ciò indica che, ai fini della protezione dei lavoratori e della popolazione, sono necessari tempi di follow-up molto lunghi per valutare le complessive manifestazioni di insorgenza delle lesioni nel corso della vita.

### **1.3. Principi generali degli effetti delle radiazioni nelle cellule e nei tessuti**

#### **1.3.1 Sopravvivenza cellulare**

(15) La deplezione cellulare gioca un ruolo importante nelle prime reazioni desquamative, dovute a irradiazione, nei tessuti epiteliali. In alcuni tipi di cellule e di tessuti la rapida perdita cellulare dopo irradiazione è mediata dall'apoptosi, come mostrato da linfociti e cellule acinose di ghiandola salivare. In altri tessuti la morte cellulare è causata principalmente dalla mancanza di moltiplicazione delle cellule staminali rigenerative che possono andare incontro ad apoptosi prima o dopo il tentativo di mitosi, o delle cellule in fase di differenziamento. La maggior parte delle cellule mature del tipo "non proliferante" non muore per l'irraggiamento, ma per invecchiamento naturale. L'invecchiamento precoce può contribuire ad alcuni effetti tardivi delle radiazioni.

(16) Il termine "sopravvivenza cellulare" in questo contesto indica la capacità di una cellula di riprodursi indefinitamente e di formare una colonia di cellule figlie. La dose media necessaria per distruggere l'integrità riproduttiva di una cellula è generalmente molto inferiore a quella richiesta per distruggere la sua attività funzionale o metabolica. Pertanto per "morte cellulare", in questo documento, si intende la perdita di integrità riproduttiva della cellula, senza necessariamente la perdita della sua vitalità fisica o di altre funzioni.

(17) Per un dato livello di danno tissutale in organi come l'intestino, è stato dimostrato un chiaro legame tra la sopravvivenza delle cellule bersaglio del tessuto e il livello dei danni immediati del tessuto stesso, dimostrando l'importanza della sopravvivenza delle cellule bersaglio per questi tipi di reazione (Thames e Hendry, 1987). Per le reazioni tardive che si sviluppano lentamente, il legame tra la sopravvivenza delle cellule bersaglio e il danno è molto meno evidente.

(18) A partire dalla Pubblicazione 60 (ICRP, 1991), si è consolidato l'utilizzo della formula lineare-quadratica (LQ) per descrivere la sopravvivenza cellulare in funzione della dose e per confrontare le variazioni di dose totale iso-efficace derivanti dalle variazioni del rateo di dose o dell'entità delle frazioni di dose. (Fig. 1.2).

(19) Nella formula  $LQ: S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ , la costante  $\alpha$  descrive la componente lineare dell'effetto letale a carico delle cellule (effetto "cell killing") su un grafico semilogaritmico della sopravvivenza (in scala logaritmica) in funzione della dose (in scala lineare); la componente  $\beta$  invece ne descrive l'incremento a dosi di radiazione più alte.

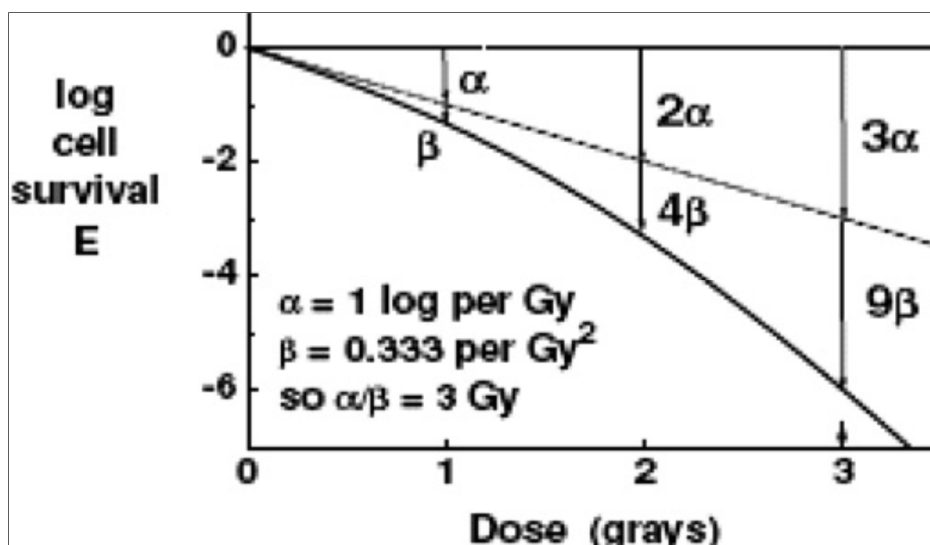


Fig. 1.2. Relazione dose-risposta per la sopravvivenza cellulare ( $S$ ) su un piano semi-logaritmico ( $-\log S=E$ ) rispetto alla dose, descritta dalla equazione lineare-quadratica  $S^0=\exp-(\alpha D+\beta D^2)$  o  $E=\exp-(\alpha D+\beta D^2)$  (Fowler, 2006).  $\alpha$  e  $\beta$  sono i coefficienti delle componenti non riparabili e riparabili dei danni da radiazioni, rispettivamente  $\alpha$  è il numero di logaritmo ( $e$ ) di eliminazione cellulare per Gy, e  $\beta$  è il numero di logaritmo per  $\text{Gy}^2$ . La componente  $\beta$  svanisce in un tempo da minuti ad ore, quindi, dosi molto basse danno curve di sopravvivenza vicine alla curva  $\alpha$ .

Il rapporto  $\alpha/\beta$  è la dose alla quale la componente lineare (non riparabile) e quella quadratica (riparabile) di effetto letale (“cell killing”) si equivalgono. Questo rapporto è una misura della curvatura del diagramma di sopravvivenza. In caso di popolazioni cellulari omogenee a lenta proliferazione, come quelle degli organi a lenta rigenerazione (ad esempio rene e midollo spinale), la componente  $\beta$  tende ad essere più grande, e quindi il rapporto  $\alpha/\beta$  tende a diminuire e la curva sul grafico semilogaritmico ad essere più pronunciata. La componente  $\beta$  tende ad essere relativamente minore, e quindi il rapporto  $\alpha/\beta$  ad essere maggiore e la curva di sopravvivenza ad essere rettilinea, per popolazioni di cellule eterogenee a rapida rigenerazione (ad esempio popolazioni cellulari bersaglio in rinnovamento della mucosa orale e nell’intestino). Un contributo a questo fenomeno è dato dal tempo relativamente breve a disposizione tra irraggiamento e mitosi per la riparazione. Un’altra possibile causa è la presenza di sottopopolazioni con differenti sensibilità in funzione della fase del ciclo cellulare. Il rapporto  $\alpha/\beta$  si colloca generalmente nell’intervallo di 7-20 Gy per le reazioni precoci nei tessuti (10 Gy è comunemente utilizzato come valore medio) e di 0,5-6 Gy per le reazioni tardive (3 Gy è comunemente utilizzato come valore medio). L’applicazione del modello LQ non include un termine temporale, quindi non si tiene conto del ripopolamento delle cellule sopravvissute con l’aumentare della durata complessiva del processo.

(20) L’intervallo di tempo per la riparazione è generalmente di 1-2 ore, e c’è spesso una seconda componente di riparazione più lenta. Ciò significa che dopo un’esposizione acuta passano molte ore prima che le cellule sopravvissute concludano quasi completamente il processo di riparazione.



L'incompleta riparazione diventa importante quando ci sono esposizioni frazionate (vedi oltre). Quando i ratei di dose sono inferiori a circa 0,1 Gy/min, già durante l'esposizione avviene qualche riparazione dei danni cellulari. Ciò determina la diminuzione della componente  $\beta$  fino a raggiungere lo zero a dosi molto basse. La componente  $\alpha$  non cambia invece al variare del rateo di dose. Un comportamento particolare, riscontrato in alcuni tipi di cellule, è l'ipersensibilità a dosi  $<0,5$  Gy. In cellule che mostrano questa ipersensibilità, la forma della curva di sopravvivenza a basse dosi è caratterizzata da una pendenza più accentuata rispetto a quella estrapolata in basso dalle dosi elevate. Tale comportamento è riconducibile alla stimolazione dei processi riparativi a dosi  $> 0,2-0,3$  Gy, quando cioè le rotture indotte nel doppio filamento del DNA sono sufficienti ad innescare il segnale di risposta al danno (Joiner et al., 2001). Ciò rappresenta, quindi, una limitazione nell'utilizzo del modello LQ alle basse dosi. Il fenomeno è stato rilevato per reazioni cutanee precoci negli esseri umani, e per reazioni cutanee e lesioni renali in esperimenti in vivo ed in vitro. La rilevanza di questo fenomeno di ipersensibilità nei riguardi delle soglie di danno tissutale non è ancora chiara. Per irradiazioni ad alto LET vi è un danno meno riparabile, e quindi la componente  $\beta$  e gli effetti derivanti dal rateo di dose sono piccoli o assenti. Non c'è inoltre alcuna ipersensibilità nella curva di sopravvivenza per radiazione ad alto LET.

(21) Agli inizi della radiobiologia, la curva dose-risposta fu descritta come avente una spalla iniziale, seguita da un tratto rettilineo, o quasi rettileo, su scala semilogaritmica. La curva fu caratterizzata attraverso due fra i tre seguenti parametri:  $D_0$ , la dose necessaria per ridurre al 37% la sopravvivenza sulla parte esponenziale della curva,  $n$ , il numero di estrapolazione sull'asse logaritmico della sopravvivenza, e  $D_q$  (la dose quasi-soglia, la estrapolata della curva esponenziale sull'asse delle dosi). I parametri della curva di sopravvivenza erano legati dalla formula:  $\log_e n = D/D_0$ . Ora è noto che anche se quest'ultima formula è spesso una buona rappresentazione della risposta per dose singola a dosi elevate, il modello LQ è più appropriato in caso di dosi frazionate, come quelle utilizzate clinicamente, in cui la quota di dose per frazione varia in un range ristretto. Questo range è nella zona di maggiore pendenza della curva di sopravvivenza cellulare, che è scarsamente descritta dalla formula  $D_0/n$ .

### 1.3.2 Cinetica dei tessuti

(22) I tessuti variano ampiamente nel grado di normale sostituzione delle loro cellule costituenti e nelle dinamiche di popolazione attraverso le quali si verificano la produzione, la differenziazione, l'invecchiamento e la perdita di tali cellule. Queste differenze influenzano la rapidità con cui i vari tessuti mostrano gli effetti delle radiazioni, poiché l'evento di morte cellulare da radiazione viene generalmente ritardato fino alla mitosi. I tessuti in rapida proliferazione hanno una quota di cellule staminali (con grado di rinnovamento cellulare indefinito), che dà origine ad un certo numero di cellule proliferanti e di cellule post-mitotiche differenziate e funzionanti. I tempi di comparsa dei danni radioindotti dipendono dalla durata della vita delle cellule mature, che sono relativamente radioresistenti, e sono quindi sostanzialmente indipendenti dalla dose. Durante esposizioni prolungate o frazionate, la proliferazione di cellule staminali può compensare l'effetto letale sulle cellule e ridurre il danno da radiazioni. Esempi di tessuti con proliferazione rapida sono l'epitelio della mucosa intestinale, il midollo osseo e l'epidermide.

(23) Esistono altri tipi di tessuti nei quali sono presenti cellule staminali, ma non funzionano nello stesso modo dei tessuti gerarchicamente strutturati per recuperare il danno conseguente a dosi acute. Essi possiedono un grande numero di cellule funzionali mature ancora in grado di compiere alcune divisioni per aiutare a ripristinare la funzione anche dopo la perdita di un certo numero di cellule. Questi tessuti erano chiamati ‘tessuti flessibili’, ora sono più comunemente definiti ‘tessuti complessi’. Hanno livelli di attività cellulare proliferativa generalmente molto bassi e tempi di risposta alle radiazioni dose-dipendenti, e l’effetto che potrebbe però essere evidente solo molto tempo dopo l’irradiazione. A seguito di esposizioni frazionate o protratte, la protezione attraverso la proliferazione rigenerativa o compensativa è prevedibilmente molto minore in questo tipo di tessuti; ad esempio, il fegato, dove il rinnovamento delle cellule parenchimali è basso, o i vasi sanguigni, in cui la proliferazione delle cellule endoteliali è molto bassa (Michalowski 198; Wheldon et al., 1982).

(24) Poiché tessuti e organi sono costituiti da diversi tipi di cellule con differenti tassi di proliferazione, la manifestazione dei danni da radiazione non avviene contemporaneamente in tutta la popolazione cellulare presente all'interno del tessuto. In caso di esposizione frazionata o prolungata, la comparsa delle lesioni tende ad essere contrastata anche dalla proliferazione compensatoria e da altri processi omeostatici che modificano la cinetica cellulare.

(25) A livello del singolo tessuto, diversi meccanismi possono contribuire a determinare una soglia di compromissione della funzione del tessuto stesso, sebbene non esista una soglia specifica per la morte delle cellule colpite. Questi meccanismi comprendono: il ripopolamento attraverso cellule sopravvissute; la capacità di differenziazione, di maturazione e l’utilizzo di cellule funzionali capaci di compensare in qualche misura le lesioni nel comparto staminale; la capacità del tessuto di sottoporsi a cambiamenti compensatori per mantenere la propria produzione di cellule differenziate; le capacità funzionali di riserva di un dato organo. Questo potrebbe spiegare perché talvolta sono necessarie dosi relativamente grandi per produrre una significativa perdita di funzionalità del tessuto, e perché questa soglia varia in base al tessuto e al parametro funzionale considerato.

### **1.3.3 Effetti del frazionamento e dell’irradiazione cronica**

(26) Quando una dose di radiazione è suddivisa in due o più frazioni, la sua efficacia biologica è generalmente ridotta. I due principali fattori che contribuiscono a questo effetto sono la riparazione dei danni sub-letali e la sostituzione, attraverso il ripopolamento, delle cellule mortalmente colpite. Altri meccanismi di riparazione intracellulare, ad esempio per danni potenzialmente letali e attraverso riparazioni lente, possono contribuire in modo analogo ad un aumento della sopravvivenza. La sostituzione cellulare può avvenire anche attraverso la migrazione delle cellule non irradiate da regioni non colpite.

(27) Contrariamente agli effetti di riparazione intracellulare e di sostituzione, la redistribuzione delle cellule nella popolazione superstita può, in particolari condizioni, aumentare l’efficacia dell’effetto letale di una determinata dose frazionata (Withers and Elkind, 1969; UNSCEAR, 1982).

*Riparazione del danno subletale*

(28) L'irradiazione a basso LET è generalmente meno efficace, per dose unitaria, alle basse dosi rispetto a quelle elevate, il che indica che le cellule possono accumulare una certa quantità di danno subletale prima di perdere la loro integrità riproduttiva. La misura della riparazione del danno subletale è mostrata dal fatto che dosi successive, se separate da molte ore, non sono pienamente additive nei loro effetti letali; in altre parole, quando una dose di radiazioni a basso LET viene erogata in due esposizioni, la dose necessaria per uccidere una data percentuale di cellule aumenta in funzione del tempo (fino a diverse ore) tra le esposizioni. La potenziale riparazione di un tessuto può essere stimata dal valore del rapporto  $\alpha/\beta$ , che è una misura della pendenza della curva di sopravvivenza delle cellule bersaglio così come un'indicazione della sensibilità del tessuto al frazionamento. Più basso è il rapporto  $\alpha/\beta$  per un tessuto, maggiore è il suo potenziale per la riparazione delle lesioni subletali.

(29) Quando l'irradiazione è molto frazionata, la riparazione delle lesioni subletali si verifica dopo ogni dose successiva e la curva di sopravvivenza multifrazione è della forma mostrata in fig. 1.3. Quando una dose viene erogata con piccoli incrementi, si evidenzia una quota crescente del danno letale dovuta alla componente iniziale non riparabile del danno. In definitiva, specifici valori di dose frazionata ( $< 0,3$  Gy/frazione per reazioni tardive) o di basso rateo di dose (0,2 Gy/min) saranno raggiunti quando tutti i danni subletali saranno riparati, e permarrà soltanto il danno letale iniziale. In questo caso, la pendenza della curva di sopravvivenza verrà descritta unicamente dalla componente  $\alpha$  (linea continua in grassetto nella figura 1.4). C'è anche una inversione dell'effetto del rateo di dose al rateo in cui le cellule sono prevalentemente nella fase radiosensibile G2 del ciclo, e questo incrementa leggermente la sensibilità della popolazione cellulare.

#### *Ripopopolamento*

(30) L'irradiazione provoca un periodo di ritardo mitotico dose-dipendente, dopo il quale la proliferazione cellulare nei tessuti può riprendere o addirittura accelerarsi in tessuti con rapido turnover. Con irradiazione continua a vari ratei di dose, il grado con il quale le cellule si riproducono, rispetto a quante ne muoiono, è indicato dalla linea più alta al di sopra della linea spessa continua in Fig. 1.4. Il rateo di dose al quale la riproduzione cellulare può completamente controbilanciare la perdita di cellule varia significativamente da un tessuto all'altro, a seconda della capacità proliferativa delle cellule in questione. Per il piccolo intestino di ratto, in cui le cellule staminali hanno una elevata e non comune capacità di proliferazione, il tessuto è in grado di resistere fino a 4 Gy/giorno per un certo periodo di tempo (Quastler et al., 1959). Al contrario, la più lenta capacità proliferativa dei testicoli di un cane può far tollerare solamente 0,0017-0,005 Gy/giorno per esposizione giornaliera per tutta la vita dell'animale. (Casarett and Eddy, 1968; Fedorova and Markelov, 1978, 1979).

(31) Per i tessuti con tasso di proliferazione basso, il ripopolamento non avviene fino a molto tempo dopo l'irradiazione, e il valore di dose-rate critico non è ben conosciuto. In un tessuto, la mancata rigenerazione dopo irradiazione potrebbe determinare la fibrosi e/o la perdita nel tempo della specifica funzionalità.

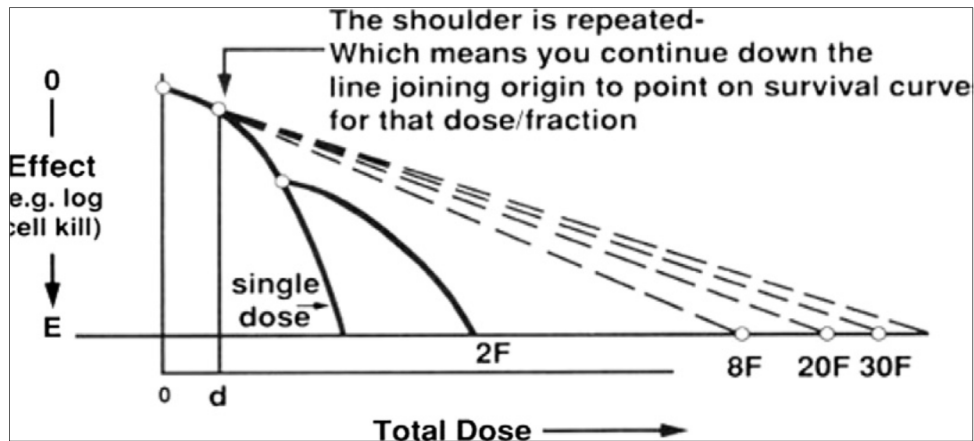


Fig. 1.3. La curva dose-risposta per un regime multifrazione si approssima ad una funzione esponenziale della dose per molteplici valori di dose. La relazione dose-risposta è una linea retta dall'origine fino al punto sulla curva di sopravvivenza per singola dose corrispondente alla frazione di dose giornaliera (tipicamente 2 Gy) (Hall e Giaccia, 2006).

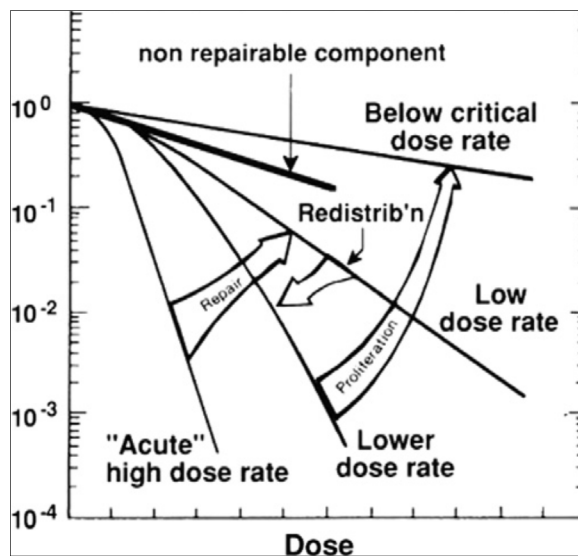


Fig. 1.4. L'effetto dose-rate risultante dalla riparazione di danni subletali da radiazioni, dalla redistribuzione nel ciclo cellulare e dalla proliferazione cellulare. La curva dose-risposta per esposizioni acute è caratterizzata da un andamento iniziale molto ripido. Man mano che il rateo di dose si riduce, la curva di sopravvivenza diventa progressivamente meno ripida poichè vengono riparati più danni subletali, ma le cellule sono 'congelate' nei loro stadi del ciclo e non progrediscono. Quando il rateo di dose si abbassa ulteriormente, e per un range limitato di dosi, la pendenza delle curve di sopravvivenza aumenta di nuovo perché le cellule possono progredire attraverso il ciclo fino ad accumularsi in fase G<sub>2</sub>, una fase radiosensibile, ma sono bloccate e non possono dividersi. Un ulteriore abbassamento del rateo di dose al di sotto di quello critico permette alle cellule di sfuggire dal blocco G<sub>2</sub> e di dividersi; la proliferazione cellulare può quindi verificarsi durante l'esposizione prolungata, e le curve di sopravvivenza diventano più basse, poichè le cellule nate dalla mitosi cellulare compensano quelle uccise dalle radiazioni (Hall e Giaccia, 2006).

(32) Gli animali da esperimento e gli esseri umani possono tollerare dosi totali più elevate se erogate con modalità di irradiazione cronica a bassi ratei di dose, rispetto a singole dosi acute (Fliedner et al., 2002). Ciò è dovuto alla reazione di adattamento delle cellule, degli organi e dell'intero corpo, che si aggiunge al fenomeno di riparazione dei danni subletali descritto precedentemente. La reazione di un tessuto all'esposizione cronica a basse dosi, pertanto, riflette lo sviluppo simultaneo del danno cellulare e del processo di adattamento (Rigaud e Moustacchi, 1996; Wolf, 1996).

(33) Il "radio-adattamento" è definito come un cambiamento della risposta all'esposizione alle radiazioni, che rende possibile mantenere la sopravvivenza, la fertilità e le normali funzionalità degli individui esposti ad irradiazione cronica. L'adattamento alle radiazioni si manifesta come un incremento della radioresistenza; per tale motivo, la dose alla quale non ci sono effetti dannosi è significativamente maggiore per esposizione cronica rispetto all'esposizione acuta (Smirnova e Yonezawa, 2004). L'induzione delle reazioni adattative decresce all'aumentare della dose, ed è limitata al di sopra di 0,5 Gy (Fliedner et al., 2002). C'è scarsa evidenza di effetti adattativi in caso di esposizione a radiazioni ad alto LET.

(34) Ci sono due livelli di sviluppo dell'adattamento: un iniziale adattamento rapido ma incompleto, ed una fase adattativa maggiormente persistente che si manifesta successivamente. La fase rapida si sviluppa immediatamente dopo l'irradiazione, e coinvolge meccanismi fisiologici preesistenti, quali l'aumento dei livelli naturali degli antiossidanti. La fase adattativa persistente si sviluppa gradualmente e coinvolge meccanismi come la stimolazione del riparo del DNA, l'induzione di checkpoint delle fasi G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>, e di sintesi proteica, la stimolazione della proliferazione cellulare, la attivazione di sistemi radioprotettivi (come ad esempio proteine endogene dello stress o antiossidanti) (Nogami et al., 1993; Ikushima et al., 1996; Seed et al., 2002). Il glutatione prodotto dopo esposizione a basse dosi di radiazioni ha anche un effetto stimolante sulle reazioni immunitarie (Kojima et al., 2002).

(35) La sindrome da irradiazione cronica (ChRS) è una sindrome clinica che si sviluppa negli uomini dopo un'esposizione annuale al corpo intero superiore a 0,7-1,0 Gy e una dose accumulata superiore a 2-3 Gy per oltre 2-3 anni (Barabanova et al., 2007). La ChRS è caratterizzata dall'inibizione dell'emopoiesi e di reazioni immunitarie, da disturbi funzionali e strutturali del sistema nervoso, cardiovascolare e di altri organi. La gravità di questi effetti dipende dal rateo di dose e dalla dose totale. L'interruzione dell'esposizione alle radiazioni consente l'attivazione dei processi di riparazione, che determinano una veloce regressione delle alterazioni funzionali iniziali ed una più lenta normalizzazione dell'emopoiesi. Il grado e la completezza del recupero dipendono dall'estensione del danno tissutale; potrebbero essere necessari decenni per un recupero totale (Okladnikova et al., 1993, 1994; Akleyev e Kisselyov, 2002).

#### **1.3.4 Relazioni iso-effetto**

(36) Gli sforzi per quantificare le relazioni tra gravità del danno tissutale e dose totale, dose per esposizione, numero di esposizioni e durata complessiva della esposizione hanno portato all'elaborazione di vari modelli matematici o formule di iso-effetto. Questi modelli sono stati utili

nella ricerca radioterapeutica e in oncologia. Tuttavia, la loro rilevanza per gli scenari di radioprotezione è limitata in quanto possono essere applicati solo ai livelli di tolleranza tissutale massimale, stimata sulla base della mancanza di gravi complicazioni a seguito di radioterapia, e non sono ugualmente applicabili a tutti i tessuti e a tutte le reazioni all'interno di un determinato tessuto. Inoltre, l'estrapolazione per esposizioni molto frazionate o croniche, che si protraggono per molti mesi o anni, è soggetta ad una notevole incertezza. Tuttavia, queste relazioni possono essere di qualche utilità nella stima delle dosi ED<sub>1</sub> per esposizioni croniche, che potrebbero verificarsi dopo un incidente.

(37) L'approccio più comune è basato sul modello della curva di sopravvivenza cellulare, dato da:  $E = \alpha D + \beta D^2$ , dove E è un certo effetto della dose D. In questa formula, il tempo di esposizione non è rappresentato e deve essere considerato separatamente. Poiché il contributo del termine  $\beta D^2$  dipende dall'interazione tra le sublesioni intracellulari, che devono avvenire in modo spazialmente e temporalmente ravvicinato tra loro, esso è fortemente dipendente dalla dose e dal rateo di dose. Quindi, a basse dosi e a bassi ratei di dose, la risposta dipende da  $\alpha$ , che è difficile da misurare. Tuttavia, il rapporto  $\alpha/\beta$  è un parametro utile per descrivere gli effetti del frazionamento e dei bassi ratei di dose, potendo evidenziare la dose a cui le componenti  $\alpha D$  e  $\beta D^2$  contribuiscono ugualmente al danno. Il rapporto  $\alpha/\beta$  varia da circa 1 Gy fino a 15 Gy, a seconda del tipo di tessuto e della specifica risposta. In generale, bassi valori del rapporto  $\alpha/\beta$  (al di sotto di circa 6 Gy, comunemente 3 Gy è scelto come valore indicativo) si riferiscono a tessuti lentamente proliferanti che danno luogo a reazioni tardive. Valori elevati si riferiscono a tessuti in rapida proliferazione che danno luogo a reazioni immediate (10 Gy è comunemente posto come valore indicativo) (Withers et al., 1980; Barendsen, 1982). L'effetto della incompleta riparazione può essere calcolato sostituendo il termine  $\beta D^2$  con il termine  $g\beta D^2$ , dove i valori di g sono funzione sia dell'intervallo tra le dosi frazionate che della durata della esposizione continua (Thames and Hendry, 1987; Steel, 2002).

(38) Si può tenere conto dell'effetto derivante dall'aumento del tempo di esposizione, introducendo il tempo potenziale di raddoppio  $T_{pot}$  di un tessuto dopo un periodo di latenza o "kick-off time"  $T_k$ :

$$E = nd(\alpha + \beta d) - (T - T_k)(\log_e 2)/T_{pot}$$

$$E/\alpha = nd(1 + d/(\alpha/\beta)) - (T - T_k)(\log_e 2)/(\alpha T_{pot})$$

dove  $E/\alpha$  è la dose biologica equivalente, che corrisponde alla dose equivalente totale somministrata ad un rateo di dose molto basso, oppure usando numerosi piccoli frazionamenti ad alti ratei di dose, cioè  $nd$  nella formula sopra, meno la correzione per il ripopolamento (Fowler, 1989). La correzione per il ripopolamento, in termini di dose recuperata al giorno in virtù della proliferazione, varia tra i tessuti rinnovabili e può arrivare fino a 0,8 Gy/al giorno per la mucosa dopo un periodo di latenza minore di 12 giorni per dosi giornaliere di 2 Gy (Bentzen e Baumann, 2002). Tuttavia, è vicina allo zero per quasi tutti i tessuti a reazione tardiva, tranne dove vi è un danno consequenziale da reazioni precoci (Dorr e Hendry, 2001).

(39) Un'altra variante di questa espressione è l'EQD2 (dose equivalente in frazioni di 2 Gy), in cui si prende a riferimento una dose con frazioni di 2 Gy. La dose biologica equivalente o la EQD2 sono

concetti utili perché le esposizioni parziali possono essere sommate, e l'EQD2 è particolarmente caratteristica della maggior parte dei trattamenti clinici costituiti da più frazioni di 2 Gy.

(40) Poiché le formule di cui sopra sono state ottenute da regimi diversi applicati in radioterapia, esse sono sufficientemente precise per dosi terapeutiche di irradiazione di durata fino a 6-7 settimane e per dosi frazionate nell'intervallo 1-8 Gy. Per esposizioni più lunghe, come quelle di interesse in radioprotezione, l'estrapolazione diventa progressivamente meno sicura.

(41) L'effetto della irradiazione di diversi volumi di tessuto non viene preso in considerazione dalla formula. Nel caso più semplice, un aumento del volume di un fattore 2 equivarrebbe a raddoppiare il numero di cellule bersaglio a rischio, in un tessuto contenente una distribuzione omogenea di cellule staminali. Tuttavia, la disposizione strutturale di molti organi rende complicato il rapporto tra volume ed effetto (vedi sezione 1.3.6).

### **1.3.5 Trasferimento lineare di energia**

(42) Per LET crescente, sia l'andamento iniziale che quello finale della curva dose-sopravvivenza per cellule irradiate diventano più ripidi (Fig. 1.5), l'accumulo di lesioni subletali contribuisce relativamente meno alla letalità e la riparazione del danno subletale tra esposizioni frazionate è corrispondentemente ridotto. La riparazione del danno potenzialmente letale e anche la riparazione lenta diminuiscono all'aumentare del LET. Come risultato di ciascuno di questi fattori, l'efficacia biologica relativa (RBE) per radiazioni ad alto LET aumenta al diminuire della dose o della dose per frazione (Field and Hornsey, 1979) (Fig. 1.6), tendendo a diventare costante solo a basse dosi (< 0,5 Gy) e a bassi ratei (< 0,2 Gy/min), nelle quali sono efficaci solo i singoli eventi. Queste considerazioni valgono anche per gli ioni carbonio, che hanno circa lo stesso RBE dei neutroni veloci nelle modalità in cui sono clinicamente utilizzati, ma hanno caratteristiche di profondità/dose di gran lunga superiori. Contrariamente alla riparazione delle lesioni intracellulari, che diminuisce all'aumentare del LET, il ripopolamento sembra essere indipendente dal LET (UNSCEAR, 1982).

(43) L'incremento dell'RBE con la diminuzione della dose per frazione è osservata sia in tessuti che in singole cellule. Ci sono variazioni dell'RBE tra tessuti, che dipendono dalla diversa capacità di riparo. Le caratteristiche dell'incremento dell'RBE al diminuire della dose per frazione, della variabilità dell'RBE tra tessuti ed il più alto RBE nelle reazioni tardive (ad esempio midollo spinale, cervello) rispetto alle reazioni precoci in altri tessuti (ad esempio tessuto emopoietico, cute) sono mostrati nella Fig.1.7. Tutti questi e molti altri aspetti dell'RBE per le reazioni tissutali (effetti deterministici) sono state descritte precedentemente (ICRP, 1990).

### **1.3.6 Irradiazione parziale degli organi**

(44) Il volume di un tessuto, irradiato per scopo terapeutico ad alte dosi, influenza le stime della tolleranza. Per comprendere l'effetto-volume, è importante fare una distinzione tra tolleranza strutturale e tolleranza clinica o funzionale del tessuto. La tolleranza strutturale dipende dalla sensibilità alle radiazioni, per unità di volume o di area, e c'è poca evidenza che questa vari al variare del volume irradiato. Invece, la capacità di un tessuto o di organo

irradiato di mantenere la propria funzionalità può considerevolmente cambiare in base al volume della sua struttura.

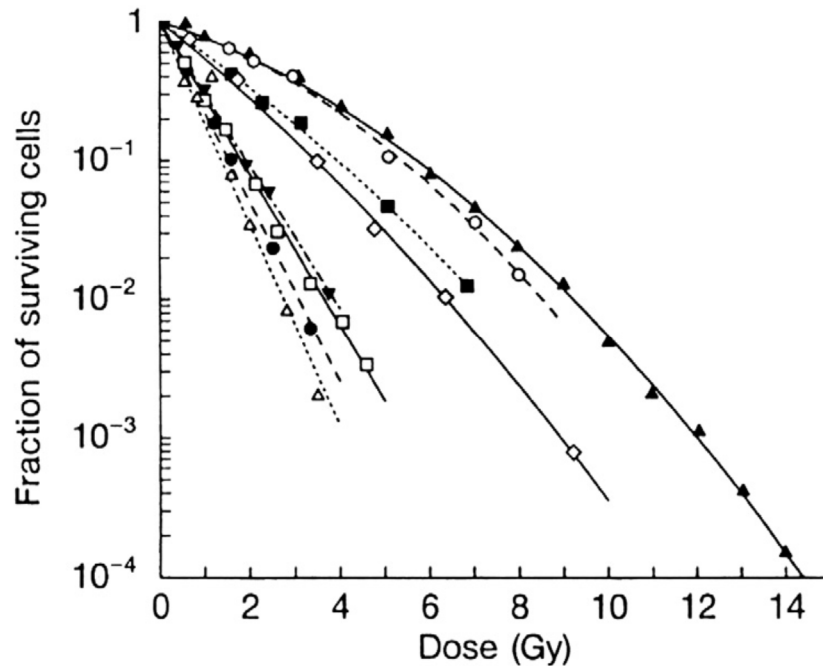


Fig. 1.5. Curve di sopravvivenza per cellule renali umane esposte in vitro a raggi x di 200 kV (▲) o a radiazioni con LET crescente (riprodotte da Barendsen, 1968). □ : particelle alfa di 2.5 MeV, 165 keV/μm; Δ: particella alfa di 4.0 MeV, 110 keV/μm; ●: particelle alfa di 5.1-MeV, 88 keV/μm; ▼: particelle alfa di 8.3 MeV, 61 keV/μm; ◊: particelle alfa di 26.0-MeV, 25 keV/μm; ◆ particelle alfa deuterio di 3.0-MeV, 20 keV/μm; O: particelle alfa deuterio di 14.9-MeV, 5.6 keV/μm.

(45) Gli organi doppi, come i reni e le ghiandole salivari, e gli organi in cui le FSUs sono disposte in parallelo, come i polmoni e il fegato, hanno una bassa tolleranza (*bassa capacità di resistenza- NdT*) a irradiazioni dell'intero organo, ma piccole parti del volume possono essere sottoposte a dosi molto più elevate senza che venga compromessa la funzionalità totale dell'organo. Ciò è dovuto alla notevole capacità di riserva funzionale di tali organi, nei quali per mantenere un'adeguata funzionalità in condizioni fisiologiche normali è richiesto anche soltanto circa il 30% del parenchima. In tali tessuti vi è un volume soglia sotto il quale non si svilupperà il danno funzionale, anche a seguito di dosi elevate. Sopra questo volume soglia, il danno di solito segue un andamento graduale (cioè la gravità della compromissione della funzione dell'organo, piuttosto che seguire un andamento binario, cioè una risposta tutto o niente, aumenta all'aumentare della dose).

(46) Al contrario, altri organi, come il midollo spinale, hanno un'organizzazione maggiormente seriale. Nelle strutture così organizzate, l'inattivazione di una subunità critica può causare la perdita della funzione di tutto l'organo (Withers et al., 1988). Il danno da radiazione in tali tessuti dovrebbe



essere binario, con una dose al di sotto della quale vi è un normale funzionamento e sopra la quale vi è perdita di funzionalità (ad esempio la mielopatia radioindotta oppure l'ostruzione del piccolo intestino). La probabilità di disattivazione di ogni subunità, a parità di dose, aumenta con l'aumentare della estensione del tessuto irradiato. Per questi tessuti il rischio di complicazioni è influenzato dalle regioni ad alta dose, e anche da piccoli hotspot di disomogeneità di dose.

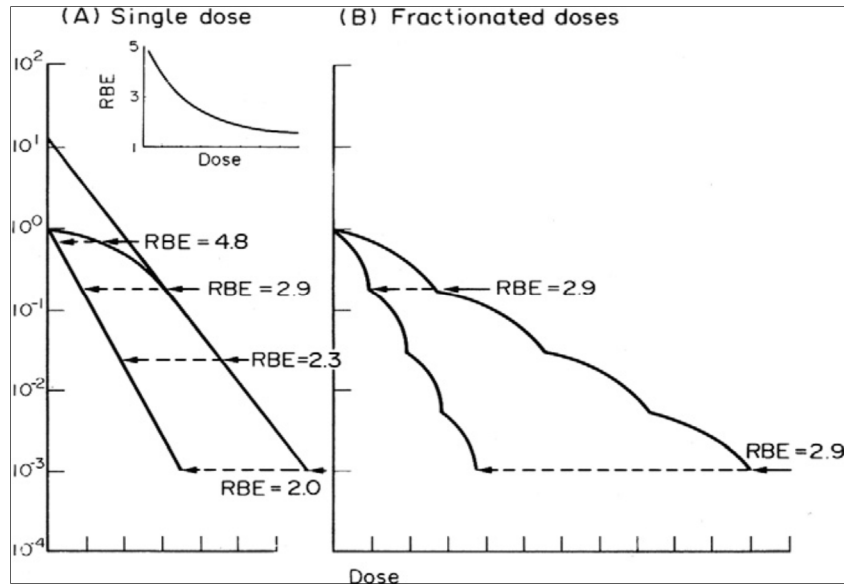
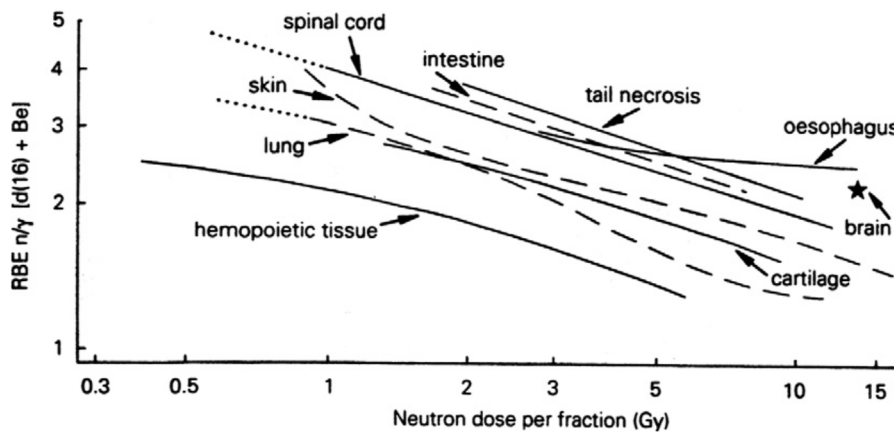


Fig. 1.6. Curve di sopravvivenza tipiche per cellule di mammiferi esposti a raggi X o neutroni veloci. (A) Dosi singole. Con raggi X la curva di sopravvivenza ha una spalla iniziale più ampia; con neutroni veloci la spalla iniziale è più piccola e la pendenza finale è più ripida. Come evidenziato dalle differenze di forma, l'efficacia biologica relativa (RBE) è grande per piccole dosi, e va diminuendo all'aumentare del dosaggio, come illustrato nel diagramma. (B) Dosi frazionate. E' mostrato l'effetto di quattro frazioni uguali di raggi X o neutroni veloci, ognuno dei quali darebbe luogo ad un RBE di 2,9 (come illustrato nel riquadro A). Poiché la spalla di ciascuna curva di sopravvivenza è espressa per ogni trattamento frazionato (se viene dato un tempo sufficiente per permettere il completo ripristino dei danni subletali), l'RBE per le quattro frazioni è lo stesso di un singolo trattamento della stessa dose frazionata. Pertanto, la curva relativa all'RBE in funzione delle dosi, inserita nel Pannello A, si applica sia a dosi singole che, nel caso di trattamenti frazionati, alla dose frazionata (ICRP, 1984).



*Fig. 1.7. Efficacia biologica relativa (RBE) in funzione della dose di neutroni per frazione per differenti tessuti normali (Field and Hornsey, 1979).*

(47) Diversi modelli teorici sono stati sviluppati per stimare la probabilità di lesioni su tessuti sani (NTCP) per irradiazioni su volumi parziali e distribuzioni di dose disomogenee. Questi modelli riconducono la complessità dell'effetto dose-volume ad un parametro di dose singola, e valutano con relazioni matematiche il rischio di danno. I modelli comprendono almeno due parametri, uno che descrive la dose per una data probabilità di danno (per esempio il 50%) e un'altra che descrive la pendenza della relazione dose-risposta. Tale modellizzazione parte da semplici formulazioni della legge della potenza (Lyman, 1985), a cui sono seguiti modelli con una base più biofisica (Kutcher and Burman, 1989). Altri modelli hanno tentato di includere parametri relativi alla organizzazione di FSU all'interno di un tessuto, o al loro grado di "serialità" (Withers et al., 1988; Kallman et al., 1992). In realtà, tuttavia, gli organi non sono organizzati semplicemente come una catena di unità funzionali, e non esistono tessuti strutturati in maniera puramente seriale. Inoltre, la semplice classificazione di organizzazione seriale e parallela non considera l'influenza della migrazione cellulare e la rigenerazione al di fuori dell'area irraggiata, né le differenze locali della sensibilità all'interno di un organo, né il maggior contributo per lo sviluppo di lesioni tardive legato al danno delle reti vascolari di supporto agli organi. I modelli per la previsione delle variazioni della tolleranza dei tessuti in base al volume irradiato devono quindi essere trattati con cautela. Essi dovrebbero anche essere costantemente rivalutati utilizzando i nuovi dati clinici che emergono dagli studi in radioterapia ad intensità modulata con dosi incrementali su volumi di tessuto ridotti nella regione ad alto dosaggio. Sono stati esaminati i dati clinici relativi ad irradiazione parziale di organi (Ten Haken, 2001; Marks et al., 2010).

### **1.3.7 Effetti non letali delle radiazioni**

(48) Gli effetti delle radiazioni sono stati classicamente descritti secondo il modello della cellula bersaglio, in cui la gravità delle lesioni e il tempo tra irradiazione e manifestazione del danno dipende dall'effetto letale sulle cellule bersaglio, dalle caratteristiche delle cellule (sensibilità alle radiazioni, capacità di riparazione, tasso di proliferazione, ecc.) e dall'organizzazione dei tessuti. Tuttavia, è ormai chiaro che l'effetto letale a carico delle cellule non può spiegare tutti gli effetti osservati nei tessuti irradiati, soprattutto per quanto riguarda quelli tardivi. Oltre a danneggiare il DNA cellulare, le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le specie reattive dell'azoto, generate all'interno dei tessuti irradiati, alterano anche proteine, lipidi, carboidrati e altre molecole complesse. Ulteriori modificazioni possono contribuire successivamente alla morte cellulare. Ad esempio, la fibrosi, che è un comune effetto collaterale tardivo dopo la radioterapia, è causata non dalla eliminazione delle cellule ma dall'invecchiamento prematuro, ed è accelerata dalla differenziazione postmitotica che provoca un eccesso di produzione di collagene da parte delle cellule mesenchimali irraggiate (fibroblasti, miofibroblasti, cellule muscolari lisce). Il modello per gli effetti tardivi delle radiazioni si è spostato da quello basato principalmente sull'effetto letale a carico delle cellule bersaglio a quello

basato su una risposta complessiva del tessuto che coinvolge il rilascio di citochine e altri mediatori dalle cellule danneggiate, provocando sia alterazioni nella funzionalità che morte cellulare (Denham et al., 2001; Bentzen, 2006; Brush et al., 2007). Queste risposte dei tessuti (ad esempio le cascate citochiniche) possono essere avviate ben prima di un significativo effetto letale sulle cellule e della manifestazione del danno tissutale, e possono persistere per lunghi periodi. Tuttavia, i meccanismi coinvolti non sono ancora completamente compresi.

(49) Un ulteriore elemento che influenza la tossicità nei tessuti in radioterapia riguarda il frazionamento della dose. Con questa modalità si producono nei tessuti una serie di lesioni distribuite lungo un periodo di alcune settimane, che seguono uno spettro dinamico di danneggiamento, riparazione, infiammazione e ripristino. Quindi, durante il corso della radioterapia frazionata, le reazioni cellulari e molecolari sono sollecitate, sopresse o alterate, ed un tessuto “normale” a fine trattamento differisce sostanzialmente dallo stesso tessuto nelle fasi iniziali dell’irraggiamento (Denham and Hauer-Jensen, 2002).

(50) In sintesi, è didattico considerare gli effetti delle radiazioni sugli organi e sui tessuti come la somma di tre distinti processi di danno che interagiscono e che insieme determinano le manifestazioni fisiopatologiche osservate a seguito dell’esposizione a radiazioni: a) effetti letali delle radiazioni (morte della cellula bersaglio per apoptosi o per morte della cellula clonogenica); b) effetti funzionali (non letali); e c) effetti secondari (reattivi) (Denham et al., 2001).

### **1.3.8 . Eterogeneità della risposta**

(51) Tra gli individui di una popolazione c’è eterogeneità nella risposta alle radiazioni. La causa è in parte genetica, poichè differenti individui hanno differenti profili genetici che influenzano la risposta. Solamente pochissime persone (molto meno dell’1%) sono omozigoti per geni critici della riparazione delle mutazioni e sono di conseguenza due/tre volte più sensibili rispetto alla media. I rimanenti sono eterozigoti per questi ed altri geni importanti, e forniscono un contributo minore alla radiosensibilità. L’intera popolazione ha una distribuzione della sensibilità che regola l’inclinazione delle curve dose-incidenza del danno al tessuto o all’organo. Inoltre, ci sono fattori epigenetici che provocano patologie concomitanti, come risposte più gravi osservate in individui con virus dell’immunodeficienza umana. Questi effetti sono descritti nelle sezioni dedicate ai singoli sistemi ed organi.

## 1.4. Bibliografia

- AGIR, 2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.
- Akleyev, A.V., Kisselyov, M.F., 2002. Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River. Fregat, Chelyabinsk.
- Barabanova, A.V., Baranov, A.E., Bushmanov, A., et al., 2007. Chronic Radiation Sickness due to Uniform Irradiation. Slovo, Moscow, pp. 85–101.
- Barendsen, G.W., 1968. Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer In: Current Topics in Radiation Research, vol. 4. Ebert and Howard, Amsterdam, pp. 293–356.
- Barendsen, G.W., 1982. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1981–1997.
- Bentzen, S.M., 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat. Rev. Cancer 6, 702–713.
- Bentzen, S.M., Baumann, M., 2002. The linear-quadratic model in clinical practice. In: Steel, G.G. (Ed.), Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, pp. 134–146.
- Brush, J., Lipnick, S.L., Phillips, T., et al., 2007. Molecular mechanisms of late normal tissue injury. Semin. Radiat. Oncol. 17, 121–130.
- Casarett, G.W., Eddy, H.A., 1968. Fractionation of dose in radiation-induced male sterility. In: Brown, D.G., Cragle, R.G., Noonan, T.R. (Eds.), Dose Rate in Mammalian Radiation Biology, U.S. Atomic Energy Commission Report CONF-680410, Washington, DC, pp. 14.1–14.10.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., 2002. The radiotherapeutic injury – a complex ‘wound’. Radiother. Oncol. 63, 129–145.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Peters, L.J., 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 1105–1106.
- Dorr, W., Hendry, J.H., 2001. Consequential late effects in normal tissues. Radiother. Oncol. 61, 223–231.
- Fedorova, N.L., Markelov, B.A., 1978. Functional activity of the testes of dogs exposed to chronic gamma irradiation over a 3-year course. Kosm. Biol. Aviakosm. Med. 12, 42–47.
- Fedorova, N.L., Markelov, B.A., 1979. Spermatogenesis in dogs after cessation of 3 years of chronic gamma-irradiation. Radiobiologia 19, 81–85.
- Field, S.B., Hornsey, S., 1979. Neutron RBE for normal tissues. In: Barendsen, G.W., Broerse, J.J., Breur, K. (Eds.), High LET Radiations in Clinical Radiotherapy. Pergamon Press, New York, pp. 181–186.
- Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. Cancer Biother. Radiopharm. 17, 405–426.
- Fowler, J.F., 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. Radiol. 62, 679–694.
- Fowler, J.F., 2006. Development of radiobiology for oncology – a personal view. Phys. Med. Biol. 51, R263–R286.
- Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- Hendry, J.H., Lord, B.I. (Eds.), 1995. Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia. Taylor and Francis, London.
- Hendry, J.H., Jeremic, B., Zubizarreta, E.H., 2006. Normal tissue complications after radiation therapy. Rev. Panam. Salud. Publica. 20, 151–160.
- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).

- ICRP, 2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. Ann. ICRP 33(1/2).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
- ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).
- Ikushima, T., Aritomi, H., Morisita, J., 1996. Radioadaptive response: efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells. *Mutat. Res.* 358, 193–198.
- Joiner, M.C., Marples, B., Lambin, P., et al., 2001. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 379–389.
- Jung, H., Beck-Bornholdt, H.P., Svoboda, V., et al., 2001. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother. Oncol.* 61, 233–246.
- Kallman, P., Agren, A., Brahme, A., 1992. Tumour and normal tissue responses to fractionated nonuniform dose delivery. *Int. J. Radiat. Biol.* 62, 249–262.
- Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157, 275–280.
- Kutcher, G.J., Burman, C., 1989. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16, 1623–1630.
- Lyman, J.T., 1985. Complication probability as assessed from dose–volume histograms. *Radiat. Res.* 8 (Suppl.), S13–S19.
- Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S10–S19.
- Michalowski, A., 1981. Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. *Radiat. Environ. Biophys.* 19, 157–172.
- Nogami, M., Huang, J.T., James, S.J., et al., 1993. Mice chronically exposed to low dose ionizing radiation possess splenocytes with elevated levels of HSP70 mRNA, HSC70 and HSP72 and with an increased capacity to proliferate. *Int. J. Radiat. Biol.* 63, 775–783.
- Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1993. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in the USSR. *Med. Radiol.* 38, 24–28.
- Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. *Sci. Total Environ.* 142, 9–17.
- Potten, C.S., 1985. *Radiation and Skin*. Taylor and Francis, London.
- Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1983. *Cytotoxic Insult to Tissue: Effects on Cell Lineages*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1995. *Radiation and Gut*. Elsevier, Amsterdam.
- Quastler, H., Bensted, J.P., Lamerton, L.F., et al., 1959. Adaptation to continuous irradiation: observations on the rat intestine. *Br. J. Radiol.* 32, 510–512.
- Rigaud, O., Moustacchi, E., 1996. Radioadaptation for gene mutation and the possible molecular mechanisms of the adaptive response. *Mutat. Res.* 358, 127–134.
- Scherer, E., Streffer, C., Trott, K.R., 1991. *Radiopathology of Organs and Tissues*. Springer-Verlag, Berlin.
- Seed, T.M., Fritz, T.E., Tolle, D.V., et al., 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv. Space Res.* 30, 945–955.
- Shrieve, D.C., Loeffler, J.S. (Eds.), 2011. *Human Radiation Injury*. Lippincott, Wilkins and Williams, Philadelphia.
- Smirnova, O.A., Yonezawa, M., 2004. Radioresistance in mammals induced by low-level chronic irradiation: modeling and experimental investigations. *Health Phys.* 87, 366–374.
- Steel, G.G., 2002. The dose-rate effect: brachytherapy and targeted radiotherapy. In: Steel, G.G. (Ed.), *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London, pp. 192–216.
- Ten Haken, R.K., 2001. Partial organ irradiation. *Semin. Radiat. Oncol.* 3, 181–268.

- Thames, H.D., Hendry, J.H., 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.
- UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988. Report Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.
- Wheldon, T.E., Michalowski, A.S., Kirk, J., 1982. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. *Br. J. Radiol.* 55, 759–766.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. *Radiat. Res.* 38, 598–613.
- Withers, H.R., Peters, L.J., Kogelnik, H.D., 1980. The pathobiology of late effects of radiation. In: Meyn, R.F., Withers, H.R. (Eds.), *Radiation Biology and Cancer Research*. Raven Press, New York, pp. 439–448.
- Withers, H.R., Taylor, J.M., Maciejewski, B., 1988. Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 751–759.
- Wolff, S., 1996. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents. *Mutat. Res.* 358, 135–142.

## 2. RISPOSTA DEI TESSUTI E DEGLI ORGANI ALLA RADIAZIONE

### 2.1. Sistema emopoietico e sistema immunitario

#### 2.1.1 Caratteristiche anatomiche ed organizzazione proliferativa

(52) Il sistema emopoietico, strutturalmente e funzionalmente collegato al sistema immunitario, permette il mantenimento di un numero stabile di cellule nel sangue periferico e dell'omeostasi immunitaria. I più importanti organi primari del sistema immunitario sono il midollo osseo ed il timo, che lavorano insieme con i tessuti linfatici secondari e terziari. Le cellule staminali emopoietiche (HSC) sono fondamentali per il mantenimento dell'equilibrio della emopoiesi e della timopoiesi, così come per la ricostituzione multilineare dopo mielosoppressione radioindotta. La maggior parte delle HSC si trova nelle cavità (o nicchie) del midollo osseo; tuttavia esse continuano a migrare attraverso il flusso sanguigno durante l'età adulta. Il timo, i linfonodi, la milza, le tonsille, le placche di Peyer e i noduli solitari delle mucose compongono gli organi centrali e periferici del sistema linfoide, che appartiene per intero al sistema emopoietico. Il timo non ha progenie stabili che si autorinnovano ed è quindi dipendente dal trasferimento di cellule primarie T progenitrici provenienti dal midollo osseo e/o di cellule HSC per la continua produzione di nuove cellule T.

(53) L'emopoiesi determina la produzione di tutte le linee cellulari del sangue in siti privilegiati (nicchie) situate all'interno del midollo osseo e del timo (Ladi et al., 2006; Scadden, 2006) (vedi Fig. 2.1). Per mantenere l'equilibrio emopoietico, un adulto produce ogni giorno circa  $2 \times 10^{11}$  eritrociti,  $1 \times 10^{11}$  leucociti, e  $1 \times 10^{11}$  piastrine. Il tessuto emopoietico quindi produce circa  $4 \times 10^{11}$  cellule del sangue ogni giorno. Questo notevole sistema è organizzato con una progressione gerarchica di cellule staminali e di cellule progenitrici pluripotenti e multipotenti che a poco a poco perdono una o più opzioni di sviluppo, diventando cellule progenitrici vincolate alla linea cellulare specifica, che poi continuano la differenziazione in cellule mature del sangue periferico. Le HSC sono un piccolo numero di cellule pluripotenti, auto-rinnovanti ed in gran parte quiescenti che durano per tutta la vita e regolano dinamicamente il loro numero, anche se il loro ricambio si verifica nel corso di mesi o anni (Chen, 2004; Sheperd et al., 2004).

(54) La nicchia delle cellule staminali offre un ambiente specializzato formato da cellule eterogenee, matrice di tessuto, fattori paracrini e prodotti metabolici che stabiliscono non solo la tridimensionalità (3D) della nicchia, ma svolgono anche un ruolo essenziale nella regolazione di sopravvivenza, auto-rinnovamento e differenziazione delle cellule staminali adulte. Vi è una complessa interazione di fattori umorali, metabolismo cellulare e stimoli neurologici (Arai et al., 2004; Fuchs et al., 2004; Zhu and Emerson, 2004; Ladi et al., 2006; Scadden, 2006). È probabile che le cellule vascolari, perivascolari ed endostali contribuiscano alle nicchie midollari specializzate o comuni vicino alla superficie endostale. Si tratta di segnali specifici da alcuni siti della nicchia che permettono il mantenimento, il rinnovamento e la differenziazione delle cellule staminali. È importante sottolineare che è anche la nicchia che fornisce la modulazione delle funzioni delle cellule staminali richiesta da determinati stimoli fisiologici (Fuchs et al., 2004; Scadden, 2006). Sebbene la maggior parte delle

cellule staminali emopoietiche nell'adulto si trovi nel midollo osseo, le HSC circolano liberamente, anche se in un numero molto basso.

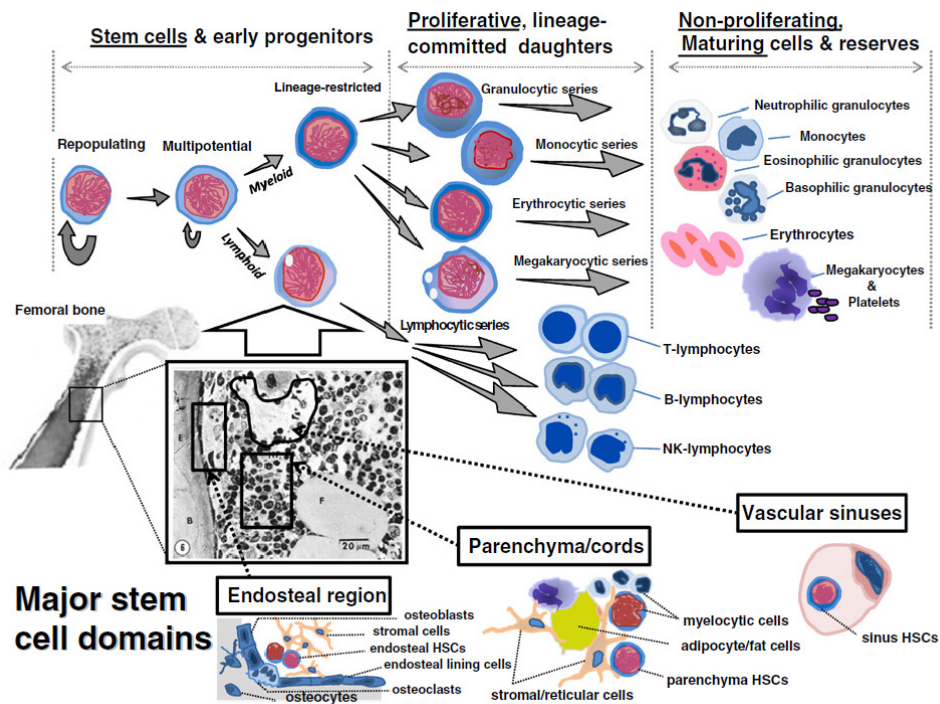


Fig.2.1 Quadro generale del tessuto emopoietico. La sua principale attività è la produzione di varie specie di cellule circolanti mature ed efficienti. Il midollo osseo è un tessuto gerarchico, auto rinnovato ed amplificato, costituito da un piccolo numero di cellule staminali e cellule progenitrici primitive la cui funzione principale è di autorinnovarsi asimmetricamente attraverso rare divisioni cellulari o di intraprendere la differenziazione verso le specifiche linee cellulari del sangue. Le cellule staminali e le cellule primarie progenitrici costituiscono il primo dei tre principali compartimenti funzionali all'interno del midollo osseo, mentre il secondo ed il terzo sono dedicati rispettivamente alla proliferazione delle cellule progenitrici delle singole linee, ed alla maturazione di cellule non proliferanti ed alla riserva cellulare. Le cellule staminali emopoietiche risiedono all'interno di tre domini: (i) endostale, (ii) parenchima midollare, e (iii) regioni vascolari. La figura mostrata deriva concettualmente dal report on line del National Institutes of Health (NIH 2008) e modificata dal Dr. Tom Seed, Bethesda, MD, USA. NK: Natural Killer.

Queste cellule staminali emopoietiche (HSC), in risposta a stimoli specifici, possono uscire e rientrare dalle nicchie vascolari e/o endostali rispettivamente per mobilitazione e riallocazione. I precisi ruoli fisiologici delle cellule staminali emopoietiche circolanti non sono chiari. Esse possono fornire una fonte facilmente accessibile di cellule HSC e/o possono rientrare nella nicchia midollare ed influenzare il comportamento e lo stato fisiologico delle HSC ivi contenute. Le HSC sono in grado di rigenerare l'intero sistema emopoietico e immunitario sia sotto pressione omeostatica che dopo chemioterapia o radioterapia. Una questione fondamentale è come queste nicchie influenzano la conservazione e la rigenerazione delle cellule staminali e delle cellule progenitrici sia in condizioni di normale equilibrio che in caso di deplezione radioindotta.



(55) Il midollo osseo e il timo sono i tessuti emopoietici e linfatici centrali responsabili della produzione di quasi tutti i linfociti (UNSCEAR, 2006). Tutte le cellule del sistema immunitario provengono da HSC provenienti dal midollo osseo. Il mantenimento della linfopoiesi T nella vita postnatale richiede un costante afflusso di cellule multipotenti (TSP) e/o di cellule staminali emopoietiche dal midollo. Le cellule immature B e le cellule “natural killer” (NK) sono prodotte in nicchie specializzate all’interno del midollo osseo, mentre le cellule progenitrici primitive timiche lasciano il midollo osseo e migrano attraverso il flusso sanguigno al timo, iniziando la complessa produzione di cellule T naive. Il timo produce alternativi sottoinsiemi e linee di cellule T, comprese sottopopolazioni di cellule T CD4+ e CD8+, cellule T regolatorie, cellule T gamma/delta e cellule NK T, con attività effettrici distinte e percorsi di sviluppo dipendenti dalle nicchie specializzate per cellule T (Ladi et al., 2006). E’ stato recentemente proposta la prima grande revisione dell’ipotesi Th1/Th2 di danno tissutale mediato dalla cellule T (Iwakura and Ishigame 2006; Steinman, 2007). Il nuovo modello, indicato come “ipotesi Th17”, contempla una complessa interazione reciproca tra la citochina IL-23 e la sua capacità di indurre T helper produttori IL-17 da cellule T CD4 +. Le cellule Th17 producono anche IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF), ma non l’interferone (IFN ). E’ molto probabile che l’ “ipotesi Th17”, in ultima analisi, sarà ulteriormente elaborata per accogliere la crescente quantità di informazioni relative alla costellazione di citochine e ai sottoinsiemi di cellule T che producono e regolano il recupero del danno tissutale.

Il sistema immunitario è diviso in organi primari, secondari e terziari (Picker and Butcher, 1992 ). Le cellule T primitive (“naive”) prodotte nel timo ricircolano attraverso il sangue negli organi linfatici secondari (linfonodi, milza, placche di Peyer, ecc), dove possono essere attivate da antigeni coniugati. Una volta attivati, i linfociti possono entrare negli organi terziari non linfatici, come la pelle e l’intestino, dove possono contribuire alla eliminazione dell’infezione. Il piccolo sito intestinale terziario è importante nella difesa dell’organismo, e le sue cellule T residenti sono chiamate “linfociti epiteliali intestinali”.

### **2.1.2 Sindrome acuta da radiazione: effetti emopoietici**

(56) I dati derivati da esseri umani esposti a radiazioni, sia per radioterapia che a seguito di incidenti o di armi nucleari, sono serviti come fonte di informazione per definire nell’uomo la relazione dose-risposta alle radiazioni e valutare le sue variazioni determinate dal trattamento medico e dall’utilizzo di fattori di crescita emopoietica (HGFs) (UNSCEAR, 1988a; Anno et al., 1989, 2003 Hendry and Lord, 1995; Baranov et al., 1996; Waselenko et al., 2004). I dati bibliografici disponibili sono elencati nella Tabella 2.1.

Tabella 2.1. Fonti bibliografiche relative alla relazione tra dose e mortalità nell'uomo: trattamento medico e fattori di crescita emopoietica.

Sorgente	Periodo/Luogo	Numero di esposti/esposizione stimata	Trattamenti	Bibliografia
Ordigno nucleare 15 Chilotoni	Hiroshima, 1945	n = 150 000 vittime di cui 75 000 deceduti. Tutti sopravvissuti per dosi <3 Gy	Medico	Shimizu et al. (1992)
Reattore Nucleare	Chernobyl, 1986	n = 214 con esposizione 1-13 Gy	Medico	Baranov et al. (1996); Flidner et al. (1996); Georges and Storb (1997)
<sup>137</sup> Cs Unità di Radioterapia	Goiania, Brazil, 1987	n = 10, dosi corpo intero di 2,5-7 Gy	GM-CSF Immunex, 500 µg/m <sup>2</sup> / giorno, i.v.	Butturini et al. (1988)
<sup>60</sup> Co Impianto di sterilizzazione	San Salvador, 1989	n = 3, 3-10 Gy esposizione corpo intero con esposizione localizzata (piedi/arti inf) di 20 Gy in due lavoratori	GM-CSF Leukine, 240 µg/m <sup>2</sup> , i.v.	Rafael-Hurtado et al. (1996)
<sup>60</sup> Co	Istanbul, Turkey, 1998	n = 10, 0,7-4,0 Gy dose cronica	G-CSF Neupogen 5 µg/m <sup>2</sup> /giorno	IAEA (2000)
<sup>60</sup> Co da reattore atomico	Israel, 1990	n = 1, >10 Gy	IL-3 e GM-CSF dopo BMT	Nagler et al. (1996)
<sup>60</sup> Co	Nyasvizh, Belarus, 1991	n = 1, 12-15 Gy	GM-CSF precoce (giorni 3-6) quindi IL-3 e GM-CSF (giorni 6-31)	Baranov et al. (1994)
Misto neutroni: radiazione γ	Tokaimura, Japan, 1999	n = 3, 8-13 Gy	Trapianto cellule staminali, G-CSF, erythropoietin, thrombopoietin	Chiba et al. (2002) Nagayama et al. (2002)
<sup>60</sup> Co	Henan Province, China 1999	n = 3, (a) 6.1 Gy (b) 3.4 Gy (c) 2.4 Gy	Medico, Ab, Trasfusioni, nutrizione. GM-CSF (50-400 µg/m <sup>2</sup> /giorno), e erythropoietin (120 U/kg/giorno)	Liu et al. (2008)
<sup>192</sup> Ir	Yanango, Peru, 1999	n = 1, dose corpo intero <3 Gy, 80 Gy alla coscia destra	G-CSF (300 µg/giorno)	Zaharia et al. (2001)
<sup>60</sup> Co Unità di teleterapia	Samut Prakarn, Thailandia, 2000	n = 10, ≥2 Gy (4 hanno ricevuto dose >6 Gy)	G-CSF Lenograstim, 10 µg/kg/ giorno e GM-CSF 300 µg/giorno	Jinaratana et al. (2001)

GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; BMT, bone marrow transplantation; IL-3, interleukin-3; i.v., intravenous.

Nota: In tutte le voci riportate, nei casi di somministrazione di fattori di crescita sono state comunque attivate procedure di trattamento medico.

#### LD<sub>50/60</sub> per l'uomo per esposizione acuta a radiazioni ionizzanti

(57) La letalità dopo irradiazione al corpo intero ("total body irradiation", TBI) è dipendente dalla dose e dal rateo di dose. Le rassegne sui dati cumulativi riguardanti l'esposizione umana a radiazioni suggeriscono che la LD<sub>50/60</sub> (dose letale del 50% valutata 60 giorni dopo l'esposizione, per ratei

relativamente elevati di esposizione) è di circa 3,3-4,5 Gy in assenza di trattamento medico e 6-7 Gy quando è dato un trattamento medico (costituito da antibiotici, derivati del sangue, liquidi, farmaci antidiarroidici, dieta, ecc) (UNSCEAR ,1988b; Anno et al., 1989, 2003; Baranov et al.,1996; Waselenko et al., 2004). In questi studi non è stato somministrato nessun HGF. Un aumento significativo della sopravvivenza in caso di trattamento medico è stato dimostrato anche in modelli animali (Byron et al., 1964; MacVittie et al., 1991, 2005). Nei cani, le dosi soglia possono essere approssimativamente raddoppiate con l'utilizzo di un buon supporto clinico e dei fattori di crescita (MacVittie et al., 1991), dimostrando il potenziale trasferimento di questi risultati agli esseri umani esposti. Un significativo aumento di sopravvivenza per trattamento medico è stata considerata una caratteristica nelle esperienze umane pre-Chernobyl e di Chernobyl (Baranov e Guskova, 1990; Baranov et al., 1996). Questi risultati sottolineano il valore del trattamento medico come standard di cura per soggetti irradiati a dosi elevate.

#### *Sintesi dei dati aneddotici*

(58) Il trattamento medico è una componente essenziale per la guarigione dalla sindrome emopoietica a seguito dell'esposizione a radiazioni potenzialmente letali. In questi casi, comunque, è sempre possibile l'eventualità di una rigenerazione emopoietica spontanea, dovuta alla probabile non uniforme, disomogenea esposizione a radiazioni. La somministrazione di HGF alle vittime di incidenti con radiazioni determina effetti benefici certi, ma la disomogeneità marcata e la natura incontrollata delle esposizioni, e il numero insufficiente di persone disponibili per l'analisi non consentono di pervenire a stime ben definite del beneficio in termini di sopravvivenza e di effetto del trattamento sulla LD<sub>50/60</sub>. La contemporanea presenza di altre sequele non emopoietiche può complicare il modello del trattamento e peggiorare la possibilità di sopravvivenza.

#### *Fisiopatologia dell'esposizione a radiazioni letali*

(59) Una singola esposizione a dosi letali di radiazioni determina la sindrome acuta da radiazioni ("acute radiation syndrome", ARS) in animali ed in esseri umani (Baranov et al., 1988; Anno et al., 1989). Il sistema emopoietico è il sistema più sensibile nell'ARS. Segni clinicamente rilevabili della sindrome emopoietica possono essere osservati dopo l'esposizione a radiazioni di 2-10 Gy. La mielosoppressione radioindotta determina un periodo transitorio oppure prolungato di neutropenia, trombocitopenia e linfopenia come conseguenza del livello dose-dipendente dell'effetto letale su cellule staminali e cellule progenitrici, e dell'apoptosi (morte cellulare acuta) per alcuni tipi di linfociti. La ripresa di autolimitati e differenti tipi di cellule T dipende dalla linfopoiesi T conseguente al recupero di cellule staminali del tessuto emopoietico e alla loro successiva migrazione nel timo.

(60) La sindrome emopoietica provocata da irradiazione a dosi letali è caratterizzata da grave linfocitopenia entro 24-48 ore. La cinetica della deplezione linfocitaria è stata utilizzata per stimare i livelli di esposizione (Baranov et al., 1988; Fliedner, 1988). La neutropenia e la trombocitopenia seguono diversi tempi di comparsa, a seconda della dose di esposizione e dell'emivita dei neutrofili

e delle piastrine circolanti. La cinetica associata alla perdita dei neutrofili è stata considerata una misura dosimetrica affidabile (Baranov et al., 1988; Gusev et al., 2001).

(61) In un contesto di neutropenia e trombocitopenia, in genere entro 14-28 giorni dall'irradiazione, si verifica la morte per complicanze infettive ed eventi emorragici. L'efficacia del trattamento in termini di sopravvivenza è legato alla difesa e/o all'incremento del ripristino delle cellule HSC e progenitrici, in modo che la produzione di neutrofili maturi e funzionali e di piastrine avvenga entro un determinato periodo di tempo clinicamente gestibile. Se l'individuo sopravvive a questo periodo critico di mielosoppressione, e si manifesta solo una sindrome emopoietica parziale, il recupero è probabile. E' comunque verosimile che, dopo alte dosi di esposizione al corpo intero, si possa manifestare una sindrome multiorgano (Azizova et al., 2005; Fliedner and Meineke, 2005).

(62) Anche la soppressione immunitaria è un problema comune alle alte dosi di irradiazione al corpo intero (TBI), simile a quella osservata dopo cicli multipli di chemioterapia o per condizionamento mieloablativo prima del trapianto di cellule staminali. Un significativo ritardo, anche fino ad 1 anno, nella rigenerazione delle cellule T *naive*, la limitata gamma delle cellule T, e la compromissione della formazione delle cellule dendritiche funzionali e dell'asse complessivo delle cellule-T determina per il paziente un rischio di complicanze infettive.

#### *Trattamento medico nella sindrome acuta da radiazioni*

(63) La più importante esperienza sul trattamento medico per ARS è derivata da Chernobyl e da altri casi di incidenti trattati dal Dipartimento Clinico dell'Istituto di Biofisica di Mosca ed è confluita nella banca dati informatizzata realizzata in collaborazione con il Dipartimento di Fisiologia Clinica, del Lavoro e Medicina Sociale dell'Università di Ulm, in Germania. Questi studi hanno chiaramente sottolineato il ruolo positivo del trattamento medico nei pazienti con ARS grave, e il ruolo marginale ricoperto dal trapianto di midollo osseo (BMT) o dal trapianto di cellule staminali (Baranov et al., 1988; Fliedner et al., 1996; Densow et al., 1997; Georges and Storb, 1997). Questo database fornisce informazioni sulla risposta degli esseri umani a dosi potenzialmente letali di radiazione al corpo intero (TBI) che sono fondamentali per la comprensione del trattamento in esposizioni accidentali.

(64) Come parametro più significativo correlabile alla dose di radiazioni che causano gravi ARS a seguito di TBI relativamente uniforme, è stato proposto il giorno in cui il numero assoluto dei neutrofili (ANC) nel sangue periferico scende a  $500/\mu\text{l}$  (d500) (Baranov et al., 1988; Baranov et al., 1996). Se il paziente ha una  $d500 \leq 14$ , questo valore corrisponde ad un'esposizione complessiva al corpo intero di 5-6 Gy, che ha determinato una mielosoppressione molto grave. Prima di Chernobyl, si conoscevano solo sei casi di pazienti affetti da ARS con grave mielosoppressione, nei quali il trattamento medico aveva determinato un recupero immediato dell'emopoiesi. I valori di d500 per questi pazienti erano di 9,5-14,0, corrispondenti a dosi di irradiazione gamma uniforme di non più di 6-8 Gy. Di 28 pazienti di Chernobyl con mielosoppressione molto grave, 14 hanno mostrato recupero spontaneo dell'emopoiesi. Il recupero di questi pazienti ha suggerito che la rigenerazione spontanea della emopoiesi potrebbe avvenire per TBI fino a 8 Gy. Le valutazioni delle curve di recupero dei neutrofili provenienti da 18 pazienti che hanno ricevuto dosi TBI stimate di 4,7-8,3 Gy hanno dimostrato che un  $\text{ANC} < 100/\mu\text{l}$  si osserva entro 1-4 giorni dalla rispettiva d500 (Baranov et al., 1988; Baranov et al., 1996). Febbre ed infezione coincidevano esattamente con i periodi di

neutropenia dopo dosi di 4-5 Gy, e questi sintomi sono stati più “aggressivi” in tutti i pazienti dopo 5-6 Gy. Questi dati sottolineano la necessità di somministrazione profilattica di antibiotici quando la d500 stima un’esposizione a dosi letali relativamente uniforme e l’ANC continua a diminuire verso la neutropenia grave determinando per i pazienti un più alto rischio di sepsi.

#### *Lezioni apprese*

(65) (a) Il d500 correla bene con la dose per TBI relativamente uniformi e indica che il tempo di d500 per esposizione a radiazioni  $\geq$  LD<sub>50/60</sub> (6 Gy) è 9-14 giorni. (b) Tutti i pazienti irradiati nel range potenzialmente letale di 4,7-8,3 Gy hanno mostrato un numero assoluto dei neutrofili (ANC)  $<100/\mu\text{l}$  entro 1-4 giorni dal d500. (c) La rigenerazione spontanea emopoietica è possibile ad alte dosi di sospetta TBI in uno scenario incidentale. E’ probabile però che questi individui abbiano avuto esposizioni non uniformi e quindi abbiano parti di midollo osseo risparmiato. (d) Nessun HGF è stato somministrato a questi pazienti, sottolineando il valore che assume un adeguato trattamento medico, praticato in tempi adeguati, per determinare spontaneamente il recupero dell’emopoiesi. (e) Il midollo osseo è noto per la sua limitata sensibilità all’effetto del frazionamento, sebbene un frazionamento protratto della dose permette un significativo ripopolamento. Dati riassuntivi su un piccolo numero di individui esposti a dosi protrate in vari incidenti e con minimo trattamento medico ha mostrato sopravvivenza, almeno nel breve termine, dopo una dose stimata al midollo di 10-14 Gy accumulata tra 1 e 3 mesi (UNSCEAR, 1988a). Sono stati proposti molti modelli e formule per descrivere il cambiamento della tolleranza alla dose al crescere del frazionamento e al protrarsi della irradiazione, ma i dati sugli uomini rimangono scarsi.

#### **2.1.3 Effetti emopoietici dell'esposizione cronica**

##### *Dati clinici*

(66) Il sistema emopoietico è caratterizzato da elevata flessibilità e buona adattabilità alla esposizione cronica alle radiazioni. Ciò è stato ben documentato sia sperimentalmente che nell’uomo (Akleyev et al., 2002; Gidali, 2002; Guskova et al., 2002; Okladnikova et al., 2002; Seed et al., 2002). L’esperienza sull’uomo deriva dai dati di follow-up di lungo periodo sui lavoratori dell’impianto di Mayak. Giovani uomini sani, esposti a radiazioni gamma esterne con ratei di dose  $<0,25$  Gy/anno e dosi cumulative di 1,0-1,5 Gy, non hanno mostrato alcuna evidenza di ridotta emopoiesi. Dosi più elevate, pari a 0,25-0,5 Gy/anno e dosi totali di 1,5-2,0 Gy, hanno determinato casi di trombocitopenia e leucopenia instabile. Dosi totali tra 2 e 9 Gy hanno invece causato una diminuzione del numero di leucociti e trombociti pari al 50-65% del livello basale. Alcuni di questi lavoratori sono stati anche esposti ad aerosol di <sup>239</sup>Pu, fornendo dosi assorbite al midollo osseo rosso  $\leq 0,45$  Gy. Con dosi annuali  $> 2,0$  Gy e dosi cumulative  $> 6,0$  Gy è stato osservato un ridotto numero di linfociti (Pesternikova and Okladnikova, 2003)

(67) La cessazione dell’esposizione è stata seguita da una graduale normalizzazione del numero dei leucociti all’80-85% del valore basale entro il quinto anno e all’88-95% entro il 20-25<sup>esimo</sup> anno. Tuttavia, tale valore non migliorava ulteriormente anche 40 anni dopo la cessazione dell’esposizione.

La leucopenia a 40 anni di distanza dall'esposizione era più evidente nei soggetti che avevano ricevuto dosi cumulative al midollo osseo rosso > 2,0 Gy. Cinque anni dopo la cessazione dell'esposizione alle radiazioni, il numero delle piastrine era tornato alla normalità nei lavoratori con dosi cumulative < 6,0 Gy. Per la normalizzazione del numero delle piastrine in lavoratori con dosi cumulative più elevate sono stati necessari fino a 10 anni (Pesternikova and Okladnikova, 2003).

(68) A 35-40 anni dall'esposizione a dosi cumulative di 2-9 Gy (dosi annuali > 1,0 Gy), nel 7% dei lavoratori di Mayak era ancora osservabile una moderata ipoplasia del midollo osseo (Okladnikova and Guskovava, 2001). Le reazioni di adattamento, in persone con normale cellularità del midollo osseo, si sono manifestate in aumentata eritropoiesi (13 % dei casi) e aumento della percentuale dei granulociti proliferanti (18 % dei casi). La più significativa riduzione della cellularità del midollo osseo è stata osservata a dosi > 2 Gy/anno, anche se non è stata osservata una dipendenza dalla dose per l'ipoplasia del midollo osseo osservata in tempi successivi. Le residue forme di ipoplasia e granulocitopenia del midollo sono state probabilmente causate dal depauperamento del deposito di cellule staminali e di cellule progenitrici. La maggior parte dei lavoratori con ipoplasia granulocitica ha avuto rilevante assorbimento corporeo di <sup>239</sup>Pu (Pesternikova and Okladnikova, 2004).

(69) Infine, sono state osservate persistenti riduzioni di piastrine e leucociti nei residenti lungo il fiume Techa, esposti per molti anni ad una combinazione di radiazione gamma esterna e di radiazione interna, soprattutto da <sup>90</sup>Sr, con dosi al midollo osseo > 0,3-0,5 Gy/anno (Akleyev et al., 1999; Akleyev e Kisselyov, 2002; Akleyev and Varfolomeyeva, 2007).

#### *Studi sperimentali sugli animali*

(70) Gli studi su animali hanno dimostrato che il sistema emopoietico è in grado di assicurare il mantenimento di un adeguato numero di cellule durante l'esposizione cronica a radiazioni a basse dosi e a bassi ratei di dose. Ciò è determinato dall'aumento dei tassi di produzione di cellule ottenuti attraverso la riduzione del ciclo cellulare ed il tempo di maturazione (Grigoryev et al., 1986; Gidali, 2002), nonché dall'aumento dell'attività proliferativa delle cellule staminali e dei precursori emolinfopoietici (Muksinova and Mushkachyova, 1990), infine dalla stimolazione dell'emopoiesi (Lord, 1965; Flidner et al., 2002). Nelle cellule precursori del midollo osseo si verifica anche l'incremento della riparazione delle lesioni subletali (Seed et al., 2002).

(71) Studi sperimentali su cani dimostrano che una dose di 0,075 Gy/giorno rappresenta una soglia sotto la quale il sistema emopoietico mantiene la sua capacità di produzione di cellule per almeno 1 anno (Seed et al., 2002). A dosi > 0,075 Gy/giorno, quasi il 60 % dei cani irradiati è morto per progressiva anemia aplastica in meno di 300 giorni. I restanti cani hanno mostrato invece una notevole capacità di adattamento alla esposizione a bassa dose o a basso rateo di dose. Nel periodo iniziale (50-150 giorni), è stata evidenziata una progressiva diminuzione delle cellule precursori midollari, dei leucociti e delle piastrine nel sangue circolante (Seed et al., 1980; Seed and Kaspar, 1992). Successivamente tale diminuzione si è ridotta in modo tale da assicurare un livello, basso ma funzionale, della riserva di cellule del midollo osseo e del sangue, con un recupero parziale in tempi più lunghi. Il numero di leucociti e trombociti diminuiva quasi linearmente con la dose, senza un valore di soglia, mentre gli eritrociti hanno mostrato una risposta non lineare con una soglia piuttosto ampia (Seed et al., 2002).

(72) L'irradiazione cronica di cani a dosi di 0,62-1,9 Gy/anno ha dimostrato la reversibilità delle alterazioni emopoietiche da esposizione protratta (3 anni). In condizioni di esposizione cronica, il mantenimento dell'omeostasi cellulare eritroide è una priorità dell'organismo. La popolazione cellulare eritroide è mantenuta ad un livello più alto rispetto alle altre popolazioni cellulari, e il ripristino della emopoiesi prevede inizialmente la normalizzazione di questa specifica serie cellulare. Al termine dell'esposizione cronica, la differenziazione cellulare passa dalla produzione preferenziale di eritrociti alla produzione di granulociti (Gorizontov et al., 1983).

(73) Ratti e topi esposti in modo protratto a radiazioni ionizzanti a dosi di 0,01-0,5 Gy/giorno (con dosi cumulative di 2-30 Gy) hanno mostrato che il primo e più grande depauperamento cellulare avviene nel compartimento delle cellule staminali multipotenti [unità formanti colonie della milza (CFU-S)], che determina la deplezione delle cellule precursori e conseguentemente del gruppo delle cellule funzionali (Muksinova and Mushkachyova, 1990). Il tasso di recupero delle cellule staminali e/o dei sottogruppi delle cellule progenitrici dipende dalla dose (Wu and Lajtha, 1975). La normalizzazione ai livelli dei controlli dei gruppi cellulari proliferanti, in maturazione e funzionali, così come della popolazione delle CFU-S, è, per dosi totali comparabili, più veloce dopo dosi giornaliere più elevate rispetto a dosaggi più bassi (Muksinova and Mushkachyova, 1990). Questo perché i prodotti di decadimento cellulare stimolano la produzione di fattori emopoietici quali l'eritropoietina, la leucopoietina e la trombopoietina, che stimolano a loro volta l'emopoiesi e contribuiscono alla accelerata differenziazione delle cellule già programmate e alla proliferazione delle cellule staminali e progenitrici (Kaspar and Seed, 1984).

(74) Il fattore chiave della attivazione del recupero dell'emopoiesi è il grado di deplezione del compartimento staminale. Il ripristino e il reintegro dell'emopoiesi sono infatti possibili se più del 2 % delle cellule staminali e delle cellule precursori sono intatte e capaci di replicazione e differenziazione (Fliedner et al., 2002). L'esposizione prolungata alle radiazioni induce deplezione del compartimento staminale e aumenta l'attività proliferativa di queste cellule. Esperimenti nei roditori mostrano che l'aumento dell'attività proliferativa delle CFU multipotenti si verifica dopo dosi di esposizione di 0,2-0,3 Gy; ciò provoca un aumento del numero di cellule precursori impegnate e delle cellule differenziate. Le esposizioni croniche stimolano anche l'attività proliferativa delle cellule precursori programmate (Muksinova and Mushkachyova, 1990).

(75) Il microambiente emopoietico, che mantiene normalmente l'omeostasi dei raggruppamenti di cellule staminali attraverso l'interazione tra le cellule staminali e le cellule progenitrici multipotenti (CFU-S), svolge un ruolo importante nel recupero dopo un insulto (Molineux et al., 1987; Muksinova and Mushkachyova, 1990). Si possono osservare anche emopoiesi extramidollare e migrazione di cellule staminali emopoietiche dal midollo osseo alla milza, al fegato ed ai linfonodi. Il ripristino della emopoiesi è più completo dopo esposizione a bassi ratei di dose piuttosto che ad elevati ratei di dose. Ad esempio, nei topi il recupero delle cellule progenitrici emopoietiche e stromali era quasi completo entro il 1° anno dopo esposizione a 12,5 Gy con ratei di 0,0005 Gy/min rispetto invece al recupero incompleto dopo soli 6,5 Gy erogati a 0,7 Gy/min (Gallini et al., 1988). Tuttavia, in altri studi, dopo l'esposizione a basso rateo di dose le CFU-S non hanno mai recuperato i livelli iniziali per tutta la durata della vita degli animali, dimostrando quindi l'esistenza di effetti residuali a lungo termine (Muksinova and Mushkachyova, 1990). A seguito di esposizione cronica, il midollo osseo può essere gradualmente sostituito da tessuto fibroso, aspetto questo che contribuisce alla perdita

della funzionalità del midollo osseo (Seed et al., 1982; Flidner et al., 2002). Disturbi del sistema immunitario e vascolare svolgono un ruolo importante in questo sviluppo fibrotico (Wynn, 2008).

(76) L'esposizione di ratti per l'intera vita attraverso irradiazione interna con  $^{90}\text{Sr}$  a dosi giornaliere di 37 kBq e superiori ha determinato una progressiva riduzione dei leucociti circolanti. E' stato osservato un ridotto numero di eritrociti solo in animali con introduzione giornaliera  $>185$  kBq/giorno. Il livello di emoglobina si è mantenuto invece entro i limiti normali per tutta la durata dell'esperimento. Tuttavia, negli animali a cui sono state somministrate dosi di 37 kBq/giorno, è stata osservata una riduzione della cellularità del midollo osseo (30-80 % del normale). La riduzione iniziale della cellularità del midollo osseo era il risultato di una diminuzione nelle cellule eritroidi e, a dosi maggiori, di una riduzione dei granulociti (Shvedov and Akleyev, 2001).

#### *La sindrome da radiazione cronica*

(77) Sono stati diagnosticati casi di ChRS in persone cronicamente esposte a dosi di 0,7-1,0 Gy per anno e dosi cumulative  $> 2-3$  Gy (Barabanova et al., 2007). La ChRS è lenta a svilupparsi, con una latenza inversamente proporzionale alla dose di esposizione; la ChRS si sviluppa nel corso di 1-3 anni per dosi di esposizione annuale di 2-2,5 Gy, mentre il periodo di latenza può aumentare a 5-10 anni per più bassi ratei di dose (Okladnikova, 2001).

(78) Il primo segno clinico di ChRS è il deficit della emopoiesi, che si manifesta soprattutto come riduzione dei leucociti e delle piastrine nel sangue ed ipoplasia del midollo osseo (Guskova and Baysogolov, 1971). Inizialmente, il numero di leucociti è tipicamente ridotto al 40-65% e il numero di piastrine si riduce al 50-60 % del livello basale (Okladnikova et al., 2002). La leucopenia è generalmente associata ad un ridotto numero di granulociti, mentre il numero dei linfociti è meno colpito. La riduzione dei linfociti del sangue osservata a seguito di alte dosi ( $> 4$  Gy) di solito porta ad una pronunciata e persistente leucopenia.

(79) Nei casi meno gravi di ChRS, i cambiamenti del midollo osseo comportano un ritardo nella maturazione delle cellule mieloidi, a volte in combinazione con un aumento degli elementi reticolari e plasmocitari. Nei casi più gravi, invece, si osserva l'ipoplasia del midollo osseo ( Akleyev and Kisselyov, 2002). L'ipoplasia letale del midollo osseo, derivante dalla perdita non sostituibile di cellule staminali, si osserva a seguito di esposizione con ratei di dose  $> 4,5$  Gy/anno e dosi totali  $>8$  Gy (Guskova et al., 2002) .

(80) Le variazioni emopoietiche osservate nella ChRS sono solitamente accompagnate da modificazioni dei sistemi immunitario, nervoso, cardiovascolare e muscolo-scheletrico, nonché del tratto gastrointestinale. Una ridotta resistenza alle infezioni e modificazioni della reattività allergica dell'organismo sono caratteristiche dello sviluppo di ChRS (Akleyev et al., 1995). I cambiamenti osservati nel sistema nervoso includono inizialmente disfunzioni vegetative e sindrome astenica. Dosi elevate (4,5 Gy), possono determinare modificazioni di tipo encefalomielitico nel sistema nervoso. Ciò è dovuto alla demielinizzazione focale, frequentemente di natura transitoria, che sembra essere dipendente dal danno vascolare e da alcuni disturbi metabolici (Guskova, 2000; Guskova et al., 2002). La ChRS può anche manifestarsi come una disfunzione in altri organi (ad esempio, ridotta funzionalità secretiva della mucosa gastrica, lieve disfunzione tiroidea, ipotonia arteriosa ed



alterazioni metaboliche del miocardio). Queste alterazioni sono probabilmente il risultato di una disfunzione del sistema nervoso vegetativo.

#### **2.1.4 Risposta immunitaria all'esposizione cronica**

(81) Una descrizione dettagliata degli effetti delle radiazioni sul sistema immunitario è stata pubblicato da UNSCEAR (2006). La variabilità nella risposta immunitaria alle radiazioni può rispecchiare differenze di dose totale e di uniformità della esposizione (dose di esposizione al timo e al midollo osseo), di rateo di dose, del tempo post-esposizione e dell'età del paziente. Tuttavia, ci sono dati che suggeriscono una elevata dipendenza delle alterazioni immunitarie radioindotte dalla dose totale ma non dal rateo di dose (Pecaut et al., 2001).

(82) L'immunosoppressione si verifica dopo irradiazione cronica al corpo intero a dosi elevate, e può essere osservata molto tempo dopo l'irradiazione (Kirillova et al., 1988; Okladnikova, 2001; Pecaut et al., 2001). Anche esposizioni parziali possono provocare immunosoppressione sistemica. I meccanismi coinvolti comprendono: l'apoptosi radioindotta di cellule immunocompetenti e progenitrici, lo spostamento dell'equilibrio omeostatico tra il modello Th1 (immunità mediata dalle cellule) e il modello Th2 (immunità umorale) verso un profilo pro-infiammatorio, le mutazioni indotte da radiazioni nei geni *TCR*, gli effetti "bystander" e l'instabilità genomica. Le radiazioni ionizzanti possono anche contribuire ad alterare la tolleranza verso i propri tessuti e spianare la strada verso l'autoimmunità. Un meccanismo chiave nell'inibizione della maggioranza dei parametri immunitari è l'apoptosi delle cellule bianche circolanti, soprattutto dei radiosensibili linfociti (Yagunov et al., 1998; UNSCEAR, 2006). Il ripristino a lungo termine della funzionalità del sistema immunitario dipende dal simultaneo recupero delle cellule staminali emopoietiche midollari, che servono come fonte di cellule progenitrici primitive timiche (Guidos, 2006; Schwarz and Bhandoola, 2006).

(83) La radiosensibilità delle cellule immunocompetenti dipende dal tipo di cellula, dallo stato di attivazione, dal grado di differenziazione e dall'irradiazione in vivo o in vitro. Le Cellule B (CD19+) sembrano essere i sottoinsiemi più radiosensibili, sia in vivo che in vitro, rispetto alle cellule T CD4+ e CD8+, mentre le cellule NK sono relativamente resistenti in vivo. La maggior parte dei dati non mostrano differenze di radiosensibilità tra i linfociti T CD4+ e CD8+. I linfociti T attivati da mitogeni ed antigeni sono più resistenti rispetto ai non attivati (UNSCEAR, 2006).

(84) Al contrario, alcuni studi sugli animali indicano che basse dosi possono aumentare la risposta immunitaria. A seguito di dosi <0,05 Gy sono stati riscontrati un potenziamento della risposta proliferativa dei linfociti della milza e del timo ai mitogeni, un potenziamento delle attività NK e un aumento della secrezione di citochine regolatorie (Malyzhev et al., 1993; Safwat, 2000; Pandey et al., 2005). L'evidenza di simili effetti sul sistema immunitario umano è limitata. I dati provenienti da esperimenti sugli animali hanno dimostrato che basse dosi di TBI possono migliorare la risposta immunitaria attraverso: aumento della risposta proliferativa dei linfociti T alla stimolazione mitogenica, alterazione della produzione di citochine [in particolare IFN $\gamma$ , INF $\gamma$ , e interleuchina 2 (IL-2)], incremento di espressione dei recettori IL-2 presenti sulla superficie delle cellule T, facilitazione del segnale di trasduzione nei linfociti T, aumento del contenuto di catecolamine spleniche ed abbassamento del livello di corticosterone sierico, eliminazione di un sottogruppo

radiosensibile di cellule T suppressor ( Safwat, 2000), modulazione dello stato ossidativo delle cellule immunocompetenti (Kojima et al., 2002).

(85) La risposta immunitaria alle radiazioni è geneticamente determinata ed è dovuta all'elevato polimorfismo del complesso di istocompatibilità principale (HLA nell'uomo, H2 nel topo) (Konenkov and Trufakin, 2002).

#### *Immunità naturale*

(86) Sebbene siano disponibili pochi dati sugli effetti dell'esposizione a basse dosi negli esseri umani, alcuni dati suggeriscono che l'esposizione cronica può indurre una risposta immunitaria naturale. Nei residenti dei villaggi lungo il fiume Techa, diversi anni dopo l'inizio dell'esposizione del midollo osseo a dosi > 0,3-0,4 Gy/anno si sono registrate inibizione dell'attività fagocitaria dei neutrofili nel sangue, riduzione del numero delle cellule NK circolanti e riduzione dei livelli di lisozima nella saliva (Akleyev and Kossenkov, 1991; Akleyev e Kisselyov, 2002). E' stata osservata una riduzione dei livelli dei componenti C3 e C4 del complemento anche in lavoratori di radiologia esposti per un periodo > 5 anni a ratei di dose <0,0035 Sv/anno (vedi nota nella Sintesi) (Godekmerdan et al., 2004). Otto anni dopo l'incidente alla centrale nucleare di Chernobyl, i residenti delle zone contaminate hanno presentato livelli ridotti di cellule NK, e i liquidatori esposti a dosi di 0,1-3 Sv hanno subito una riduzione dose-dipendente della sintesi di IFN (interferone) leucocitario e della componente C3 del complemento (Semenkov et al., 1997; Asfandiiarova et al., 1998). Tuttavia, ai livelli di esposizione professionale, cioè a basse dosi e a bassi ratei di dose, non è stato osservato nessun effetto delle radiazioni sui livelli delle cellule NK (Tuschl et al., 1990).

(87) Gli esperimenti sui roditori hanno confermato che fattori immunitari naturali possono variare considerevolmente a seguito di irradiazione cronica. Nei topi, basse dosi ( $\leq 0,2$  Gy) hanno migliorato l'attività fagocitaria dei macrofagi (Pandey et al., 2005) e hanno determinato una maggiore secrezione di IL-12 da parte dei macrofagi peritoneali (Liu et al., 2003). Le cellule NK sono relativamente radioresistenti. Un basso rateo di dose di radiazioni gamma (0,1 Gy/anno) ha provocato nei topi, a distanza di 28 e 32 settimane, un aumento delle cellule CD49+ NK nella milza, mentre non sono intervenute variazioni nell'attività delle cellule NK (Lacoste-Collin et al., 2007). Inoltre, l'attività degli splenociti NK è aumentata in topi irradiati gamma al corpo intero (0,5 Gy) 2-6 h dopo irradiazione, a causa dell'induzione del glutatione endogeno (Kojima et al., 2002).

#### *Immunità acquisita*

(88) Nell'uomo, una prolungata esposizione anche a basse dosi può indurre una diminuzione dose-dipendente dell'immunità cellulare, oltre che alterazioni della composizione nelle sottopopolazioni delle cellule immunocompetenti circolanti ed una soppressione della loro attività funzionale. Il follow-up della popolazione che vive intorno a Chernobyl fornisce evidenze di modificazioni permanenti, prevalentemente nella risposta immunitaria timo-dipendente (riduzione del numero dei linfociti T, diminuzione dei livelli di timulina, aumento dei livelli degli anticorpi anti-cellule epiteliali del timo) (Yarilin, 1996; Asfandiiarova et al., 1998; Vykhovanets et al., 2000). Così come nei sopravvissuti alla bomba atomica (Hayashi et al., 2003), molti anni dopo l'incidente di Chernobyl è stato osservato un deficit preferenziale di cellule CD4+. Anche la risposta proliferativa ai mitogeni è

risultata alterata. Inoltre, in studi di follow-up di persone che avevano vissuto in edifici radioattivi per 2-13 anni, con una dose media accumulata di 0,17 Sv, sono state riscontrate riduzioni dose-dipendenti dei linfociti CD4 + e HLA-DR+, e del rapporto CD4 + / CD8+ ( Chang et al., 1999). Le dinamiche del recupero post-irradiazione sono state differenti per CD4+ e CD8+, suggerendo che la radiazione può indurre danni al timo, accelerando il naturale invecchiamento del sistema immunitario attraverso un progressivo declino della funzione timica (UNSCEAR, 2006).

(89) Nelle popolazioni lungo il fiume Techa, cronicamente esposte a radiazioni, le alterazioni immunitarie a lungo termine hanno provocato una diminuzione dell'espressione degli antigeni di differenziazione dei linfociti T, una diminuzione dell'attività funzionale e segni di squilibrio immunologico (Akleyev et al., 1995; Akleyev and Kisselyov, 2002). Una persistente insufficienza funzionale dell'immunità cellulare è stata osservata nei lavoratori di Mayak, anche 35-40 anni dopo esposizione esterna al corpo intero a radiazioni gamma, con dosi accumulate > 4 Gy (Okladnikova, 2001).

(90) Gli individui cronicamente esposti hanno anche evidenziato una maggiore produzione di IL-4 e IL-10 linfociti-indotta, e una minore produzione di IL-2 e INF $\gamma$  (Attar et al., 2007), nonché un aumento significativo di immunoglobuline E (Ghiassi-Nejad et al., 2004), indicativo della prevalenza della risposta immunitaria umorale rispetto alla risposta cellulare. Tuttavia, in lavoratori professionalmente esposti alle radiazioni non è stata osservata nessuna variazione del numero di linfociti B circolanti (Rees et al., 2004). E' stata invece evidenziata una diminuzione dei livelli di immunoglobuline (IgA, IgG, IgM) (Godekmerdan et al., 2004).

(91) Infine, l'irradiazione gamma continua a basse dosi (0,10 Gy/anno) ha ridotto l'attività delle cellule B nei topi (Courtade et al., 2001), e provocato una maggiore produzione di anticorpi incompleti adesi agli eritrociti e di anticorpi per antigeni tissutali del tessuto splenico ed epatico nei cani (Grigoryev et al., 1986). Studi su roditori sottoposti ad esposizione continua a radiazioni gamma a dosi elevate (0,1 Gy/giorno) hanno evidenziato una riduzione della proporzione e della capacità funzionale delle cellule coinvolte nella risposta umorale ad antigene timo-dipendente (Kirillova et al., 1988), un'inibizione della stimolazione mitogenica dei linfociti T ed una riduzione dei linfociti nella milza (Novosyolova and Safonova, 1994). Variazioni dell'attività di sintesi dei timociti sono state associate con la reiterazione ciclica dei processi di soppressione e di ripristino nel timo (Sergeyevich and Karnaukhova, 2002).

#### *Le reazioni immunitarie a seguito di irradiazione interna*

(92) Studi su roditori hanno evidenziato che l'irradiazione interna con trizio ha comportato una depressione immunitaria più pronunciata e prolungata rispetto alla irradiazione esterna gamma a dosi totali simili, a causa dei danni più gravi nei precursori dei linfociti. Esperimenti sui topi hanno dimostrato che l'esposizione prolungata a trizio a dosi cumulative di 0,2-1,0 Gy (a ratei di dose di 0,033-0,092 Gy/giorno) ha provocato disordini dell'immunità umorale in diverse fasi dell'immunopoiesi (Smirnov et al., 1990). Anche a distanza di 12 mesi dall'irradiazione cronica con ossido di trizio, si è verificato un recupero incompleto sia per quanto riguarda l'immunità cellulare che per quella umorale. A distanza di tempo dall'irradiazione l'ipoplasia del timo e dei linfonodi si è rivelata maggiormente pronunciata di quella del midollo osseo e della milza (Murzina and

Muksinova, 1982). Per irradiazione interna con trizio, la riduzione della funzionalità delle cellule NK dipende dai danni ai loro precursori e dall'inibizione del processo radiosensibile di sintesi di IL-2, che non solo mantiene la loro attività, ma ne induce anche la proliferazione e il differenziamento (Kirillova, 1985).

(93) I radionuclidi osteotropici a lunga vita, come  $^{239}\text{Pu}$  e  $^{90}\text{Sr}$ , accumulandosi nel tessuto osseo, esercitano un'influenza di lunga durata sul midollo osseo. Nei ratti, l'attività citotossica delle cellule NK è ridotta dopo iniezione endovenosa di  $^{239}\text{Pu}$ , e dosi allo scheletro  $> 3$  Gy e di 14 Gy hanno inibito l'immunità umorale (Kirillova et al., 1991). L'esposizione del midollo osseo rosso a  $^{90}\text{Sr}$  a ratei di dose  $>2,5$  mGy/giorno (dosi cumulative di 0,7-1,0 Gy) ha causato l'inibizione della fagocitosi neutrofila nel sangue e una ridotta produzione di anticorpi (Shvedov and Akleyev, 2001).

### 2.1.5 Riassunto

(94) Le HSC (cellule staminali emopoietiche) e le cellule progenitrici sono il bersaglio principale delle irradiazioni croniche a basse dosi ed a bassi ratei di dose. La deplezione radioindotta delle cellule staminali e delle sottopopolazioni delle cellule progenitrici determina una maggiore attività proliferativa di queste cellule, un aumento dei tassi di riparazione delle lesioni subletali in cellule precursori midollari, l'accelerazione del ciclo dei precursori del midollo osseo, l'accorciamento del tempo di maturazione e la stimolazione di emopoiesi.

Un'inefficace emopoiesi comporta la riduzione della vitalità delle cellule mature del sangue, causando in tal modo una diminuzione delle riserve di cellule ematiche. L'estrema radiosensibilità del tessuto linfatico ed il limitato recupero del gruppo delle diminuite cellule progenitrici timopoietiche midollari possono essere la probabile causa dei disturbi dell'immunità acquisita e della continua produzione di cellule T naive. Il recupero post-irradiazione è caratterizzato da una progressiva ricostituzione del sangue periferico e delle strutture del midollo osseo. Il parziale recupero dei precursori emopoietici e linfopoietici midollari può essere un fattore limitante nel recupero della funzionalità del sistema immunitario. Lo stato infiammatorio persistente indotto dalle radiazioni ionizzanti è stato associato alla compromissione del sistema immunitario e agli effetti tardivi attribuiti alle radiazioni (tumori e malattie non tumorali).

(95) I dati sperimentali su animali irradiati a basse dosi rafforzano alcuni dei risultati clinici, come ad esempio la graduale ricostituzione del sangue periferico e delle strutture del midollo osseo con parziale deficit dei precursori emopoietici e linfopoietici. Ciò suggerisce che un'emopoiesi inefficace potrebbe causare restrizione delle riserve di cellule linfoidi e mieloidi, e conseguenti disturbi all'immunità cellulare e umorale. Si può osservare un miglioramento dell'immunità, dopo dosi molto basse di irradiazione, e la regolazione dello stato ossidativo sembra essere coinvolta in questo effetto.

## 2.2. Apparato digerente

### 2.2.1 Caratteristiche anatomiche ed organizzazione proliferativa

(96) Il tubo digerente si estende dalla bocca all'ano. Esso comprende il tratto aerodigestivo superiore (cavo orale e faringe) e l'esofago, che sono rivestiti da epitelio squamoso stratificato; il tratto gastrointestinale (stomaco, duodeno, digiuno, ileo, colon, retto), ricoperto da epitelio monostrato colonnare; il canale anale ricoperto da epitelio squamoso. Gli organi del tubo digerente, benché ricoperti da cellule epiteliali, sono tessuti a struttura mista che contengono una varietà di cellule stromali, una ricca rete microvascolare, un gran numero di cellule immunitarie e una vasta rete di nervi intrinseci ed estrinseci. Infatti, l'intestino è l'organo più grande del sistema immunitario e il secondo più grande del sistema nervoso. I meccanismi e la fisiopatologia del danno da radiazione nei vari segmenti del tubo digerente sono per molti aspetti simili, ma ci sono anche importanti differenze anatomiche e fisiologiche che si traducono in caratteristiche uniche delle loro risposte e della loro tolleranza alle radiazioni (ICRP, 2006).

(97) In passato si credeva che la gravità del danno da radiazione nel tratto gastrointestinale dipendesse esclusivamente dall'entità della morte delle cellule staminali apoptotiche o delle cellule clonogeniche/progenitrici. Questo punto di vista è stata soppiantato dal riconoscimento che le modifiche radioindotte della funzionalità cellulare e molti processi secondari (reattivi) contribuiscono in maniera sostanziale alla manifestazioni fisiopatologiche di radiotossicità. Questi processi sono orchestrati da una enorme quantità di segnali di interazione molecolare, da citochine, da chemochine e dai fattori di crescita, e coinvolgono numerosi compartimenti cellulari interconnessi, come cellule endoteliali, sistema nervoso intrinseco ed estrinseco, nonché varie cellule del sistema immunitario.

(98) Anche le ghiandole salivari, il fegato e il pancreas appartengono all'apparato digerente. L'organizzazione cellulare, la risposta e la resistenza di questi organi alle radiazioni sono sostanzialmente diverse da quelle degli organi del tratto alimentare. Le principali ghiandole salivari sono le parotidi, le sottomandibolari e le sublinguali. Le ghiandole sono avvolte da una capsula di tessuto connettivo ed internamente sono suddivise in lobuli. I componenti secretori comprendono cellule sierose e/o mucinose, circondate da cellule mioepiteliali contrattili. Le loro secrezioni entrano nella cavità orale attraverso uno o più condotti escretori.

(99) Il pancreas umano si trova dietro il peritoneo nell'addome superiore. E' costituito da una componente esocrina acinosa che secerne enzimi digestivi (quali tripsina, chimotripsina, lipasi, amilasi) nella seconda parte del duodeno attraverso l'ampolla di Vater. Il pancreas contiene inoltre una componente endocrina, strutturata nelle circoscritte isole di Langerhans, che produce alcuni importanti ormoni, tra cui l'insulina, il glucagone e la somatostatina.

(100) Il fegato è l'organo interno più grande del corpo umano. Esso svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo (ad esempio accumulo di glicogeno, sintesi delle proteine del plasma, produzione dei fattori di coagulazione, disintossicazione, produzione di bile). Strati di tessuto connettivo dividono il fegato in migliaia di lobuli, le subunità strutturali del fegato. I lobuli sono approssimativamente di forma esagonale e contengono ai vertici le triadi portali (arteria, vena porta e condotto biliare) ed una vena centrale. Il sangue scorre dalla arteria epatica e dalla vena porta attraverso sinusoidi epatici, e sfocia nelle vene centrali che confluiscono nelle vene epatiche. Il fegato è uno dei pochi organi corporei capaci di rigenerarsi. Quindi, gli epatociti sono considerati cellule staminali unipotenti (o cellule postmitotiche reversibili). Sebbene in normali condizioni non si dividano, essi possono essere

reclutati nel ciclo cellulare e dividersi per produrre due epatociti, riuscendo così a rigenerare l'organo da un minimo di tessuto rimanente pari al 25%.

(101) Il rivestimento epiteliale dell'intestino si estende su una superficie di circa 200 volte quella della superficie della pelle, ed è il sistema corporeo che si rinnova più rapidamente, subendo un continuo e rapido ricambio. Le cellule epiteliali proliferano nelle cripte, migrano lungo i villi, e alla fine si riversano nel lume intestinale. Per determinare le caratteristiche proliferative dell'epitelio intestinale è stato condotto un notevole lavoro sperimentale, principalmente nei topi. La durata del ciclo cellulare per la maggior parte delle cellule proliferanti della cripta intestinale murina è dell'ordine di 12-13 h, mentre la durata del ciclo cellulare delle cellule staminali della cripta è considerevolmente più lungo, circa 24 h, il transito completo delle cellule dalla base della cripta alla punta dei villi richiede circa 6-8 giorni ed occorrono 48-72 ore dal momento in cui una cellula entra nella base del villo fino a quando non viene espulso dalla sua punta (Potten, 1995). Le cripte dell'intestino umano sono più grandi rispetto a quelle dell'intestino murino, con una minor frazione di cellule nella fase S del ciclo mitotico e una durata del ciclo cellulare di circa 30 h (cioè circa 2,5 volte quella nell'intestino murino) (Kellett et al., 1992).

(102) Il danno acuto da radiazione all'intestino si manifesta entro giorni dall'esposizione, quando le cellule del compartimento cellulare differenziato nei villi non sono più adeguatamente sostituite dalle cellule del compartimento progenerativo della cripta. Il danno da radiazione viene rapidamente riconosciuto nell'intestino dall'avvio di una proliferazione accelerata e compensativa (Hagemann et al., 1971; Hagemann, 1976), mentre i tempi del ciclo delle cellule della cripta possono essere più brevi di 6 ore (Leshner and Bauman, 1969). I tempi di duplicazione delle cellule staminali sono più lunghi, fino a circa 24 ore, a causa della loro associata divisione e perdita del percorso di differenziazione (Potten et al., 1988).

(103) L'importanza relativa della morte clonogenica rispetto all'apoptosi nell'epitelio intestinale, e la loro relazione alla risposta intestinale all'irradiazione nei casi clinici, non sono chiare. Studi su topi geneticamente modificati suggeriscono che l'apoptosi delle cellule della cripta intestinale non ricopre un ruolo importante nella risposta intestinale alle radiazioni (Rotolo et al., 2008; Kirsch et al., 2010). Il problema è ulteriormente complicato dal fatto che molti studi preclinici sono stati condotti con singole dosi di radiazioni, una situazione che differisce in maniera sostanziale dalla radioterapia frazionata utilizzata nel trattamento clinico oncologico. Fattori che complicano ulteriormente l'estrapolazione degli esperimenti sugli animali ai casi clinici sono gli spostamenti temporali di morte cellulare clonogenica, apoptosi, tempo d'inizio ed intensità della proliferazione compensatoria e migrazione delle cellule durante i periodi di irradiazione frazionata.

## **2.2.2 Dati clinici relativi a dosi terapeutiche**

### *Mucosa orale e dell'esofago*

(104) Storicamente, la mucosite era considerata solo come un evento mediato dall'epitelio, risultato degli effetti delle radiazioni sulla divisione delle cellule progenitrici epiteliali. Si pensava che la perdita della capacità di rinnovamento dell'epitelio provocasse la perdita di cellule e la successiva ulcerazione. Tuttavia, mentre le prime manifestazioni di radiotossicità nella mucosa orale riflettono la velocità di proliferazione e il ciclo di transito del rivestimento epiteliale squamoso, solo recentemente si è apprezzata la complessità dei danni alla barriera sottostante la mucosa. Una crescente evidenza supporta il concetto che virtualmente tutte le cellule ed i tessuti della mucosa orale, inclusa la matrice extracellulare, contribuiscono alle lesioni della barriera, e che nulla,

all'interno della mucosa, avviene come evento biologicamente isolato (Sonis et al., 2004). Nonostante l'utilizzo comune del termine 'mucosite' per indicare i danni a breve termine indotti dalle radiazioni, gli infiltrati infiammatori acuti non sono importanti durante le prime fasi della mucosite radioindotta, e la mucosite si verifica durante i momenti di massima mieloablazione. La fase ulcerativa della mucosite, d'altra parte, è generalmente accompagnata da una robusta infiltrazione di polimorfonucleati e cellule infiammatorie circolanti. La maggior parte dei pazienti sottoposti a radioterapia per il cancro alla testa e al collo svilupperà una mucosite acuta.

(105) Le lesioni tardive radioindotte della mucosa orale si verificano generalmente da 6 mesi a 5 anni dopo la radioterapia, come risultato di un progressivo danno vascolare e fibrosi tissutale. Alterazioni successive si verificano per dosi frazionate totali >50 Gy (utilizzando 2 Gy/ frazione), ma di solito non si registrano ulcere croniche con dosi frazionate totali <65 Gy (Cooper et al., 1995). Dopo la radioterapia dei tumori nella zona della testa e del collo sono comuni anche le carie dentali. Tuttavia, piuttosto che un effetto diretto della radiazione sui denti, questa complicanza è probabilmente una conseguenza del danno alle ghiandole salivari, che provoca un deficit della saliva e/o un'alterazione della sua composizione (xerostomia).

(106) L'irradiazione frazionata blocca la produzione cellulare e riduce il numero di cellule della mucosa orale durante la prima settimana di terapia, a cui poi segue un ripristino parziale della proliferazione ed una ridotta velocità di perdita delle cellule (Dorr et al., 2002). È interessante notare, come per quanto riguarda l'intestino (Hovdenak et al., 2000), vi sia una scarsa correlazione tra queste alterazioni cellulari e la sintomatologia del paziente.

(107) Diversi regimi non standard di frazionamento (frazionamento accelerato, iperfrazionamento, e /o boosts concomitanti) sono stati applicati nel cancro della testa e del collo allo scopo di ottimizzare le velocità di controllo di tumori in rapida proliferazione. La logica di questi diversi schemi di frazionamento è che la proliferazione delle cellule tumorali si verifica spesso durante la radioterapia frazionata convenzionale, e costituisce un ostacolo importante per curare il cancro (Knee et al., 1985; Peters et al., 1988). Regimi di frazionamento non standard, in particolare i regimi iperfrazionati, sembrano conferire un vantaggio di sopravvivenza rispetto ai regimi di frazionamento convenzionali (Bourhis et al., 2006). D'altra parte, quando tali regimi comportano l'aumento della dose, possono essere associati ad effetti collaterali acuti eccessivi e si perde una parte del vantaggio terapeutico (Zimmermann et al., 1998).

(108) L'epitelio squamoso dell'esofago ha approssimativamente la stessa velocità di turnover della mucosa orale. La maggior parte dei pazienti che si sottopone ad irradiazione mediastinica svilupperà odinofagia e disfagia come segni di esofagite acuta. Dopo la sola irradiazione mediastinica, la soglia per esofagite acuta da radiazioni è di circa 40-45 Gy di dose totale in frazioni di 2 Gy. Poiché l'incidenza di alterazioni endoscopiche è bassa, e la motilità ed i tempi di transito generalmente non cambiano, si presume che il meccanismo patogenetico dell'esofagite acuta possa essere correlato alla stimolazione nocicettiva della mucosa esofagea (Yeoh et al., 1996a). Dopo irradiazione all'esofago non sono frequenti sequele a lungo termine. Tuttavia in pazienti che hanno ricevuto una dose di radiazioni > 60 Gy (in frazioni di 2 Gy) (Fajardo et al., 2001) si verificano complicanze tardive, soprattutto la stenosi. Tra dose di radiazione e tempo di comparsa della stenosi esiste una relazione inversa.

#### *Tratto gastrointestinale*

(109) L'enteropatia acuta da radiazione si verifica come risultato della morte delle cellule mitotiche ed apoptotiche nell'epitelio della cripta, con conseguente insufficiente sostituzione dell'epitelio di

superficie. E' stato dimostrato che danni alla mucosa intestinale si verificano con dosi >1 Gy. Come per la mucosite orale, non è appropriato considerare la mucosite intestinale da radiazione esclusivamente come un fenomeno epiteliale. La disgregazione della barriera della mucosa facilita la penetrazione di antigeni, prodotti batterici ed enzimi digestivi dal lume intestinale alla parete intestinale e dà inizio alla manifestazione di mucosite da radiazione. Inoltre, le alterazioni della mobilità, che spesso precedono lo sviluppo di alterazioni istopatologiche, sembrano ricoprire un ruolo importante nella sintomatologia dell'enteropatia acuta da radiazione (Erickson et al.,1994). I sintomi di tossicità intestinale acuta si verificano nella maggior parte dei pazienti durante il trattamento delle neoplasie intra-addominali o pelviche. Mentre questi sintomi possono essere abbastanza gravi da richiedere una intensa terapia di supporto, e talvolta una de-intensificazione del trattamento, essi sono solitamente transitori e cessano poco dopo il completamento della radioterapia. Se un grande volume di intestino è esposto a radiazioni, come può accadere negli scenari di irradiazione non terapeutica (accidentale o altri), si sviluppa una sindrome rapidamente fatale, costituita da diarrea secretoria, complicanze batteriche ed emorragia intestinale.

(110) Le principali risposte fisiologiche e proliferative compensatorie avvengono durante il ciclo di radioterapia, e in corso di radioterapia frazionata si verifica un significativo ripristino della mucosa intestinale. Quindi, nonostante l'aumento dei sintomi di tossicità intestinale e la continua irradiazione giornaliera, la permeabilità intestinale e le lesioni istologiche sono massime a metà del ciclo radioterapico, ma possono regredire significativamente verso la fine (Carratu et al., 1998; Hovdenak et al., 2000). Queste osservazioni non solo dimostrano le potenti risposte compensatorie di proliferazione epiteliale e di adattamento delle mucose, ma indicano anche che alla sintomatologia nei pazienti che si sottopongono a radioterapia pelvica o addominale contribuiscono meccanismi diversi dalle evidenti alterazioni strutturali e funzionali della mucosa.

(111) I danni radioindotti tardivi del tratto gastrointestinale compaiono almeno tre mesi dopo la radioterapia, ma di solito si manifestano molti mesi o anni dopo l'esposizione. Le manifestazioni comuni del danno gastrointestinale tardivo comprendono malassorbimento, cattiva digestione, disturbi della mobilità, ostruzione intestinale, perforazione intestinale e formazione di fistole. L'origine di queste manifestazioni esita in atrofia della mucosa, ulcerazioni croniche, fibrosi della parete intestinale e formazione di stenosi. La patogenesi della enteropatia cronica da radiazione è molto più complessa di quella della risposta acuta alle radiazioni. Ancora una volta, i danni vascolari e del tessuto connettivo rivestono un ruolo centrale, ma nella maggior parte dei compartimenti della parete intestinale avvengono alterazioni strutturali (Denham and Hauer - Jensen, 2002). I disturbi della mobilità intestinale durante la fase cronica del danno possono causare una rapida proliferazione batterica, e comportare diarrea e malassorbimento (Husebye et al., 1994, 1995). L'enteropatia radioindotta tardiva può evolvere in complicanze che richiedono intervento chirurgico o nutrizione parenterale a lungo termine, condizioni nelle quali la prognosi a lungo termine è sfavorevole (Galland e Spencer,1985; Harling and Balslev, 1988; Jahnsen et al., 1992; Silvain et al., 1992; Regimbeau et al., 2001; Larsen et al., 2007).

(112) Mentre il concetto tradizionale considerava il danno tissutale acuto e quello tardivo come indipendenti, in base ad evidenze sperimentali (Osborne et al., 1970) e osservazioni cliniche (Kline et al., 1972), è stata suggerita l'idea di danno consequenziale nell'intestino. Successivi studi clinici (Bourne et al., 1983; Wang et al., 1998; Weiss et al., 1999) e preclinici (Hauer-Jensen et al., 1983, 1985; Travis e Followill, 1991; Wang et al., 1999; Denham et al., 2000) hanno dimostrato che le lesioni acute spesso sono seguite dallo sviluppo delle alterazioni tardive. È stato proposto un approccio fisiopatologico al danno del tessuto normale che comprende tutti i tipi di danni (immediato, tardivo e consequenziali tra di essi) (Denham et al., 2001).



(113) L'incidenza e la gravità della tossicità intestinale tardiva radioindotta dipendono dalla dose di radiazioni, dal volume di intestino irradiato, dallo schema di frazionamento, dalla chemioterapia concomitante, nonché dalla comorbilità e da altri fattori propri del paziente. Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a radioterapia per i tumori addominali, pelvici o retroperitoneali è presente qualche manifestazione di danno intestinale acuto. I pazienti con patologia intestinale infiammatoria hanno un rischio di grave danno intestinale insolitamente elevato (Willett et al., 2000), e il fumo di tabacco è un forte corresponsabile di insorgenza di ulteriori complicanze (Eifel et al., 2002). Come ci si attenderebbe in base alla fisiopatologia delle rispettive lesioni, sembra vi sia un effetto volume per alcune forme di diarrea cronica, ma non per la stenosi (Letschert et al., 1994). I recenti progressi, nella pianificazione del trattamento e nelle tecniche di irradiazione, hanno contribuito a ridurre l'incidenza di gravi complicazioni intestinali radioindotte. Tuttavia, è importante riconoscere che solo una percentuale dei pazienti affetti da una forma meno grave di disfunzione intestinale radioindotta consulta un medico. Dopo la radioterapia dei tumori addominali, sintomi o segni cronici di disfunzione intestinale sono presenti nel 60-90 % dei pazienti (Yeoh et al., 1993; Fransson e Widmark, 1999), suggerendo che la lesione intestinale cronica è una conseguenza quasi inevitabile della radioterapia addominale. Molti pazienti alterano le loro abitudini alimentari ed accettano restrizioni delle loro normali attività quotidiane senza sottoporsi ad un intervento risolutivo.

(114) La proctite radioindotta, anche se patogeneticamente simile alle lesioni in altri tratti dell'intestino, ha caratteristiche differenti. I sintomi e/o segni acuti sono costituiti principalmente da dischezia, feci molli, in qualche caso con ematochezia, tenesmo e dolore rettale. I sintomi e/o segni cronici sono disfunzioni anorettali (urgenza, incontinenza, disfunzione dello sfintere), emorragia rettale e formazione di stenosi o fistole. La maggior parte dei pazienti sottoposti a radioterapia pelvica presenta sintomi di proctite acuta radioindotta (Yeoh et al., 1998; Hovdenak et al., 2000). Come nelle lesioni intestinali, studi sistematici della funzione ano-rettale, nei pazienti sottoposti a radioterapia pelvica, mostrano un'alta incidenza di disfunzione cronica (Yeoh et al., 1996b, 2000, 2004).

(115) La terapia con androgeni, per il cancro alla prostata, sembra influenzare sia la proctite radioindotta acuta che quella cronica (Sanguineti et al., 2002; Peeters et al., 2005). Il retto, generalmente, presenta un effetto volume piuttosto pronunciato; ci sono importanti interrogativi legati anche agli "effetti volume" con irradiazione parziale della circonferenza come riscontrato durante la brachiterapia prostatica (Waterman and Dicker, 2003) o durante la radioterapia conformazionale del cancro (Wachter et al., 2000). Studi di istogrammi dose-volume indicano che la tossicità rettale dipende fortemente dal volume di parete rettale che riceve dosi  $>70$  Gy (in frazioni  $\leq 2$  Gy), nonché dalla 'riserva' di tessuto rettale non esposto (Jackson, 2001). L'incidenza di danno rettale sembra essere influenzata anche dai volumi esposti a dosi intermedie (40-50 Gy), perché questi livelli possono interferire con la riparazione degli effetti da alte dosi (Jackson et al., 2001).

#### *Ghiandole salivari, pancreas e fegato*

(116) Le cellule acinose della ghiandola parotide sono principalmente sierose. La ghiandola sottomandibolare contiene cellule acinose sia sierose che mucinose, mentre la ghiandola sublinguale è prevalentemente mucinosa. Entrambi i tipi di cellule acinose hanno tassi di produzione molto bassi, ma le cellule siero-acinose sono molto più radiosensibili delle cellule mucinose. Le manifestazioni acute radioindotte delle ghiandole salivari includono infiammazione (gonfiore e dolore) accompagnata da secchezza della bocca, flusso salivare ridotto ed elevati livelli di amilasi sierica. Il flusso salivare spesso inizia a diminuire dopo alcuni giorni di terapia radiativa e raggiunge il picco

dopo 6-8 settimane (Franzen et al., 1992; Cooper et al., 1995). Le dosi di radiazione associate alla perdita permanente della funzionalità delle ghiandole salivari in 5 anni, nel 5% e nel 50% dei pazienti, sono rispettivamente 45 Gy e 60 Gy (Cooper et al., 1995; Fajardo et al., 2001).

(117) Fino a poco tempo fa, si sapeva relativamente poco circa la risposta a breve termine del pancreas umano alle radiazioni ionizzanti. Tuttavia, lo sviluppo di test non invasivi, o poco invasivi, ha permesso la valutazione dei primi effetti delle radiazioni sulla funzione pancreaticata (Horst et al., 2002). A seguito di irradiazione del pancreas, la pancreatite cronica e l'insufficienza pancreaticata esocrina si verificano dopo 40-50 Gy, e l'atrofia acinare pancreaticata e la fibrosi si verificano in genere dopo dosi nel range di 50-60 Gy (Fajardo and Berthrong, 1981. Levy et al., 1993). I condotti escretori più grandi del pancreas e delle isole di Langerhans sono relativamente radioresistenti.

(118) Il ricambio di epatociti è normalmente lento, perciò le lesioni acute radioindotte del fegato non rispecchiano la morte cellulare clonogenica. Piuttosto, la malattia epatica indotta da radiazioni si presenta tipicamente subacuta, circa 3 mesi dopo l'inizio della radioterapia, in una forma definita 'malattia veno-occlusiva'. Sul piano anatomico-patologico, i segni caratteristici della malattia veno-occlusiva sono aree di congestione centrolobulare e di necrosi. Nei casi più gravi, queste lesioni possono progredire fino a determinare una insufficienza epatica. Il fegato presenta un effetto volume aumentato; la soglia per la lesione è bassa quando una gran parte dell'organo, o tutto l'organo, è sottoposto a radiazioni. Per esposizione dell'intero fegato, nella radioterapia convenzionale frazionata, dosi totali pari a 28-30 Gy sono associati ad una incidenza del 5% di danni epatici (Marks et al., 2010b; Pan et al., 2010). Se soltanto un terzo del fegato è esposto, la dose di incidenza del danno del 5% aumenta a dosi > 42 Gy, e se il volume epatico efficace irradiato è <25%, sono ben tollerate dosi molto elevate (Dawson and Ten Haken, 2005). Tuttavia, è stato dimostrato che una disfunzione epatica pre-esistente aumenta la suscettibilità al danno epatico indotto da radiazioni. Il fegato rigenerante, ad esempio dopo la resezione, è anche significativamente meno tollerante (Tefft et al., 1970); studi sperimentali hanno dimostrato che il danno di radiazione latente del fegato può essere rivelato da una resezione successiva: le cellule epatiche rimanenti vengono stimolate a dividersi (Weinbren et al., 1960).

(119) Emami et al. (1991) hanno riassunto alcuni dei dati riguardanti la tolleranza degli organi dell'apparato digerente. Sebbene gli specifici calcoli siano stati oggetto di un notevole dibattito, le tabelle originali hanno fornito tuttavia una ragionevole indicazione delle relative radiosensibilità e dosi di tolleranza. Queste dosi di tolleranza si applicano solo a situazioni in cui è utilizzata unicamente la radioterapia, e non a pazienti che hanno ricevuto una concomitante chemioterapia o terapia biologica. Più recentemente, uno sforzo globale per sviluppare metodi di stime più accurate, basate su prove di dose di tolleranza per diversi organi, è stato intrapreso dal gruppo QUANTEC (analisi quantitativa degli effetti su tessuto normale nei casi clinici). I resoconti QUANTEC sono costituiti da una serie di articoli su principi generali e articoli con dati clinici organo-specifici, tra cui alcuni appartenenti al sistema digerente (Deasy et al., 2010; Kavanagh et al., 2010 ; Michalski et al., 2010; Pan et al., 2010; Rancati et al., 2010; Werner-Wasik et al., 2010). Le tabelle contenute nelle varie recensioni organo-specifiche Quantec, unitamente alla tabella riassuntiva pubblicata con i dati riferiti alla caratteristica dose/volume (Marks et al., 2010), forniscono dati più aggiornati per stimare le relazioni dose-volume per l'apparato digerente.

### 2.2.3 Dati sperimentali e meccanismi di danno

(120) E' stato effettuato un importante lavoro sperimentale per studiare la patogenesi cellulare (Potten and Hendry, 1995) e le relazioni tempo-dose-frazionamento della mucosa orale e dell'intestino irradiati. Esiste una relazione diretta tra dose e sopravvivenza delle cripte intestinali (Withers and Elkind, 1968, 1969, 1970). La sensibilità al frazionamento è bassa, determinando un rapporto  $\alpha/\beta$  alto, nell'intervallo 6-11 Gy per le reazioni iniziali (Tamigi and Withers, 1980; Fowler, 1989). Al contrario, questi tessuti rapidamente proliferanti sono sensibili ai cambiamenti nel tempo del trattamento frazionato complessivo, e le dosi 'extra', necessarie a contrastare il ripopolamento dopo un periodo di latenza, sono generalmente elevate. Questi studi sperimentali sono del tutto coerenti con i dati clinici che dimostrano una sostanziale influenza del tempo globale di trattamento sullo sviluppo della mucosite orale dopo irradiazione della testa e del collo (Bentzen et al., 2001).

(121) Gli studi sulla risposta dell'epitelio della lingua del topo hanno confermato il concetto di effetti tardivi conseguenti nella mucosa orale, hanno dimostrato una notevole capacità di ripopolamento cellulare e hanno indicato l'intensità di dose come un fattore importante nella risposta di ripopolamento (Dorr e Kummermehr, 1990; Dorr e Weber-Frisch, 1995a, b).

(122) E' stata valutata la risposta dello stomaco del ratto a dosi singole localizzate e frazionate (Breiter et al., 1993). Nella seconda e terza settimana dopo l'irradiazione, si è sviluppata una gastrite acuta che ha provocato una perdita dose-dipendente del peso corporeo. Il valore  $\alpha/\beta$  per frazionamento della dose, con una riduzione del 10% del peso corporeo come end-point, è stato di circa 10 Gy. Tra 4 e 40 settimane dopo l'irradiazione, si è osservata una lesione subcronica da radiazioni, che si è presentata come dilatazione gastrica atonica. Per questo effetto, il valore  $\alpha/\beta$  era 4,8-5,3 Gy. In un esperimento con cinque frazioni, pari a 0,8 Gy/giorno per l'effetto acuto e 0,4 Gy/giorno per l'effetto subcronico, è stato registrato un significativo aumento della tolleranza quando gli intervalli di tempo tra una frazione e l'altra sono stati aumentati da 1 giorno a 1 settimana.

(123) Per valutare la caratteristica dose-tempo-frazionamento sono stati analizzati esperimenti che studiano la tolleranza a lungo termine del retto del ratto all' irradiazione esterna o intracavitaria (Dubray and Thames, 1994). L'endpoint era la stenosi ritardata del retto delle femmine dei ratti Wistar. La sensibilità al frazionamento è superiore rispetto a quella per le reazioni immediate (i valori  $\alpha/\beta$  variano tra 2,7-6,7 Gy), e si registra un significativo effetto di risparmio sulla durata del trattamento. Si è ritenuto che l'effetto di risparmio potrebbe essere dovuto al ripopolamento quando i trattamenti sono superiori a 5 giorni (la dose recuperata al giorno grazie alla proliferazione è stata di 0,61-1,08 Gy /giorno per frazioni di 4 Gy); un'altra possibilità è che la radiosensibilità vari nel corso del trattamento. Si è concluso che le caratteristiche radiobiologiche della stenosi ritardata nei ratti sono coerenti con la combinazione dei danni immediati e dei danni tardivi della parete rettale.

(124) Nell'intestino le lesioni contribuiscono sostanzialmente alla fibrosi intestinale tardiva, che viene quindi associata ad un alto rapporto  $\alpha/\beta$  (Hauer-Jensen et al., 1988, 1990; Langberg et al., 1992). L'entità della frazione conta soprattutto nelle lesioni tardive, mentre la durata globale del trattamento influenza sia le risposte immediate che quelle tardive alle radiazioni (Langberg et al., 1994; Langberg and Hauer-Jensen, 1996a). Regimi iperfrazionati con intervalli di 6 o più ore conferiscono un risparmio ottimale delle lesioni intestinali (Langberg and Hauer-Jensen, 1996b). Quando il piccolo intestino deve essere incluso nel campo di trattamento, un concomitante incremento (dose aggiuntiva applicata al tumore per parte del programma di trattamento frazionato), dovrebbe essere applicato verso la fine del programma di irradiazione, dopo l'inizio della proliferazione compensatoria (Allgood et al., 1996).

(125) Sono stati condotti molti studi meccanicistici per ottenere informazioni potenzialmente importanti per la risposta alle radiazioni degli organi del tratto gastrointestinale. Ciò include effetti

volume, studiati nel dettaglio, del colon-retto (Skwarchuk and Travis, 1998). Molti studi trovano applicazione anche per organi al di fuori del tratto digestivo. Ad esempio, la prima prova diretta del coinvolgimento della citochina fibrogenica, fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), nella fibrosi da radiazione, è stata ottenuta in un modello di lesione intestinale radioindotta (Zheng et al., 2000).

(126) Un dibattito particolarmente interessante ruota attorno al ruolo del danno microvascolare in risposta all'irradiazione intestinale. Il dibattito trae origine da un report in cui topi con deficit dell'enzima sfingomielinasi acida sono stati protetti contro l'apoptosi radioindotta delle cellule endoteliali ed hanno evidenziato una minor letalità dopo TBI (Paris et al., 2001). Poichè l'apoptosi delle cellule endoteliali (ma non quella della cripta epiteliale) dipende dalla sfingomielina si è inizialmente pensato, basandosi su un corpus consistente di ulteriori prove di supporto, che la apoptosi delle cellule epiteliali fornisca un importante contributo alla radiotossicità intestinale a breve termine. L'aumentata sopravvivenza dei clonogeni irradiati della cripta intestinale dopo iniezione del fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF) è stata ritenuta una causa del recupero endoteliale (Maj et al., 2003). Inoltre, è stato sostenuto che, nei topi ATM, la radiosensibilità apoptotica nelle cellule epiteliali clonogeniche della cripta, aumenta a causa dell'incapacità di sopprimere la produzione di ceramide in assenza della proteina ATM (Chang et al., 2005); il bersaglio critico della radiazione, in questi topi, passa dalle cellule endoteliali alle cellule epiteliali clonogeniche della cripta.

(127) Il ruolo dell'apoptosi delle cellule endoteliali rimane controverso. Ci sono stati recenti studi per l'irradiazione selettiva dei vasi che hanno utilizzato liposomi boronati intravascolari e neutroni epitermici, cedendo particelle cariche a corto raggio (Schuller et al., 2007). La dose stimata alle cellule endoteliali in questi studi è stata aumentata di 3,3 volte rispetto alla dose al corpo totale. Gli autori non hanno rilevato una marcata apoptosi delle cellule endoteliali per 4-8 ore dopo 1-33 Gy. Il basso livello medio di 1,6 cellule apoptotiche per villo, rispetto a un livello di fondo non irradiato di 0,12, è risultato essere causa dell'apoptosi nei leucociti CD45 positivi. Gli stessi autori hanno precedentemente dimostrato che dosi elevate alle cellule endoteliali non aumentano la distruzione di cellule epiteliali clonogeniche né causano un eccesso di mortalità nei topi irradiati a corpo intero (Schuller et al., 2006). Neppure un altro laboratorio è riuscito a trovare alti livelli di apoptosi radioindotta delle cellule endoteliali dell'intestino (Potten, 2004). E' possibile che problemi tecnici causino alcuni risultati discordanti. Il rilevamento delle cellule endoteliali apoptotiche in situ può essere difficile per diverse ragioni, e sono stati proposti metodi alternativi in vivo (Diamant et al., 2004; Horstmann et al., 2004). Kirsch et al. (2010) hanno evidenziato che la delezione selettiva delle proteine pro-apoptotiche (BAK1 e Bax), sia nelle cellule endoteliali che dell'epitelio gastrointestinale, non ha protetto i topi dallo sviluppare la sindrome da irraggiamento gastrointestinale. Al contrario, la delezione selettiva di p53 dall'epitelio intestinale sensibilizza i topi alla sindrome gastroenterica acuta da radiazioni. Questi autori hanno concluso che la sindrome gastroenterica acuta da radiazione è causata dalla morte delle cellule epiteliali gastrointestinali, e che le cellule muoiono per un meccanismo indipendente dall'apoptosi ma regolato da p53.

(128) E' noto, da altre aree della fisiopatologia gastrointestinale, che manipolazioni genetiche, o interventi farmacologici, che preservano il microcircolo intestinale dopo un danno, hanno un effetto protettivo sull'epitelio intestinale e sulla mucosa intestinale. D'altra parte, mentre si osserva l'apoptosi delle cellule endoteliali in molti disturbi infiammatori e immunitari, esistono solo limitate evidenze sperimentali che la stessa sia fondamentale per la patogenesi di tali malattie (Winn and Harlan, 2005). E' possibile che l'apoptosi radioindotta delle cellule endoteliali indichi uno stato di disfunzione del microcircolo intestinale, che a sua volta può influenzare la resistenza alle radiazioni e/o la capacità di riparazione della cripta dell'epitelio. Chiarire le ragioni delle differenze nei risultati ottenuti da Schuller et al. (2006, 2007), che sono essenzialmente coerenti con il ruolo consolidato delle cellule

epiteliali nella sindrome gastrointestinale da radiazione, e quelli riportati da Paris et al. (2001), che presentano invece un nuovo paradigma, è importante perché il meccanismo delle lesioni intestinali da radiazioni ha implicazioni per la sua profilassi e la mitigazione in caso di esposizioni a radiazioni terapeutiche o non pianificate.

#### **2.2.4 Lesioni gastrointestinali dopo l'esposizione del corpo intero alle radiazioni**

(129) Nella maggior parte degli scenari di esposizione TBI il danno al tratto gastrointestinale è una delle due determinanti principali per la sopravvivenza (insieme al sistema ematopoietico immunitario). Il tratto gastrointestinale svolge un ruolo di primo piano nella risposta alla TBI in diversi modi. In primo luogo, è responsabile degli effetti prodromici osservati dopo basse dosi di radiazioni (1 Gy). In secondo luogo, dopo esposizione a dosi di radiazioni > 6 Gy (nell'uomo) si sviluppa la sindrome gastrointestinale. Essa è associata ad ampia distruzione della mucosa, grave diarrea secretoria e perdita di liquidi ed elettroliti. Terzo, e forse più importante, la lesione gastrointestinale ricopre un ruolo significativo nella fisiopatologia della risposta a radiazioni nel range di dosi 'ematopoietico' (2-10 Gy negli esseri umani). Mentre dosi fino a 6 Gy non producono un completo sviluppo della sindrome gastrointestinale da radiazione, la rottura della barriera mucosa trasforma l'intestino in un grande organo pro-infiammatorio che rilascia citochine e altri mediatori infiammatori. Inoltre, la traslocazione dei batteri dal lume intestinale alla circolazione sistemica è comune, e la sepsi da microorganismi enterici (di solito enterobatteri) è una causa importante di morte a seguito di dosi nel range 'ematopoietico'.

(130) I sintomi prodromici osservati a seguito di TBI consistono in nausea, vomito e diarrea. I tempi di insorgenza, durata e gravità dei sintomi prodromici sono direttamente correlati alla dose, ed essi sono stati proposti come indicatori abbastanza affidabili della dose di radiazione ricevuta in campo clinico. Tuttavia, il tempo di insorgenza dei sintomi prodromici deve essere impiegato con cautela per prevedere la dose ricevuta dai singoli pazienti (Demidenko et al., 2009). L'esatto meccanismo del vomito radioindotto non è del tutto chiaro, ma studi in vari modelli animali suggeriscono l'attivazione del 'centro del vomito' nei pressi del quarto ventricolo del cervello a seguito di una combinazione di stimoli umorali e neurali. La diarrea prodromica è legata alle alterazioni dello svuotamento gastrico e della mobilità intestinale, patogenesi che sembra coinvolgere anche i meccanismi di neurotrasmissione.

(131) La sopravvivenza è estremamente improbabile in caso di completo sviluppo della sindrome gastrointestinale radioindotta da TBI. La morte avviene di solito prima del decimo giorno, per lo più intorno al quinto-settimo giorno dall'irradiazione. Le distruzioni del rivestimento epiteliale intestinale causano la rottura della barriera mucosa che separa normalmente il contenuto del lume intestinale dal tessuto gastrointestinale, con conseguente grave diarrea secretoria, disidratazione e squilibrio elettrolitico. Oltre al denudamento della mucosa, la perdita dei liquidi e degli elettroliti si verifica come una combinazione di alterazione dei processi di trasporto cellulari, dei meccanismi neurogeni, del rilascio di ormoni peptidici e di altri mediatori, dell'azione della bile e delle secrezioni pancreatiche e dell'alterazioni nel flusso splancnico. Pur potendosi verificare, la batteriemia non è frequente e, mentre la terapia fluido-elettrolitica può ritardare la morte, gli antibiotici non riducono la mortalità della tipica sindrome gastrointestinale da radiazione.

(132) Benché l'irradiazione intestinale sia necessaria e sufficiente per produrre ciò che è comunemente indicata come 'sindrome gastrointestinale da radiazione' (Quastler et al., 1951) e la resezione chirurgica dell'intestino esposto possa impedire il verificarsi della sindrome (Osborne

1956), è assodato che la letalità derivante dal danno intestinale è fortemente influenzata dalla radiazione che riportano gli altri organi (ad esempio il sistema ematopoietico) (Terry and Travis, 1989). E' importante sottolineare che i riferimenti alla 'sindrome da radiazione gastrointestinale' e alla 'sindrome da radiazione ematopoietica' indicano semplicemente che i danni di quegli organi e sistemi predominano clinicamente e che le manifestazioni fisiopatologiche dipendono fortemente dalle interazioni tra i diversi tipi di cellule, sistemi e organi stessi. Questo concetto è alla base del ruolo centrale svolto dal tratto gastrointestinale nelle dosi del range 'ematopoietico' ed è stato confermato nell'ambito della sindrome da disfunzione multipla di organi radioindotta (Monti et al., 2005).

(133) Informazioni sull'incidenza delle malattie non tumorali e sulla mortalità sono disponibili anche nei gruppi dei sopravvissuti alla bomba atomica (Shimizu et al., 1999; Preston et al., 2003; Yamada et al., 2004). Mentre sono state sollevate questioni per ciò che riguarda la forma della curva dose-risposta (Stewart, 1997), l'unica grande differenza in termini di malattia gastrointestinale è una maggiore prevalenza di epatite B, epatite C e cirrosi epatica tra i sopravvissuti alla bomba atomica. È interessante notare che vi è evidenza indiretta per sostenere il concetto di riattivazione radioindotta del virus dell'epatite (Kim et al., 2007), e che il meccanismo di riattivazione può comportare il rilascio di IL-6 dalle cellule endoteliali irradiate (Chou et al., 2007). Questi dati potrebbero plausibilmente fornire una spiegazione per la prevalenza, maggiore di quella attesa, di epatite e di malattie epatiche croniche tra i sopravvissuti alla bomba atomica.

### 2.2.5 Esposizione interna

(134) L'esposizione interna alle radiazioni del tratto gastrointestinale all'interno del lume si verifica quando i radionuclidi sono ingeriti, inalati e successivamente espirati dai polmoni al tubo digerente, o in situazioni in cui i radionuclidi vengono secreti nell'intestino. Viceversa, quando radionuclidi sono applicati per via intraperitoneale per il trattamento del cancro, può essere esposta la superficie sierosa degli organi del tratto alimentare. Vi è un ampio trattato sull'esposizione interna a radiazioni nella *Pubblicazione 100* (ICRP, 2006).

(135) Il grado di assorbimento, il sito di assorbimento, la secrezione e la ritenzione dei radionuclidi dipendono dalle proprietà chimiche dell'elemento e dalla forma chimica specifica dell'intake. Per la maggior parte degli elementi, l'intestino tenue è il sito principale di assorbimento. Sulla base di esperimenti con ratti e cani (endpoint LD<sub>50/10</sub>), la DL<sub>50</sub> per ingestione di emettitori beta, come <sup>106</sup>Ru/<sup>106</sup>Rh (emissione beta media di 1,4 MeV) o <sup>147</sup>Pm (emissione beta media di 0,06 MeV), è stata di circa 35 Gy, stimata come la dose alle cellule della cripta. La dose all'epitelio dei villi può essere da tre a quattro volte più alta. La dose alla cripta dell'epitelio è comparabile con la LD<sub>50/7</sub> dopo irradiazione esterna (11-15 Gy), quando si tiene conto della riduzione dell'effetto rateo di dose più basso.

(136) Nell'uomo ci sono pochi casi descritti di lesione acuta alla mucosa intestinale a seguito di ingestione di radionuclidi. Di 22 individui con una ampia contaminazione interna con <sup>137</sup>CsCl (> 3,1 MBq) nell'incidente di Goiânia in Brasile, otto hanno sviluppato nausea, vomito e diarrea acquosa durante la fase prodromica. Le dosi ricevute da questi individui, stimate da dosimetria citogenetica, erano nel range di 3-7 Gy, accumulate in un periodo di 2 settimane. In quattro persone che hanno ricevuto dosi stimate di 4-6 Gy e che sono morte per danni causati da radiazioni, l'autopsia ha riscontrato sanguinamento intestinale (Brandao-Mello et al., 1991). La somministrazione di radionuclidi beta-emettitori per la terapia del cancro nella cavità peritoneale è associata a lieve a

moderata neutropenia radioindotta quando vengono utilizzate dosi nel range di 50-70 Gy (UNSCEAR, 1982). La quantità di radiazioni a cui la mucosa intestinale è esposta varierebbe per ogni situazione in base all'energia dell'emettitore beta, nonché in base alla presenza di loculazioni da adesioni peritoneali e ad altri fattori locali.

(137) Informazioni circa l'esposizione interna del fegato negli esseri umani sono disponibili in pazienti che hanno ricevuto l'iniezione intra-arteriosa di radionuclidi quali  $^{32}\text{P}$  o  $^{90}\text{Y}$  per le neoplasie epatiche, iniezione di  $^{224}\text{Ra}$  per la spondilite anchilosante, la tubercolosi o l'angiografia con torostrato. Sebbene alcuni di questi pazienti abbiano sviluppato patologie epatiche non maligne, è difficile trarre conclusioni a riguardo della relazione dose-risposta e alla specificità della risposta.

### **2.2.6 Riassunto**

(138) I tumori trattati con radioterapia, che includa nel campo di trattamento parti del tratto gastrointestinale, sono molti. Di conseguenza, la tossicità radioindotta a breve termine in questi organi è il maggior fattore di limitazione di dose di notevole importanza clinica. Inoltre, perché la prognosi di sopravvivenza dei pazienti con tumori nell'addome oppure nella zona della testa o del collo è generalmente piuttosto favorevole, la tossicità ritardata, prevalentemente sotto forma di fibrosi post-irradiazione, costituisce un ostacolo alla cura senza complicanze del cancro in un gruppo esponenzialmente crescente di sopravvissuti a lungo termine. Infine, a causa della radiosensibilità della barriera epiteliale e dell'importanza della sepsi da batteri intestinali come causa di morte dopo esposizione a radiazioni, l'intestino è stato riconosciuto come un organo critico nella risposta alla TBI e in situazioni di danno combinato. Questo ha causato una rinascita dell'interesse nella risposta gastrointestinale alla radiazione per ciò che riguarda scenari di terrorismo nucleare o incidenti radiologici.

## **2.3. Sistema riproduttivo**

### **2.3.1. Caratteristiche anatomiche e organizzazione proliferativa**

(139) Il sistema genitale maschile è costituito da tre gruppi di organi: gonadi (testicoli); organi di conservazione dello sperma e eiaculazione (epididimo, dotto deferente, e condotto eiaculatorio); vescicole seminali, prostata e pene. I testicoli sono composti da due compartimenti strutturalmente distinti ma funzionalmente correlati: il tubulo seminifero e lo spazio intertubulare. Lo spazio intertubulare ospita il sistema vascolare, i vasi linfatici, e le cellule di Leydig che producono testosterone. I tubuli seminiferi, circa 500 in ogni testicolo, sono anse convolute che convergono e drenano gli spermatozoi nella rete testis. I tubuli sono rivestiti da epitelio seminifero, costituito da vari tipi di cellule germinali maschili (cellule spermatogeniche) e un unico tipo di cellula di sostegno, la cellula del Sertoli.

La spermatogenesi è un processo complesso attraverso il quale gli spermatogoni diploidi germinali proliferano e si differenziano in spermatozoi aploidi maturi. Questo processo finemente coordinato, che impiega circa 74 giorni nell'uomo, può essere suddiviso in tre fasi: proliferazione mitotica delle

cellule staminali (spermatogoni) per ottenere spermatociti primari; maturazione meiotica degli spermatociti a spermatidi rotondi; differenziazione degli spermatidi in spermatozoi maturi, nota come spermiogenesi (Fig. 2.2).

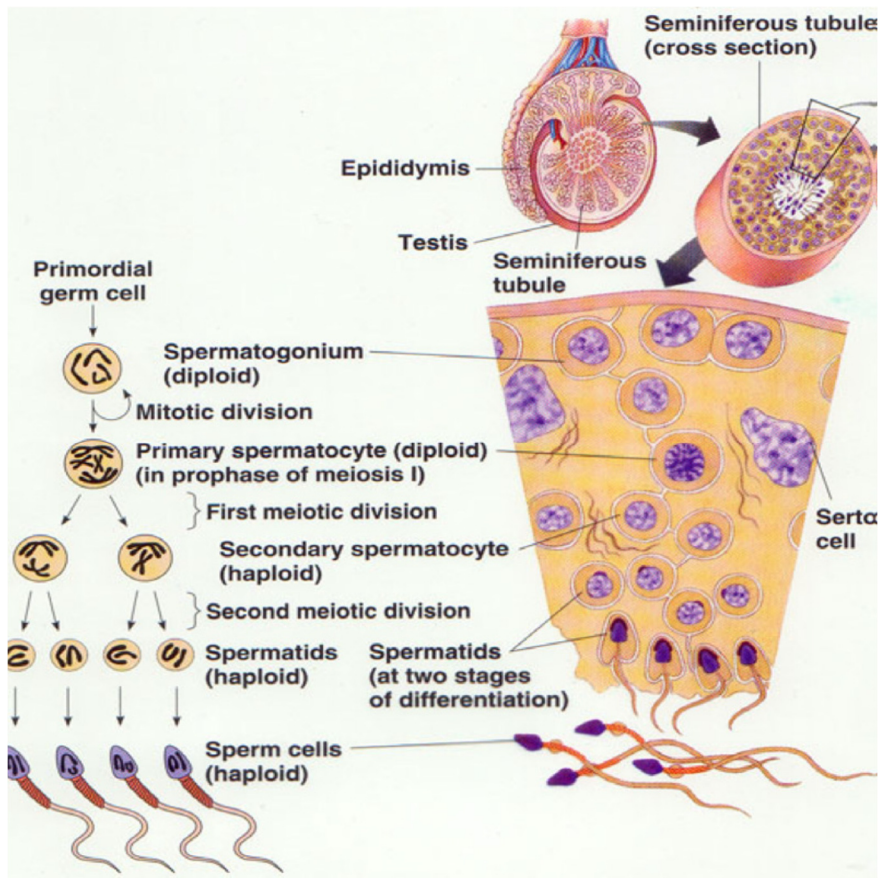


Fig. 2.2. Rappresentazione schematica della spermatogenesi umana. Fonte: <http://iceteazegeg.files.wordpress.com/2009/02/spermatogenesis.jpg>.

(140) Le funzioni del sistema genitale femminile includono la gravidanza e l'allattamento al seno, come pure la produzione di gameti e la sintesi ormonale. Il sistema genitale femminile consiste in ovaie, tube, utero, vagina, organi sessuali esterni e seno. La formazione dell'ovulo, così come la produzione di ormoni sessuali, avviene nelle ovaie. Il ciclo ovarico in individui sessualmente maturi include la crescita dei follicoli, l'ovulazione e la formazione del corpo luteo (Fig. 2.3). Le tube di Falloppio catturano l'ovulo durante l'ovulazione e garantiscono il suo passaggio nella cavità uterina. Lo sviluppo dell'embrione e del feto avviene nell'utero. Le pareti delle tube di Falloppio e dell'utero sono composte da tre membrane: la mucosa, rivestita con un singolo strato di epitelio colonnare, la membrana muscolare e le membrane sierose. La membrana mucosa della vagina è rivestita da epitelio multistrato non cheratinizzante. La struttura delle ghiandole mammarie cambia con l'età e la fase del ciclo mestruale.



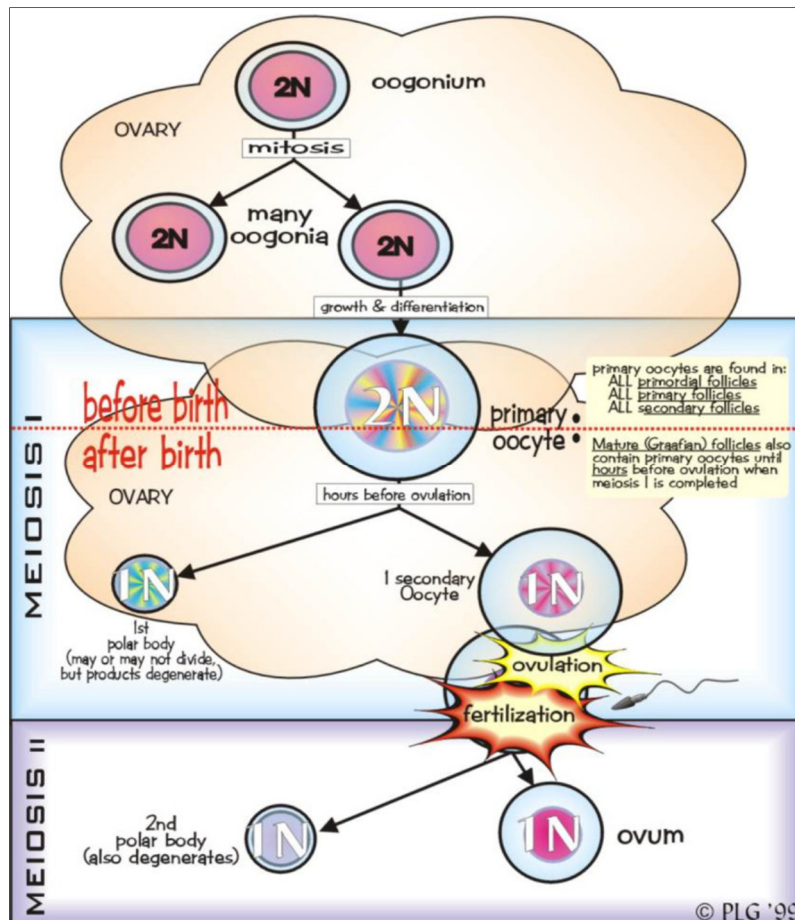


Fig. 2.3. Rappresentazione schematica di oogenesi umana. Autorizzazione per la riproduzione data da Pamela Gregory, Tyler Junior College.

Fonte: <http://science.tjc.edu/images/reproduction/oogenesis.jpg>

(141) La radioterapia può danneggiare il tessuto gonadico di tutte le età e causare sterilità di lunga durata o permanente sia nei maschi che nelle femmine (Rowley et al., 1974; Wallace et al., 1989a, b). Gli effetti dell'irradiazione cronica sulle funzioni riproduttive e sessuali delle gonadi umane è stata studiata in radiologi, lavoratori del nucleare, persone esposte alle radiazioni in caso di incidente, e in pazienti trattati con radioterapia. Una delle complicanze tardive più frequenti e psicologicamente traumatiche dopo il trattamento di radioterapia per il cancro è l'infertilità.

### 2.3.2 Danno testicolare indotto dalle radiazioni

(142) Il rivestimento dell'epitelio germinale testicolare è molto sensibile alle radiazioni, e l'ampiezza e la durata del danno radio-indotto dipendono dal campo di trattamento, dalla dose totale, e dallo schema di frazionamento (Speiser et al., 1973; Rowley et al., 1974; Clifton e Bremner, 1983; Centola et al., 1994). L'unico esempio noto di misure dettagliate di radiosensibilità/andamento temporale per la spermatogenesi umana è mostrato in fig. 2.4.

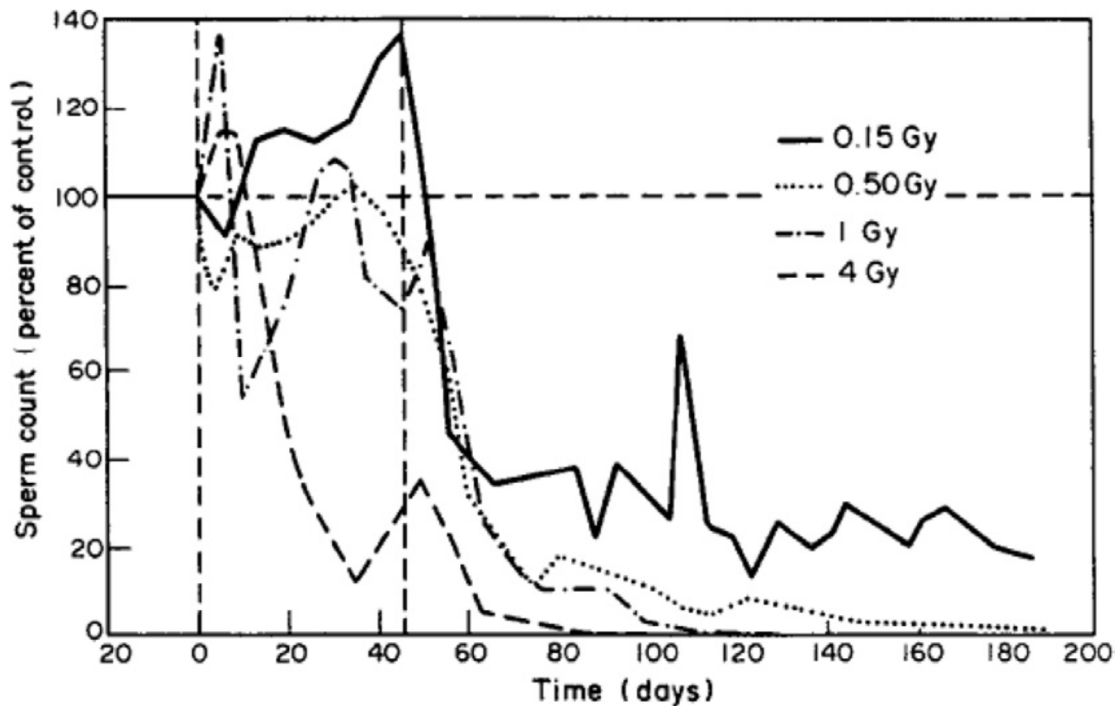


Fig. 2.4. Andamento temporale della conta di spermatozoi negli uomini normali in seguito ad alta intensità di esposizione dei testicoli a varie dosi di raggi x 190 kVp (Heller, 1967, ICRP, 1984).

(143) La spermatogenesi mostra un insolito effetto inverso del frazionamento, per cui piccole frazioni di dose sono più dannose rispetto alla dose totale somministrata singolarmente (Lushbaugh and Ricks, 1972). Questo si ritiene sia dovuto alle cellule staminali in progressione in stadi radiosensibili.

L'irradiazione terapeutica dell'addome e della zona inguinale dopo orchietomia unilaterale provoca oligozoospermia transitoria, e anche azoospermia, a dosi di 0,1-0,35 Gy sul testicolo rimanente. Il recupero della spermatogenesi si verifica 2-3 anni dopo, con un tempo di recupero che aumenta con la dose totale (Herrmann, 1997). Dosi a livello di 0,1-1,2 Gy danneggiano gli spermatogoni in divisione e disturbano la morfologia delle cellule con conseguente oligozoospermia (Centola et al., 1994). Il recupero completo della spermatogenesi si osserva 9-18 mesi dopo una singola dose di 1 Gy, a circa 30 mesi dopo dosi di 2-3 Gy, e a 5 anni o più dopo una dose di 4 Gy (Speiser et al., 1973; Centola et al., 1994).

(144) Le cellule di Leydig sono più resistenti ai danni da radioterapia rispetto all'epitelio germinale. La suscettibilità delle cellule di Leydig ai danni radioindotti sembra essere inversamente proporzionale all'età, o maturazione sessuale, con un danno maggiore dopo piccole dosi nei ragazzi in età prepuberale. Nonostante la sterilità e la grave compromissione della spermatogenesi è possibile la progressione alla pubertà con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari e la conservazione della potenza,

L'irradiazione testicolare con dosi frazionate > 20 Gy è associata a disfunzione delle cellule di Leydig nei ragazzi in età prepuberale, mentre la loro funzione di solito è conservata fino a dosi frazionate di 30 Gy in maschi sessualmente maturi (Shalet et al., 1989; Castillo et al., 1990). Maschi prepuberi che hanno ricevuto TBI in preparazione per il BMT per neoplasie ematologiche sviluppano caratteri sessuali secondari normali. Tuttavia, nonostante l'evidenza clinica di funzione delle cellule di Leydig intatta e livelli di testosterone normali, nella maggior parte dei soggetti sono stati riscontrati livelli di

ormone luteinizzante (LH) elevati, indicando lieve disfunzione delle cellule stesse (Sarafoglou et al., 1997). La valutazione clinica dei pazienti resi azoospermici dopo terapia oncologica citotossica ha dimostrato volumi testicolari marcatamente ridotti (<12 ml). L'assenza di staminali spermatogoniali in biopsie testicolari dopo irradiazione suggerisce completa ablazione dell'epitelio germinale ed un'infertilità irreversibile. La manipolazione endocrina per migliorare il recupero della spermatogenesi può avere successo in pazienti in cui l'insulto testicolare sia meno grave, se c'è conservazione delle cellule staminali spermatogoniali.

(145) I meccanismi di danno radioindotto ai testicoli sono stati esplorati in una serie di studi su animali (Bianchi, 1983; Meistrich, 1993). Testicoli irradiati mostrano una notevole capacità di recupero. Il decorso e la portata del recupero dipendono dalla dose di esposizione e dal pool di staminali spermatogoniali che sopravvivono in un ambiente di supporto appropriato. Nei ratti, è stato dimostrato che alcune cellule germinali sopravvivono alla terapia citotossica, incluso l'irraggiamento, e che l'azoospermia risultante è una conseguenza della incapacità di proliferare e differenziarsi degli spermatogoni presenti. La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, con agonisti o antagonisti dell'ormone gonadotropico-rilasciante (GnRH), potenzialmente facilita il recupero della spermatogenesi, riducendo le concentrazioni di testosterone intratesticolare (Meistrich, 1998). Tuttavia, l'applicazione di questo approccio negli esseri umani non ha avuto successo (Thomson et al., 2002).

(146) Un certo numero di studi su animali hanno riportato che la radiosensibilità dei gameti maschili dipende dalla loro velocità di proliferazione e dallo stadio di differenziazione al momento dell'esposizione, con gli spermatogoni proliferanti come stadio più radiosensibile (Nefe-Dov et al., 2000). Tuttavia, il tessuto gonadico è suscettibile alla radioterapia a tutte le età. Studi dettagliati su scimmie marmoset, che presentano un profilo di sviluppo testicolare analogo al maschio umano, hanno dimostrato notevole sviluppo/maturazione di cellule del Sertoli/spermatogoni staminali e cellule di Leydig durante la relativamente 'quiescente' fase prepuberale. Questo fornisce una spiegazione per la vulnerabilità del testicolo prepuberale (Kelnar et al., 2002).

### **2.3.3. Danni indotti dalle radiazioni sul tratto riproduttivo femminile**

(147) La funzione ovarica intatta richiede una massa critica di follicoli primordiali in un ambiente endocrino appropriato. L'ovaia umana ha un pool fisso di ovociti al momento della nascita, che inizia un processo atresico che si conclude con la menopausa intorno ai 50 anni di età. La radiazione può danneggiare l'ovaio e velocizzare la deplezione degli oociti con conseguente perdita di produzione di ormoni e menopausa precoce (Thomson et al., 2002). Le ovaie possono essere danneggiate dopo irradiazione TBI o addominale o pelvica, e l'entità del danno è correlata alla dose, allo schema di frazionamento e all'età al trattamento. L'oocita umano è molto sensibile alle radiazioni, con una LD50 stimata <2 Gy (Wallace et al., 1989a,b, 2003). Il numero di follicoli primordiali presenti al momento del trattamento (proporzionale all'età), insieme alla dose ricevuta dalle ovaie, determinerà la 'finestra' fertile e influenzerà l'età di insufficienza ovarica prematura. Insufficienza ovarica è stata riportata nel 90% delle pazienti seguite per lungo tempo dopo TBI (10-15,75 Gy, ~ 2 Gy/frazione) e nel 97% delle donne trattate con irradiazione addominale completa frazionata (20-30 Gy, 1-2 Gy/frazione) durante l'infanzia (Wallace et al., 1989a). Più piccola è la bambina al momento della radioterapia, più grande è il pool di oociti e più ritardata l'insorgenza della menopausa precoce. E' ora possibile prevedere l'entità della riserva di follicoli primordiali dopo una determinata dose di radioterapia a qualsiasi età, basata sulla soluzione matematica del modello Faddy-Gosden per il declino oocitico naturale (Faddy

et al., 1992). Ciò aiuterà i medici a fornire informazioni accurate nella consulenza alle donne sulla fertilità a seguito di trattamento radioterapico (Wallace et al., 2005).

(148) In alcune donne la funzione ovarica potrebbe essere preservata se la dose ad una o entrambe le ovaie viene relativamente risparmiata (ad esempio in irradiazione spinale o di fianco). Tuttavia, anche se la donna è in grado di concepire, la gravidanza è ancora soggetta a rischio. L'utero è a rischio significativo di danni dopo irradiazione TBI o addominale o pelvica in modo dose ed età-dipendente (Critchley and Wallace, 2005). La funzione uterina può essere compromessa a seguito di dosi di radiazioni frazionate di 14-30 Gy come conseguenza della compromissione della vascolarizzazione uterina e dell'elasticità muscolare (Critchley et al., 1992; Bath et al., 1999). Anche dosi più basse di radiazioni sono state documentate come causa di difficoltà di crescita e di flusso di sangue (Critchley and Wallace, 2005). È ormai accertato che l'irradiazione uterina durante l'infanzia aumenta l'incidenza di nulliparità, aborto spontaneo e ritardo di crescita intrauterina (Hawkins and Smith, 1989; Chiarelli et al., 2000; Green et al., 2002). Gli sforzi per migliorare la funzione uterina hanno avuto successo limitato. Nelle donne giovani, la terapia sostitutiva fisiologica con steroidi sessuali migliora la funzione uterina (flusso di sangue e spessore dell'endometrio), consentendo potenzialmente a queste donne di beneficiare di tecniche di riproduzione assistita. Le pazienti dovrebbero essere informate di conseguenza e gestite come gravidanze ad alto rischio da parte di ostetrici consapevoli dei potenziali problemi.

(149) Studi su animali da laboratorio hanno evidenziato una vasta gamma di radiosensibilità oocitaria tra le specie (Bianchi, 1983). Gli oociti muoiono per apoptosi dopo l'irraggiamento (Hanoux et al., 2007), e vengono rimossi per fagocitosi nel giro di pochi giorni. Gli stadi precoci di sviluppo degli oociti sono più radiosensibili rispetto alle fasi avanzate. La popolazione di oociti diminuisce con l'aumentare dell'età, e questo fa sì che per causare infertilità nelle donne di maggiore età siano sufficienti dosi più basse. Un livello ridotto di danno è osservato nei topi dopo esposizione prolungata o frazionata rispetto a dosi acute singole; il contrario è stato riscontrato nelle scimmie; non vi è evidenza di recupero con protrazione della dose nella specie umana.

#### **2.3.4. Esposizioni interne**

(150) Anche singoli assorbimenti di  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$  e ossido di trizio possono esercitare un effetto inibitorio a lungo termine sulle gonadi. Irradiazione cronica di femmine di ratto con  $^{90}\text{Sr}$  (dose all'ovaio ~ 1 Gy) porta ad una diminuzione del numero di follicoli in sviluppo e primordiali nelle ovaie, e allungamento del ciclo mestruale. In ratti maschi (massimo 0,7-0,8 Gy ai testicoli), provoca una riduzione del numero di spermatozoi, spermatici e spermatozoi. Si evidenziano spesso canalicoli ridotti e vuoti, contenenti nuclei delle cellule di Sertoli e cellule isolate dell'epitelio germinativo (Shvedov and Akleyev, 2001). Gli effetti esercitati da radionuclidi sulla funzione riproduttiva sono complessi e correlati sia all'irradiazione diretta delle gonadi sia al loro effetto su ipofisi e ghiandole endocrine (Dedov and Norets, 1981; Lyaginskaya, 2004).

#### **2.3.5 In sintesi**

(151) Alcuni stadi dello sviluppo cellulare nella spermatogenesi sono molto radiosensibili, causando infertilità transitoria dopo dosi <1 Gy. Tuttavia, la fertilità si recupera da cellule staminali sopravvissute, anche dopo dosi > 4 Gy. Il sistema endocrino regolatorio è molto più resistente, ed è danneggiato solo da alte dosi di radiazioni terapeutiche. L'oocita umano è molto sensibile all'apoptosi radioindotta, con una LD<sub>50</sub> stimata di < 2 Gy. Questa è la causa della infertilità, che si verifica più

spesso nelle donne di maggiore età a causa della popolazione oocitica in declino. Inoltre, la funzione uterina può essere danneggiata dopo alte dosi di radiazioni terapeutiche, con conseguenze sul successo della gravidanza.

## 2.4. Cute

### 2.4.1. Caratteristiche anatomiche e organizzazione proliferativa

(152) La cute è uno degli organi principali del corpo (Fig. 2.5). In un uomo di 70 kg, ha una superficie di circa 2 m<sup>2</sup> e pesa 2,1 kg, pari al 3% del peso corporeo totale. Possiede una struttura molto complessa progettata per svolgere molte funzioni vitali. Una delle principali funzioni della cute è quella di fornire una barriera fisica per proteggere il corpo contro i pericoli dell'ambiente, controllando la perdita di fluido o di elettroliti in climi che possono variare considerevolmente da secco a umido. La cute ha anche un ruolo importante nella termoregolazione. Il raffreddamento può essere ottenuto per dissipazione del calore attraverso i vasi sanguigni superficiali o dall'evaporazione del liquido secreto sulla superficie della pelle da strutture specializzate. Lo strato di grasso sottocutaneo funge da isolante per la ritenzione del calore. La cute ha importanti funzioni sensoriali, percepisce l'ambiente esterno, ed è un aiuto nelle comunicazioni fisiche e chimiche. La funzione più recentemente riconosciuta della cute riguarda il suo ruolo nel sistema immunitario.

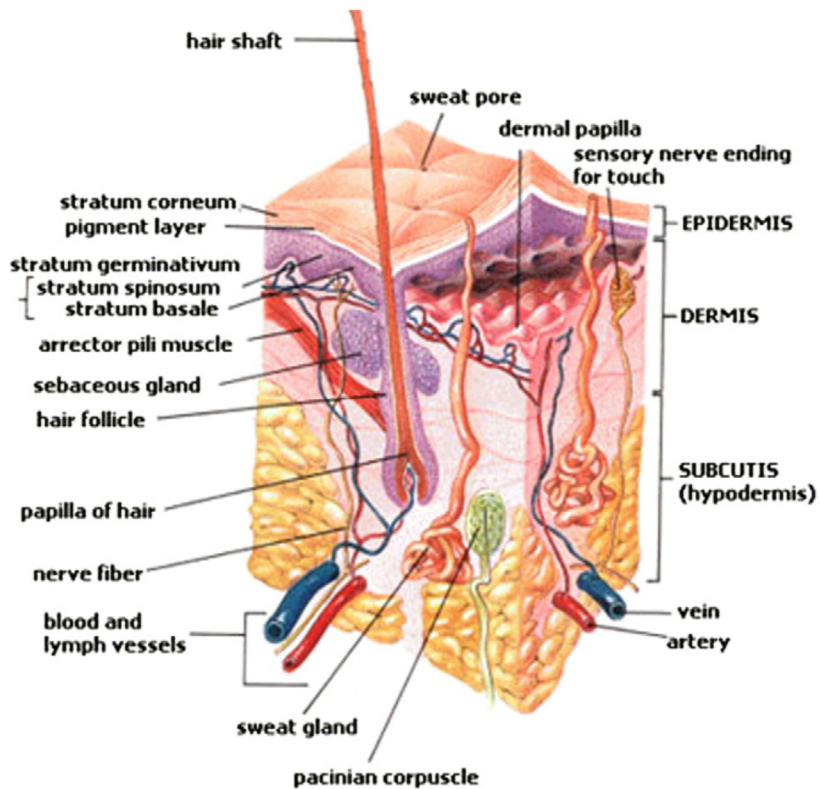


Fig.2.5. Rappresentazione schematica della pelle umana. Fonte: anatomia <http://training.seer.cancer.gov/melanoma/>

(153) La cute è composta da una serie di strati che possono essere sostanzialmente suddivisi in due strutture. Gli strati più esterni sono definiti come epidermide, che deriva dall'ectoderma embrionale. Lo strato più profondo, il derma, deriva dal mesenchima embrionale. Il derma è infiltrato con strutture specializzate formate da un ripiegamento dell'epidermide, che sono collettivamente denominate annessi cutanei. Le caratteristiche salienti della struttura della pelle sono state descritte altrove (ICRP, 1991b), e sono qui riassunte. (a) L'epidermide è composta di strati vitali e non vitali. Lo strato esterno di cellule morte, o strato corneo, costituisce il 25% dello spessore epidermico totale. (b) Nell'epidermide vitale, le cellule staminali sono limitate allo strato basale, sebbene divisioni cellulari si verificano nelle cellule soprabasali. (c) Oltre il 50% delle cellule basali si trovano ad una profondità > 200  $\mu\text{m}$ , distribuite nel bulbo pilifero a diverse profondità all'interno del derma. (d) La profondità dello strato basale dell'epidermide interfollicolare varia notevolmente ma è compresa tra 20 e 100  $\mu\text{m}$  in molti siti corporei. Nelle mani, l'epidermide delle punte delle dita è più spessa, e la profondità dello strato basale è > 160  $\mu\text{m}$ . (e) I prodotti dei cheratinociti, come il fattore attivante i timociti epidermoderivato e le cellule di Langerhans che processano gli antigeni, rendono la cute una componente importante del sistema immunitario. (f) Il derma è costituito da collagene per il 75% in peso secco. Il collagene è disposto in fasci che si intersecano ad angoli obliqui alla superficie della cute, fornendo le sue uniche proprietà meccaniche. (g) Lo spessore del derma varia con il sito corporeo, ma è solitamente compreso nell'intervallo di 1,0-3,0 mm, circa 10 volte lo spessore epidermico del sito specifico. (h) Il derma papillare superiore è molto ben vascolarizzato. Circa il 90% del flusso di sangue è coinvolto con la regolazione della temperatura. (i) L'apporto vascolare per la pelle umana è assicurato soprattutto dalle arterie segmentali muscolocutanee, che riforniscono aree relativamente piccole di cute.

#### **2.4.2. Le reazioni cutanee dopo l'irradiazione**

(154) L'esposizione della cute può portare allo sviluppo di diverse ondate di eritema (arrossamento). Una risposta precoce (eritema precoce transitorio) si manifesta poche ore dopo una dose di > 2 Gy, quando la zona esposta è relativamente grande, a causa di variazioni della permeabilità vascolare. La reazione eritematosa principale, che inizia dopo circa 10 giorni, si sviluppa come conseguenza della infiammazione secondaria successiva alla morte delle cellule epiteliali basali. Un'onda tardiva di eritema può verificarsi anche con insorgenza a circa 8-10 settimane dopo l'esposizione. Essa ha una colorazione bluastra e rappresenta ischemia dermica.

(155) La reazione dell'epidermide all'esposizione alle radiazioni è tra tutti i tessuti una delle più ampiamente documentate (Potten, 1985; ICRP, 1992). Le cellule a maggior rischio sono le cellule basali dell'epidermide, che vengono gradualmente perse dopo irradiazione, portando allo sviluppo di ipoplasia epidermica entro 3-5 settimane di esposizione. La gravità delle alterazioni cliniche associate ad ipoplasia epidermica dipende dalla grandezza della dose di radiazione. Una grave ipoplasia si produce come desquamazione umida. La tempistica dipende dal tempo di turnover dell'epidermide nel singolo paziente, che di solito è di 4-6 settimane.

(156) Con analoghe modalità con cui la radiazione produce ipoplasia nell'epidermide, viene inibita anche la proliferazione delle cellule della matrice alla base dei capelli in crescita. Questa può essere transitoria, portando a diradamento dei capelli, o può produrre alopecia o epilazione, con eventuale

ricrescita. Tuttavia, la perdita dei capelli può essere permanente. Anche in questo caso, come per l'ipoplasia epidermica, questa reazione si osserva nel giro di poche settimane di esposizione.

(157) In caso di alte dosi di esposizione, la guarigione dalla desquamazione umida, che dipende da proliferazione e migrazione di cellule vitali, può solo avvenire molto lentamente. In questi casi, è possibile una perdita progressiva del tessuto dermico, denominata ulcera secondaria. Tale ulcera può incrementarsi in modo significativo se sopravviene l'infezione. Ulcere secondarie da radiazioni guariscono lentamente, anche 6-10 settimane o più dopo l'esposizione, tramite un processo di formazione e retrazione di tessuto fibroso (cicatrizzazione), come per qualsiasi ustione o ferita sulla cute. L'esposizione alle radiazioni può anche danneggiare i normali meccanismi di guarigione delle ferite chirurgiche. Alterazioni vascolari, effetti su fibroblasti e livelli modificati di fattori regolatori di crescita hanno il potenziale di alterare la guarigione della ferita se la radiazione è somministrata prima o dopo l'intervento chirurgico. Fattori chirurgici quali la dimensione dell'incisione, così come parametri radiologici tra cui la dose di radiazione ed il frazionamento, sono importanti nella strategia di trattamento globale (Tibbs, 1997; Dormand et al., 2005; Devalia and Mansfield, 2008). Ci sono esempi di effetti delle radiazioni sulla guarigione delle ferite quando una dose singola  $> 8$  Gy, o la sua isodose efficace frazionata, viene impiegata entro un mese prima o dopo l'intervento chirurgico.

(158) Anche evitando gravi e persistenti alterazioni precoci radioindotte, si possono sviluppare lesioni tardive. Una fase tardiva di eritema è provocata da una ischemia (bruna o malva). Ciò è stato ben caratterizzato in modelli sperimentali (utilizzando i maiali la cui cute si avvicina molto a quella umana) dopo dosi singole o frazionate di irradiazione (Archambeau et al., 1985; Hopewell and Van den Aardweg, 1988). La latenza per lo sviluppo di necrosi è 9-16 settimane (Archambeau et al., 1968; Hopewell e Van den Aardweg, 1988; Barabanova and Osanov, 1990). Effetti simili si verificano dopo dosi frazionate ma con dose cumulativa superiore su una superficie di cute umana (ICRP, 2000). Per reazioni cutanee precoci (eritema e desquamazione), molti studi di sensibilità al frazionamento sia nei roditori sia nell'uomo indicano un rapporto  $\alpha/\beta$  di circa 10 Gy (Bentzen and Joiner, 2009; Joiner and Bentzen, 2009) per schemi di diverse settimane. Quando sono stati utilizzati programmi brevi, evitando gli effetti dovuti alla riparazione e ripopolamento incompleti, il valore si abbassa a circa 4 Gy (Hopewell et al., 2003).

(159) Alterazioni cutanee tardive si verificano da 26 settimane dopo l'irradiazione e sono caratterizzati da assottigliamento del tessuto dermico, teleangectasia, e possibilità di necrosi tardiva. L'assottigliamento dermico è stato ben documentato in cute di maiale (Hopewell et al., 1979, 1989). Clinicamente, è riconosciuto come indurimento sottocutaneo (Gauwerky and Langheim, 1978) e potrebbe essere erroneamente indicato come fibrosi sottocutanea. La teleangectasia è una alterazione tardiva più volte documentata nell'uomo dopo esposizione a radioterapia, ed è raramente manifesta prima di 52 settimane dall'inizio del trattamento. Essa aumenta poi in incidenza e gravità fino a almeno 10 anni dopo l'irradiazione. Il tasso di progressione delle teleangectasie è dose-correlato (Turesson and Notter, 1984). La necrosi tardiva può essere innescata da un trauma, o da altri fattori, in qualsiasi momento.

(160) Un riassunto delle dosi soglia approssimative e dei tempi di insorgenza della reazione cutanea alle radiazioni ionizzanti è riportato in tabella 2.2. Queste alterazioni sono ampiamente evitate nella radioterapia moderna che utilizza fasci di radiazioni penetranti, riducendo la dose alla cute.

Tabella 2.2. Dosi soglia singole approssimative e tempo di insorgenza per la reazione della cute umana alle radiazioni ionizzanti somministrate in fluoroscopia [ICRP, 2000, sulla base delle informazioni in Wagner e Archer (1998) con riferimento a Hopewell (1986)]. Queste dosi soglia possono considerarsi vicine alla ED1 (dose stimata per incidenza dell'1%)

<i>Effetti</i>	<i>Dose soglia approssimativa (Gy)</i>	<i>Tempo di insorgenza</i>
Eritema transitorio precoce	2	2-24 h
Reazione eritematosa principale	6	≈ 1,5 settimane
Epilazione temporanea	3	≈ 3 settimane
Epilazione permanente	7	≈ 3 settimane
Desquamazione secca	14	≈ 4-6 settimane
Desquamazione umida	18	≈ 4 settimane
Ulcerazione secondaria	24	> 6 settimane
Eritema tardivo	15	8-10 settimane
Necrosi dermica ischemica	18	>10 settimane
Atrofia dermica (prima fase)	10	>52 settimane
Teleangectasia	10	>52 settimane
Atrofia dermica (fase tardiva)	>15?	>52 settimane

### 2.4.3. Dose-effetto e dosi soglia

(161) È una pratica da lungo accettata in radioterapia quella di ridurre la dose totale alla cute quando la zona da trattare viene estesa (ICRP, 1991b). Sulla base dell'esperienza clinica con i raggi x a ortovoltaggio, diversi autori (Ellis, 1942; Paterson, 1948) hanno proposto sicure dosi di 'tolleranza' per la pelle umana. Le dosi proposte sono in ampio accordo tra di loro, ma le basi biologiche del termine 'tolleranza clinica' non sono chiaramente definite. Ellis (1942) ha fornito alcune linee guida generali: piccoli campi sembrano tollerare la presenza di desquamazione umida, associata con la guarigione rapida, mentre i campi di grandi dimensioni tollerano solo una dose che produce desquamazione secca (la desquamazione umida è inaccettabile su un'area più grande). Notevole confusione è stata causata quando queste "dosi di tolleranza" clinicamente derivate sono state accettate come iso dosi efficaci per la cute da autori che propongono formule matematiche per la relazione area-effetto e volume-effetto (Von Essen, 1948).

(162) I dati su umani che hanno stabilito una relazione dose-effetto per i danni tardivi sono stati desunti da studi su pazienti in trattamento con radioterapia frazionata. L'esame dell'incidenza dell'atrofia tardiva clinicamente evidente in campi grandi ha suggerito che la dose totale somministrata in 30 frazioni, associata con un'incidenza del 50% di un effetto visibile (ED50), fosse di circa 69 Gy (Hopewell et al., 1989). Queste dosi di radiazioni frazionate possono essere usate per calcolare dosi acute singole equivalenti utilizzando un'equazione LQ (cfr. sezione 1.3.1). Assumendo un rapporto  $\alpha/\beta$  di 3 Gy per danni tardivi alla cute, le singole dosi equivalenti, sulla base di questi dati, sarebbero circa 17 Gy per ED<sub>50</sub> e 10,5 Gy per ED<sub>1</sub>. Per teleangectasie tardive in cute umana, l'ED<sub>50</sub> per una moderata gravità di teleangectasia a 5 anni è di circa 65 Gy per dosi frazionate date



come 2 Gy/frazione con cinque frazioni/settimana (Turesson and Notter, 1984, 1986), con ED<sub>1</sub> di circa 40 Gy.

(163) L'esperienza clinica, sulla base di studi di cute umana in pazienti in trattamento radioterapico, ha suggerito come ci possano essere differenze di radiosensibilità correlate sia all'età che al sito corporeo. Tuttavia, queste differenze sono relativamente piccole; per esempio, in pazienti che mostrano la cute con un aspetto invecchiato o alterato, in alcuni centri di trattamento viene effettuata una riduzione della dose fino al 10%. Non ci sono prove che suggeriscano che il sesso di un paziente abbia alcuna influenza sulla radiosensibilità della pelle.

(164) In uno studio sperimentale nel maiale, non può essere dimostrato alcun effetto della dimensione di campo quando sono state confrontate le risposte di campi 4 x 4 cm e 4 x 16 cm (Hopewell and Young, 1982). In esperimenti relativi alla radioprotezione (Hopewell et al., 1986), aree circolari di cute suina, di 5-40 mm di diametro, sono state irradiate con <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y. Valori di ED<sub>50</sub> per desquamazione umida sono stati estrapolati dalle curve dose-effetto per l'incidenza della stessa in relazione al dosaggio, con dose all'asse centrale a 16 µm di profondità su una superficie di 1,1 mm<sup>2</sup>. I valori di ED<sub>50</sub> diminuiscono notevolmente da circa 70 Gy per una sorgente con un diametro di 5 mm a circa 27 Gy per una sorgente con un diametro di > 22,5 mm.

L'effetto di risparmio osservato per irradiazione di volumi molto piccoli è stato attribuito alla migrazione di cellule provenienti dall'esterno della zona irradiata. Aree irradiate con un diametro di 15 mm sembrerebbero rappresentare il limite superiore per il quale la migrazione cellulare dai bordi della zona irradiata abbia un'influenza significativa. Non c'è cambiamento di ED<sub>50</sub> per sorgenti con un diametro di 22,5 e 40 mm. Le curve dose-effetto per le fonti con diametri di 5, 11, e 15 mm hanno una pendenza significativamente minore rispetto a quelli per le due sorgenti grandi, il che implica un maggiore disomogeneità nelle popolazioni cellulari irradiate con le fonti più piccole, e forse riflette un aumento dello stimolo per la migrazione cellulare dopo dosi elevate.

(165) L'irradiazione della pelle con un emettitore di energia beta notevolmente inferiore rispetto a <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y (ad esempio <sup>170</sup>Tm, E<sub>max</sub> (energia massima) 0,97 MeV) lascerebbe molte cellule basali vitali nella zona irradiata (ossia quelle cellule basali situate nel canale del follicolo pilifero). In tale situazione, la migrazione cellulare dai bordi di una zona irradiata è prevedibilmente di importanza minore nel determinare la risposta all'irraggiamento di aree di dimensioni crescenti. Il riscontro di una significativa riduzione dell'effetto di dimensione del campo e dosi superiori alla superficie della cute per ED<sub>50</sub>, ED<sub>10</sub> e ED<sub>1</sub> nel maiale, dopo irradiazione con fonti di <sup>170</sup>Tm con un diametro di 5-19 millimetri, fornisce una notevole evidenza per la presenza e l'importanza di cellule clonogeniche vitali all'interno del canale del follicolo pilifero.

(166) Un confronto delle risposte alla radiazione della pelle a <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y e <sup>170</sup>Tm con quella di <sup>147</sup>Pm (E<sub>max</sub> ~ 0,25 MeV, intervallo < 0,5 mm) non è del tutto significativo a causa del cambiamento della risposta biologica prodotta da beta emettitori a bassissima energia. Con tali beta emettitori a bassa energia come <sup>147</sup>Pm, per il quale le particelle beta a malapena penetrano nel derma superficiale, si riscontra solo un leggero eritema nella pelle, anche fino a dosi alla superficie cutanea alte fino a circa 100 Gy.

(167) Dopo dosi molto elevate, una risposta unica, denominata ' necrosi epidermica acuta ', può prodursi a causa della morte diretta in interfase delle cellule postmitotiche sopra lo strato basale dell'epidermide. Questo effetto è macroscopicamente simile alla classica desquamazione umida indotta da radiazioni più penetranti, ma si verifica molto prima (entro circa 10 giorni) e si protrae per un periodo molto breve. Le curve dose-effetto di necrosi acuta epiteliale dopo <sup>147</sup>Pm ha mostrato un piccolo effetto dimensione del campo, ma il significato è dubbio a causa delle difficoltà connesse con il riconoscimento delle alterazioni minori in aree molto piccole. Sono state riportate dosi soglia

stimate per diversi emettitori beta per quanto riguarda necrosi epidermica acuta nei suini (tabella 5 ICRP, 1991b). Radiazioni beta a bassa energia non producono alcuna delle reazioni cutanee più gravi prodotte da emettitori beta ad alta energia (ad esempio  $^{90}\text{Y}$ ,  $E_{\text{max}} 2,3 \text{ MeV}$ , range  $\sim 9 \text{ mm}$ ), che possono penetrare bene nel derma.

(168) Per i beta-emettitori a media ed alta energia, atrofia dermica e danni al sistema vascolare profondo, tra cui teleangectasia, sono i principali effetti tardivi a seguito di una esposizione acuta. Essi si manifestano in un arco temporale di mesi o anni. L'atrofia dermica, rilevata come diradamento cutaneo o indurimento della pelle, ha una profondità finale di circa 0,3-0,5 mm, e una dose soglia singola (in suini) di circa 10 Gy. Misurazioni dello spessore dermico 2 anni dopo l'irradiazione della cute di maiale hanno mostrato che un significativo assottigliamento cutaneo si osserva a dosi che non hanno prodotto desquamazione epiteliale precoce o ulcerazione acuta nel caso di sorgenti con un diametro di 2 mm (Hamlet et al., 1986). Tuttavia, le dosi soglia per l'atrofia della cute con conseguenze da considerare esteticamente inaccettabili e devono ancora essere stabilite.

(169) La necrosi cutanea risulta da danni al sistema vascolare dermico profondo, e si verifica 10-15 settimane dopo l'esposizione. La profondità del bersaglio è  $> 1 \text{ mm}$ , e dunque raggi beta a bassa energia non producono questo effetto. Necrosi cutanea è stata osservata in alcune delle vittime di Chernobyl che hanno ricevuto dosi assorbite di 2-20 Gy di radiazione beta ad alta energia, riportate a una profondità di 1,5 mm (Barabanova and Osanov, 1990). Dalle informazioni di cui sopra, è chiaro che le dosi soglia per endpoint particolari con tipi di radiazione beta di diverse gamme devono essere qualificate dalla profondità alla quale vengono calcolate. Questo aspetto e la considerazione di esposizione di zone di cute diverse, come ad esempio mani e piedi, sono discusse in dettaglio nella Pubblicazione 59 (ICRP, 1991b).

(170) Un fattore con un effetto importante sulla radiosensibilità della cute è il LET della radiazione. L'RBE aumenta con il diminuire dell'energia dei neutroni. Per dosi/frazione molto piccole, l'RBE è variato da 3 a 4 per neutroni veloci ad alta energia ( $42 \text{ MeV}_{\text{d+Be}}$  o  $62 \text{ MeV}_{\text{p-Be}}$ ) a circa 8 per neutroni veloci a bassa energia ( $4 \text{ MeV}_{\text{d+Be}}$ ). Valori di RBE nell'intervallo 1,5-4,0 sono applicabili per le dosi singole elevate  $> 10 \text{ Gy}$  (Hopewell et al., 1988; Joiner e Field, 1988).

#### **2.4.4. Protrazione dell'esposizione**

(171) La relazioni dose-risposta per danni indotti dalle radiazioni sia precoci sia tardivi sono significativamente influenzate dal rateo di esposizione. Per esposizioni acute, il limite di dose dovrebbe basarsi sulla risposta del derma, al fine di prevenire lo sviluppo dei cosiddetti effetti dannosi tardivi, come l'atrofia cutanea o la teleangectasia. La protrazione della dose per un periodo di 1-3 settimane, o per irradiazione con basse frazioni di dose o utilizzando frazioni multiple a bassa dose, risulta in una  $ED_1$  superiore per le lesioni indotte sia precoci che tardive. Poiché il ripopolamento dalle cellule epiteliali non sarebbe significativo in questo periodo (Turesson Notter, 1984; Van den Aardweg et al., 1988), la riduzione della dose è dovuta principalmente alla riparazione del danno subletale da radiazioni a basso LET. La capacità di riparazione dei tessuti vascolari/connettivi dermici è maggiore di quella dell'epidermide, rispetto alla quale la risposta del derma sarà quindi ridotta.

(172) Per le modifiche tardive del derma, dove il rapporto  $\alpha/\beta$  è circa 3 Gy, vi è una notevole incertezza circa il significato di un fattore tempo, che può essere associato a ripopolamento cellulare. Pertanto, non è certo come effetti dermici tardivi possano essere modificati da un'importante protrazione della dose, al di là di ciò che è noto dai risultati di studi su pazienti sottoposti a radioterapia. Alla luce di questa incertezza, l' $ED_1$  di circa 40 Gy per atrofia tardiva e teleangectasia

ottenuta per la cute umana, dopo irradiazione con frazioni di 2 Gy, sembra essere la più appropriata per la radioprotezione quando occorre evitare effetti tardivi di questo tipo.

(173) Semplici studi con dosi suddivise nel maiale, utilizzando due dosi uguali, hanno suggerito che il pieno recupero della epidermide si ottiene con un intervallo di 6 settimane tra le dosi (Van den Aardweg et al., 1988). Tuttavia, dopo frazionamento quotidiano (cinque a settimana) superiore a 6 settimane, il recupero completo può ritardare fino ad almeno 2 settimane dopo la fine dell'irradiazione (Morris and Hopewell, 1986). Chiaramente, con un'importante protrazione della dose, l'epidermide sarà risparmiata notevolmente a causa del ripopolamento, e quindi predomineranno di nuovo le alterazioni dermiche tardive.

(174) Effetti di irradiazione totale della cute sono stati osservati in diverse serie di pazienti trattati per micosi fungoide. Per esempio, i pazienti che hanno ricevuto due dosi su tutta la cute di 2 Gy/settimana con una dose totale di 36 Gy per un periodo prolungato di 9 settimane hanno mostrato diversi gradi di reazioni cutanee dopo la somministrazione di 20 Gy (Desai et al., 1988).

(175) Una sindrome cutanea da radiazione è stata descritta (Peter, 1996), in particolare dopo l'incidente di Chernobyl (Gottlber et al., 2001). In 16 delle 28 persone che sono morte per le conseguenze immediate dell'esposizione accidentale alle radiazioni, la causa primaria è stata attribuita alla sindrome cutanea da radiazioni. La dose stimata a corpo intero era compresa tra 2,1 e 9 Gy, e le dosi alla cute erano notevolmente superiori. I primi segni di sindrome cutanea da radiazione vanno da eritema a vesciche, esfoliazione e ulcerazioni della pelle, alopecia, mucosite, e congiuntivite. I segni tardivi comprendono xerosi, teleangectasie cutanee, emorragie frammentate sublinguali, atrofia epidermica, cheratosi diffuse, fibrosi cutanea e sottocutanea con ulcerazioni parziali, e variazioni della pigmentazione come lentiggine da radiazioni.

#### **2.4.5. Riassunto**

(176) Dopo l'irradiazione la cute mostra reazioni sia precoci che tardive. Le reazioni precoci, che si verificano da ore a settimane dopo l'esposizione, comprendono eritema, epilazione, e desquamazione. Le reazioni tardive, che si verificano mesi o anni dopo l'irradiazione, comprendono reazioni cutanee eritematose, atrofia, indurimento, teleangectasia, necrosi e fibrosi. Entrambe le reazioni precoci e tardive mostrano un effetto di superficie, con aree più piccole tolleranti dosi più elevate a causa della migrazione di cellule non irradiate nella zona esposta. Le reazioni tardive mostrano un effetto di risparmio, dovuto al frazionamento, maggiore rispetto alle precoci, tranne nel caso di reazioni tardive conseguenti a gravi reazioni precoci. Le reazioni precoci sono eluse con la protrazione della dose a causa del ripopolamento dovuto a cellule staminali epidermiche durante l'irraggiamento prolungato. Le reazioni tardive mostrano un risparmio molto piccolo dal protrarsi della dose a causa della mancanza di contributi dal ripopolamento delle cellule, che spiega l'elusione nelle reazioni precoci. Per quanto riguarda la radioprotezione per gli scenari di irraggiamento prolungato o cronico, l'epidermide viene risparmiata notevolmente a causa del ripopolamento cellulare, e quindi le dosi soglia riguardano prevalentemente le variazioni cutanee tardive.

## 2.5. Apparato cardiovascolare e cerebrovascolare

### 2.5.1. Caratteristiche anatomiche e pattern proliferativo

(177) Il cuore è una pompa muscolare costituita da quattro camere, due atri e due ventricoli. Il rivestimento esterno del cuore (l'epicardio) è coperto da un singolo strato di cellule epiteliali piatte (il mesotelio). Esternamente a questo strato si trova una membrana fibroelastica allineata col mesotelio (il pericardio). Tra i due strati mesoteliali c'è la cavità pericardica, con un sottile film fluido che permette al cuore di muoversi liberamente durante sistole e diastole. Uno strato di tessuto connettivo fibroso ed adiposo separa l'epicardio dal sottostante miocardio muscolare (costituito da miociti, fibroblasti, cellule muscolari lisce, capillari e nervi) e dallo strato endoteliale più interno (endocardio). Sulla superficie cardiaca l'epicardio è nutrito da arterie coronariche grandi mentre arterie coronariche più piccole, che si diramano in arteriole e capillari, nutrono il miocardio.

(178) Tutte le arterie hanno tre strati: l'intima (a contatto col lume del vaso), la media, e l'avventizia più esternamente. L'intima è composta da uno strato liscio di cellule endoteliali poggiate su una delicata membrana basale che penetra tra il tessuto connettivale subendoteliale e le cellule muscolari lisce sottostanti. La media è costituita da cellule muscolari lisce ed una trama elastica. L'avventizia è uno strato scarsamente differenziato di tessuto connettivo nel mezzo del quale si disperdono fibre elastiche, fibre nervose e, nelle grandi arterie, piccoli vasi nutritivi dalle pareti sottili. I tre strati separati delle arterie non sono invece ben definiti nelle vene. In generale, le vene hanno una parete sottile ed un grande lume.

(179) Le valvole tra atri e ventricoli impediscono il reflusso sanguigno dai ventricoli agli atri durante la sistole. Inoltre le valvole tra il cuore e l'aorta e tra il cuore e l'arteria polmonare impediscono il reflusso sanguigno rispettivamente dall'aorta e dall'arteria polmonare durante la diastole. Le valvole cardiache non sono irrorate ma sono ricoperte da un particolare tipo di endotelio.

(180) La contrazione cardiaca è generata dai miociti. I miociti sono cellule mononucleate altamente differenziate e ricche di mitocondri. I miociti adiacenti sono separati da dischi intercalati e formano una trama di fibre con capacità di propagare un potenziale d'azione. I miociti si contraggono spontaneamente e continuamente regolati da impulsi elettrici. L'impulso elettrico nasce dal nodo senoatriale (pacemaker) nella giunzione tra atrio destro e vena cava superiore, e si propaga al nodo atrioventricolare, collocato tra atri e ventricoli. La parte distale del nodo atrioventricolare, il fascio di His, si divide in due branche per attivare rispettivamente il ventricolo sinistro e quello destro. La frequenza cardiaca e la forza di contrazione sono regolati dalla noradrenalina e dai suoi recettori.

(181) Il cuore di un adulto sano è un organo a lento turnover, con tipologie cellulari ad attività proliferativa estremamente lenta, pertanto in passato si pensava che i cardiomiociti fossero cellule differenziate in maniera definitiva, senza capacità mitotica. Si presumeva che la perdita di miociti legata ad un danno o all'invecchiamento venisse compensata dall'ipertrofia dei miociti rimanenti o dalla fibrosi. Tuttavia studi recenti hanno identificato un pool di cellule staminali e cellule progenitrici che possono generare miociti, cellule muscolari lisce e cellule endoteliali e partecipano alla rigenerazione del cuore adulto (Anversa et al., 2007). Nuove evidenze hanno dimostrato che le cellule mononucleate circolanti, incluse le cellule progenitrici endoteliali, possono depositarsi in siti ischemici del cuore e contribuire alla formazione di nuovi vasi mediante differenziazione in cellule endoteliali e secrezione di citochine angiogeniche (Caplice and Doyle, 2005).

### 2.5.2 Esposizione a radiazioni a dosi < 5 Gy

(182) Le malattie cardiovascolari sono la maggior causa di invalidità e mortalità e costituiscono il 30-40% di tutte le morti nei paesi più sviluppati. Le coronaropatie e le malattie cerebrovascolari sono, in molte popolazioni, le principali cause di morbidità e mortalità vascolare. Si tratta di patologie plurifattoriali che coinvolgono fumo, dieta e altri stili di vita e fattori personali. E' opinione diffusa che il danno endoteliale iniziale sia indotto da endotossine, ipossia, infezione o altri insulti e che il conseguente disturbo emodinamico, meccanismi infiammatori ed effetti della dislipidemia siano i fattori più importanti che conducono alla formazione delle placche aterosclerotiche (Luisi, 2000; Libby, 2002).

(183) I dati epidemiologici sulle malattie circolatorie associate ad esposizione a basse dosi di radiazioni richiedono un'attenta valutazione per distinguere relazioni causali tra radiazioni e malattia da quelle dovute a fattori di confondimento. Stabilire una relazione dose-risposta può essere utile per identificare una relazione causale negli studi osservazionali. Questi possono essere meglio realizzati in popolazioni esposte ampie, nelle quali gli endpoint cardiovascolari sono ben stabiliti e per le quali sono disponibili informazioni sui principali fattori di rischio. In realtà, queste sono evenienze rare. Tuttavia, se numerosi studi di popolazioni diverse, con scenari di esposizione differenti e metodi di studio diversi, mostrano risultati sempre simili, questo fornisce credibilità all'associazione causale. L'esame dei fattori di confondimento è importante perché il peso del rischio di malattia cardiovascolare da basse dosi di esposizione alle radiazioni è ridotto rispetto agli effetti di altri fattori di rischio ambientali, stili di vita e personali. Occorre tenere in considerazione che le coorti di piccole dimensioni sono spesso sottodimensionate per l'identificazione di rischi significativi (Land, 1980). In studi osservazionali ampi, le associazioni possono ancora essere dovute a fattori di confondimento o errori di selezione, soprattutto per semplici confronti tra gruppi esposti e non esposti.

(184) La preoccupazione per un aumentato rischio di malattia cardiovascolare da radiazioni a basso dosaggio è nata per la prima volta dai dati su malattie non-tumorali nei sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica, che hanno ricevuto una dosimetria <5 Gy in singola esposizione al corpo intero (Shimizu et al., 1999). Per esaminare l'associazione tra basse dosi di radiazioni e malattie non tumorali, in particolare le malattie cardiovascolari, in altre popolazioni irradiate, l'UNSCEAR (2006) ha identificato più di 30 studi di coorte come potenziali fonti di informazione. Questi includevano pazienti irradiati per il trattamento di malattie benigne con esposizioni frazionate e localizzate <5-6 Gy (dose cumulativa), persone ripetutamente irradiate a scopo diagnostico con <1 Gy (dose cumulativa), e persone con esposizione cronica professionale, per lo più a corpo intero, a dosi <0,5 Gy (dose cumulativa). In più di 20 tra questi studi erano disponibili dati di mortalità o morbidità sulle malattie cardiovascolari, ma solo 10 studi hanno valutato la relazione dose-risposta per malattia cardiovascolare (UNSCEAR, 2006). Separatamente, McGale and Darby hanno effettuato revisioni sistematiche della letteratura epidemiologica pubblicata sulle patologie cardiovascolari (McGale and Darby, 2005, 2008). Sono state pubblicate numerose altre revisioni di studi di popolazioni esposte per motivi sanitari, professionali, o ambientali a dosaggio relativamente basso di radiazioni (Little et al., 2008, 2010; Metz-Flamant et al., 2009. Darby et al., 2010).

Queste recensioni generalmente concordano sul fatto che vi è una notevole eterogeneità tra gli studi riguardo alle associazioni osservate tra l'esposizione alle radiazioni e le malattie circolatorie, sia di natura cardiovascolare sia cerebrovascolare. La grande eterogeneità nel rischio per unità di dose di radiazione si riduce con la regolazione degli effetti del frazionamento della dose, ma rimane

significativa, probabilmente in quanto derivante da confondimento o errore (Little et al., 2010). Ulteriori risultati di rilevanti studi, discussi qui di seguito, sono riassunti nella Tabella 2.3.

Tabella 2.3 Studi epidemiologici pubblicati sulla patologia circolatoria (cardiovascolare e cerebrovascolare) associata con dosi di radiazioni a basso LET < 5 Gy, basata su Little et al. (2010) e pubblicazioni successive

Popolazione	Associazione tra malattia circolatoria e radioesposizione		
	Dose media (range) *	Cardiovascolare	Cerebrovascolare
<i>Studi che riportano effetto positivo significativo delle radiazioni</i>			
Studio life span su sopravvissuti della bomba atomica (Yamada et al., 2004; Shimizu et al., 2010)	Colon: 0,15 Gy (0-4)	Mortalità per cardiopatia, 1950-2003: ERR/Gy=0,14 (95%CI 0,06-0,23). Incidenza malattia ischemica cardiaca (IHD), 1958-1998: ERR/Gy=0,05 (95%CI - 0,05 a 0,16)	Mortalità cerebrovascolare, 1950- 2003 ERR/Gy=0.09 (95% CI- 0,01 a 0,17) Incidenza ictus 1958-1998 ERR/Gy=0,07 (95%CI -0.08 a 0,24)
Tecnici di radiologia, USA (Hauptmann et al., 2003)	Cuore: 0,01 Gy (0-0,46)	RR=1,22 (impiegati prima del 1940); 1.00(1940-1949); 0,98(1950-1959); 1.00 (>1960)	RR=2,40(impiegati prima 1940);1,54(1940-1949); 0,90 (1950-1959);1.00 (>1960)
Pazienti irradiati per ulcera peptica, USA (Carr et al., 2005)	Cuore: 1,3 Gy (0-7,6) Carotide: quartile medio range 0,1-0,24Gy	Mortalità IHD: RR=1,00 (0 Gy); 1,00 (95% CI 0,1-1,9 Gy); 1,23(95%CI 2-2,5Gy); 1,54 (95%CI 2,6-3 Gy); 1,54 (95% CI 3,1-7,6 Gy) ERR/Gy 0,10 (95%CI - 0,12 a 0,33)	RR=1,36 (quartile minore); 0,99;0,98;0,82 (categoria maggiore)
Lavoratori addetti alle emergenze incidente di Chernobyl, Russia (Ivanov et al., 2006)	0,109 Gy	Mortalità IHD: ERR/Gy=0,41 (95% CI 0,05-0,78 )	Morbilità cerebrovascolare: ERR/Gy=0,45 (95%CI 0,11-0,80)
Lavoratori British Nuclear Fuel, UK (McGeoghegan et al., 2008)	0,53Sv (99% %, 0,589)	Mortalità IHD:ERR/Sv 0,70 (90% CI 0,33-1,11)	Mortalità cerebrovascolare: ERR/SV= 0,43 (90% CI -0,10 a 1,12)
Radiologi, USA (Matanoski et al.,1984)	Radiologi morti 1930-1954:8-20 Sv in tutta vita	SMR (malattia cardiaca aterosclerotica) = 1,03 (radiologi, 1920-1939) 1,15 (1940-1969)	
Mayak, Federazione Russa (Azizova et al., 2010a)	Esterna: $\gamma$ 0,91 Gy;(maschi) 0,65 Gy(femmine), $\alpha$ Pu: 0,40Gy (maschi); 0,81Gy (femmine)	IHD; dose esterna $\gamma$ ERR/Gy Incidenza:0,11 (95% CI 0.05-0,17) Mortalità: 0,07 (95% CI 0,02-0,15)	Malattia cerebrovascolare, dose esterna $\gamma$ ERR/Gy Incidenza: 0,46 (95% CI 0,36-0,57) Mortalità : - 0,02 (95% CI - 0,12 a 0,07)

Tabella 2.3 continua

Popolazione	Associazione tra malattia circolatoria e radioesposizione		
	Dose media (range) *	Cardiovascolare	Cerebrovascolare
<i>Studi che non riportano effetto positivo significativo delle radiazioni</i>			
Pazienti con tubercolosi USA (Davis e altri, 1989)	0,84 Gy ( polmone)	Mortalità x tutte le malattie circolatorie ERR/GY=0,11 (95%CI - 0,20 a - 0,01)	
Radiologi, UK (Berrington et al., 2001)	esposizione vita 20 Sv (1897-1920) 3,8Sv (1921-1935) 1,25 Sv (1936-1954), 0,1Sv (1955-1979)	RR rispetto agli altri medici (tutte le malattie circolatorie) = 1,30 Radiologi registrati 1897-1920; = 1,15 Radiologi registrati 1920-1935; =0,84 Radiologi registrati 1936-1954; = 0,69. Radiologi registrati 1955-1979	
Pazienti con spondilite anchilosante (Darby et al., 1987, 2005)	Cuore:2,94 Gy (0,0-17,28) Cervello: 0,14 Gy (0,0-4,80)	Mortalità per malattie circolatorie escluso ictus: RR 0,97(esposti vs non esposti), ns  ERR/Gy = -0,01 (95%CI: - 0,12 a 0,13)	Mortalità per ictus: ERR/Gy= - 2,43 (95% CI: - 4,29 a 0,71)
Lavoratori nucleari IARC 15 Paesi (Vrijheid et al.,2007a)	Cumulativa registrata:0,0207Sv (0 -> 0,5 Sv)	Mortalità per malattia circolatoria: ERR/Sv=0,09 (95%CI: -0,43 a 0,70)  Mortalità IHD: ERR= -0,01 (95% CI: -0,59 a 0,69)	Mortalità cerebrovascolare: ERR/SV=0,88 (95%CI-0,67 a 3,16)
Studio lavoratori nucleari Francesi (Laurent et al., 2010)	Cumulativa registrata:0,0215 Sv (0 ->0,2 Sv)	RR a 0,1 Sv  Mortalità malattie circolatorie: 1,27 (90% CI 0,77-1,91). Mortalità IHD: 1,41 (90% CI 0,71-2,37)	RR a 0,1 Sv  Mortalità cerebrovascolare: 2,74 (90% CI 1,02-5,39)
Registro Nazionale lavoratori radioesposti UK (Muirhead et al. 2009)	0,025 Sv	Mortalità malattie circolatorie: ERR/Sv=0,25 (95% CI: -0,01 a 0,54)  IHD: ERR/Gy = 0,26 (95%CI - 0,5 a 0,61 )	Mortalità cerebrovascolare: ERR/SV=0,16 (95%CI -0,42 a 0,91)
Minatori uranio tedeschi (Kreuzer et al., 2006)	0,041Sv (0 - >0,3Sv), dose esterna gamma	Mortalità malattie cardiache, dose esterna γ: ERR/Sv = -0,35 (95% CI -0,7 a 0,009)	Cerebrovascolare: dose esterna γ ERR/SV= 0,09 (95% CI -0,6 a 0,8)

IHD=Cardiopatia ischemica, IARC= Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro; ERR=eccesso di rischio relativo, SMR=rapporto standardizzato di mortalità; RR=rischio relativo; CI: intervallo di confidenza, NS=non significativo

\*Gli studi sui sopravvissuti alla bomba atomica utilizzano dosi stimate in termini di dose ponderate al colon in Gy, che sono la somma delle stime delle dosi gamma e 10 volte le stime delle dosi di neutroni. In altri studi le stime di dosi ponderate sono fornite in Sv, come riportato dagli autori.



### *Sopravvissuti alla bomba atomica*

(185) I dati di mortalità provenienti dallo studio Life Span sui sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica forniscono la prova di una dose-risposta per la mortalità per malattie cardiache, malattie cerebrovascolari e altre malattie non-tumorali (patologie respiratorie e dell'apparato digerente) (Shimizu et al., 1999; Preston et al., 2003). Circa il 60% delle morti in eccesso per patologie non tumorali connesse alle radiazioni sono causate da malattie vascolari. L'analisi più recente della mortalità per malattie cardiache e malattie cerebrovascolari nello studio Life Span si è basata sul follow-up del periodo 1950-2003 (Shimizu et al., 2010)(vedi fig. 2.6).

(186) Benché Shimizu et al. (2010) abbiano fatto riferimento all'infarto nella loro analisi della Classificazione Internazionale delle Malattie, nona revisione (ICD9) 430-438, qui si fa riferimento alla "patologia cerebrovascolare", perché l'ictus è di solito definito come un sottoinsieme di questi codici ICD. Per patologie cerebrovascolari (ICD9 codici: 430-438), ci sono stati circa 9600 morti e la stima dell'eccesso di rischio relativo per Gy (ERR / Gy) è stata del 9% [Intervallo di confidenza 95% (CI) 1-17%, P = 0.02] basato su un modello dose-risposta lineare. Ci sono stati circa 8.400 morti per malattie cardiache in totale (ICD9 codici: 390-398, 402, 404, 410-429). Questo dato è inferiore al valore che ci si aspetterebbe per le popolazioni in Europa e Nord America, in considerazione delle differenze tra popolazioni nei fattori genetici e/o stile di vita, come il fumo e la dieta. L'eccesso di rischio relativo per Gy per le malattie cardiache complessivamente è stato del 14% (95% CI 6-23%, p <0,001); un modello lineare è quello che si addice di più a questi dati. Tuttavia la relazione dose-risposta non è stata significativa nel range limitato di dosaggio di 0-0,5 Gy, mentre è stata significativa la corrispondente relazione dose-risposta sul range 0-1 Gy. L'analisi delle soglie dose-risposta ha condotto a dosi di massima verosimiglianza di 0 Gy (95% CI <0 -0,5 Gy) per le malattie cardiache e 0,5 Gy (95% CI <0-2 Gy) per la malattia cerebrovascolare. Sulla base del confronto tra le autopsie ed i certificati di morte, le più ampie categorie diagnostiche di tutte le malattie cardiache e tutte le malattie cerebrovascolari sono state relativamente accurate (confermate nel 92% e 86% rispettivamente). Tuttavia, gli autori hanno notato sostanziali errori di classificazione dei sottotipi di cardiopatie nelle diagnosi dei certificati di morte, tali da attribuire un significato limitato ai risultati delle analisi dei vari sottotipi di malattia cardiovascolare. Alla luce di tale precisazione, analisi specifiche dei vari tipi di malattie cardiache hanno indicato che l'evidenza di associazione è stata maggiore per le cardiopatie ipertensive, le cardiopatie reumatiche, e l'insufficienza cardiaca. Per le cardiopatie ischemiche, che sono state al centro di indagini in altri studi su radiazioni e malattie cardiovascolari, il ERR / Gy è stato 0,02 (CI al 95%-0,10 a 0,15). Non c'è stata evidenza di associazione tra radiazione e l'infarto miocardico (ERR / Gy = 0, 95% CI -0,15 a 0,18).

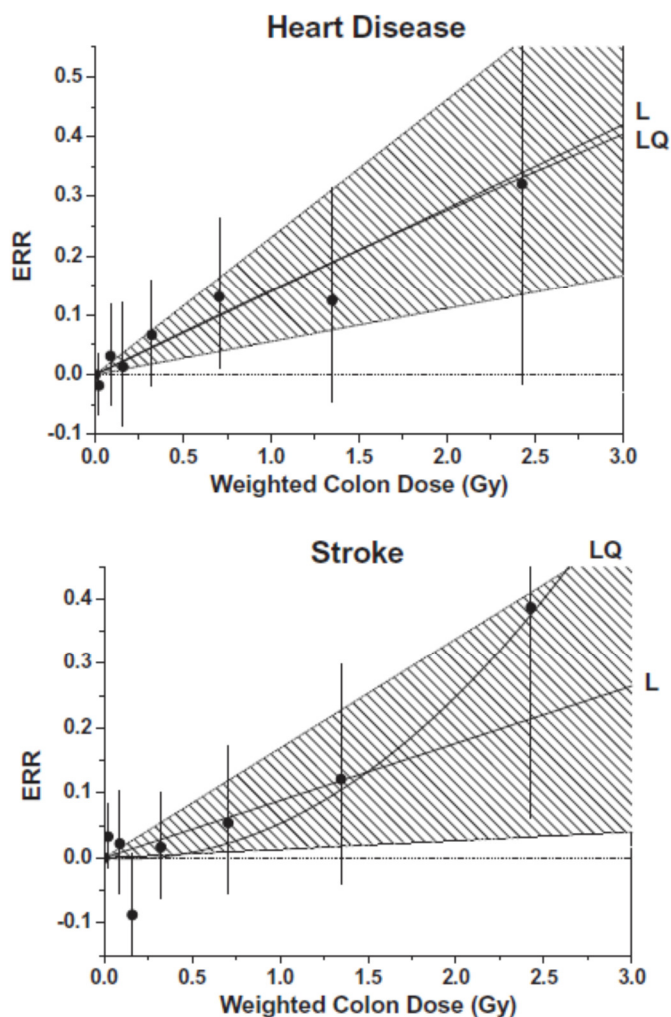


Fig. 2.6: Relazione dose-risposta alle radiazioni, eccesso di rischio relativo (ERR) per mortalità dovuta a malattie cardiache e malattie cerebrovascolari, che mostrano funzioni lineare (L) e lineare-quadratica (LQ). La dose ponderata al colon in Gy è la somma della dose stimata gamma e 10 volte la dose stimata di neutroni (Shimizu et al. 2010).

(187) Nello studio delle cardiopatie e patologie cerebrovascolari tra i sopravvissuti alla bomba atomica sono state prese in considerazione numerose potenziali sorgenti di errore e di confondimento (Shimizu et al., 2010). Gli effetti considerati hanno incluso: possibile misclassificazione della cause di morte, in particolare il cancro, che può causare un'associazione spuria tra mortalità per cardiopatie o patologie cerebrovascolari e dose di radiazione, nonché la possibilità che la dose di radiazione, che è strettamente collegata con la distanza dall'ipocentro, possa essere confusa dal fumo, dall'assunzione di alcol, dalla scolarità, dall'occupazione, dall'obesità, dal diabete, che possono influenzare le incidenze di malattie circolatorie (Shimizu et al., 2010). Nessuno dei potenziali errori o fattori confondenti ha modificato in modo significativo la relazione dose-risposta per mortalità per malattie cardiache o malattie cerebrovascolari. In particolare, l'aggiustamento statistico per il fattore fumo e altri fattori di rischio hanno aumentato il ERR / Gy per cardiopatie solo di 0,001 e diminuito quello per malattia cerebrovascolare solo di 0,009.

(188) L'analisi della mortalità nel periodo 1950-2003 nello studio Life Span non ha mostrato alcuna significativa variazione per età raggiunta, età al momento dell'esposizione, o di genere nel ERR/Gy per malattie cerebrovascolari oppure per le cardiopatie nel loro complesso (Shimizu et al., 2010). Si era suggerito che il ERR/Gy per la malattia cerebrovascolare potesse essere più alto prima dei 60 anni di età, soprattutto tra gli uomini, ma l'interpretazione dell'analisi di questo sottogruppo è limitata. C'era anche un'indicazione non significativa di un effetto all'esposizione dovuto all'età per la malattia cerebrovascolare (ERR/Gy = 0,36; 0,09; 0,15; e 0,05 rispettivamente per le età al momento dell'esposizione <10, 10-19, 20-39, e 40 anni).

(189) Una significativa relazione dose-risposta è stata trovata anche in uno studio di 288 casi incidenti di infarto miocardico nel sottoinsieme clinico (Adult Health Study per adulti) della coorte del Life Span Study (Kodama et al., 1996). Il rischio relativo (RR) a 1 Gy è stato stimato essere 1,17 (95% CI 1,01-1,36). L'associazione tra infarto miocardico e la dose di radiazioni è rimasta significativa dopo aggiustamento per pressione sanguigna e livelli sierici di colesterolo, così come per età e sesso. Un'analisi più recente (Yamada et al., 2004) ha riportato un aumento non significativo del RR per l'incidenza e la prevalenza di cardiopatie nei partecipanti all'Adult Health Study (1,05 a 1 Sv, 95% CI 0,95-1,16). Tuttavia nei casi di prevalenza, è coinvolto il potenziale bias di selezione per sopravvivenza.

(190) I dati clinici di laboratorio dal sottoinsieme clinico Adult Health Study per adulti forniscono anche qualche informazione riguardo le variazioni subcliniche alla base della patogenesi. L'analisi dei dati riguardo i controlli sanitari biennali hanno mostrato un piccolo ma significativo effetto dell'esposizione a radiazioni sul livello di calcificazione dell'arco aortico (Yamada et al., 2005), su aumenti dose-dipendenti nei trend longitudinali di pressione sistolica e diastolica (Sasaki et al., 2002) e sui livelli sierici di colesterolo (Wong et al., 1999). È stato evidenziato anche un significativo aumento dose-correlato dei livelli sierici di markers infiammatori tra i soggetti della coorte, inclusa proteina C-reattiva, IL-6, e acido sialico (Neriishi et al., 2001; Hayashi et al., 2003). Elevati livelli di proteina C-reattiva e IL-6 sono stati associati ad una diminuzione della percentuale di cellule CD4 + T in linfociti del sangue periferico (Hayashi et al., 2003), suggerendo che la compromissione dell'immunità cellulo-mediata dovuta alle radiazioni giochi un ruolo nella promozione della infiammazione preclinica.

### *Esposizioni mediche*

(191) Gli studi osservazionali di popolazioni irradiate per il trattamento di patologie non maligne possono fornire informazioni sul rischio di malattia cardiovascolare associata con esposizione a dosi frazionate < 5 Gy. È necessario, tuttavia, considerare l'effetto confondente delle patologie non maligne per le quali si è somministrata la radioterapia, e anche i motivi per i quali i pazienti venivano trattati con radiazioni piuttosto che con altri approcci terapeutici, come la chirurgia. Ad esempio, la patologia tiroidea può predisporre ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari a causa dei livelli alterati di ormoni tiroidei. Le donne che hanno ricevuto irradiazione ovarica per sanguinamento uterino o altri disturbi ginecologici erano probabilmente in uno stato iperestrogenico, che di per sé potrebbe aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, ma questo può essere compensato dall'abbassamento dei livelli di estrogeni che segue la distruzione delle cellule ovariche con radiazioni. I risultati di studi di follow up sono quindi difficili da interpretare e non sono inclusi in questa recensione.

(192) I pazienti con spondilite anchilosante irradiati nel 1930-1950 hanno ricevuto una dose cardiaca media di 2,5 Gy (Lewis et al., 1988). Il numero di morti osservate per malattie cerebrovascolari e altre malattie circolatorie (tra cui malattie cardiache) erano in questa coorte più elevati rispetto alla popolazione generale, ma non erano superiori rispetto ad un altro gruppo di pazienti affetti da spondilite non irradiati (Darby et al., 2005; McGale and Darby, 2005). Tra i pazienti con tubercolosi, radioesposti per fluoroscopia, il rischio di mortalità per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari non era elevata rispetto ai pazienti con tubercolosi non irradiati (Davis et al., 1987). L'esame fluoroscopico comportava una dose accumulata di 0,91 Gy nel polmone, e dosi al cervello molto più basse. In nessuno di questi studi sono state eseguite analisi di dose-risposta.

(193) Uno studio su donne irradiate per scoliosi (dose media al polmone 0,041 Gy) ha segnalato una significativa relazione dose-risposta per la mortalità da cardiopatie, ma i dettagli non sono stati pubblicati (Morin Doody et al., 2000). Analisi dose-risposta più dettagliate in relazione a esposizioni mediche derivano dallo studio dei sopravvissuti a 10 anni tra i pazienti irradiati per ulcera peptica, che ha mostrato una significativa relazione dose-risposta con la malattia coronarica per dosi di 1,6-3,9 Gy al cuore intero, o 7-18 Gy (in frazioni di 1,5 Gy) al 5% del cuore incluso nel campo di irraggiamento (Carr et al., 2005). Non c'era alcuna associazione tra la dose di radiazione alla carotide e le malattie cerebrovascolari, ma le dosi alla carotide erano solo circa il 10% di quelle al cuore. La distribuzione impari delle dosi di radiazione al cuore (alte dosi in una piccola porzione dell'organo e bassi dosaggi nel restante parte dell'organo) complica l'interpretazione di questi dati, in particolare per gli effetti a basse dosi.

(194) Procedure radiologiche diagnostiche o interventistiche ripetute possono comportare un'esposizione significativa e l'uso di tali procedure è in aumento. Nel 2006, la dose pro-capite da esposizioni mediche (senza includere la radiologia dentale o la radioterapia) negli Stati Uniti d'America è stato di circa 0,003 Sv. Queste esposizioni derivano principalmente da CT, così come da angiografia e da interventi vascolari. Una singola CT del torace fornisce una esposizione di circa 0,007 Sv, e i test da sforzo cardiaci forniscono 0,01-0,03 Sv. Alcune procedure interventistiche complesse possono fornire notevoli dosi accumulate al cuore (Schlattel et al., 2007; Matsubara et al., 2011). Ad oggi non ci sono studi pubblicati per valutare i rischi attribuibili a tali esposizioni diagnostiche per malattie non-tumorali.

### *Esposizione professionale*

(195) I radiologi e gli altri operatori sanitari radioesposti nella prima parte del ventesimo secolo hanno ricevuto dosi molto più elevate di radiazioni rispetto a quelli che hanno lavorato più di recente. Stime informali sostengono che i radiologi nel 1920 possano essere stati esposti a 100 roentgen/anno, e che possano aver ricevuto esposizioni annuali di 0,1 Sv prima del 1950 e di circa 0,05 Sv nei primi anni 50. La dose media nell'intero arco della vita è stato stimato a 20 Sv nei radiologi che sono stati registrati tra 1897 e 1920, 3,8 Sv nei radiologi registrati tra il 1921 e il 1935, 1,25 Sv nei radiologi registrati tra il 1936 e il 1954, e 0,1 Sv nei radiologi registrati tra il 1955 e il 1979 (Braestrup, 1957; Smith and Doll, 1981. Berrington et al., 2001). Per radiologi americani che sono morti tra il 1930 e il 1954, la dose cumulata nell'arco della vita (40 anni) va da 8 a 20 Sv (BEIR, 1972). Queste stime di dose, naturalmente molto grezze, danno un'idea del grado di esposizione fra i primi radiologi in generale, ma non danno informazioni sulle variazioni individuali. Studi tra i radiologi del Regno Unito e Stati Uniti forniscono risultati contrastanti per quanto riguarda il rischio di mortalità per patologie cardiache o circolatorie tra i primi radiologi e le altre professioni mediche (Matanoski et al., 1984; Berrington et al., 2001). In questi studi mancano le stime delle dosi individuali e quindi non

sono possibili stime quantitative del rischio. Tra tecnici di radiologia statunitensi la mortalità per patologie cardiache e cerebrovascolare era aumentata tra i primi lavoratori (Hauptmann et al., 2003). Questo è uno dei pochi studi che ha controllato gli effetti del fumo e altri fattori confondenti (ma non ha fornito le stime di dose di radiazione al momento della segnalazione).

(196) Le analisi di studi su lavoratori nucleari sono in grado di fornire stime dirette dei rischi alle dosi più basse ( $<0,5$  Gy come dosi cumulative misurate). Quando i dati sono analizzati congiuntamente a livello internazionale, si rafforza il potere statistico ma non vengono eliminati i fattori di confondimento. La limitata disponibilità di informazioni sul fumo e su altri possibili fattori confondenti diventa un problema sostanziale quando il rischio correlato alla radiazione è basso rispetto agli effetti di molti altri fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. L'ultima analisi aggregata internazionale della mortalità non-cancro ha coinvolto 275 000 lavoratori del settore nucleare monitorati per esposizione esterna, assemblati da coorti in 15 paesi. I lavoratori con esposizioni interne potenzialmente elevate e quelli con dosi annuali eccezionalmente elevate ( $> 0,25$  Sv) sono stati esclusi da questa analisi (Vrijheid et al., 2007b). Il ERR/Sv per malattie cardiovascolari (tra cui la cardiopatia ischemica), corretto per status socio-economico, è stato di 0,09 (CI 95% -0,43 a 0,70) (Vrijheid et al., 2007a). Tale valore non è significativamente elevato: non potevano però essere esclusi rischi dello stesso ordine di grandezza rispetto a quelli stimati dai dati sui sopravvissuti della bomba atomica.

(197) Un'altra analisi aggregata ha coinvolto circa 42 000 dipendenti con esposizioni interne ed esterne alle radiazioni presso il British Nuclear Fuels plc (virtualmente tutti i lavoratori con solo irraggiamento esterno sono stati inclusi nel suddetto studio dei 15 paesi, ma con un follow-up più breve). Nelle analisi limitate ai maschi (che costituivano più del 90% di questo gruppo), è emersa una significativa relazione dose-risposta (dose cumulata esterna) per la mortalità da malattia circolatoria (ERR/Sv = 0,65, 90% CI 0,36-0,98) e da cardiopatia ischemica (ERR/Sv=0,70, 90% CI 0,33-1,11) (McGeoghegan et al., 2008). Il rapporto ERR/Sv per malattia cerebrovascolare tendeva ad essere elevato (0,43, IC al 90% -0,10 a 1,12), ma questo dato non era significativo. C'era una significativa eterogeneità nella relazione dose-risposta per le diverse categorie occupazionali e l'esposizione a radiazioni (interno vs esterno), rimasta inspiegata, che ha impedito agli autori di giungere ad una interpretazione causale.

(198) Una successiva analisi di una coorte più ampia di circa 175 000 lavoratori nel Regno Unito occupati nel settore delle radiazioni, che includeva quasi tutti i lavoratori dello studio di McGeoghegan et al. (2008), ha trovato alcune evidenze di associazione tra dose a corpo intero e mortalità per malattie cardiovascolari nel loro complesso (ERR /Sv = 0,25, 90% CI 0,03-0, 49, CI 95% CI da -0,01 a 0,54) e per cardiopatia ischemica in particolare (ERR/Sv = 0,26, 90% CI 0,00-0,55, 95% CI da -0,05 a 0,61) (Muirhead et al., 2009).

(199) La recente analisi di mortalità in una coorte di 22 393 lavoratori francesi del settore nucleare, che sono stati inclusi nello studio dei 15 paesi, ma con un follow-up più breve, non ha mostrato alcun aumento significativo di rischio relativo di morte per malattie circolatorie in generale o per cardiopatia ischemica per dosi di 0,1 Sv. E' stato evidenziato un aumento del rischio di malattie cerebrovascolari (RR 2,74, 90% CI 1,02-5,39), ma questa stima era basata solo su 22 casi. La dose media cumulativa per l'intera popolazione era di 0,215 Sv, anche se meno del 5% aveva ricevuto dosi  $>$  di 0,1 Sv (Laurent et al., 2010).

(200) Le limitate informazioni relative ai fattori confondenti, in particolare lo stile di vita ed i fattori ambientali, rappresentano un problema in molti degli studi sui lavoratori. Tuttavia, alcuni studi non mostrano tendenze di aumento associato al fumo di altre malattie non maligne, correlate invece alla dose di radiazione (Vrijheid et al., 2007a.; Muirhead et al., 2009; Laurent et al., 2010). Questo

suggerisce che sia improbabile che il fumo confonda in modo importante la relazione dose-risposta per malattia circolatorie in questi studi. Viceversa, il trend significativo tra diabete e dose nello studio di McGeoghegan et al. (2008) suggerisce che i fattori legati allo stile di vita diversi dal fumo possono rappresentare dei confondenti nella relazione dose risposta per cardiopatia ischemica.

(201) La mortalità e l'incidenza di malattia circolatoria sono state studiate in una coorte di circa 12 000 lavoratori presso gli impianti nucleari del Mayak Production Association nella regione degli Urali in Russia. Molti di questi lavoratori, che sono stati impiegati in questi impianti nel periodo 1948-1958, hanno ricevuto esposizioni prolungate per radiazioni gamma e/o per intake di plutonio, spesso di gran lunga superiore a quelle indicate dalle odierne linee guida di radioprotezione. Un'altra caratteristica importante di questo studio, a differenza di molti altri, è stata la disponibilità dei dati di incidenza, raccolti regolarmente mentre i lavoratori risiedevano nella città di Ozyorsk, anche dopo aver cessato l'occupazione a Mayak. Inoltre erano disponibili alcune informazioni su fattori come il fumo e il consumo di alcol (Azizova et al., 2008).

(202) Dopo aver corretto i dati per i fattori diversi dalle radiazioni, tra i lavoratori della zona di Mayak non vi erano significative tendenze di aumento dell'incidenza di cardiopatia ischemica, né per dose esterna totale gamma né per dose interna al fegato, (Azizova et al., 2010a). La tendenza per dose interna era più debole e non significativa dopo aggiustamento per dose esterna, mentre il trend per dose esterna è cambiato di poco dopo aggiustamento per dose interna. Il trend tra la dose esterna e mortalità per cardiopatia ischemica non era significativo, ma era in linea con il corrispondente trend di incidenza. Sono stati evidenziati anche trend significativi nell'incidenza, ma non nella mortalità, per malattia cerebrovascolare sia per dose totale esterna gamma che per dose interno al fegato (Azizova et al., 2010b). Gran parte dell'evidenza di aumentata morbilità da cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare si è presentata per i lavoratori con dose cumulativa gamma > 1 Gy. Sebbene le relazioni dose-risposta tra le radiazioni esterne e l'incidenza di malattia circolatoria siano state coerenti con la linearità per la cardiopatia ischemica ( $ERR / Gy = 0,11$ , 95% CI 0,05-0,17) e malattie cerebrovascolari ( $ERR / Gy = 0,46$ , 95% CI 0,36-0,57), il potere statistico per rilevare la non linearità per dosi gamma < di 1 Gy è stato basso.

(203) Una meta-analisi dei dati epidemiologici sulla malattia circolatoria a dosi medio-basse di radiazioni (dose media al cuore/cervello complessivamente < 2,5 Sv e per la maggioranza < 0,5 Sv) ha suggerito un ERR/Sv aggregato pari a 0,08 (IC 95% 0,05-0,11) (Little et al., 2010). L'ERR/Sv aggregato per l'ictus è stato 0,27 (IC 95% 0,20-0,34), che è significativamente superiore a quello per le malattie cardiache ( $ERR / Sv = 0,07$ , 95% CI 0,04-0,11). Tuttavia l'eccesso di rischio relativo (ERR) variava di almeno due ordini di grandezza nei singoli studi, indicando una sostanziale eterogeneità, probabilmente come effetto dei confondenti, che rende difficile una interpretazione causale dei risultati (Little et al., 2010).

#### *Astronauti e personale aeronavigante*

(204) Gli astronauti sono esposti nello spazio a una combinazione di diverse radiazioni, inclusi protoni, ioni pesanti e neutroni secondari, che si differenziano per qualità della radiazione e rendono difficile una stima dosimetrica individuale. Dosimetrie fisiche e biologiche su 19 astronauti alla Stazione Spaziale Internazionale hanno mostrato in media dosi efficaci per 6 mesi di missioni pari a 0,072 Sv (Cucinotta et al., 2008). Attualmente non esistono dati sperimentali sul rischio di malattie cardiovascolari correlato a radiazioni tra gli astronauti. La valutazione del rischio è complicata dalla grande incertezza legata all'efficacia biologica delle diverse radiazioni cosmiche, e dal fatto che gli

astronauti sono soggetti sani altamente selezionati che sono stati sottoposti a rigorose valutazioni cliniche, tra cui accertamenti cardiovascolari (Hamilton et al., 2006).

(205) La mortalità per malattie cardiovascolari è nettamente inferiore nel personale aeronavigante rispetto alla popolazione generale, e tende a diminuire con l'aumento della durata dell'occupazione, in linea con il bias definito "effetto lavoratore sano", non fornendo alcuna prova di aumentato rischio di malattie cardiovascolari tra il personale aeronavigante (Blettner et al., 2003; Zeeb et al., 2003).

### *Esposizioni accidentali*

(206) Quattordici anni dopo l'incidente di Chernobyl, nella Coorte russa di 61 000 liquidatori con una dose media di 0,109 Gy, il ERR/Gy per cardiopatia ischemica è stato stimato di 0,41 (95% CI 0,05-0,78) per Sv (Ivanov et al., 2006). Tuttavia, il rapporto ERR/Gy era più basso (0,10), e non significativamente elevato, in una subcoorte di 29 000 operatori inviati nella zona di Chernobyl nel primo anno dopo l'incidente e che aveva ricevuto un dose media maggiore di 0,162 Gy. Il rapporto ERR/Gy per malattia cerebrovascolare è stata significativamente elevato nell'intera coorte (0,45) e nella subcoorte (0,39). In queste stime non sono stati considerati noti fattori confondenti il rischio, come l'eccesso ponderale, l'ipercolesterolemia, il consumo di alcol e fumo.

### **2.5.3. Dati clinici per dosi terapeutiche**

#### *Tossicità cardiaca: studi randomizzati ed epidemiologici*

(207) La cardiopatia indotta da radiazioni in sopravvissuti al cancro comprende un ampio spettro di patologie cardiache, come la malattia coronarica, la disfunzione miocardica, i disturbi valvolari, e le malattie del pericardio. Sono stati segnalate anche anomalie di conduzione elettrica, ma la loro associazione con le radiazioni è meno consistente (Stewart et al., 1995). Le cardiopatie correlate alle radiazioni, ad eccezione della pericardite, si presentano di solito 10-15 anni dopo l'esposizione, nonostante alterazioni asintomatiche possano svilupparsi molto prima. Il lungo ritardo prima dell'espressione sintomatica di un danno spiega probabilmente perché la radiosensibilità del cuore è stata precedentemente sottovalutata.

(208) Gli effetti cardiaci sono stati studiati più ampiamente in studi di follow-up a lungo termine condotti su pazienti irradiati per cancro al seno e linfoma di Hodgkin, nonostante ci siano anche dati per le altre malattie, tra cui tumori infantili. Studi epidemiologici sui sopravvissuti di linfoma di Hodgkin mostrano un rischio fortemente elevato per morti cardiache, con RR nell'intervallo  $2 > 7$ . Ciò equivale a 15-40 morti cardiache in più per 10 000 persone/anno, a seconda dell'età dei pazienti (rischio aumentato per irraggiamento in giovane età), delle metodiche radioterapiche utilizzate, e del tempo di follow-up (Boivin et al., 1992; Hancock et al., 1993; Adams et al., 2003; Aleman et al., 2003; Swerdlow et al., 2007). Le radiazioni hanno provocano sia un aumento di mortalità (soprattutto infarto miocardico fatale) sia un aumento della morbilità. Per esempio, sono stati osservati rapporti standardizzati di incidenza (SIR) triplicati o quintuplicati per varie cardiopatie in più di 1400 pazienti trattati per linfoma di Hodgkin prima di 41 anni di età, rispetto alla popolazione generale, anche dopo un follow-up di più di 20 anni (Aleman et al., 2007). Questo studio ha dimostrato che il rischio era significativamente maggiore per pazienti irradiati in giovane età: il SIR per infarto miocardico è stato

di 2,6 (IC 95% 1,6-4,0) per i pazienti irradiati a 36-40 anni di età contro il 5,4 (95% CI 2,4-10,3) per gli irradiati ad un'età inferiore a 20 anni.

La persistenza di aumentato SIR nel corso di follow up prolungato desta preoccupazione perché questo implica un aumento assoluto di eccesso di rischio nel tempo, a causa della crescente incidenza di malattie cardiovascolari con l'età. Studi di screening prospettici dimostrano che le anomalie cardiovascolari clinicamente significative, come le ridotte dimensioni del ventricolo sinistro, i difetti valvolari e i difetti di conduzione sono molto comuni, anche nei sopravvissuti a linfoma di Hodgkin asintomatici (Adams et al., 2004). I pazienti con linfoma di Hodgkin hanno anche un rischio significativamente più elevato (SIR 8,4, 95% CI 3,2-13,7) di ricorrere a chirurgia valvolare o a procedure di rivascolarizzazione 15-20 anni dopo la radioterapia (Hull et al., 2003).

(209) Due pubblicazioni recenti, che riportavano informazioni sulle dosi di radiazioni ai tessuti cardiaci, hanno dimostrato aumenti significativi di morbilità e mortalità cardiovascolare nei sopravvissuti a lungo termine da tumori infantili (Mulrooney et al., 2009; Tukenova et al., 2010). Tukenova et al. (2010) hanno riferito sulla mortalità cardiovascolare in 4 122 sopravvissuti a tumori infantili diagnosticati prima del 1986 in Francia e nel Regno Unito (follow-up mediano di 26 anni). Il rapporto standardizzato di mortalità complessivo era 8,3 rispetto a quello della corrispondente popolazione generale (95% CI 7,6-9,0). Più della metà della coorte (2 870) aveva ricevuto una radioterapia e per questi pazienti è stata stimata la dose media totale al cuore. Dopo correzione per sesso, intervallo di follow-up dopo la diagnosi, età al momento della diagnosi, e periodo di trattamento, il rischio relativo (RR) corretto per la mortalità cardiovascolare da radioterapia era 5,0 (95% CI 1,2-21,4). Il RR di morte per malattie cardiovascolari era significativamente correlato con la dose cardiaca totale media [RR 12, 5 (95% CI 1,4-116) e 25,1 (95% CI 3,0-209) per dosi di 5-14,9 Gy e > 15 Gy, rispettivamente]. Il ERR di mortalità cardiaca aumentava linearmente con l'aumentare della dose (ERR a 1 Gy = 60%, 95% CI 20-250%), e gli autori hanno notato che questo livello di ERR non è significativamente superiore a quello riportato per i sopravvissuti alla bomba atomica (17% /Sv, 95% CI 8-26%). Tuttavia, l'analisi limitata a dosi frazionate < 5 Gy, non evidenziava alcun aumento significativo di rischio.

(210) Gli esiti cardiaci a lungo termine di una coorte di grandi dimensioni (> 14 000, follow-up medio di 20 anni) di sopravvissuti a cancro infantile, rispetto ai controlli di pari livello, sono riportati in un'indagine retrospettiva di Mulrooney et al. (2009). I sopravvissuti al cancro avevano incidenze notevolmente aumentate di insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, malattia pericardica e anomalie valvolari rispetto ai fratelli [Hazard Ratio (HR) 4,8-6,3]. In un'analisi multivariata, l'irradiazione cardiaca con singole dosi frazionate totali  $\geq 15$  Gy aumentava significativamente l'HR per insufficienza cardiaca congestizia (15-35 Gy: 2,2, 95% CI 1,4-3,5; > 35 Gy: 4,5, 95% CI 2,8-7,2), di infarto miocardico (15-35 Gy: 2,4, 95% CI 1,2-4,9; > 35 Gy: 3,6, 95% CI 1,9-6,9), di malattia pericardica (15-35 Gy: 2,2, 95% CI 1,3-3,9; > 35 Gy: 4,8, 95% CI 2,8-8,3), e di anomalie valvolari (15-35 Gy: 3,3, 95% CI 2,1-5,1; > 35 Gy: 5,5, 95% CI 3,5-8,6) rispetto ai sopravvissuti al cancro non irradiati. Dosi più basse non erano associate a rischi significativamente aumentati, e la tendenza al maggiore rischio di malattia pericardica dopo dosi frazionate di 5-15 Gy non è stata significativa (HR 1,9, IC 95% 0,9-3,9).

(211) E' stato ampiamente riportato un aumento della morbilità e della mortalità cardiaca dopo trattamento per carcinoma mammario, soprattutto se si utilizzano tecniche di radioterapia più vecchie,



(Adamset al., 2003. Gaya and Ashford, 2005; Senkus-Konefka and Jassem, 2007). Sebbene i rischi relativi siano inferiori a quelli per i pazienti con linfoma di Hodgkin, il numero molto elevato di donne irradiate per cancro al seno rende questo un problema sanitario significativo. Il gran numero di studi randomizzati e controllati effettuati su pazienti con cancro al seno fornisce anche la possibilità di ricavare stime dell'effetto causale della radioterapia senza distorsioni dovuti a fattori confondenti o di selezione. L'Early Breast Cancer Collaborative Group Trialists (EBCTCG) ha valutato gli effetti del trattamento locale sulle morti per cancro al seno ed altre cause in una meta-analisi collaborativa su dati individuali di pazienti (23 500 donne in 46 trial "randomizzati" di soggetti sottoposti a radioterapia vs no radioterapia con lo stesso intervento chirurgico, e 9 300 donne in 17 trial di radioterapia vs no radioterapia con chirurgia più estesa (Clarke et al., 2005). Questo studio ha dimostrato un chiaro beneficio della radioterapia per il controllo locale e il rischio di morte per cancro al seno. Tuttavia, vi è stato nelle donne "randomizzate" a ricevere radioterapia, almeno con alcuni dei vecchi regimi di radioterapia, un significativo eccesso di mortalità per motivi diversi dal cancro mammario [RR 1,12, errore standard (SE) 0,04]. Questo eccesso di rischio è principalmente dovuto a malattie cardiache (RR 1,27, SE 0,07). Un'analisi preliminare dei dati aggiornati di EBCTCG (> 30 000 donne seguite per 20 anni dopo il trattamento) hanno dimostrato che il RR per morte cardiaca era correlata alla dose cardiaca stimata, con un aumento del 31% ogni 10 Gy di dose totale cardiaca media, senza correzione per gli effetti del frazionamento (Darby et al., 2010). Il rischio di morte cardiaca è stato maggiore nelle donne irradiate per cancro alla mammella sinistra (RR 1,44) rispetto alla mammella destra (RR 1,18) (dose media cardiaca stimata: 12 e 5 Gy, rispettivamente). Questa analisi ha anche mostrato che il rischio relativo è aumentato con il tempo dall'irradiazione (RR 1,08, SE 0,13 a 5 anni rispetto a RR 1,63, SE 0,19 > 15 anni). Fino a poco tempo fa, la lateralità del tumore non influenzava né la selezione delle donne con cancro al seno per la radioterapia né la tecnica utilizzata. Pertanto, dal momento che la dose cardiaca da radioterapia è maggiore nelle donne con cancro alla mammella sinistra rispetto alle donne con cancro alla mammella destra, le stime non distorte dell'effetto della radioterapia sulla malattia cardiaca possono essere dedotte da studi osservazionali che hanno confrontato i tassi di malattie cardiache nelle popolazioni di donne con cancro della mammella sinistra e destra. I dati dei Surveillance, Epidemiology and End-Result Cancer Registries (SEER) forniscono ulteriori prove convincenti di un aumento di rischio di infarto miocardico nelle donne irradiate per cancro della mammella (Paszat et al., 1998; Darby et al., 2005). In una coorte di 308 861 donne registrate con cancro al seno durante il periodo 1973-2001, la lateralità del tumore non ha avuto influenza sulla successiva mortalità per le donne che non hanno ricevuto la radioterapia. Tuttavia, per le donne irradiate, c'è stato un aumento significativo della mortalità per cause cardiache nelle pazienti con neoplasia del lato sinistro rispetto al lato destro (RR 1,2 complessivo e 1,4 a più di 10 anni).

(212) Un recente studio ha analizzato l'incidenza di malattie cardiache in 35 000 donne trattate con radioterapia per il cancro al seno in Danimarca e Svezia, seguite per un massimo di 30 anni (McGale et al., 2011). Il rischio correlato alle radiazioni è stato studiato mettendo a confronto le donne con tumori del lato sinistro e del lato destro. Tra le donne non irradiate la lateralità del tumore ha avuto scarsa rilevanza per le malattie cardiache. Le stime delle dosi sono state ottenute retrospettivamente da un campione rappresentativo di donne nelle aree di studio. La dose media al cuore era di 6,3 Gy per i tumori del lato sinistro e 2,7 Gy per tumori destri. Le singole dosi equivalenti sarebbero di circa

4 Gy (a sinistra) e 2 Gy (a destra), comprensive degli effetti del frazionamento della dose. Le dosi frazionate hanno prodotto significativi RR sinistra/destra per gli endpoint relativi alle malattie cardiache (ad es. la dipendenza dalla dose). La mortalità è risultata simile in donne irradiate con tumori del lato sinistro e del lato destro ma i tassi di incidenza nei tumori sinistri erano aumentati, rispetto ai tumori destri, per: infarto acuto del miocardio 1,22 (95% CI 1,06-1,42), angina 1,25 (95% CI 1,05-1,49), pericardite 1,61 (95% CI 1,06-2,43), e valvulopatie cardiache 1,54 (95% CI 1,11-2,13). I tassi di incidenza per tutte le cardiopatie erano elevati per le donne irradiate dal 1990 (1,09, 95% CI 1,00-1,19) e per le donne irradiate tra il 1976 e il 1989 (1,08, 95% CI 0,99-1,17), ed erano più alti nelle donne con diagnosi di cardiopatia ischemica precedente al cancro al seno rispetto alle altre donne [1,58 (95% CI 1,19-2,10) vs 1,08 (IC 95% 1,01-1,15),  $P = 0,01$ ]. Si è concluso che la radioterapia per il trattamento del cancro al seno, almeno fino a poco tempo fa, ha aumentato il rischio di sviluppare cardiopatia ischemica, pericardite e valvulopatia. Le donne con cardiopatia ischemica preesistente alla diagnosi di cancro al seno potevano avere rischi più alti rispetto alle altre.

(213) Un altro studio ha valutato l'incidenza delle malattie cardiovascolari da trattamento specifico in più di 4000 casi sopravvissuti a 10 anni con cancro al seno, trattato nel periodo 1970-1986 (Hooning et al., 2007). Nel confronto tra le pazienti con cancro al seno sottoposte o no a radioterapia, l'irradiazione della catena mammaria interna è stata associata ad un aumento significativo del rischio di malattie cardiovascolari (media della dose frazionata stimata al cuore: 6-15 Gy), mentre per irradiazione della sola mammella non è stato osservato un rischio aumentato (media della dose frazionata stimata al cuore < 7 Gy). Per i pazienti trattati prima del 1979, l'irradiazione è stata associata con HR di 2,6 (95% CI 1,6-4,2) e 1,7 (95% CI 1,2-2,4) rispettivamente per infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia. Per i pazienti irradiati dopo il 1979, il rischio di infarto miocardico diminuiva verso l'unità, ma i rischi di insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione valvolare risultavano aumentati [HR 2,7 (95% CI 1,3-5,6) e 3,2 (95% CI 1,9-5,3), rispettivamente].

(214) Vi sono dati contrastanti circa l'aumentato rischio di cardiopatia associato alle radiazioni in sopravvissuti a lungo termine dopo cancro ai testicoli. Alcuni studi hanno mostrato un aumentato rischio di malattie cardiovascolari (Huddart et al., 2003) o di morte cardiaca (Zagars et al., 2004) dopo radioterapia infradiaframmatica rispetto a pazienti sottoposti alla sola sorveglianza. Altri studi non hanno trovato un significativo aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari dopo irradiazione sottodiaframmatica, sebbene l'irradiazione mediastinica fosse un fattore di rischio (Van den Belt-Dusebout et al., 2006, 2007).

(215) La cardiotossicità correlata alle radiazioni in pazienti affetti da cancro può essere influenzata dall'ulteriore trattamento con terapia sistemica. Il trattamento combinato è sempre più utilizzato per la terapia del cancro, e diversi agenti comunemente usati sono noti per essere cardiotossici (ad esempio antracicline e trastuzumab). Considerando che la cardiotossicità a seguito di radioterapia si osserva di solito 5-10 anni dopo il trattamento, la tossicità da antracicline si verifica per intervalli molto più brevi. La cardiotossicità correlata alle antracicline è causata da un danno diretto al mioepitelio ed è fortemente legata alla dose cumulata di farmaco (Steinherz, 1997; Kremer et al., 2001). Uno studio di sopravvissuti a lungo termine a linfoma di Hodgkin ha mostrato che la terapia contenente antracicline aumentava ulteriormente il rischio di insufficienza cardiaca congestizia e disturbi valvolari rispetto alla sola radioterapia [HR 2,8 (95% CI 1,1-5,5) e 2,1 (95% CI 1,3-3,5),

rispettivamente] (Aleman et al., 2007). I rischi di infarto miocardico ed angina non sono stati ulteriormente aumentati dalle antracicline. Uno studio di Myrehaug et al. (2008) ha anche suggerito che il rischio di cardiotoxicità clinicamente importante dopo trattamento per linfoma di Hodgkin sia con doxorubicina che con radioterapia del mediastino può essere maggiore di quello riportato in studi precedenti di pazienti trattati solo con radioterapia. La terapia con antracicline è stata identificata come un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare nei sopravvissuti a lungo termine da cancro infantile (Tukenova et al., 2010), ma in questo studio non vi è stata alcuna significativa interazione tra la radiazione e la chemioterapia.

(216) Il rischio di malattie cardiovascolari potrebbe essere aumentato anche per effetti indiretti della radioterapia; per esempio, l'irradiazione del rene sinistro durante radioterapia para-aortica o della milza può condurre ad ipertensione (Verheij et al., 1994). Fattori di rischio generali per malattie cardiovascolari come ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, sovrappeso e fumo contribuiscono probabilmente anche al rischio di malattie cardiovascolari in pazienti trattati con radioterapia (Glanzmann et al., 1994; Bowers (Hoening et al., 2007). Non è noto se il profilo dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti trattati per tumori differisca da quello della popolazione generale.

(217) Si prevede che la tossicità cardiovascolare successiva alla radioterapia e/o chemioterapia cambierà in futuro. Da un lato è prevista infatti una diminuzione di tossicità per le migliorate possibilità tecniche di ridurre le dosi al cuore ed ai principali vasi sanguigni, dall'altro un maggior utilizzo di protocolli combinati. I programmi di trattamento combinato contenenti terapia sistemica cardiotoxicità come antracicline, taxani, e farmaci più nuovi (ad esempio, trastuzumab) possono influenzare l'incidenza di problemi cardiovascolari. Inoltre, la radioterapia modulata per intensità per le neoplasie agli stadi precoci (ad esempio la terapia ad alte dosi di radiazioni per il cancro del polmone) può migliorare la sopravvivenza a lungo termine e portare ad un maggior numero di pazienti che sono a rischio di cardiopatia radioindotta. In ragione della elevata incidenza di cancro polmonare, infatti, un'ampia quota di pazienti che in precedenza moriva a causa del cancro potrà in futuro essere a rischio di sviluppo di cardiopatia radioindotta.

### *Effetti dose e volume*

(218) In un tessuto a lento turnover come il cuore, il rischio di lesioni da radiazione è fortemente influenzato dalla dose per frazione o rateo di dose. L'analisi dei dati clinici per pericardite dopo la radioterapia indica un basso rapporto  $\alpha/\beta$  di 2,5 Gy, che è in linea con le stime di 2-4 Gy di studi su animali (McChesney et al., 1988; Gillette et al., 1989; Schultz-Hector, 1992). Ciò indica che dosi elevate per frazione saranno relativamente più dannose per il cuore rispetto a basse dosi per frazione (per la stessa dose totale) e, in effetti, i maggiori tassi di complicanze sono stati riportati per i pazienti con linfoma di Hodgkin trattati con 3x3,3 Gy /settimana rispetto ai pazienti trattati con 4 x 2,5 Gy / settimana per la stessa dose totale (Cosset et al., 1988).

(219) Nel valutare la relazione tra dose di esposizione e rischio di danni cardiaci, deve essere presa in considerazione sia la dose per frazione (il rateo di dose) che il volume di cuore esposto. Nel carcinoma mammario postoperatorio, per esempio, il seno è generalmente trattato con 50 Gy in frazioni di 2 Gy, e il letto tumorale è spesso irradiato con almeno 66 Gy in frazioni di 2 Gy. Tuttavia, solo una piccola parte del cuore è esposto a dosi elevate (a seconda della tecnica di trattamento e

collocazione del tumore). Schultz-Hector and Trott (2007) hanno stimato che, dopo correzione per gli effetti di frazionamento utilizzando il modello LQ e assumendo un rapporto  $\alpha/\beta$  di 1-3 Gy, le dosi equivalenti medie al cuore in toto sono di norma 1-2 Gy. Hanno concluso che dopo tale correzione per il frazionamento e l'effetto volume, le stime di rischio per le malattie cardiache dopo radioterapia per il cancro al seno sono nello stesso intervallo di quelli osservati nello studio sulla bomba atomica (Preston et al., 2003) e nello studio sull'ulcera peptica (Carr et al., 2005). Tuttavia, una valutazione statistica più rigorosa dell'eterogeneità tra gli studi epidemiologici dopo radioesposizioni basse e moderate ha concluso che una notevole eterogeneità tra gli studi rimane anche dopo correzione per i frazionamenti di dose (Little et al., 2010). Sembra quindi opportuno valutare le relazioni dose risposta per danni cardiaci separatamente in popolazioni differenzialmente esposte.

(220) Il volume cardiaco incluso nel campo di irraggiamento influenza il rischio di cardiotossicità, nonostante esistano ancora molte incertezze riguardo alle relazioni dose-effetto e dose-volume. Una riduzione nell'aumentato rischio di morte per cardiopatie diverse dall'infarto miocardico è stata riportata in pazienti con Linfoma di Hodgkin trattati dopo schermatura parziale del cuore e riduzione della dose totale frazionata al mediastino a meno di 30 Gy (Hancock et al., 1993). Le tecniche radioterapiche sono molto migliorate negli ultimi vent'anni, portando a distribuzioni di dose più omogenee ed ad un ridotto rischio di tossicità (Lee et al., 1995). Per la pericardite, sono stati stimati valori di TD 5/5 (dose totale per il 5% di incidenza a 5 anni) di 60 Gy, 45 Gy, e 40 Gy per 1/3, 2/3 e irradiazione in toto del cuore usando frazioni di 2 Gy (Emami et al., 1991). Tuttavia, più basse dosi medie cardiache pari a 26–27 Gy sono state individuate come predittive di pericardite in pazienti irradiati per cancro dell'esofago (Martel et al., 1998; Wei et al., 2008). Anche un volume cardiaco esposto a 30 Gy (V30) era predittivo, col 13% e 73% di pericardite per valori di  $V30 < 46\%$  contro  $> 46\%$  (Wei et al., 2008).

(221) Gli effetti dose-volume per mortalità cardiaca a lungo termine sono stati analizzati in pazienti con Linfoma di Hodgkin e cancro della mammella (Gagliardi et al., 2001, 2010). Queste analisi dimostrano una minor dipendenza del rischio di danno sul volume irradiato rispetto alla pericardite. L'NTCP previsto variava approssimativamente dal 7% al 20% per un'esposizione da un terzo di volume al cuore in toto per una dose di 40 Gy (dose totale frazionata). Modelli NTCP hanno anche dimostrato che se il 10% della superficie cardiaca è esposto a 25 Gy (frazionati) la probabilità di mortalità cardiaca a 15 anni è  $< 1\%$  (Gagliardi et al., 2010). Esistono anche alcune indicazioni di effetti volume da studi che dimostrano che l'estensione della dose al ventricolo sinistro è un fattore prognostico avverso di cardiopatie radioindotte a lungo termine. (Levitt, 1992; Rutqvist et al., 1992; Girinsky et al., 2000; Marks et al., 2005).

(222) Diversi studi, utilizzando immagini funzionali, hanno dimostrato che la perfusione miocardica cambia in tempi relativamente brevi dopo l'irradiazione ( $< 5$  anni) (Gyenes et al., 1996; Seddon et al., 2002; Marks et al., 2005). Il più grande di questi studi ha dimostrato che l'incidenza di difetti di perfusione era chiaramente correlata al volume del ventricolo sinistro incluso nel campo di irraggiamento: il 10–20% contro il 50–60% di riduzione della perfusione per volumi ventricolari rispettivamente  $< 5\%$  e  $> 5\%$ , (Marks et al., 2005). Nonostante ci si attenda una relazione tra queste anomalie e la successiva cardiopatia clinica, ad oggi ciò non è stato dimostrato.

(223) Attualmente c'è un maggiore sforzo ad utilizzare la simulazione virtuale e le tecniche di CT planning per stimare le dosi alle varie parti del cuore nelle tecniche per la cura del cancro del seno

utilizzate sia in passato (Taylor et al., 2007) che recentemente (Nieder et al., 2007a) e correlarle al rischio di tossicità cardiaca. E' già chiaro che la pianificazione della radioterapia per il cancro al seno basata su CT può ridurre il volume medio del cuore che riceve il 50% della dose al 6% di volume, rispetto al 25% degli studi più vecchi (Gaya and Ashford, 2005).

#### *Danni da radiazioni delle arterie maggiori*

(224) I pazienti con tumore della testa e del collo che ricevono alte dosi di radiazioni di 60-70 Gy in frazioni di 2 Gy hanno un rischio significativamente maggiore di stenosi carotidea, riduzione del flusso di sangue ed ispessimento dell'intima-media (IMT), un marker precoce dell'aterosclerosi. Uno studio prospettico ha stimato che la velocità di progressione di IMT in pazienti irradiati con tumore della testa e del collo è stato 21 volte superiore a quello atteso nella popolazione generale (Muzaffar et al., 2000). Studi di confronto di IMT sinistra vs destra nelle arterie carotidee di pazienti che hanno ricevuto irradiazione unilaterale confermano che l'aumento IMT è correlata alla dose di radiazione piuttosto che a fattori sistemici in questa popolazione di pazienti ad alto rischio (Dorresteijn et al., 2005; Martin et al., 2005).

(225) I pazienti che sono stati sottoposti a dissezione del collo sono significativamente più a rischio di sviluppare stenosi carotidea omolaterale dopo radioterapia rispetto ai pazienti che non hanno avuto analogo trattamento (Brown et al., 2005). L'aumento del rischio associato alla dissezione può essere correlato alla interruzione dei vasa vasorum che si verifica sempre quando i vasi sono 'scheletrati'. Infatti, il danno da radiazioni dei vasa vasorum può essere importante anche nella patogenesi delle lesioni delle arterie maggiori, inclusa la stenosi dell'arteria carotidea (Murros and Toole, 1989; Zidar et al., 1997).

(226) Un aumento significativo del rischio di ictus è stato descritto in pazienti adulti trattati con radioterapia per tumore della testa e del collo (60-70 Gy), con RR compreso tra 2 e 9, a seconda del periodo di follow-up e dell'età all'irradiazione (Dorresteijn et al., 2002; Haynes et al., 2002; Scott et al., 2009). Per esempio, Dorresteijn et al. (2002) ha mostrato che il RR di ictus era 3,7 (IC 95% 1,3-8,0) con follow-up < 10 anni, rispetto al 10,1 (95% CI 4,4-20,0) con follow-up > 10 anni. Il rischio di ictus era significativamente elevato nei pazienti sopravvissuti alla leucemia infantile (RR 5,9, 95% CI 2,6-13,4) o a tumori cerebrali trattati con dosi > 30 Gy di radioterapia cranica (RR 38, 95% CI 17,6-79,9) (Bowers et al., 2006). Quest'ultimo studio ha dimostrato una relazione tra dose di radiazione e aumento del RR di ictus, con un rischio significativamente maggiore per dosi craniche > 50 Gy rispetto a 30-50 Gy. Due ampi studi hanno identificato un aumento del rischio di ictus nei pazienti con linfoma di Hodgkin trattati con radioterapia. Uno studio di coorte multicentrico ha esaminato l'incidenza di ictus in soggetti guariti da linfoma di Hodgkin infantile (mediana 40 Gy, età media al trattamento 13,8 anni) (Bowers et al., 2005). L'incidenza di ictus autosegnalati è risultata significativamente aumentata rispetto ai fratelli utilizzati come controlli (RR 4,3, 95% CI 2,0-9,3). Un rischio leggermente più basso di ictus accertato clinicamente (SIR 2,2, 95% CI 1,7- 2,8) e di attacco ischemico transitorio (SIR 3,1, 95% CI 2,2-4,4) è stato riportato in una recente analisi di pazienti anziani irradiati per il linfoma di Hodgkin (De Bruin et al., 2009). In questo studio, solo il 25% della popolazione di pazienti aveva meno di vent'anni di età al momento del trattamento; questo gruppo più giovane è risultato a maggior rischio di danno cerebrovascolare rispetto alla coorte totale

(ictus: SIR 3,8, IC 95% 1,6-7,4; attacco ischemico transitorio: SIR 7,6, CI 95% 2,4-17). Una revisione sistematica che includeva 6908 pazienti provenienti da serie istituzionali o da studi di coorte e che poneva a confronto la frequenza di eventi cerebrovascolari in pazienti irradiati rispetto ai non irradiati ha mostrato un rischio significativamente maggiore pari a 9,0 (95% CI 4,9-16,7) dopo radioterapia al collo e sovraclaveare (Scott et al., 2009).

(227) Vi è un minor consenso sul fatto che le radiazioni siano un fattore di rischio significativo per l'ictus nei pazienti con cancro al seno. Uno studio osservazionale ha riportato un aumento non significativo del rischio di attacco cerebrovascolare tra 820 pazienti con iniziale tumore della mammella trattati con moderne tecniche di radioterapia (Jagsi et al., 2006). Un altro studio più grande, basato sulla popolazione di più di 25 000 donne con carcinoma mammario, ha mostrato un piccolo ma significativo aumento nell'incidenza di infarto cerebrale (RR 1,1 95% CI 1,07-1,17), ma nessun aumento del rischio di emorragia cerebrale rispetto alla popolazione generale (Nilsson et al., 2005). Tuttavia, non era disponibile alcuna informazione sui singoli schemi di trattamento o fattori di rischio cardiovascolare, il che rende difficile valutare il ruolo dell'irradiazione. Uno studio caso-controllo sull'ictus dopo trattamento per il cancro al seno (Nilsson et al., 2009) con radioterapia della catena mammaria interna e dei linfonodi sovraclaveari ha mostrato un aumento non significativo di ictus (OR 1,3 95% CI 0,8-2,2) rispetto a quelli non trattati con radioterapia, anche se una analisi combinata dei dati riguardanti radioterapia della catena mammaria interna e linfonodi sovraclaveari confrontati con trattamento senza radioterapia o con radioterapia che escludeva la catena mammaria interna e i linfonodi sovraclaveari ha mostrato un aumento significativo (OR 1,8, IC 95% 1,1-2,8). Al contrario, un altro studio di coorte di grandi dimensioni (> 4000 pazienti osservati a 10 anni dalla diagnosi di cancro al seno), che ha specificamente studiato il rischio di ictus ischemico in relazione al trattamento radioterapico non ha mostrato alcun aumento del rischio associato a radioterapia, anche se vi è stato un aumento del rischio associato alla terapia ormonale (Hooning et al., 2006). La meta-analisi dello studio congiunto EBCTCG sui dati dei pazienti provenienti da 46 studi clinici randomizzati ha mostrato che la radioterapia non ha aumentato in maniera significativa il rischio di ictus (Clarke et al., 2005). È possibile che gli incrementi dell'ictus riportati in alcuni studi osservazionali possano essere dovuti a errori di selezione o fattori di confondimento.

### *Brachiterapia intracoronarica*

(228) Il trattamento della malattia coronarica si è evoluto negli ultimi decenni dal trattamento medico, all'angioplastica coronarica transluminale percutanea per impianto di stent coronarici, all'impianto di stent a rilascio di farmaci e alla brachiterapia coronarica (Dawkins et al., 2005). Il razionale per l'utilizzo di radiazioni ionizzanti per impedire la restenosi è derivato dalla comprensione che l'iperplasia neointimale rappresentava una risposta proliferativa all'angioplastica coronarica transluminale percutanea ed all'impianto di stent (Sindermann et al., 2004). Le radiazioni offrono un mezzo potenzialmente efficace per trattare tale risposta. Prove di irraggiamento intraluminale, o utilizzando uno stent radioisotopico o la brachiterapia intraluminale hanno mostrato risultati impressionanti, con una diminuzione fino a quattro volte della restenosi riportata dopo irradiazione di un'unica dose di 10 Gy alla parete del vaso. Diversi studi dimostrano un qualche beneficio dai gamma e beta emettitori per il trattamento della restenosi intra-stent, ma questo dato non è univoco.

(229) I risultati del trattamento con stent radioattivi o brachiterapia endoluminali di stenosi di nuova diagnosi sono stati diversi. Questi studi hanno rivelato alterazioni aneurismatiche dei vasi, effetti alle estremità dello stent (restenosi), o semplicemente non hanno dimostrato alcuna prevenzione della restenosi. La restenosi all'estremità è considerata il risultato del calo della dose di radiazione ai bordi dello stent. E' stato proposto che questo calo può esercitare uno stimolo proliferativo (come osservato in colture cellulari) sulle cellule muscolari lisce della parete vasale, con conseguente formazione di neointima ai margini dello stent a seguito della diminuzione della irradiazione. Dopo brachiterapia coronarica si è dimostrata una trombosi arteriosa tardiva ed un'occlusione dei vasi. Studi animali hanno mostrato una ridotta funzionalità delle cellule endoteliali ed una riendotelizzazione incompleta a sei mesi. Questo, insieme con la persistente deposizione di fibrina ed il continuo reclutamento delle piastrine, contribuisce probabilmente al rischio di trombosi tardiva (Farb et al., 2003).

(230) I problemi di radioprotezione e i descritti effetti all'estremità associati allo stent radioattivo hanno portato allo sviluppo di stent medicati, che ora sono di comune utilizzo. C'è stato un riscontro comune di ridotta formazione della neointima sia nei modelli animali che nei pazienti per differenti siti, ad esempio le arterie femorale e coronarica. Una meta-analisi di studi randomizzati che valutavano i risultati della brachiterapia vascolare o degli stent a rilascio di farmaco per il trattamento della restenosi coronarica ha mostrato che la brachiterapia vascolare ha migliorato i risultati a lungo termine dell'angioplastica rispetto al solo stent. Stent medicati hanno fornito risultati simili alla brachiterapia vascolare per follow-up brevi (Oliver et al., 2007). Anche se i dati dei follow-up a breve termine sembrano promettenti, la brachiterapia intracoronarica non è ampiamente utilizzata (Thomas, 2005). Inoltre, sono ancora carenti i dati dei follow-up a lungo termine dopo brachiterapia intracoronarica e stent a rilascio di farmaci.

#### **2.5.4. Dati sperimentali e meccanismi di danno**

(231) Il danno all'endotelio vascolare delle grandi arterie aumenta il rischio di aterosclerosi, stenosi vascolare e tromboembolia (Stewart et al., 1995; Veinot and Edwards, 1996; Adams and Lipshultz, 2005). Le alterazioni infiammatorie precoci nelle cellule endoteliali dei grandi vasi irradiati causano adesione dei monociti e trasmigrazione nello spazio subendoteliale. In presenza di elevati livelli di colesterolo, questi monociti invasori si trasformano in macrofagi attivati che ingeriscono lipidi e formano strie lipidiche nell'intima, provocando l'inizio del processo dell'aterosclerosi. Le arterie più importanti, come le coronarie e le carotidi, sono le più suscettibili alla formazione di placche aterosclerotiche, in particolare a livello delle biforcazioni (siti di ramificazione). La proliferazione di miofibroblasti viene stimolata anche dalla produzione di citochine infiammatorie, con conseguente ulteriore riduzione del lume arterioso.

(232) Studi sperimentali su animali hanno dimostrato che dosi di radiazioni superiori a 2 Gy sono associate con aumentata espressione di diverse citochine infiammatorie e di molecole di adesione nelle cellule endoteliali sia del microcircolo che dei grandi vasi. (Schultz-Ettore and Trott, 2007; Little et al., 2008). Se combinati ad elevati livelli di colesterolo, ciò accelera lo sviluppo di aterosclerosi, con conseguente aumento delle dimensioni e del numero di lesioni aterosclerotiche e predispone alla formazione di placche instabili ricche di macrofagi, piuttosto che placche stabili di

collagene (Vos et al., 1983; Tribble et al., 1999; Pakala et al., 2003; Stewart et al., 2006). Tali lesioni hanno maggiori probabilità di rottura e di essere causa di un attacco cardiaco fatale o un ictus.

(233) Al contrario, dosi a corpo intero di 0,1-0,6 Gy hanno dimostrato di inibire l'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali nel ratto (Arenas et al., 2006), e dosi di 0,025-0,05 Gy di esercitare alcuni effetti protettivi sullo sviluppo di aterosclerosi in topi ApoE<sup>-/-</sup>, in particolare a bassi ratei di dose (Mitchel et al., 2011). Questo suggerisce un rapporto dose-risposta non-lineare per l'aterosclerosi radioindotta, dato che può essere importante in relazione ad alcune osservazioni epidemiologiche circa una protezione da effetti cardiovascolari per esposizioni professionali a dosi molto basse (0,02 Sv), ma di effetti negativi a dosi più elevate (0,2 Sv) (Vrijheid et al., 2007a).

(234) Nel cuore, il danno radioindotto al miocardio è principalmente causato da danni al microcircolo, che conducono ad alterazioni infiammatorie e trombotiche, perdita di capillari, ischemia focale e fibrosi interstiziale dopo dosi elevate (Adams et al., 2003; Schultz-Hector and Trott, 2007). Le valvulopatie radioindotte non possono essere spiegate da un danno microvascolare poiché le valvole non hanno vasi sanguigni. Tuttavia, è possibile che questo danno sia conseguente al danno tardivo all'endotelio miocardico circostante che conduce a fibrosi. Non è chiaro se le anomalie della conduzione e le aritmie, che si osservano frequentemente dopo l'irradiazione (Adams et al., 2004), siano correlate a disfunzione del sistema nervoso autonomo o compensino la riduzione della gittata cardiaca.

(235) Dopo alte dosi al cuore (> 40 Gy dosaggio frazionato), è probabile si sviluppi una pericardite acuta (essudato ricco di proteine nel sacco pericardico) entro sei mesi. Questo può risolversi nel tempo ma può anche progredire verso la deposizione di fibrina, portando ad un ispessimento del sacco pericardico e a pericardite cronica costrittiva.

(236) Per dosi minori, le prime alterazioni morfologiche osservate nel cuore irradiato sono alterazioni della funzione delle cellule endoteliali dei capillari, che portano all'adesione dei linfociti ed allo stravasamento. Queste alterazioni sono seguite dalla formazione di trombi, da ostruzione dei microvasi e dalla diminuzione della densità dei capillari, accompagnata dalla perdita di fosfatasi alcalina, marcatore delle cellule endoteliali (Fajardo and Stewart, 1970; Lauk, 1987; Schultz-Hector, 1992; Fajardo et al., 2001). Sebbene le rimanenti cellule endoteliali capillari rispondano al danno con una crescente proliferazione (Lauk and Trott, 1990), ciò non è sufficiente a mantenere la corretta funzione microvascolare. La progressiva riduzione del numero di capillari conduce infine all'ischemia, alla morte cellulare ed alla fibrosi.

(237) La degenerazione del miocardio, osservata a circa 10 settimane dall'irradiazione, coincide con i primi segni di riduzione della funzionalità cardiaca nei ratti. Tuttavia, nonostante l'aumentata degenerazione della massa miocardica, non si verificano ulteriori diminuzioni di funzione fino a poco prima della comparsa dell'insufficienza cardiaca congestizia fatale (Schultz-Hector, 1992). Al contrario, sia la gittata sistolica che la contrattilità miocardica si deteriorano molto più rapidamente nel cuore denervato in vivo (Franken et al., 1997). Questo si spiega probabilmente con meccanismi di compensazione operanti in vivo e che mascherano l'entità del danno funzionale.

(238) Gli studi sperimentali indicano che il danno da radiazioni alla rete capillare è un importante contributo alla degenerazione del miocardio e allo scompenso cardiaco dopo l'irradiazione (Schultz-Hector e Trott, 2007). Questa osservazione è supportata da studi clinici che dimostrano difetti di perfusione regionale in pazienti non sintomatici trattati per carcinoma mammario da 6 mesi a 5 anni



dopo la radioterapia (Gyenes et al., 1996; Seddon et al., 2002; Marks et al., 2005). Studi sperimentali su conigli, ratti e cani hanno inoltre dimostrato che singole dosi di 16-20 Gy al cuore inducono una pericardite essudativa entro 70-100 giorni (Fajardo and Stewart, 1970; Gavin and Gillette, 1982; Lauk et al., 1985; McChesney et al., 1988). Questo è associato ad edema, ispessimento fibrotico e aderenze dell'epicardio e del pericardio, ed è probabilmente causa dei danni e della morte delle cellule mesoteliali.

(239) Le alterazioni microvascolari e l'accelerata aterosclerosi, descritte prima, sono le possibili cause alla base dei danni cardiovascolari indotti dalle radiazioni dopo dosi medio-alte al cuore, ad esempio dopo la radioterapia al torace. Tuttavia, sembra probabile che altri meccanismi siano responsabili degli effetti cardiovascolari dopo esposizioni a dosi molto più basse al corpo intero. Possono anche essere coinvolti aumenti persistenti delle citochine pro-infiammatorie e deficit di lunga durata dell'immunità cellulo-T-mediata, come osservato nei sopravvissuti alla bomba atomica (Kusunoki et al., 1999; Hayashi et al., 2003). È stato anche ipotizzato che l'instabilità genomica indotta da radiazioni (Schultz-Hector and Trott, 2007), o la distruzione dei monociti e l'aumento della proteina 1 monocitica chemio-attrattiva (Little et al., 2010) possano svolgere un ruolo nella iniziazione e progressione dell'aterosclerosi dopo basse dosi.

#### **2.5.5. Riassunto**

(240) I dati della coorte del Life Span Study dei sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica mostrano un aumento del rischio di mortalità per malattie cardiovascolari. Il rapporto ERR /Gy basato sul modello lineare è stimato essere 0,14 (95% CI 0,06-0,23) per le malattie cardiache in totale (ICD9 codici: 390-398, 402, 404, 410-429) e 0,09 (95% CI 0,01-0,17) per la malattia cerebrovascolare (ICD9 codici: 430-438) per il periodo 1950-2003. La forma della curva dose-risposta è coerente col modello di correlazione lineare, lineare quadratica e quadratica, anche se i dati per malattie cardiache tendono a favore di una correlazione lineare. Per la cardiopatia, la migliore stima della soglia dose-effetto è 0 Gy (cioè nessuna soglia, CI 95% <0-0,5 Gy), mentre è di 0,5 Gy per la malattia cerebrovascolare.

(241) Un eccesso di rischio per malattie cardiovascolari è stato segnalato per alcune, ma non tutte, popolazioni con esposizioni accidentali o professionali al corpo intero, ma vi è una sostanziale eterogeneità nell'associazione tra esposizione a radiazioni e malattia circolatoria, dovuta, almeno in parte, agli effetti confondenti. C'è una notevole incertezza circa la forma della curva dose-risposta a dosi < 0,5 Gy.

(242) Ci sono eccessi di rischio di malattie cardiache per i pazienti trattati con radioterapia con dosi cardiache medie stimate di 1-2 Gy (singola dose equivalente, dopo correzione per gli effetti del frazionamento della dose). Un eccesso di rischio di malattie cardiovascolari diventa manifesto solo 10-20 anni dopo l'esposizione a basse dosi. Sono quindi necessari lunghi tempi di follow-up per la valutazione del rischio.

(243) La cardiopatia indotta da radiazioni può verificarsi come risultato sia di danni microvascolari al miocardio, che conducono a degenerazione focale del miocardio e a fibrosi, sia per aterosclerosi accelerata nei vasi sanguigni principali.

## 2.6. Occhio

### 2.6.1 Caratteristiche anatomiche e organizzazione proliferativa

(244) Il cristallino è un tessuto otticamente trasparente avascolare che riceve il suo nutrimento dai tessuti circostanti (umore acqueo e corpo vitreo) (Harding e Crabbe, 1984). La sua anatomia è unica, con un singolo strato di cellule epiteliali sulla superficie anteriore corneale, che contiene i progenitori delle sottostanti fibrocellule (Horwitz e Jaffe, 1992). Il cristallino è completamente incapsulato da una membrana basale, la “capsula del cristallino”. La sua trasparenza dipende dalla corretta differenziazione delle fibrocellule a partire da un sottogruppo di elementi proliferanti del singolo strato di cellule epiteliali poste sulla sua superficie anteriore. Durante tutta la vita, cellule epiteliali localizzate nella zona periferica del cristallino, la zona germinativa (GZ), si dividono e si differenziano in fibrocellule mature. Queste cellule completamente differenziate non contengono nuclei o mitocondri e dipendono dal sovrastante strato di cellule epiteliali per il trasporto dei nutrienti, la produzione di energia e la protezione dagli agenti in grado di indurre danni. Sebbene questo processo rallenti notevolmente durante la pubertà, il cristallino continua a crescere per tutta la vita, anche triplicando di peso (Kleiman e Worgul, 1994). A causa dell'anatomia caratteristica del cristallino, ad un'alterazione dell'integrità dello strato di cellule epiteliali consegue, con elevata probabilità, la comparsa di cataratta (Cogan et al., 1952; Von Sallmann, 1957; Worgul et al., 1989)

(245) Fino dai primi stadi dell'embriogenesi, la crescita della cristallino è interamente determinata dalla proliferazione di una piccola banda, larga circa 60 cellule, in un'area dell'epitelio anteriore vicino all'equatore del cristallino, definita “zona germinativa” (GZ). L'indice mitotico delle cellule poste più anteriormente a questa regione, nella regione centrale (CZ), è trascurabile (von Sallman et al., 1962; McAvoy, 1978), ma queste cellule della CZ svolgono un importante ruolo nel mantenimento del metabolismo e dell'omeostasi del cristallino (Kuck, 1970). Dopo la divisione cellulare definitiva, le cellule poste nella GZ migrano verso l'equatore e si impilano in specifiche file definite “file meridionali”, e cominciano a differenziarsi in fibrocellule mature. Dal momento che la mitosi dura solo un'ora, e che la popolazione epiteliale del cristallino umano rimane costante a partire dall'età di 2 settimane di vita (von Sallmann, 1957), un nuovo strato di fibrocellule è creato ogni 8 ore circa. Qualitativamente, gli stessi fenomeni sono validi per tutti i mammiferi. Con il trascorrere degli anni, la velocità di formazione di nuove fibrocellule si riduce pur senza fermarsi mai completamente (Harding et al., 1971).

### 2.6.2. La formazione di cataratta

#### *Inquadramento*

(246) La patologia principale del cristallino è la sua opacizzazione, definita “cataratta” nei suoi stati avanzati (van Heynigen, 1975). Le principali forme di cataratta sono tre, in funzione della loro localizzazione anatomica nel cristallino: corticale, che interessa le fibrocellule più esterne e di più recente formazione; nucleare, che si sviluppa inizialmente dalle fibrocellule interne del cristallino

embrionale e fetale; subcapsulare posteriore (PSC), che deriva dalla displasia delle cellule epiteliali della zona transizionale ed esita in un'opacità al polo posteriore (Kuszak e Brown, 1994).

(247) La cataratta è la principale causa di cecità nel mondo, soprattutto nei paesi meno ricchi nei quali il trattamento chirurgico è spesso non disponibile (WHO Programme Advisory Group, 1989; Thylefors, 1999; Shichi, 2004). Sono oltre 25 milioni i non vedenti e 119 milioni gli ipovedenti a causa di tale patologia. (Thylefors et al., 1995, Arnold, 1998; Thylefors, 1999; OMS, 2004). Opacità del cristallino possono essere osservate in più del 96% della popolazione sopra i 60 anni (Luntz, 1992). L'unico trattamento disponibile per la cataratta è la rimozione chirurgica, una procedura che assorbe il 12% del budget sanitario ed il 60% di tutti i costi sanitari relativi all'apparato visivo negli Stati Uniti (Stark et al., 1989; Ellwein and Urato, 2002). Dato l'aumento della vita media, il peso sociale della chirurgia per la cataratta è destinato ad aumentare nei prossimi anni (Kupfer, 1985; WHO, 1997, Congdon et al., 2004, EDPR Group, 2004).

(248) Il cristallino è uno dei tessuti più radiosensibili del corpo (Brown, 1997; Ainsbury et al., 2009). Quando si confronta la radiosensibilità dei vari tessuti oculari, modificazioni del cristallino sono rilevabili per dosi tra 0,2-0,5 Gy, mentre patologie di altro tipo in altri tessuti oculari compaiono per esposizioni acute o frazionate tra 5 e 20 Gy.

(249) L'esposizione dell'occhio alle radiazioni determina modificazioni caratteristiche nel cristallino, inclusa la cataratta (Cogan e Donaldson, 1951; ICRP 14, 1969; Kleiman, 2007; Merriam e Worgul, 1983; NCRP 132, 2000; Kleiman, 2007). Gli stadi iniziali dell'opacizzazione del cristallino di solito non determinano un deficit visivo, ma l'entità di questi cambiamenti può progressivamente aumentare con la dose ed il tempo fino a determinare una compromissione della visione, che rende necessario l'intervento chirurgico (Merriam et al., 1983; Lett. et al., 1991; NCRP, 2000, Neriishi et al., 2007). La latenza di tali cambiamenti è inversamente proporzionale alla dose.

(250) Nonostante l'induzione di cataratta da parte delle radiazioni ionizzanti sia ben documentata (Bellows, 1944; Ham, 1953; Lerman, 1962; Radnot, 1969; Bateman, 1971; Merriam et al., 1972; Worgul e Rothstein, 1977; Koch e Hockwin, 1980), esiste ancora una notevole incertezza circa il rapporto tra la dose e lo sviluppo della cataratta da radiazioni; questa incertezza è di rilevante importanza per la valutazione del rischio nelle comunità. Le attuali Linee guida per l'occhio si basano sulla considerazione che la catarattogenesi sia un evento deterministico, e richieda una dose soglia di radiazione per lo sviluppo di opacità del cristallino (ICRP, 1991, 2007; NCRP, 2000). L'ICRP ha pubblicato, per le opacità rilevabili, dei valori soglia di 5 Sv per esposizioni croniche e 0,5-2,0 Sv per esposizioni acute (ICRP, 2007). L'ICRP e il U.S. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) hanno riportato valori soglia per forme di cataratta con disabilità pari a 2-10 Sv per singole e brevi esposizioni, e > 8 Sv per esposizioni prolungate (ICRP, 2007; NCRP, 1989). Tuttavia, nelle sue ultime raccomandazioni, l'ICRP (2007) afferma che "studi recenti hanno suggerito che il cristallino possa essere più radiosensibile di quanto precedentemente considerato. Tuttavia, sono attesi nuovi dati sulla radiosensibilità dell'occhio per quanto riguarda il deficit visivo."

(251) Negli ultimi anni, diversi nuovi studi hanno suggerito un elevato rischio di sviluppo di cataratta in popolazioni esposte a basse dosi di radiazioni ionizzanti, al di sotto di quelle considerate finora come soglia. Ad esempio, un'opacizzazione del cristallino dose-correlata è stata osservata a livelli di esposizione significativamente inferiori a 2 Gy in pazienti sottoposti a TAC (Klein et al., 1993) o radioterapia (Wilde e Sjøstrand, 1997; Hall et al., 1999), in astronauti (Cucinotta et al., 2001; Rastegar et al., 2002; Chylack et al., 2009), nei sopravvissuti all'esplosione della bomba atomica (Nakashima et al., 2006; Neriishi et al., 2007), nei residenti di edifici contaminati (Chen et al., 2001, Hsieh et al., 2010), nelle vittime dell'incidente nucleare di Chernobyl (Giorno et al., 1995; Worgul et al., 2007), in tecnici di radiologia (Chodick et al., 2008), in radiologi interventisti (Junk et al., 2004) ed in

cardiologi interventisti (Kleiman et al., 2009, Vano et al., 2010). Questi studi epidemiologici nell'uomo, così come recenti dati sperimentali con induzione di cataratta da radiazioni su animali, suggeriscono che la cataratta possa comparire per esposizione a dosi significativamente inferiori a quelle ipotizzate in precedenza. Queste osservazioni hanno evidenti implicazioni per le persone sottoposte a radioterapia o procedure diagnostiche e per tutti gli operatori professionalmente esposti alle radiazioni ionizzanti, come il personale medico che effettua procedure interventistiche, i lavoratori del settore nucleare e gli astronauti.

(252) Non tutti gli studi recenti, tuttavia, supportano l'osservazione di una soglia inferiore per la cataratta da radiazioni. Il Blue Mountains Eye Study (Hourihan et al., 1999) non ha rilevato un'associazione tra esposizione a radiazioni negli individui sottoposti a CT e prevalenza di cataratta, anche se queste dosi erano probabilmente inferiori a 0,10 Gy, e una soglia tra 0,10 e 0,50 Gy non possa essere esclusa. Analogamente, Chmelevsky et al (1988) hanno rigettato l'ipotesi dell'esistenza di una soglia zero per opacizzazione cristallino in pazienti trattati con Ra224. Guskova (1999), in una revisione dei dati dell'industria nucleare russa, ha concluso che un'esposizione cronica alle radiazioni ionizzanti con una esposizione cumulativa inferiore a 2 Gy non sia associata a sviluppo di cataratta.

(253) Il concetto di dose soglia è critico non solo per la valutazione del rischio, ma anche per le teorie sui meccanismi patogenetici della cataratta da radiazioni. Va notato che i primi studi di cataratta radioindotta avevano generalmente periodi di follow-up brevi, non tenevano in considerazione l'incremento del periodo di latenza al diminuire della dose, non avevano una sufficiente sensibilità per rilevare modificazioni precoci del cristallino, e includevano relativamente pochi soggetti con dosi al di sotto di pochi Gy (Leinfelder e Kerr, 1936; Cogan e Dreisler, 1953; Cogan et al. 1952; Merriam e Focht, 1962). Va inoltre notato che esiste una notevole eterogeneità negli approcci utilizzati per documentare la presenza delle opacità radioindotte del cristallino. L'esistenza di cataratta da radiazioni è stata studiata mediante retro-illuminazione, oftalmoscopia, esame convenzionale con lampada a fessura e Scheimpflug imaging. Gli studi epidemiologici hanno considerato l'esistenza di opacità del cristallino su base solamente anamnestica, su documentazione medica di opacità, o sulla frequenza di interventi chirurgici di rimozione della cataratta. Sono stati anche utilizzati diversi sistemi di valutazione delle opacità del cristallino, quali l'uso del Lens Opacity Classification System (LOCS) versione II, il LOCS III, il metodo Merriam-Focht, il Merriam-Focht modificato, il Focal Lens Defects (FLD) e vari altri. E' anche riconosciuto che esiste una variabilità tra clinici e ricercatori nella precisa definizione clinica di "cataratta da radiazioni" e una diversità di opinioni su quali, tra tutte le modificazioni rilevabili del cristallino, dato un tempo sufficiente, evolveranno verso una cataratta invalidante. Infine, va riconosciuto che lo scopo della radioprotezione è quello di prevenire gli effetti di danno tissutale di significato clinico e limitare gli effetti a livelli ritenuti accettabili in base a criteri stabiliti in ambito sociale. Le attuali linee guida sull'esposizione si basano sull'esposizione a radiazione terrestre. Dal momento che le esposizioni alle radiazioni nello spazio sono relativamente difficili da ridurre ed impossibili da eliminare del tutto, per gli astronauti sono ammesse dosi annuali più elevate rispetto a quelle raccomandate per i lavoratori esposti sulla terra, anche se i limiti di rischio sull'intera vita lavorativa sono circa uguali (NCRP, 1989, 1993, 2000).

Esame e quantificazione delle modificazioni del cristallino

(254) La più precoce modificazione radioindotta del cristallino è la visualizzazione di una lucentezza opalescente sulla capsula posteriore del cristallino osservata attraverso l'esame con lampada a fessura (Worgul et al., 2007). Questa è seguita dalla comparsa di piccoli vacuoli e diffuse opacità puntiformi localizzate lungo la sutura posteriore del cristallino.

(255) Un importante metodo di valutazione quantitativa, la tecnica Merriam-Focht (Merriam e Focht, 1962) è stata largamente utilizzata per decenni, con minime modifiche, (Merriam e Worgul, 1983;

Worgul, 1986; Brenner et al., 1996; Worgul et al., 2007; Kleiman, 2007; Vano, 2010). Il metodo si basa sul fatto che la cataratta da radiazioni si sviluppa seguendo una caratteristica sequenza progressiva. Il punteggio Merriam-Focht è stato specificamente progettato per rilevare le più precoci modificazioni del cristallino dovute alle radiazioni ionizzanti. Attraverso la biomicroscopia con lampada a fessura sono prontamente identificabili almeno quattro stadi differenti. Questi formano la base per un sistema di classificazione quantitativo per valutare la gravità della cataratta. Per esempio, se sono osservati meno di dieci opacità puntiformi o cinque vacuoli, la cataratta è valutata allo Stadio 0,5. Se ne sono osservati di più con regione anteriore trasparente, lo Stadio è valutato 1,0. L'ulteriore sviluppo della cataratta comporta una progressione di queste alterazioni posteriori, compreso il coinvolgimento della regione sottocapsulare anteriore e, infine ad un deficit della visione. Va notato che lo Stadio 2 e superiori sono generalmente associati con disabilità visiva. Stadi inferiori di opacizzazione non sono di solito percepiti dal soggetto come un cambiamento nella visione. Il punteggio segue l'evoluzione della cataratta fino alla totale opacizzazione della cristallino. Questo approccio è stato utilizzato nello studio dei "liquidatori" di Chernobyl (Worgul et al., 2007).

(256) Un altro sistema, il Focal Lens Defects (FLD), utilizza la retro e transilluminazione del cristallino ed un punteggio additivo delle opacità puntiformi minori, fiocchi e vacuoli nelle regioni posteriore, nucleare e corticale del cristallino (Day et al., 1994; Chen et al., 2001).

(257) Ancora un altro sistema utilizza le immagini a fessura digitalizzate Scheimpflug della regione nucleare del cristallino e immagini ottenute con la retro-illuminazione della regione corticale e sub capsulare posteriore per produrre un valore rappresentativo dell'area relativa di ciascuna regione che risulta opacizzata (Chylack et al., 2009).

(258) Un approccio comunemente utilizzato per la quantificazione di cataratte di varia eziologia è basato sul "Sistema di classificazione delle opacità del cristallino" (LOCS) versione II (Chylack et al., 1989) o III (Chylack et al., 1993). Il LOCS III offre uno strumento semplice ed accurato per graduare soggettivamente tipo e severità della cataratta mettendo a confronto un'immagine del cristallino in esame con un set di fotografie standard che mostrano stadi di gravità differente di cataratte nucleari, corticali e subcapsulari posteriori. Questo approccio è stato utilizzato negli studi di screening relativi alla bomba atomica (Minamoto et al., 2004; Nakashima et al., 2006). Va notato, tuttavia, che il LOCS III non include un sistema di punteggio per le modificazioni precoci del cristallino posteriore, come macchie, punti e vacuoli, che sono tipicamente associati alla fase nascente del danno al cristallino da radiazioni ionizzanti.

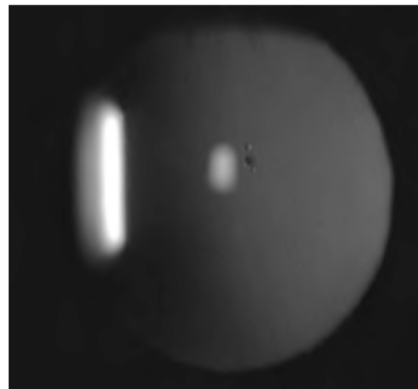
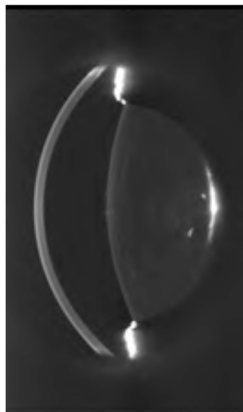


Fig.2.7. Foto a sinistra: Tipica immagine biomicroscopica con lampada a fessura Scheimpflug di una cataratta subcapsulare posteriore umana da radiazioni. Foto a destra: Immagine alla retroilluminazione di alterazione precoce del cristallino posteriore correlata ad esposizione a radiazioni.

(259) Nella Figura 2.7, a sinistra, è mostrata una tipica immagine Scheimpflug di una cataratta umana da radiazioni, mentre a destra è mostrata un'immagine tipica di modificazioni minori del cristallino posteriore, con punti e vacuoli, ottenuta mediante retroilluminazione.

(260) Le modificazioni istopatologiche e cliniche che accompagnano la catarattogenesi da radiazioni sono caratteristiche e analoghe nel cristallino di tutti i vertebrati. La manifestazione iniziale usualmente comprende un'opacità che si origina lungo l'asse visivo, spesso nella regione sottocapsulare posteriore del cristallino. La prevalenza di cataratta nell'uomo è generalmente bassa sotto i 60 anni di età, e la cataratta subcapsulare posteriore (PSC) rappresenta solo una piccola frazione di tutti i tipi di cataratta a qualsiasi età (EDPRG, 2004; Varma e Torres, 2004, Klein et al., 2008). Solo un modesto aumento del rischio di PSC correlato all'età è stato riportato (Varma e Torres, 2004). L'esposizione alle radiazioni è generalmente associata a PSC (Cogan et al., 1952; Merriam e Worgul, 1983; Worgul et al., 1976), sebbene questo tipo di opacizzazione possa correlarsi anche con altri fattori, quali trattamenti con corticosteroidi (Urban e Cotlier, 2006), uveiti croniche (Worgul e Merriam, 1981), diabete (Jeganathan et al., 2008) o galattosemia (Beigi et al., 1993). Le cataratte da esposizione a radiazione solare o ultravioletta (UV) o infrarossa sono generalmente associate con opacizzazione corticale superficiale (Robman e Taylor, 2005). Analogamente, il fumo, che è un fattore di rischio per alcuni tipi di opacità del cristallino, è maggiormente associato con la cataratta nucleare (West et al., 1989; Hiller et al., 1997; Robman e Taylor, 2005). Andrebbe tuttavia notato che modificazioni subcapsulari anteriori e corticali sono state associate anche all'esposizione a radiazioni ionizzanti (Hall et al., 1999; Minamoto et al., 2004; Nakashima et al., 2006; Chylack et al., 2009, Blakely et al., 2010).

(261) Indipendentemente dalla posizione anatomica, la velocità con cui questi cambiamenti si sviluppano, è fortemente dose-dipendente, con una componente età-modulata (Merriam e Focht, 1962, Merriam et al., 1972; Merriam e Szechter, 1973, 1975). L'epitelio del cristallino sembra maggiormente sensibile alle radiazioni ionizzanti durante il periodo di crescita rapida del cristallino nell'infanzia. Superata l'adolescenza, la ricerca sperimentale nell'animale suggerisce che per dosi inferiori a 3 Gy, la progressione sia maggiore negli individui più anziani e, in modo corrispondente, viene osservato un tempo di insorgenza più veloce (Merriam e Szechter, 1975). Le cataratte da radiazione sono inversamente proporzionali alla dose (*s.i.c.*, *NdT*) e dipendono dalla velocità con cui le cellule epiteliali danneggiate del cristallino si dividono, si differenziano in modo aberrante, e migrano verso il polo posteriore (Worgul e Rothstein, 1975). **Letancy –dose rate**

(262) Per quanto riguarda le cataratte da radiazione infrarossa, storicamente queste sono state rilevate nei soffiatori di vetro e negli operai di altoforno. Si ritiene che siano coinvolti meccanismi termici e/o il trasferimento di calore dall'iride o dalla cornea (Okuno, 1994; Vos e Norren, 2004). Nell'uomo, l'esordio iniziale acuto di solito include una caratteristica manifestazione patologica simil-esfoliativa della regione zonulare nella capsula anteriore che è considerata patognomonica (Karp et al., 1991; Brown e Bron, 1996). Sebbene sia stato suggerito che la cataratta PSC e altri tipi di opacità del cristallino si possano sviluppare in tempi successivi rispetto all'esposizione, tale evidenza è equivoca, e cambiamenti capsulari anteriori e corticali periferici sembrano precedere quelli posteriori. In un modello sperimentale sul coniglio, l'esposizione acuta è risultata associata primariamente con cambiamenti subcapsulari anteriori (Pitts e Cullen, 1991). Vogt (1932), Goldmann (1933), e Langley

et al. (1960) hanno descritto cambiamenti iniziali nelle regioni corticali anteriori del cristallino, con eventuale interessamento del cristallino posteriore, nei casi in cui avviene, solo nelle fasi più tardive dell'opacizzazione. Questa sequenza temporale di alterazioni del cristallino non è invece rilevabile nella cataratta indotta da radiazioni ionizzanti. La base termica per la formazione della cataratta da infrarosso suggerisce nell'eziologia un ruolo svolto dalla denaturazione delle proteine e da alterazioni nella conformazione strutturale. Queste caratteristiche normalmente non sono associate all'esposizione a radiazioni ionizzanti del cristallino e conseguente differenziazione aberrante delle cellule epiteliali del cristallino stesso. L'esistenza di possibili influenze confondenti dell'esposizione a infrarossi sulla cataratta da radiazioni ionizzanti non è chiara.

(263) Per quanto riguarda l'esposizione ad UV, l'evidenza epidemiologica suggerisce un'associazione tra esposizioni elevate a UVB e rischio di cataratta corticale (Taylor et al., 1988). Il quadrante nasale inferiore del cristallino appare quello a rischio maggiore (Schein et al., 1994), probabilmente per proprietà ottiche dell'occhio e per la riflessione della radiazione solare e degli UV dal naso e dalla cute principalmente su questa zona del cristallino (Coroneo et al., 1991). L'influenza dell'esposizione ad UV sulla cataratta indotta da radiazioni ionizzanti è stata studiata nei sopravvissuti alla bomba atomica (vedi Paragrafo 267).

#### *Dose-risposta e soglia per la cataratta*

(264) Gli standard di radioprotezione per l'occhio, formulati dal NCRP e dall'ICRP, sono tutti fondati sul presupposto che la cataratta da radiazioni sia un effetto deterministico e che appaia solo quando una dose soglia viene superata. Per le opacità rilevabili questo valore è attualmente 0,5 - 2 Gy per le esposizioni acute e 5 Gy per esposizione cronica (ICRP, 2007). Per la cataratta in grado di indurre una disabilità visiva, i valori sono più alti, con una soglia dose tra 2 e 10 Gy per esposizione acuta e 8 Gy per esposizione cronica. Numerose linee di evidenza recenti basate su studi sia sperimentali che epidemiologici hanno, tuttavia, suggerito che questi valori possano essere troppo alti, e che la cataratta radioindotta potrebbe anche essere un effetto di tipo stocastico. In parte, questa rivalutazione dei dati è basata sulla presunzione che le opacità rilevabili, dopo un tempo sufficientemente lungo, progrediscono verso una disabilità visiva.

(265) Questa è una distinzione importante perché, se la cataratta da radiazioni non ha soglia (soglia zero), gli attuali standard di sicurezza da radiazioni per i lavoratori ed anche quelli per la popolazione generale potrebbero essere inadeguati. E' quindi essenziale, per una corretta valutazione del rischio per la collettività, sapere se la formazione di una cataratta che determina disabilità visiva sia una risposta di tipo stocastico alla radiazione; a questa domanda potrà essere data risposta in futuro attraverso la combinazione tra l'approccio epidemiologico sull'uomo e gli studi su animali.

((266) A livello microscopico, il danno da radiazione a singole cellule epiteliali o fibrocellule o del cristallino si traduce probabilmente in piccole modifiche localizzate della trasparenza del cristallino ed è probabilmente un evento stocastico. Il supporto a questa ipotesi è fornito dal rapporto lineare tra la dose di radiazione e il numero di piccole, distinte lesioni puntiformi nella zona corticale posteriore del cristallino di animali esposti a radiazioni sia a basso che ad alto LET (Di Paola et al., 1972) (Figura 2.8). Di Paola ha suggerito che l'accumulo e la coalescenza di queste micro-opacità esitano in popolazioni di fibrocellule danneggiate che formano più estesi difetti del cristallino, che a loro volta possono condurre infine alla opacità clinicamente apprezzabile. Chylack et al., nello Studio NASA sulla Cataratta negli Astronauti, ha utilizzato un approccio simile per dare un punteggio ai "nuclei" di PSC e suggerito una relazione tra l'esposizione alle radiazioni cosmiche galattiche e la dimensione

della cataratta PSC (Chylack et al., 2009, Blakely et al., 2010). Applicando questo approccio, se un numero minimo di cellule danneggiate era necessario per lo sviluppo di un'opacizzazione clinicamente osservabile, questo suggerirebbe la necessità di una dose soglia di radiazione; pertanto la cataratta da radiazione potrebbe essere classificata come una risposta di tipo "deterministica" (vedi linea tratteggiata in figura 2.8). Va anche notato che, sebbene la frequenza di lesioni sia una funzione della dose, non c'è alcuna evidenza diretta che la qualità della lesione sia dose-dipendente.

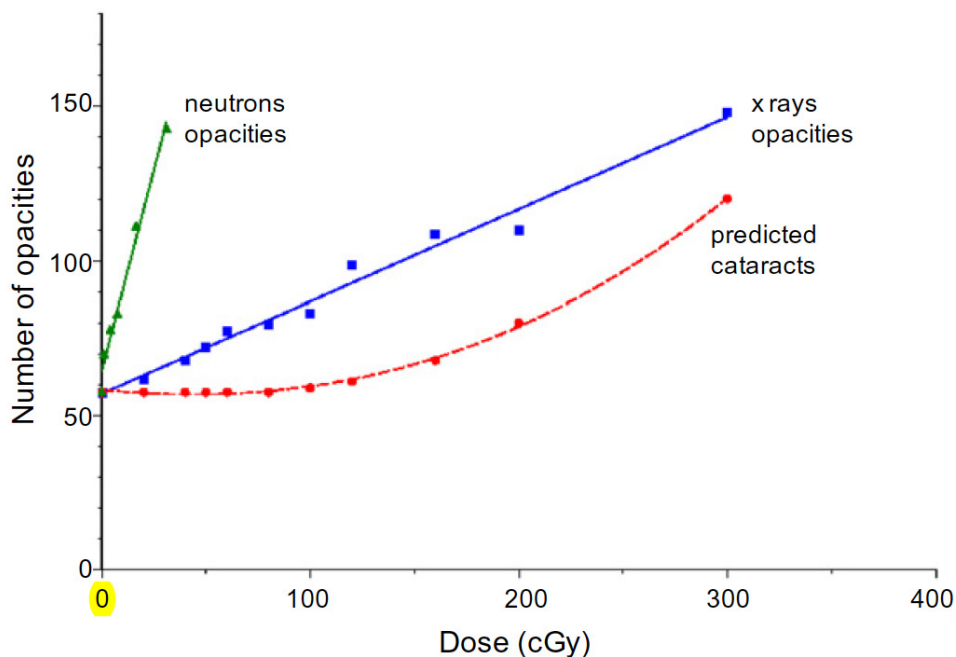


Fig.2.8. Numero di opacità del cristallino murino in funzione di 250 kVp di raggi X o 14 MeV di neutroni, tratto da Di Paola, et al., (1972). La linea tratteggiata (aggiunta dai presenti autori) rappresenta la forma della curva che sarebbe prevista per la cataratta da raggi X se la cataratta fosse la conseguenza di un danno accumulato da parte di molte cellule del cristallino, ovvero dalla fusione di opacità multiple.

(267) D'altra parte, la formazione della cataratta da radiazioni potrebbe essere spiegata dall'iniziale danno a singole cellule epiteliali del cristallino, le quali in seguito alla divisione cellulare ed alla differenziazione risultano in gruppi di fibrocellule difettose, tutte discendenti di una singola cellula epiteliale progenitrice danneggiata. Il supporto a questa ipotesi è fornito da esperimenti sugli animali che dimostrano che la cataratta da radiazioni non si forma se la divisione delle cellule epiteliali è inibita (Worgul e Rothstein 1975, 1977; Rothstein et al., 1982; Holsclaw et al., 1989, 1994) o se la parte dell'epitelio del cristallino in divisione è protetta dall'esposizione (Alter e Leinfelder, 1953; Puntenney e Schoch, 1953; Leinfelder e Riley, 1956; Pirie e Fiandre, 1957). In questo caso, lo sviluppo della cataratta da radiazioni sarebbe stocastico. In questo scenario, un danno al DNA in un sottoinsieme di cellule epiteliali del cristallino è a priori necessario affinché la cataratta radioindotta possa formarsi. Un supporto alla teoria stocastica dello sviluppo della cataratta da radiazioni è fornito da una serie di studi epidemiologici nell'uomo, dettagliati di seguito, così come da sistemi di modelli animali descritti nella sezione 2.6.4.



### 2.6.3. Studi epidemiologici

(268) L'accessibilità del cristallino a ripetute valutazioni non invasive facilita studi a lungo termine su esposizioni a basse dosi. Studi epidemiologici sull'insorgenza o la progressione della cataratta in popolazioni umane esposte a basse dosi da radiazioni dovrebbero contribuire a ridurre l'incertezza sul concetto di una soglia di dose per la cataratta di radiazioni. Tali studi potrebbero aiutare a definire se gli attuali limiti di dose sono appropriati e/o fornire indicazioni sull'importanza della cataratta radioindotta per la salute umana complessiva e per la radiosensibilità. (Tabella 2.4).

(269) Una precedente analisi della letteratura relativa a studi epidemiologici ha indicato che alcuni risultati sono in linea con l'assenza di una soglia di dose (Shore e Worgul, 1999). Una delle questioni critiche che circondano il concetto di dose soglia per la catarattogenesi è se la documentazione di cambiamenti nella trasparenza del cristallino correlati a basse dosi di radiazioni sia sufficiente ai fini dell'istituzione di standard normativi e di stime di rischio per la catarattogenesi. Questo approccio presuppone che, dato un tempo sufficiente, tali modificazioni del cristallino progrediranno verso una successiva riduzione dell'acuità visiva o della sensibilità al contrasto, tali da richiedere una rimozione chirurgica del cristallino opacizzato. Questo problema rimane controverso, anche se alcuni dati sperimentali e animali suggeriscono che tali opacità pre-cliniche indotte dalle radiazioni possano con il tempo progredire verso una disabilità visiva evidenziabile.

<b>A) Studi che supportano l'ipotesi di una soglia più bassa o di una dose zero</b>	
Procedure diagnostiche	Klein et al., 1993
Radioterapia	Albert et al., 1968 Wilde e Sjøstrand, 1997 Hall et al., 1999
Astronauti	Cucinotta et al., 2001 Rastegar et al., 2002 Chylack, Jr et al., 2009
Sopravvissuti alla bomba atomica	Minamoto et al., 2004 Nakashima et al., 2006 Neriishi et al., 2007
Residenti in edifici contaminati	Chen et al., 2001 Hsieh et al., 2010
Lavoratori di impianti nucleari	Jacobson, 2005
Incidente nucleare di Chernobyl	Day et al., 1995 Worgul et al., 2007
Operatori sanitari	Worgul et al., 2004 Chodick et al., 2008 Kleiman et al., 2009 Vano et al., 2010
<b>B) Studi che mettono in discussione l'ipotesi di una soglia più bassa o di una dose zero</b>	
Procedure diagnostiche	Houriham et al., 1999
Radioterapia	Chmelevsky et al., 1988

Lavoratori di impianti nucleari	Voelz, 1967 Guskova, 1999 Mikruiukova et al., 2004 Okladnikova et al., 2007
---------------------------------	--

Tabella 2.4. Studi epidemiologici nell'uomo che supportano o mettono in dubbio un modello a soglia più bassa o a soglia zero per la cataratta da radiazioni.

### Sopravvissuti giapponesi (alla bomba atomica)

(270) Di notevole interesse è un rapporto nel quale sono esaminate le relazioni dose-risposta e la soglia di comparsa nei sopravvissuti alla bomba atomica sottoposti a intervento chirurgico per cataratta (Neriishi et al., 2007). Questi risultati sono stati i primi a documentare una disabilità visiva clinicamente rilevante molti anni dopo un'esposizione a basse dosi di radiazioni. Gli autori hanno rilevato un incremento dose-risposta statisticamente significativo della prevalenza di cataratta trattata chirurgicamente, con un OR di 1,39 a 1 Gy (95% CI: 1,24, 1,55) e nessuna indicazione di curvatura verso l'alto della dose-risposta. Un'analisi della la dose soglia ha mostrato una migliore stima (best estimate) di 0,1 Gy, 95% (CI <0, 0,8 Gy), dopo aggiustamento per età, sesso, diabete e altri potenziali fattori di confondimento. Questo valore è significativamente inferiore rispetto alle stime attuali di 5 Sv (ICRP) e 2 Sv (NCRP) per le modificazioni del cristallino che determinano disabilità visiva. Va notato che al momento dello studio, (2000-2002), i più giovani sopravvissuti alla bomba atomica avevano solo 55 anni, mentre l'età media delle persone sottoposte a intervento per la cataratta era di circa 73 anni, il che suggerisce che ulteriori casi chirurgici potranno verificarsi nei prossimi anni. Gli autori hanno notato che i loro dati erano incompatibili con una dose soglia superiore a 0,8 Gy.

(271) È importante rilevare che questi risultati supportano precedenti studi sulla opacizzazione del cristallino in sopravvissuti alla bomba atomica che non erano stati sottoposti ad intervento per cataratta, che utilizzavano la più soggettiva valutazione con lampada a fessura per individuare le modificazioni radioindotte nel cristallino delle popolazioni esposte. Un precedente studio di Otake e Schull (1982) ha utilizzato i dati di cataratta 19 anni dopo l'esplosione atomica per calcolare una stima della dose soglia per lo sviluppo della cataratta, di 1,5-2,0 Sv.

(272) Più di recente, Minamoto ee al. (2004) hanno riportato la valutazione, eseguita nel periodo 2000-2002, di 913 soggetti sopravvissuti giapponesi, la maggior parte dei quali avevano meno di 13 anni al momento dei bombardamenti. In tali soggetti, di età compresa tra i 54-94 anni (media 64,8 anni), provenienti da Hiroshima e Nagasaki, è stato effettuato un esame con lampada a fessura ed un esame con retroilluminazione, i cui risultati sono stati classificati secondo la metodologia LOCS II. Le dosi erano basate su dosimetria DS86. E' stato evidenziato un significativo aumento della cataratta subcapsulare corticale e posteriore (PSC) correlato con le dosi di radiazioni aggiustati per città, età, sesso e fumo. Una differenza significativa tra i sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima e Nagasaki in termini di prevalenza di cataratta è emersa in una recente analisi che ha incluso l'impatto variabile della radiazione UV sull'occhio (Minamoto et al., 2011). I risultati suggeriscono che negli abitanti di Nagasaki le cataratte fossero più frequentemente localizzate al quadrante inferiore nasale del cristallino rispetto agli abitanti di Hiroshima, nei quali non è stata osservata una localizzazione specifica correlata alle radiazioni ionizzanti. Modelli delle differenze tra le città in termini di livelli di UVA e UVB indicano che gli UVB fittano meglio del modello UVA, suggerendo che gli UVB potrebbero essere la causa delle differenze tra le città. Lo studio indica la localizzazione geografica

del soggetto, il periodo investigato e le attività outdoor come importanti fattori surrogati per l'influenza degli UVB sulla cataratta da radiazioni.

(273) Nel 2006, una ulteriore rianalisi delle immagini digitalizzate del cristallino mediante l'uso di un più recente tecnica dosimetrica DS02 e separazione dei soggetti irradiati in utero ha rivelato una migliore stima ("*best estimate*") della dose soglia di 0,6 Gy (CI 90% < 0 - 1,2) per la cataratta corticale e 0,7 Gy (CI 90% < 0 - 2.8) per la cataratta PSC (Nakashima et al., 2006). Dovrebbe tuttavia essere rilevato che gli studi sui sopravvissuti alla bomba atomica forniscono un supporto epidemiologico per una soglia bassa o una soglia-zero nelle popolazioni acutamente esposte, ma non forniscono dati per le popolazioni con esposizioni croniche.

### *Liquidatori dell'incidente di Chernobyl*

(274) L'esame del cristallino dei soggetti esposti a seguito dell'incidente nucleare di Chernobyl ha fornito importanti dati epidemiologici per esposizione protratta a basse dosi di entità simile a quella ricevuta dai sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica. Questo è particolarmente importante in considerazione del fatto che i dati provenienti da studi su animali e nell'uomo indicano che il frazionamento della dose di radiazioni a basso LET determina una significativa riduzione nella prevalenza di cataratta (Merriam e Focht, 1962, Di Paola et al., 1978, Worgul et al. 1989).

(275) I risultati dello Ukrainian/American Chernobyl Ocular Study (UACOS) (Worgul et al., 2007) forniscono un ulteriore sostegno per una più bassa soglia della cataratta. Questo studio longitudinale sulla insorgenza e la progressione della cataratta in 8607 "liquidatori" responsabili della decontaminazione del materiale radioattivo dopo l'incidente, ha utilizzato la biomicroscopia convenzionale con lampada a fessura su soggetti accuratamente selezionati, con una ben documentata esposizione a basse dosi, 12 e 14 anni dopo l'incidente. I partecipanti, quasi esclusivamente maschi, avevano un'età media di 33 anni all'esposizione, ed erano quindi a basso rischio per ogni tipo di pre-esistente opacizzazione del cristallino. Al primo controllo, 12 anni dopo l'esposizione, e con un'età media di 45 anni, è stata osservata una prevalenza del 30% di modificazioni pre-cataratta, con una prevalenza del 20% di opacizzazioni allo stadio 1. Sebbene non visivamente invalidanti, questi cambiamenti precoci del cristallino in una popolazione relativamente giovane e a basso rischio di sviluppo di cataratta suggeriscono che le basse dosi alle quali era stata esposta la maggior parte dei liquidatori aveva già iniziato ad indurre modificazioni pre-catarattogene nel cristallino. Variabili confondenti, incluse l'età, il fumo, il diabete, l'uso di corticosteroidi e l'esposizione professionale a sostanze chimiche pericolose o alle radiazioni ultraviolette sono stati inclusi nell'analisi.

(276) Per le opacità allo stadio 1 è stata dimostrata un relazione dose-risposta sia per le opacità PSC (odds ratio per 1 Gy, OR1Gy 1,4, 95% CI: 1,0-2,0) che per quelle corticali (OR1Gy 1,5, 95% CI: 1,1 -2,1). Per le opacità di stadio più avanzato (stadi 2-5) i dati erano ugualmente suggestivi di un rischio elevato (OR1Gy 1,8, 95% CI: 0,9-3,7), ma senza raggiungere la significatività statistica, forse a causa del numero relativamente piccolo di individui che era progredito a questi stadi. Nessuna associazione con la dose è stata osservata per la cataratta nucleare (OR1Gy 1,07). Quando i dati di cataratta PSC e di cataratta corticale di stadio 1 sono stati analizzati per le soglie di dose, entrambi hanno dato la migliore stima (*best estimate*) della soglia a circa 0,35 Gy, e gli intervalli di confidenza hanno escluso valori maggiori di 0,70 Gy. Questi risultati non supportano le attuali indicazioni di una soglia a 5 Gy per le opacità rilevabili derivanti da esposizione cronica, e ulteriormente suggeriscono l'esistenza di una soglia dose-effetto inferiore ad 1 Gy.

(277) Considerando che il periodo di latenza per la cataratta da radiazione è inversamente correlato alla dose, la prosecuzione del follow-up della coorte UACOS offre la possibilità di affinare ulteriormente la soglia presuntiva di cataratta da radiazione. Inoltre, dato che l'età media dei liquidatori è attualmente solo di 53 anni, e che il 94% ha ricevuto esposizioni inferiori a 0,40 Gy, ulteriori esami oculari nei prossimi decenni hanno potenzialmente la possibilità di fornire un più preciso supporto statistico per gli attuali o futuri valori soglia stimati per la cataratta da radiazioni.

#### *Studi sul Techa River e altre installazioni analoghe nella ex URSS*

(278) E' difficile ottenere informazioni dettagliate sugli studi oculari in soggetti accidentalmente esposti in seguito alle operazioni nell'impianto di produzione di plutonio di Mayak o altre installazioni simili nella ex Unione Sovietica. Diverse coorti di lavoratori esposti e di residenti della regione del fiume Techa sono state raccolte; sono stati riportati dati di indagini in corso sulle condizioni di salute e studi epidemiologici (Kossenko et al., 2005; Azizova et al., 2008). Finora, da questi studi non sono stati riportati risultati indicativi di esiti oculari avversi né sviluppo di cataratta da radiazioni.

(279) Tuttavia, sono disponibili alcune informazioni in lingua inglese su pubblicazioni e report di convegni, ed anche abstract in russo, riguardanti varie patologie oculari in soggetti esposti. Per esempio, un extended abstract di un meeting ha riportato che degli esami oculari sono stati effettuati dal 1951 al 1999 su circa 30 000 individui residenti lungo il sistema del fiume Techa nel periodo 1950-1952, esposti a potenziale contaminazione radioattiva (Mikryukova et al., 2004). Questo studio sui "disturbi visivi", ha riportato una vasta gamma di patologie oculari nella popolazione esaminata, ed ha specificamente rilevato che la cataratta ha rappresentato la patologia più frequentemente diagnosticata, pari al 26% di tutti i casi. Un tentativo di ricavare alcune stime di eccesso di rischio relativo (ERR) di tutte le patologie oculari dovute alle radiazioni ha suggerito una debole associazione con l'esposizione. Non sono stati forniti i rischi specifici per la cataratta o altre patologie oculari.

(280) Più in generale, una rassegna di Guskova (1999) dei risultati medici russi relativi a Mayak ed altri siti, conclude che, mentre l'esposizione acuta a 2-10 Gy spesso ha determinato una cataratta subcapsulare posteriore (PSC) con risultante deficit visivo, esposizioni croniche alle stesse dosi non hanno determinato cataratta, disturbi visivi o patologia oculare di qualsiasi tipo. Non sono stati però definiti specifici tipi di esposizione e/o singoli casi, né sono state fornite referenze bibliografiche di supporto.

(281) Tra i 37 casi affetti da Sindrome acuta da radiazioni (ARS) a Mayak è stato segnalato un caso di cataratta da esposizione professionale a radiazioni in un paziente nel quale gli iniziali effetti acuti dell'esposizione erano regrediti (Okladnikova et al., 1994). Nel soggetto con cataratta è stata riportata un'esposizione a sorgenti gamma e di neutroni 35 anni prima, con una dose totale superiore a 3 Gy. Gli autori hanno rilevato che nessun caso di cataratta da radiazione è stato osservato nei 1.828 soggetti con diagnosi di sindrome cronica da radiazione (ChRSC), che hanno ricevuto complessivamente dosi cumulative esterne di 0,5-8 Gy di radiazione gamma (2-3 Gy / anno al massimo), o una combinazione di gamma interni da contaminazione con <sup>239</sup>Pu. Questi individui sono stati monitorati per un periodo fino a 35 anni dopo l'esposizione con controlli medici periodici completi. Un certo numero di soggetti è deceduto per vari tipi di cancro e patologie cardiache durante il periodo dello studio. Non sono stati forniti dettagli sugli accertamenti oculistici effettuati.

(282) Al contrario, tre casi di cataratta da radiazioni sono stati osservati nei lavoratori di Mayak che avevano sviluppato una ARS, dopo esposizione a radiazione neutronica (Mikhailina e Vinogradova, 1992). Un ulteriore caso di cataratta bilaterale con deficit visivo completo è stato segnalato in una donna esposta acutamente a 7-12 Gy di neutroni e che ha sviluppato sintomi visivi anni dopo (McLaughlin et al., 2000, Azizova et al., 2005). Curiosamente, un successivo rapporto relativo alla disponibilità di campioni di tessuto provenienti da 700 lavoratori di Mayak deceduti ha rilevato che cataratte professionali sono state osservate in 6 casi, tre delle quali in individui con ChRS (sindrome cronica da radiazioni), incluso un caso di fibrosi polmonare occupazionale (Muksinova et al., 2006). Non sono stati forniti altri dettagli sul tipo di cataratta, la latenza, la disabilità visiva, i livelli di esposizione, o altri dati. Questo rapporto è in contrasto con una precedente pubblicazione di Okladnikova e colleghi (1994), che affermava che nessuno dei soggetti con sindrome cutanea da radiazione in quello studio aveva avuto una cataratta da radiazioni. E' difficile confrontare i due studi senza ulteriori informazioni sulle popolazioni studiate.

(283) Una rassegna su complicazioni mediche a lungo termine in lavoratori impiegati alla prima centrale nucleare al mondo, l'APS-1 Obinisk (Atomic Power Station 1 Obinisk) suggerisce che casi di cataratta da radiazioni siano stati osservati solo in lavoratori acutamente esposti (> 4 Gy) (Okladnikova et al., 2007). Non sono stati forniti dettagli specifici.

(284) Negli studi russi, sebbene la cataratta da radiazioni sia stata osservata in individui acutamente esposti a radiazioni di vario tipo > 2 Gy, nessuno dei risultati pubblicati suggerisce che l'esposizione cronica o a basse dosi sia associata a disabilità visiva e/o cataratta da radiazioni. E' difficile conciliare questi studi con i diversi recenti lavori prodotti in occidente, se non per dire che le definizioni della cataratta da radiazione e della disabilità visiva possono essere diverse (con gli studi russi che definiscono una molto più grave disabilità visiva), e/o che i metodi applicati per la diagnosi della cataratta da radiazioni e della diagnosi finale possono essere significativamente differenti.

### *Esposizioni a radio*

(285) In un case report è stata descritta l'analisi istologica e morfologica di entrambi i cristallini rimossi in un caso di cataratta da radiazione di un individuo esposto ad una sorgente di radio non correttamente schermata 26 anni prima (Hayes e Fisher, 1979). Questo lavoro è singolare nella sua descrizione della morfologia di una cataratta umana da radiazioni in micrografia ottica ed elettronica.

(286) Per 11 anni, questo soggetto era stato irradiato per pochi minuti, tre volte alla settimana, con una sorgente di radio di 120 mg. Non sono stati forniti ulteriori dati di esposizione (ad esempio distanza e disposizione della schermatura). Tuttavia, questo caso fornisce alcune informazioni sulla latenza della cataratta da radiazioni, dato il lungo tempo trascorso tra l'ultima esposizione e la necessità dell'intervento chirurgico per cataratta circa tre decenni più tardi. Una potenziale dose massima potrebbe essere calcolata applicando il peggiore scenario ipotizzabile, con il posizionamento di una fonte di radio non schermata entro 12 pollici dagli occhi del soggetto. L'esame con lampada a fessura degli occhi di questo individuo ha rivelato la caratteristica opacizzazione subcapsulare sia nella regioni anteriore che posteriore del cristallino. Purtroppo, non sono state fornite informazioni sulle modificazioni dei cristallini prima dell'estrazione, per cui le relazioni temporali tra la modificazione anteriore e posteriore non sono chiare. Interessante è il rilievo di una regione di opacizzazione centrale posteriore di circa 250 micron e gli autori, sulla base della misura della distanza assiale e dei tassi di crescita del cristallino umano, suggeriscono che questa regione corrisponda a fibrocellule del cristallino formatesi in modo improprio circa 30-35 anni prima. Gli

autori suggeriscono anche che l'aspetto istologico del cristallino, che comprende cellule epiteliali abnormemente differenziate, conferisca un ulteriore supporto alla teoria che la cataratta da radiazione derivi dalla impropria divisione e differenziazione delle cellule epiteliali del cristallino irradiato.

(287) Rispetto ai dati precedenti che documentano la comparsa di cataratta da radiazioni conseguenti ad una breve ma cronica esposizione esterna (a basso LET) a radio, Chmelevsky e colleghi (1988) hanno studiato casi di cataratta da radiazioni in una popolazione trattata circa 20 anni prima con  $^{224}\text{Ra}$  per la terapia della tubercolosi e della spondilite anchilosante. Per la natura della fonte di Ra, i cristallini erano principalmente esposti a particelle alfa, e ci sono grandi incertezze relative alle stime delle dosi (Taylor et al., 1988). L'incidenza di cataratta è stata confrontata con la iniziale attività/kg di peso corporeo iniettata. A causa delle incertezze sull'assorbimento del Ra e il suo metabolismo nel tessuto oculare, inclusa la permeabilità della capsula del cristallino al Ra e la specifica dose assorbita dall'epitelio, accurate determinazioni della dose al cristallino non possono essere eseguite. Tuttavia, gli autori hanno riportato che in una significativa e crescente percentuale di individui è stata osservata una disabilità visiva e che la maggior parte delle opacità del cristallino erano bilaterali: sono stati segnalati 58 casi, di cui 25 comparsi prima dei 54 anni di età, con 42 casi documentati di intervento chirurgico per cataratta. Lo studio era basato sulla raccolta di dati medici di singoli pazienti e / o sulle comunicazioni con il loro oculista. Esami indipendenti con lampada a fessura sono stati eseguiti solo in 11 casi, tuttavia una cataratta subcapsulare posteriore (PSC) è stata documentata nella maggior parte di questi. Gli autori hanno riferito che la maggior parte delle cataratte diagnosticate in età precoce si è verificata principalmente ad alte dosi. Basandosi sulla stratificazione dei dati in diagnosi precoci e tardive, è stato suggerito che i dati fossero compatibili con una dipendenza lineare con la dose oltre una soglia iniziale di esposizione. C'era una scarsa correlazione tra dose ed età alla diagnosi sopra i 60 anni. La conclusione degli autori è stata che i loro dati erano maggiormente compatibili con una visione deterministica della cataratta da radiazione, con una soglia dell'ordine di 0,5 MBq/kg di peso corporeo. Questa conclusione è però indebolita dalla mancanza di classificazione delle cataratte in corticale, nucleare e PSC, e dall'inclusione di opacizzazioni presumibilmente dovute all'età e non correlate all'esposizione nella popolazione studiata.

### *Popolazioni pediatriche*

(288) I risultati dello studio UACOS sono supportati anche dai risultati di uno studio sulle alterazioni del cristallino in una popolazione pediatrica esposta a seguito dell'incidente di Chernobyl (Day et al., 1995). Le stime della dose cumulativa erano comprese tra 0,029 e 0,086 Sv. In circa 1000 bambini esposti, comparati con una popolazione appaiata di circa 800 soggetti non esposti, è stato osservato un aumento modesto, ma statisticamente significativo, nell'incidenza di alterazioni sub-cliniche subcapsulari posteriori del cristallino (3,6%), maggiore tra i maschi tra 12 e 17 anni al momento dell'esame. Va notata, tuttavia, la grande incertezza inerente le stime delle dosi (per esempio, il fatto che le dosi individuali non siano state misurate, ma piuttosto stimate sulla base dei livelli di esposizione ambientale registrati). Gli autori hanno anche osservato che lo studio non era in cieco e, quindi, che gli oftalmologi non erano all'oscuro delle condizioni di esposizione, dato che i bambini esposti sono stati essenzialmente selezionati in funzione dei villaggi contaminati dove vivevano all'epoca. Per minimizzare i bias potenziali, lo studio ha incluso l'esame di due oculisti indipendenti. Gli autori hanno anche osservato che la migrazione della popolazione dopo il disastro potrebbe avere influenzato i risultati in modo non prevedibile, dato che la popolazione esposta è stata selezionata

sulla base della residenza nelle aree precedentemente contaminate al momento degli esami oftalmici e quindi non rappresentava un campionamento randomizzato di tutti i bambini esposti al momento dell'incidente. D'altra parte, la presenza di difetti subcapsulari posteriori di un tipo coerente e caratteristico della esposizione alle radiazioni ionizzanti, e normalmente non osservato in una popolazione pediatrica, è suggestivo di una relazione causa-effetto. Se verranno rese disponibili delle ulteriori risorse per continuare gli esami oftalmologici ed una migliore ricostruzione delle dosi in questa coorte, un studio epidemiologico ben progettato ha il potenziale per fornire ulteriore supporto statistico a questi risultati.

(289) In un'altra popolazione esposta in età pediatrica (Hall et al., 1999), è stata confrontata la prevalenza di opacità del cristallino in 484 adulti trattati in età infantile (<18 mesi di età) con raggi X o con radioterapia per emangiomi del viso, testa o collo, con quella di una popolazione di controllo di 89 soggetti non esposti appaiati per età, con emangiomi cutanei in età pediatrica non trattati con radiazioni ionizzanti. Sono stati applicati i criteri LOCS II mentre la dose al cristallino è stata stimata sulla base dei dati di trattamento del paziente registrati e su fotografie, tipo di radioterapia (applicatori piatti, tipo e numero di tubi collocati esternamente o aghi o trattamenti con raggi X), su calcoli sperimentali sulla dose assorbita dal cristallino con l'uso di un fantoccio. Questi individui, trattati 35-54 anni prima, avevano ricevuto una media di due trattamenti con una dose media cumulativa di 0,4 Gy (mediana 0,2 Gy, massimo 8,4 Gy). Opacità del cristallino di qualunque tipo sono state osservate nel 37% dei soggetti esposti rispetto al 20% dei controlli. È stata osservata una relazione dose-risposta, indipendentemente dall'età al momento dell'esposizione. Dopo correzione per età al momento dell'esame, rateo di dose ed uso di steroidi, gli autori hanno riportato un OR<sub>1 Gy</sub> di 1,50 (CI 95% 1,15-1,95) per le opacità corticali ed un OR<sub>1 Gy</sub> di 1,49 (95% CI, 1,07-2,08) per PSC. Al contrario, nessuna correlazione dose-risposta è stata rilevata per le alterazioni nucleari del cristallino. L'eccesso di rischio relativo (ERR) complessivo non corretto per le opacità corticali e subcapsulari posteriori (PSC) nei soggetti esposti in età infantile è risultato rispettivamente di 1,35 (95% CI, 1,07-1,69) e 1,50 (95% CI, 1,10-2,05).

(290) Un altro screening di 20 persone, effettuato 30-45 anni dopo un trattamento per emangioma cutaneo in età infantile ha rilevato modificazioni subcapsulari precatarattogene negli occhi dalla parte non trattata del viso, dove sono state stimate dosi al cristallino pari, in media, a 0,1 Gy (Wilde e Sjøstrand, 1997).

(291) Uno studio condotto su una popolazione pediatrica accidentalmente esposta per una contaminazione delle abitazioni da <sup>60</sup>Co ha evidenziato un OR<sub>1 Gy</sub> di 1,18 per alterazioni non-cliniche del cristallino (Chen et al., 2001). L'esposizione media di questa popolazione è stata stimata in 0,17 Gy (con un valore mediano di 0,054 Gy, comunicazione personale del Dott. Muh-Shy Chen), anche se il range delle dosi variava ampiamente, essendo compreso tra 0,001 e 1,2 Gy. Sono state riportate esposizioni annuali a <sup>60</sup>Co > 0,005 Gy/anno, in alcuni casi per più di 10 anni. Un recente follow-up di alcuni di questi bambini dopo un secondo esame oftalmologico, tutti ancora di età inferiore a 23 anni, ha indicato che le modificazioni radiazioni-indotte del cristallino, misurate come difetti focali (Focal Lens Defect: FLD) sub-clinici, hanno continuato a crescere in dimensioni e numero anche diversi anni dopo l'allontanamento dal sito contaminato (Hsieh et al., 2010). Gli autori hanno osservato una relazione positiva tra la dose cumulativa di <sup>60</sup>Co e la somma del punteggio di FLD anteriori e posteriori, anche se l'aumento del punteggio dei FLD anteriori corticali era maggiore di quello dei FLD posteriori. La natura progressiva di tali alterazioni dopo cinque anni, in una popolazione pediatrica allontanata dall'ambiente contaminato, rafforza i dati precedenti sulle alterazioni radiazione-associate del cristallino in questa popolazione, e dimostra che tali cambiamenti radiazione-indotti possono persistere e progredire con il tempo. Gli autori hanno concluso che

l'esposizione cumulativa media stimata di circa 0,2 Sv (valore mediano ~ 0,054 Sv) per poter osservare un aumento di punteggio totale di FLD a cinque anni, è ampiamente entro il range delle soglie di dose riportati per la cataratta da radiazioni.

#### *Pazienti trattati per Tinea Capitis*

(292) Nella prima metà del ventesimo secolo, prima dello sviluppo dei moderni farmaci antifungini, la tigna del cuoio capelluto (tinea capitis) è stata spesso trattata con l'epilazione con raggi X, a dosi comprese tra 3,0 e 3,8 Gy (Shore et al., 2003), fino a 6 Gy (Ron et al., 1991) ed anche 8,5 Gy al cuoio capelluto (Shore et al., 2003). Fino a 200 mila individui potrebbero essere stati irradiati in tutto il mondo (Cipollaro et al., 1959; Shore et al., 1976). Una gamma di diversi effetti sulla salute e le patologie sono state documentate nei decenni successivi in numerose coorti, in particolare in una di circa 1.000 immigrati in Israele (ad es., Modan et al., 1977; Ron et al., 1988) ed in un'altra di circa 2000 bambini irradiati presso il New York University Hospital tra il 1940 e il 1959 (Schulz e McCormick, 1968, Albert et al., 1968; Shore et al., 1976). Nonostante il fatto che gli occhi dei pazienti fossero stati spesso schermati con lastre di piombo, la ricostruzione delle procedure di trattamento originale hanno indicato dosi al cristallino variabili tra 0,2 e 0,8 Gy (Schulz e McCormick, 1968; Harley et al., 1976). Le differenze nelle dimensioni della testa dei bambini e la mancanza di un preciso posizionamento nel campo dei raggi X probabilmente determinano una certa variabilità nella esposizione.

(293) A partire dal 1964-1965, circa 15 anni dopo il trattamento, mediante esame con lampada a fessura, nel cristallino dei soggetti trattati è stato notato un aumento dell'incidenza di alterazioni posteriori precoci, caratteristiche delle esposizioni a radiazioni ionizzanti (Albert et al., 1968, Shore e Worgul, 1999). Mentre la gravità complessiva di tali cambiamenti è stata modesta, gli autori hanno notato un "aumento pronunciato" di opalescenze capsulari o di aree di lucentezza, così come un accumulo di punti luminescenti o micro-opacità, verosimilmente corrispondenti agli stadi Merriam-Focht tra 0,5 e 1,0. Nei soggetti esposti, in 13 casi sono state osservate opacità "posteriori subcorticali" rispetto ai 2 casi nei controlli non irradiati; ad una stima, l'OR calcolato era di 5,9 (Shore e Worgul, 1999). Ad un secondo follow-up effettuato nel periodo 1968-1973, ovvero circa 25 anni dopo l'esposizione, mediante un questionario postale non ha rilevato alcuna differenza nell'incidenza di cataratta tra individui esposti e controlli (Shore et al., 1976). A differenza del precedente studio, basato su un dettagliato esame oculare, che ha potuto evidenziare anche precoci alterazioni del cristallino associate alle radiazioni ma non accompagnate da deficit visivo clinico, la successiva indagine richiedeva ai soggetti inclusi di riferire informazioni su diagnosi di cataratta, interventi chirurgici o deficit visivi conseguenti a cataratta. Questo potrebbe spiegare le differenze nei risultati tra i due studi.

#### *Lavoratori addetti al settore nucleare negli Stati Uniti*

(294) Jacobson (2005) ha riportato un aumento dell'incidenza di opacità subcapsulari posteriori in lavoratori pensionati addetti in precedenza al trattamento dell'uranio in 3 impianti dell'United States Department of Energy. Il tipo di cataratta è stato raccolto mediante intervista telefonica con l'oftalmologo di ogni persona, mentre il carico corporeo di elementi transuranici è stato calcolato tra



0 e 0,6 Sv sulla base dei dati dosimetrici individuali conservati in ogni impianto. La popolazione in studio era costituita da 97 soggetti di età mediana pari a 76 anni al momento dello studio: nel 20,6% di questi era stata posta diagnosi di cataratta subcapsulare posteriore (la maggior parte delle quali era bilaterale). La dose mediana registrata per tutti i casi era di 0,168 Sv, in confronto a 0,089 Sv per soggetti senza PSC. Un numero significativamente maggiore di casi è stato notato nei soggetti esposti a dosi > 0,2 Sv (37,5%) rispetto a quelli con esposizione inferiore (15,1%).

(295) Un altro studio analogo precedente di Voelz (1967) su circa 850 addetti a reattore nucleare, di età relativamente giovane (<40 anni), professionalmente esposti a basse dosi di raggi gamma e/o radiazione neutronica per un arco di 15 anni, aveva concluso che la disabilità visiva non era stata associata all'esposizione e che nella coorte non era stato rilevato alcun caso di cataratta da radiazioni. Purtroppo in questi lavoratori non è stato effettuato nessun ulteriore follow-up a tempi più lunghi. L'esposizione individuale massima (gamma e neutroni) riportata era di 25 rem (0,25 Sv) con una media di 4 rem considerando tutte le fasce d'età. Da notare che modificazioni minori della trasparenza del cristallino (opacità sottocapsulari posteriori, vacuoli e placche policromatiche) tali da non influenzare la visione erano state descritte nel 10-36% degli individui, con una forte relazione con l'età. Le esposizioni cumulative medie nei soggetti con queste alterazioni non erano diverse da quelle dei soggetti senza alterazioni, e la conclusione dell'Autore era che si trattasse di un effetto dell'invecchiamento e non una conseguenza delle radiazioni. Le dosi a cui erano stati esposti questi lavoratori erano notevolmente inferiori a quelle del successivo studio di Jacobson (2005), e l'età media al momento dell'esame era di circa 20 anni più bassa. Per queste ragioni, i confronti tra i due gruppi sono difficili.

(296) Un interessante "case report" ha descritto le caratteristiche sia cliniche che istologiche di una cataratta posteriore in un operaio di 47 anni addetto ad un non specificato impianto nucleare (Griffith et al., 1985). Descritto come "lavoratore addetto al processo", era stato potenzialmente esposto a radiazioni esterne beta, gamma e neutroni veloci ed anche a rischio inalatorio da plutonio. I dati del film-badge mostravano che la sua dose occupazionale totale al corpo intero era stata di 67 rem, e la dose al cristallino di 70-87 rem. La sua storia lavorativa comprendeva un certo numero di incidenti in cui erano risultate contaminate le mani o il viso con "piccole" quantità di plutonio che erano state prontamente trattate e rimosse. Misurazioni dell'escrezione urinaria indicavano un carico corporeo di 2 nCi nell'anno precedente alla diagnosi di cataratta. Sulla base delle linee guida ICRP dell'epoca, gli autori avevano concluso che l'esposizione esterna era stata sotto i valori limite soglia per lo sviluppo di cataratta da radiazioni, ed avevano rilevato che anche il carico corporeo di  $^{239}\text{Pu}$  era ben al di sotto dei limiti di esposizione professionale. Come spiegazione alternativa, basata in parte su studi animali, gli autori avevano ipotizzato che il  $^{239}\text{Pu}$  fosse preferenzialmente trattenuto nell'iride e nel corpo ciliare, a stretto contatto con il cristallino, e che questa esposizione fosse stata un fattore che aveva contribuito allo sviluppo della cataratta.

### *Astronauti*

(297) Anche dati dell'US Astronaut Corps (Cucinotta et al., 2001; Rastegar et al., 2002) e degli aviatori militari (Jones et al., 2007) sono suggestivi di un rapporto tra esposizione a basse dosi di radiazioni ed esordio più precoce ed aumentato di prevalenza di cataratta, sebbene la qualità e le energie connesse alle esposizioni a radiazioni cosmiche siano fundamentalmente diverse da quelle che si verificano sulla terra.

(298) Più di recente, Chylack et al. (2009) hanno riportato i risultati preliminari del NASA Study of Cataract in Astronauts (NASCA). Scopo della ricerca, ancora in corso, è quello di esaminare le potenziali relazioni tra volo spaziale, esposizione alle radiazioni ionizzanti, prevalenza e/o progressione della cataratta da radiazioni, ruolo di vari co-fattori di rischio e/o di radioprotezione. Sono stati presentati i risultati preliminari di base della coorte in studio. Lo studio è stato disegnato per confrontare i dati del cristallino in una coorte di 171 astronauti statunitensi che hanno volato nello spazio con una popolazione di controllo, ben appaiata, di 247 astronauti e / o aviatori militari che non aveva volato in missioni analoghe. E' da rilevare che solo il 60% circa degli astronauti con documentata o probabile esposizione a radiazioni ad alto LET sono stati inclusi nello studio. La maggior parte dei partecipanti è stata coinvolta in missioni shuttle con bassa orbita terrestre, ed aveva minori probabilità di ricevere dosi catarattogene significative o essere esposti a ioni pesanti potenzialmente più dannosi.

(299) Modificazioni del cristallino correlate all'esposizione a radiazioni sono state documentate attraverso i criteri previsti dal metodo LOCS III (Chylack et al., 1993) utilizzando prevalentemente misure densitometriche automatizzate di immagini di retro-illuminazione del cristallino, che non possono rilevare opacità focali minori e modificazioni capsulari posteriori. Nella maggior parte dei casi, i cambiamenti della densità complessiva riportati erano prossimi ai livelli di base.

(300) Gli autori hanno riferito che la variabilità ed il numero mediano di forme di cataratta corticale erano significativamente più frequenti negli astronauti esposti rispetto agli astronauti non esposti e a soggetti di controllo di età simile ( $p = 0,015$ ). I risultati di base indicavano anche che le radiazioni cosmiche erano positivamente associate con un aumentata "area PSC" ( $p = 0,015$ ) e *centri focali* ( $p = 0,056$ ). Nel gruppo degli astronauti è stata osservata una relazione dose dipendente tra la dimensione della PSC e l'esposizione. La cataratta nucleare non è risultata associata con l'esposizione alle radiazioni cosmiche. Gli autori hanno concluso che il rischio di cataratta corticale e opacità subcapsulari posteriori (PSC) può essere aumentato a basse dosi di radiazioni.

#### *Personale medico e radiologi interventisti*

(301) UNSCEAR (2000) ha riportato che le esposizioni degli operatori sanitari che effettuano pratiche interventistiche e dei tecnici di radiologia rappresentano la maggiore sorgente di esposizione professionale ai raggi X in ambito medico. Per quanto riguarda le procedure mediche interventistiche con utilizzo di fluoroscopia, gli operatori possono essere esposti, nel corso della loro intera vita lavorativa, ad una dose di raggi X agli occhi relativamente alta (Kim et al., 2008; Vano et al., 2008; Ubeda et al., 2010). Con un aumento esponenziale delle procedure invasive radiologiche, cardiologiche ed urologiche (UNSCEAR, 2000), è interessante speculare se questi specialisti, per i quali la protezione degli occhi è stata raccomandata solo recentemente, abbiano maggiori probabilità di sviluppare opacizzazioni del cristallino in conseguenza del loro normale carico di lavoro. E' già noto che il personale di gruppi interventistici può sviluppare la cataratta quando la protezione dalle radiazioni fornita è inadeguata (Vano et al., 1998). Diversi studi in questi gruppi di operatori professionalmente esposti offrono un supporto a questa ipotesi.

(302) Uno studio pilota su radiologi interventisti di età 29-62 anni ha evidenziato che le prevalenze e gravità di cataratta subcapsulare posteriore erano associate all'età ed agli anni di attività (Junk et al., 2004). Le stime della dose annuale di esposizione del cristallino variavano tra 0,45 e 0,90 Sv. Queste esposizioni sono coerenti con quelle riportate in operatori sanitari simili (Vano et al., 2006, Kim et

al., 2008). Circa la metà dei soggetti esaminati (22/59) avevano modificazioni precoci del cristallino (opacità puntiformi posteriori e vacuoli) associate con l'esposizione alle radiazioni, mentre 5 soggetti avevano una cataratta subcapsulare posteriore clinicamente significativa. Tuttavia, in questo studio non vi non era un gruppo di controllo appaiato per età, per cui gli effetti dell'invecchiamento rispetto a quelli dell'esposizione alle radiazioni non sono chiari.

### *Cardiologi interventisti*

(303) I livelli di esposizione ai raggi X del cristallino dei cardiologi interventisti e di altro personale sanitario che lavora in sale di cateterizzazione sono alti, e potrebbero condurre a modificazioni radiazioni-indotte del cristallino. Un recente studio pilota per indagare su questo tema è stato organizzato dall'Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica (IAEA) (Kleiman et al., 2009; Vano et al., 2010). Lo studio includeva un dettagliato questionario sulla storia dell'esposizione ed un esame completo con lampada a fessura in midriasi, in un gruppo di cardiologi interventisti, personale infermieristico e tecnici che lavoravano in sale di cateterizzazione cardiaca, ed in un gruppo di controllo di personale non sanitario. In un gruppo di 116 esposti, una opacità subcapsulare posteriore è stata riscontrata nel 38% dei cardiologi e nel 21% del personale non medico, rispetto al 12% dei controlli. Nessuno degli individui con opacità del cristallino aveva un deficit visivo invalidante operabile, ma la progressione di queste forme è tipicamente lenta. Nei casi in cui la protezione per gli occhi non era stata utilizzata, la dose occupazionale cumulativa media al cristallino è stata stimata pari a 6,0 Sv per i cardiologi e 1,5 Sv per il restante lo staff. Il Rischio Relativo di opacità subcapsulari posteriori nei cardiologi interventisti rispetto ai controlli non esposti era di 3,2 (CI 95% = 1,7- 6,1;  $P < 0,005$ ). Sebbene i cardiologi interventisti fossero mediamente circa 5 anni più vecchi rispetto ai controlli (46 vs 41 anni), la differenza del rischio relativo osservata, pari al 300% circa, difficilmente può essere attribuibile all'età dato che in letteratura è stato osservato solo un modesto aumento di PSC correlato all'età, e che le cataratte PSC rappresentano solo una piccola frazione delle opacità del cristallino a qualsiasi età.

(304) Uno studio simile in una coorte malese (Ciraj-Bjelac et al., 2010) ha osservato una forte relazione dose-risposta tra esposizione professionale a raggi X ed alterazioni rilevabili del cristallino posteriore in cardiologi interventisti. Una relazione dose-risposta non è stata rilevata nelle infermiere per la ridotta numerosità del campione di personale infermieristico. Una differenza significativa nella prevalenza di opacità posteriori del cristallino è stata osservata sia in cardiologi [29/56 (52%),  $P < 0,001$ ] che in infermiere [5/11 (45%),  $P < 0,05$ ] rispetto ad un campione di controlli non esposti, appaiati per età e sesso [2/22, 9%]. I rischi relativi di opacizzazione del cristallino sono risultati pari a 5,7 (CI 95%: 1,5-22) per i cardiologi e 5,0 (CI 95%: 1,2-21) per le infermiere. Le dosi cumulative professionali lifetime medie stimate al cristallino erano di 3,7 Gy per i cardiologi (range 0,02-43 Gy) e 1,8 Gy per le infermiere (range 0,01-8,5 Gy).

(305) Gli autori di entrambe le pubblicazioni hanno suggerito che l'uso di occhiali di protezione sarebbe prudente per le persone che lavorano in cardiologia interventistica al fine di ritardare la progressione e limitare future dosi cumulative al cristallino. Ulteriori e ben progettati studi epidemiologici in gruppi simili, ma più numerosi, di operatori sanitari che effettuano pratiche interventistiche con esposizioni ben documentate e elevata anzianità lavorativa, potrebbero fornire un ulteriore sostegno a queste ipotesi.

## *Tecnici di radiologia*

(306) Una indagine prospettica ben progettata su 35 700 tecnici di radiologia di età 22-44 anni al momento dell'inizio dello studio, ha valutato il rischio per opacizzazione del cristallino e/o intervento chirurgico per cataratta mediante un follow-up di 20 anni effettuato tramite questionari (Chodick et al., 2008). La diagnosi di cataratta o l'intervento chirurgico erano auto-riferiti dagli intervistati. Sono stati anche presi in considerazione vari potenziali confondenti, quali l'esposizione al sole, l'obesità, il diabete, l'ipertensione e l'artrite. I risultati hanno indicato che avere avuto 10 o più esami radiografici diagnostici, in particolare al volto o al collo, era significativamente associato con un aumento del rischio di cataratta. Un'esposizione professionale protratta a basse dosi di radiazioni ionizzanti è risultata marginalmente associata ad un aumento del rischio di diagnosi di cataratta. I lavoratori con la più alta esposizione riferita al cristallino (media 0,06 Gy) avevano un tasso di rischio ponderato pari a 1,18 (CI 95%: 0,99-1,40) rispetto agli individui della categoria a più bassa di esposizione professionale (media 0,005 Gy), sebbene il trend dose-risposta non sia risultato statisticamente significativo. La mediana della dose occupazionale di radiazioni al cristallino è stata stimata pari a 0,028 Gy per l'intera coorte. L'associazione tra esposizione a radiazioni e cataratta auto-riferita era più robusta nei tecnici la cui diagnosi era stata posta prima dei 50 anni. Le cataratte subcapsulari hanno una maggiore probabilità di essere associate con una età di insorgenza più giovanile; quindi questo rilievo può fornire alcune ulteriori informazioni sull'esposizione a basse dosi e sviluppo di PSC in questi individui. Tuttavia va osservato che nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata per l'incidenza di intervento per cataratta.

## *Conclusioni*

(307) In sintesi, i risultati epidemiologici recenti nell'uomo relativi a popolazioni con esposizioni sia acute, che protratte e croniche, suggeriscono che le attuali linee guida ICRP che indicano una soglia di 5 Gy per esposizioni frazionate o prolungate per la comparsa di opacità rilevabili, ed una soglia di 8 Gy per la disabilità visiva (ICRP 1991, 2007) possano sottovalutare il rischio. Alcuni dei precedenti studi epidemiologici, su cui le linee guida 2001 e il 2007 si basavano potrebbero non aver avuto un sufficiente periodo di follow-up per rilevare sia le modificazioni del cristallino indotte dalle radiazioni che le disabilità visive che richiedono l'intervento chirurgico per cataratta. Inoltre, migliori tecniche per rilevare, quantificare e documentare le modificazioni precoci del cristallino associate alle radiazioni, come pure una migliore valutazione dosimetrica, potrebbero essere fattori che hanno contribuito ai risultati più recenti sul rischio di cataratta da radiazioni a basse dosi. Il proseguimento del follow-up dei sopravvissuti alla bomba atomica, delle vittime di Chernobyl e dei vari individui professionalmente esposti potrebbe portare ad una più precisa stima delle soglie.

### **2.6.4. Dati sperimentali e meccanismi di danno**

#### *Modelli animali per la cataratta da radiazioni*

(308) Gli studi sugli animali offrono l'opportunità di esaminare gli effetti che esposizioni a radiazioni controllate in modo preciso possono avere su specifiche patologie. Uno di questi modelli utilizza lo sviluppo di cataratta da radiazioni nei roditori come modo per lo studio della radiosensibilità (Schenken e Hagemann, 1975; Worgul, 1986; Brenner et al., 1996). Così, la catarattogenesi fornisce un endpoint sperimentale per studiare gli effetti delle radiazioni in un tessuto a risposta ritardata (Worgul et al., 2002). Come vantaggio aggiuntivo, questi studi possono fornire ulteriori approfondimenti nel grande, e ulteriormente crescente, problema di salute pubblica mondiale relativo alla cataratta ed alla cecità correlata (OMS, 2004).

(309) Gli studi sugli animali sono progettati per esaminare la relazione tra le radiazioni e lo sviluppo della cataratta a livello sia cellulare che tissutale. Questi modelli hanno una grande importanza per l'esposizione umana alle radiazioni ed i conseguenti effetti sulla salute. Il trasferimento dei dati relativi alla soglia presunta di radiazione necessaria per la comparsa della cataratta in modelli animali a dosi ancora inferiori può essere importante per lo sviluppo di appropriate linee guida per le politiche nazionali di radioprotezione.

(310) Recenti risultati dimostrano una significativa opacizzazione del cristallino dose-correlata entro una frazione ragionevole della intera vita del topo o del ratto dopo esposizione a non più di 0,10 Gy di raggi X o 0,325 Gy di  $^{56}\text{Fe}$  (Worgul et al., 2005 a, b). Per esempio, ratti di 4 settimane di vita sono stati irradiati con dosi di 0,1 o 0,5 Gy di 250-kVp di raggi X, e le modificazioni del cristallino sono state monitorate settimanalmente mediante lampada a fessura per 64 settimane (~ 35% della vita media) utilizzando una modificazione del metodo Merriam/Focht di punteggio per la cataratta (Figura 2.9). Alla 64<sup>°</sup> settimana post-esposizione, cataratte più avanzate (stadi 1,5 e 2,0) sono iniziate a comparire nel gruppo con irradiazione totale del cristallino di 0,5 Gy, con una prevalenza di 0,1.

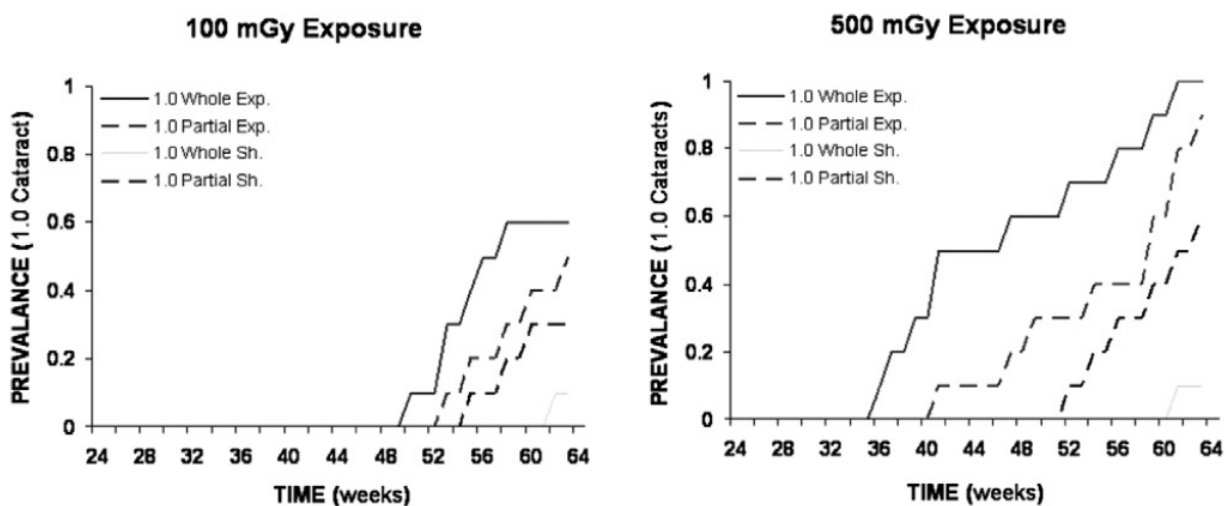


Fig.2.9. Stime di prevalenza in funzione del tempo post-irraggiamento per cataratte di stadio di 0,5 e 1,0 dopo irradiazioni con 0,1 o 0,5 Gy. Le figure mostrano la opacizzazione precoce nei cristallini totalmente esposti senza alcuna schermatura piombata (Whole Exp.), con schermatura totale del cristallino (Whole Sh.) e nella porzione schermata (Partial Sh.) e non schermata (Partial Exp.) di cristallini con emi-schermatura (Worgul et al., 2005a).

(311) Questo studio su animali ha utilizzato dosi di gran lunga inferiori della soglia presunta per la cataratta. Il fatto che 0,1 Gy di raggi X sia risultato catarattogenico in un periodo pari ad un terzo

della durata di vita del ratto è importante e rilevante, dato che il modello di cataratta radio indotta nel ratto è molto simile alla opacizzazione del cristallino umano. Un esempio di particolare rilevanza per la definizione di linee guida legislative e per le stime di rischio è che la soglia generalmente presunta di 2 Sv per lo sviluppo della cataratta nel ratto (basato su studi a breve termine) rispecchia quella che è attualmente considerata la soglia nell'uomo. Questi risultati stabiliscono che una dose di 0,1 Gy di raggi X produce un'opacizzazione rilevabile del cristallino entro un periodo pari ad un terzo della durata di vita del topo, e suggerisce che anche dosi più basse possano essere catarattogeniche.

(312) I modelli animali sono importanti per aiutare a definire la patologia, i meccanismi molecolari e biochimici che sottendono la cataratta da radiazioni (Blakely, 2010). Ad esempio, un modello murino è stato recentemente impiegato per dimostrare il danno specifico del DNA, e un'apparente associazione tra la persistenza di addotti del DNA di tipo ossidativo e la differenziazione e migrazione delle cellule epiteliali aberranti del cristallino dopo esposizione a raggi X (Wolf et al., 2008). Inoltre, modifiche radiazione-indotte nel cristallino della rana sono state studiate usando alte dosi (Holsclaw et al., 1989, 1994). Tuttavia, i risultati della riparazione della fibrogenesi, e lesioni non-evolutive a 10 Gy ma non a 25 Gy, indicative di differenze qualitative nelle lesioni in funzione della dose, non sono state rilevate nei roditori per dosi inferiori.

(313) In modo analogo, per più di 40 anni, il ruolo ed il contributo del frazionamento della dose di radiazione per lo sviluppo della cataratta da radiazioni sono stati esaminati nel dettaglio nell'occhio dell'animale (Merriam e Focht, 1962; Jose e Ainsworth, 1983 ; Worgul, 1988; Brenner et al., 1996).

(314) Più di recente, in una serie di documenti, è stato descritto il contributo del genere e degli ormoni sessuali allo sviluppo della cataratta da radiazioni, e la possibilità di effetti sia negativi che radioprotettivi positivi degli estrogeni sugli occhi del ratto irradiati con  $^{60}\text{Co}$  (Dymlacht et al., 2006, 2008; Bigsby et al., 2009; Henderson et al., 2009). Oltre a fornire informazioni utili sul potenziale rischio genere-correlato per la cataratta radioindotta, tali studi possono rivelarsi utili nella comprensione dei meccanismi biologici alla base dei dati epidemiologici che suggeriscono che il rischio di cataratta, pesato per età, sia significativamente maggiore per le femmine che per i maschi (EDPRG, 2004; Klein et al., 2008).

(315) I modelli animali per la cataratta da radiazioni si sono anche rivelati di grande utilità nel dimostrare la possibile efficacia di vari potenziali radioprotettori (vedi 3.3.6).

### *Meccanismi di danno*

(316) Si ritiene generalmente che le radiazioni ionizzanti esercitino il loro effetto catarattogenico a livello dell'epitelio del cristallino (Hanna e O'Brien, 1963) attraverso un danno genomico (Worgul et al., 1991), con conseguente mutazione e/o alterazione dei meccanismi di riparazione delle cellule epiteliali del cristallino che non muoiono immediatamente dopo l'irradiazione (Worgul Rothstein, 1975; Jose, 1978; Worgul et al., 1989). Sebbene i precisi meccanismi della cataratta da radiazioni non siano noti, il danno principale è considerato quello genomico, risultante in un'alterata divisione cellulare, trascrizione e/o anomala differenziazione delle fibrocellule del cristallino, piuttosto che la morte cellulare, che diviene apparente ad alte dosi. La formazione di cataratta da radiazioni è, a priori, dipendente dalla sopravvivenza e dalla potenziale divisione e/o differenziazione delle cellule epiteliali del cristallino con genoma alterato (Worgul e Rothstein, 1977; Worgul et al., 1989, 1991). Si ipotizza che le cellule con anomalie della divisione e/o differenziazione nella regione pre-equatoriale

dell'epitelio del cristallino migrino, prevalentemente verso il polo posteriore, dove diventano fibre opache del cristallino (Worgul et al., 1991; Kleiman 2007, Blakely et al., 2010).

### *Biologia molecolare e cellulare*

(317) Il cristallino e i modelli di colture cellulari giocano un ruolo importante nella comprensione della sequenza biochimica, molecolare e cellulare degli eventi che portano alla opacizzazione radio indotta delle fibrocellule del cristallino (Blakely et al., 2010). Per esempio, difetti radiazione-indotti della segnalazione cellulare, vari fattori di crescita tra cui il Fibroblast Growth Factor (FGF), la Cyclin Dependent Kinase (CDK) (Chang, 2005; 2007), la produzione di proteine della matrice extracellulare (McNamara et al., 2001; Chang, 2007) e il ruolo della morte cellulare e dell'apoptosi (Belkacemi et al., 2000) possono svolgere una parte importante nel determinare future divisioni aberranti di cellule epiteliali, la differenziazione, e la migrazione di fibrocellule.

### *Suscettibilità genetica*

(318) La formazione di cataratta da radiazioni è probabilmente dipendente dalla sopravvivenza e dalla potenziale divisione e/o differenziazione delle cellule epiteliali del cristallino con il genoma danneggiato (Worgul et al., 1989). Così, danni non riparati del DNA indotti dalle radiazioni in tali cellule epiteliali in fase di divisione e/o differenziazione possono essere il primo cruciale passo verso la catarattogenesi. I cristallini con cellule portatrici di una compromissione nella capacità di riconoscere e riparare tali danni sono probabilmente a maggior rischio di catarattogenesi. È stato suggerito che l'eterozigosi per i geni coinvolti nei checkpoint di controllo del ciclo cellulare, nel riconoscimento o nella riparazione del danno al DNA, potrebbe anche contribuire a questo fenomeno attraverso una diversa radiosensibilità (Andreassen, 2005; Hall et al., 2005).

(319) Le stime del rischio per il danno da radiazioni hanno storicamente assunto che la popolazione umana sia generalmente omogenea in termini di radiosensibilità. Queste valutazioni del rischio comprendono gli standard della radioprotezione di base, la radioprotezione per i voli spaziali ed i protocolli di radioterapia. Recenti osservazioni in studi epidemiologici nell'uomo ed in modelli sperimentali animali, tuttavia, suggeriscono l'esistenza di sottopopolazioni maggiormente radiosensibili. Questo include l'aumento recentemente riportato della prevalenza di cataratta in topi aplo-insufficienti sia per ATM che per MRAD9 (Kleiman, 2007).

(320) L'inclusione di queste sottopopolazioni radiosensibili negli studi epidemiologici umani può indurre modifiche della forma della curva dose-risposta, tanto che una estrapolazione lineare da alte a basse dosi potrebbe non essere valida. Inoltre, non è etico, oltre che imprudente, esporre soggetti radiosensibili a situazioni nelle quali potrebbero ricevere dosi elevate. Individui che sono aplo-insufficienti per più geni coinvolti nella riparazione del danno al DNA e/o nei checkpoint di controllo del ciclo cellulare possono essere maggiormente sensibili agli effetti catarattogeni delle radiazioni ionizzanti rispetto ai wild-type o a quelli aplo-insufficienti per un solo di questi geni.

### *Stress Ossidativo e Cataratta*

(321) Lo stress ossidativo è ritenuto un importante evento, precoce o iniziante, nello sviluppo della cataratta indotta da numerosi agenti di tipo differente (Matsuda et al., 1981; Worgul e Merriam, 1981; Babizhayev et al., 1988; Padgaonkar et al., 1989; Spector et al., 1993; Spector 1995). Nell'uomo, l'ossidazione di costituenti del cristallino è un riscontro comune (Augusteyn 1981; Bhuyan e Bhuyan 1983; Spector, 1984). Esperimenti con il cristallino e con colture cellulari hanno dimostrato che tali fenomeni di stress ossidativo determinano rapide modificazioni metaboliche e cellulari simili a quelle osservate nella cataratta dell'uomo (Zigler et al., 1989; Kleiman et al., 1990; Kleiman e Spector, 1993; Giblin et al., 1995; Spector et al., 1995; 1998). Variazioni del potenziale cellulare redox, della funzione della membrana, della sopravvivenza mitocondriale ed un danno al DNA hanno dimostrato di essere i più precoci eventi determinati dallo stress ossidativo (Giblin et al., 1987; Kleiman et al., 1990; Spector et al., 1995; Giblin, 2000).

#### *Danno al DNA e Cataratta*

(322) Dato che il DNA è così facilmente danneggiabile dallo stress ossidativo o dall'azione fotochimica diretta della luce ultravioletta, molti ricercatori hanno suggerito che il danno non riparato al DNA dell'epitelio del cristallino determini la cataratta (Bellows and Bellows ,1975; Jose 1978; Bloemendal 1984, 5003 Courtois et al., 1981; Rink, 1985; Spector et al., 1989; Worgul et al., 1989). Sono stati proposti due meccanismi principali: (a) il danno alle cellule della zona centrale potrebbe comportare una incapacità dell'epitelio a fornire una sufficiente regolazione metabolica alle fibrocellule corticali; (b) il danno o la mutazione nella regione germinativa, dove difetti nella popolazione cellulare in divisione potrebbero portare alla formazione di nuove fibrocellule corticali aberranti. Quest'ultimo evento è ritenuto essere il meccanismo più importante per lo sviluppo della opacizzazione subcapsulare posteriore radioindotta.

(323) L'evidenza di una relazione tra il danno al DNA e la catarattogenesi comprende: (a) la dimostrazione di un aumento della frequenza di micronuclei, un marker di danno genomico nell'epitelio dei pazienti con cataratta (Worgul et al., 1991); (b) un aumento della frequenza di rotture di DNA a singolo filamento (SSB) nell'epitelio di alcuni pazienti affetti da cataratta (Kleiman, 1993); (c) il rapporto tra irradiazione a basso o alto LET e lo sviluppo di cataratta subcapsulare posteriore (Worgul et al., 1976); (d) l'associazione tra la cataratta bilaterale e malattie genetiche umane con difetti nei meccanismi di riparazione del DNA come: sindrome di Cockayne (Nance e Berry, 1992), Photosensitivity Ichthyosis, Brittle hair, Intellectual impairment, Decreased fertility, Short stature syndrome PIBI(D)S (Rebora e Crovato, 1987), la sindrome di Rothmund-Thomson (Vennos et al., 1992) e la sindrome di Werner (Goto, 2001). Il probabile coinvolgimento del danno del DNA negli eventi precoci della catarattogenesi è ulteriormente supportato dal rilievo che uno dei più precoci marcatori dello stress ossidativo negli esperimenti sul cristallino è il danno al DNA (Kleiman et al., 1990, e Spector Kleiman, 1992; Spector, 1995).

#### **2.6.5. Riassunto**

(324) Nuovi dati derivanti da modelli animali e dalle popolazioni umane esposte suggeriscono che opacità del cristallino si possano verificare a dosi di gran lunga inferiori a quelle generalmente presunte essere catarattogeniche; queste osservazioni sono coerenti con la presenza di una dose soglia



bassa o con un'assenza di soglia. Recenti risultati in lavoratori con esposizioni croniche suggeriscono un rischio a lungo termine per la cataratta, e la necessità di una protezione per gli occhi anche alle basse dosi. Poiché tutte le norme di radioprotezione nazionali e internazionali per l'esposizione dell'occhio sono basate su una soglia relativamente alta, nuove linee guida per la radioprotezione dell'occhio, basate su una nuova valutazione del rischio, sono necessarie. Inoltre, gli studi sulla cataratta sia umana che animale possono fornire degli identificabili marcatori genetici, cellulari e di malattia attraverso i quali studiare gli effetti della esposizione a basse dosi di radiazioni ionizzanti in modo non invasivo e per periodi di tempo prolungati, con un'ampia applicabilità ad altri tessuti ed organi dove gli effetti delle radiazioni non sono facilmente misurabili o quantificabili.

## **2.7. Apparato respiratorio**

### **2.7.1 Caratteristiche anatomiche e organizzazione proliferativa**

(325) L'apparato respiratorio comprende rinofaringe, faringe, laringe, trachea, bronchi e polmoni. I gas ispirati ed espirati vengono trasportati dal rinofaringe attraverso un sistema di conduzione costituito dalle vie aeree che si suddividono ripetutamente restringendosi fino a sacche terminali cieche chiamate alveoli. Gli alveoli sono strutture a parete sottile circondate da una ricca rete di capillari polmonari. Gli alveoli costituiscono la maggior parte del tessuto polmonare e sono le Sub Unità Funzionali (FSU) del sistema respiratorio, luogo degli scambi gassosi tra atmosfera e sangue.

(326) L'epitelio respiratorio subisce progressive trasformazioni passando da epitelio pseudostratificato cilindrico ciliato nella trachea, fino a divenire epitelio cubico semplice nei bronchioli. L'epitelio alveolare è costituito prevalentemente da pneumociti di I tipo (cellule squamose) tra cui sono interposti pneumociti più larghi di II tipo (cellule secernenti) connessi da giunzioni strette. L'endotelio capillare non è fenestrato ed è anch'esso collegato con giunzioni strette. Sotto la mucosa si trovano strati di muscolo liscio che aumentano di spessore verso i bronchioli terminali. Il tono della muscolatura liscia controlla la resistenza al flusso d'aria con la modulazione del sistema nervoso autonomo. La cartilagine fornisce lo scheletro di supporto per laringe, trachea e bronchi e impedisce il collasso delle vie aeree durante la respirazione.

(327) Lo scambio di gas avviene fra pneumociti di I tipo, la membrana basale e l'endotelio capillare. I pneumociti di II tipo producono il surfactante alveolare (o tensioattivo) che riduce la tensione superficiale del rivestimento alveolare e impedisce lo sviluppo di atelettasia e il versamento essudativo dai capillari nelle cavità alveolari. Il surfactante, insieme con i macrofagi presenti nella parete alveolare, partecipa anche alle reazioni immunitarie locali. Gli alveoli sono separati tra loro da pareti interalveolari composte da tessuto connettivo lasso insieme a capillari, collagene e fibre reticolari.

(328) I tassi di proliferazione nel polmone adulto normale sono molto bassi, con un indice minore di 0,5% e tempi di rinnovamento dell'epitelio alveolare superiori alle 4 settimane. Il polmone del topo irradiato comunque, mostra due ondate di aumento della proliferazione nei pneumociti di II tipo, con aumento del tasso di proliferazione di oltre cinque volte (Coggle, 1987). La prima ondata di proliferazione (2-8 settimane dopo una singola dose di 10-12 Gy) precede l'insorgenza del danno funzionale e coincide con aumentata liberazione di surfactante da parte di queste cellule. La seconda

ondata di proliferazione coincide con insorgenza di polmonite, ed è probabilmente stimolata dalla deplezione di pneumociti di I tipo.

### **2.7.2. I dati clinici a dosi di esposizione terapeutica**

#### *Sindromi cliniche*

(329) Effetti dannosi sul sistema respiratorio sono abbastanza comuni dopo irradiazione del torace per cancro del polmone, del seno, dell'esofago e per le neoplasie ematologiche, in cui vengono irradiati grandi volumi di polmone. I sintomi clinici di danno acuto da radiazioni, che si sviluppano durante i primi 3 mesi dopo la radioterapia comprendono dispnea, tosse e febbre, indicativi di polmonite da radiazioni. Questa polmonite sintomatica si verifica in circa il 5-10% dei pazienti irradiati per linfoma mediastinico o per cancro del seno, con una maggiore incidenza nei pazienti con cancro del polmone (McDonald et al., 1995; Mehta, 2005; Marks et al., 2010b). Durante questa fase, compare essudato proteico endoalveolare, infiltrati di cellule dell'infiammazione e desquamazione epiteliale. Quando le dosi di tolleranza vengono superate, la polmonite può essere molto grave o addirittura letale. La fase acuta della polmonite può evolvere, in 6-24 mesi dopo la radioterapia, in fibrosi tardiva dei setti alveolari (Coggle et al., 1986; McDonald et al., 1995). Gli alveoli colpiti collassano e vengono sostituiti da tessuto connettivo. La fibrosi si può sviluppare nei pazienti anche senza essere preceduta da polmonite. La fibrosi polmonare da radiazioni può essere asintomatica, ma, con il progredire della fibrosi si verifica in genere un deterioramento della funzionalità respiratoria. Diminuisce il volume corrente e la frequenza respiratoria tende ad aumentare, con una riduzione della capacità respiratoria massima. Si può sviluppare insufficienza respiratoria cronica, preceduta da dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo e cianosi. Inoltre il polmone diventa molto suscettibile all'invasione di microrganismi e infezioni respiratorie croniche.

(330) Per rilevare sia la polmonite da radiazioni che la fibrosi, si ricorre a radiografie del torace e immagini CT, essendo la CT più sensibile (Mah et al., 1986, 1987, Ikezoe et al., 1988). Tali tecniche evidenziano i cambiamenti in pazienti asintomatici e provano che difetti strutturali indotti dalle radiazioni (variazioni di densità dei tessuti) sono molto comuni, verificandosi nel 27-40% dei pazienti con cancro al seno e in oltre il 60% dei pazienti con linfoma mediastinico (McDonald et al., 1995). Anche le tecniche scintigrafiche sono state largamente utilizzate per studiare le variazioni funzionali (perfusione e ventilazione) in polmoni irradiati (Prato et al., 1977; Boersma et al., 1993; Marks et al., 1993). I difetti di perfusione sono più comuni e si verificano prima dei difetti di ventilazione, fatto che avvalorava il concetto secondo cui il danno da radiazioni più precoce si verifica nell'endotelio capillare. Riduzioni della perfusione sono state rilevate già 3 settimane dopo l'inizio della radioterapia, con una diminuzione massima dopo circa 10-40 settimane.

#### *Relazione dose-risposta*

(331) I fattori più importanti che determinano lo sviluppo di polmonite da radiazioni e fibrosi sono la dose totale e il volume di tessuto polmonare irradiato. Vi è anche un fattore tempo significativo dovuto alla proliferazione dei pneumociti di II tipo con recupero giornaliero stimato di 0,5 Gy/giorno (Bentzen et al., 2000). I dati clinici di una irradiazione al corpo intero (TBI) con la sostituzione del midollo osseo in pazienti affetti da leucemia o di una irradiazione alla metà del corpo per il controllo delle metastasi polmonari, mostrano che l'ED<sub>1</sub> per la polmonite letale è di 7-8 Gy, con ED<sub>50</sub> di 9,3 Gy (Fryer et al., 1978.; Keane et al., 1981; Van Dyk et al., 1981). Ciò indica elevata dose-risposta per

danno polmonare dopo alto rateo di dose a tutto il volume irradiato. Una irradiazione a basso rateo di dose aumenta la tolleranza del polmone di 2-3 Gy (Keane et al., 1981).

(332) L'esposizione frazionata dell'intero polmone porta anche a notevole risparmio. Questo fatto è in accordo con il rapporto  $\alpha/\beta$  relativamente basso di circa 3-4 Gy rilevato da studi sia clinici (Van Dyk e Keane, 1989; Dubray et al., 1995; Bentzen et al., 2000) che su animali (Hermann et al., 1986; Parkins e Fowler, 1986; McChesney et al., 1989; Vegesna et al., 1989; Van Rongen et al., 1993). Una polmonite clinicamente significativa (sintomatica) da radiazioni è rara negli adulti a seguito di dosi totali minori di 20 Gy in frazioni di 2 Gy, con valori di ED<sub>5</sub> e ED<sub>50</sub> rispettivamente di 17,5 e 24,5 Gy, per frazioni di 1,8-2,0 Gy a tutto il polmone (Emami et al., 1991). A seguito di dosi più basse a bambini piccoli in fase di sviluppo del polmone si può osservare un ridotto volume polmonare (Wohl et al., 1975; Benoist et al., 1982).

(333) Per i regimi di pianificazione dei trattamenti complessi in 3D in uso nella moderna radioterapia curativa dei tumori solidi, non vi è una esposizione uniforme dei vari volumi polmonari per una vasta gamma di dosi. Per stabilire la relazione dose-risposta per danni da radiazioni dopo esposizioni di un volume parziale, sono stati utilizzati modelli biologici per valutare l'influenza del piano di frazionamento e per stimare il rapporto tra distribuzione di dose 3D e probabilità di sviluppare una complicanza (Emami et al., 1991; Martel et al., 1994). Un comune approccio per il confronto dei diversi programmi di frazionamento è quello di convertire la dose totale data a ciascuna parte del polmone in una dose totale normalizzata, che è la dose totale in frazioni di 2 Gy che, secondo il modello LQ, è biologicamente equivalente alla dose effettiva somministrata (Van Dyk e Keane, 1989; Newcomb et al., 1993). Il piano di trattamento complesso 3D viene sintetizzato usando un istogramma dose-volume, che può essere ridotto a un singolo parametro e essere correlato al NTCP. I parametri più comunemente usati per valutare le relazioni dose-risposta sono la dose media polmonare standardizzata (per esempio Boersma et al., 1994; Kwa et al., 1998) e il volume polmonare irradiato a dosi maggiori di 20 Gy (ad es. Marchi et al., 1997; Graham et al., 1999; Kim et al., 2005). Tali approcci hanno dimostrato che dosi polmonari medie maggiori di 18-20 Gy o un volume di polmone maggiore del 25% esposto a 20 Gy, sono associati ad una elevata probabilità di polmonite clinica e a ridotta funzionalità polmonare (Fig. 2.10). Diversi altri valori per il volume esposto si sono dimostrati capaci di predire il rischio di polmonite, suggerendo che non esiste una netta soglia sotto la quale il rischio sia trascurabile (Marks et al., 2010a).

(334) Uno svantaggio di ridurre i piani di trattamento 3D a un singolo parametro per la previsione del danno polmonare è che non si tiene conto di eventuali differenze regionali nella sensibilità polmonare, o l'inclusione del cuore in alcuni campi di radiazione. Ci sono evidenze sperimentali che mostrano come questi fattori possono influenzare la relazione dose-risposta nella riduzione della funzione polmonare (Travis et al., 1997; Novakova Jiresova et al., 2005; Van Luijk et al., 2005).

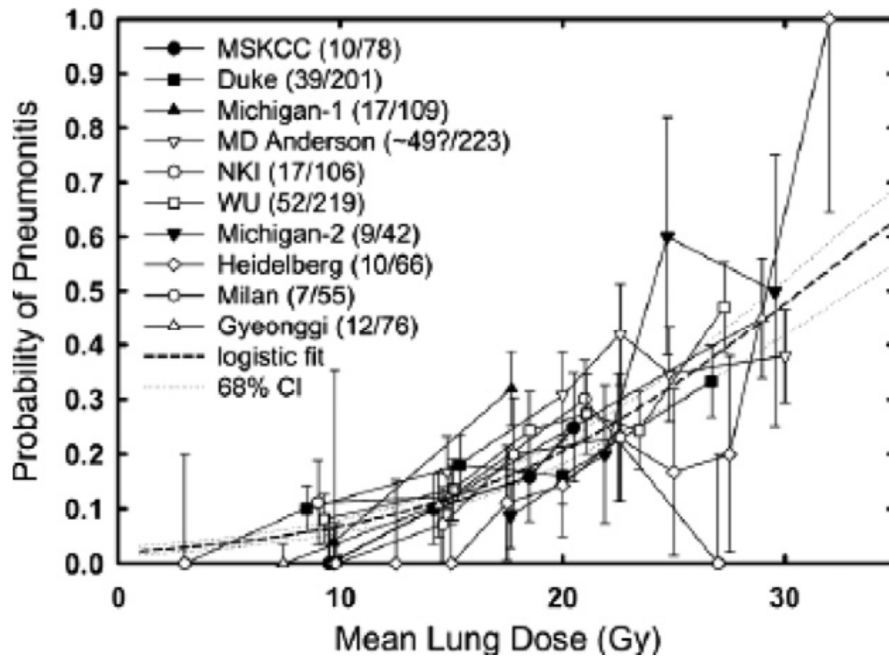


Fig. 2.10. Tasso di polmonite sintomatica dopo irradiazione frazionata parziale del polmone in relazione alla dose media polmonare. Per i riferimenti completi dei dati utilizzati, vedi Fig. 2 originale in Marks et al. (2010a).

(335) La relazione tra dose di radiazione e danni strutturali del polmone è stata ampiamente studiata da Mah et al. (1987), e da Van Dijk e Keane (1989). Sono state ottenute curve ben definite per l'incidenza in pazienti con variazioni di densità alla tomografia computerizzata maggiore del 5%, per valori di ED<sub>50</sub> di 33-34 Gy somministrati in frazioni di 2 Gy. La CT combinata con la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT) può anche essere utilizzata per studiare la relazione dose-risposta di radiazioni in relazione alle variazioni regionali di densità del polmone, di perfusione e ventilazione per un preciso confronto delle variazioni locali rilevate con la SPECT (per voxel) con il confronto di distribuzioni dose-volume derivanti dalle immagini CT. Gli adattamenti logistici delle curve dose-effetto per il 15% della variazione della perfusione locale, della ventilazione e della densità hanno dato valori di ED<sub>15</sub> di 31, 34, e 40 Gy, rispettivamente a 3-4 mesi dopo l'irraggiamento (Boersma et al., 1996). Un recupero parziale è stato osservato dopo 18 mesi per la perfusione e la ventilazione (valori ED<sub>15</sub> di 40 Gy), con un recupero di poco inferiore per il parametro della densità polmonare (ED<sub>15</sub> 46 Gy). Tali curve dose-risposta per danni polmonari locali, a differenza della risposta per la funzione polmonare totale, sono largamente indipendenti dal volume irradiato. Questo dimostra il fatto che la probabilità di una complicanza in organi con una disposizione parallela di FSU, come il polmone, è correlata al numero di FSU distrutti e quindi al volume di tessuto esposto ad alte dosi. La probabilità di distruggere FSU singoli è pertanto dipendente dalla dose e non dal volume irradiato.

(336) Sebbene la dose di radiazioni e il volume di trattamento siano i fattori predominanti che determinano i danni da radiazioni ai polmoni, sono stati individuati altri fattori correlati al trattamento che contribuiscono al rischio complessivo. La chemioterapia, in particolare regimi terapeutici concorrenti che utilizzano bleomicina, doxorubicina, o ciclofosfamida, riducono la tolleranza alla radioterapia del polmone (Hrafinkelsson et al., 1987; Lagrange et al., 1988; Seppenwoolde et al., 2003; Mehta, 2005). Studi sperimentali sui topi indicano un effetto sostanziale di modifica, con fattori di modificazione della dose (DMF) di 1,5-2,4 per questi farmaci somministrati in concomitanza con le radiazioni (Von der Maase et al., 1986). Molti studi hanno indagato le relazioni tra fattori relativi al

paziente (ad esempio l'età, il fumo, la comorbilità) e i parametri biologici (i livelli di citochine circolanti, il rischio di danno), anche se i risultati non sono sempre coerenti (Mehta, 2005).

(337) Un dibattito particolarmente interessante riguarda il valore predittivo dei livelli TGF- $\beta$  plasmatici nell'identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di sviluppare danni ai polmoni dopo la radioterapia. Il TGF- $\beta$  ha dimostrato di giocare un ruolo importante nello sviluppo della fibrosi polmonare indotta dalle radiazioni in vari modelli animali (vedere la sezione 2.7.3). Anche diversi studi clinici hanno dimostrato che il TGF- $\beta$  plasmatico persistentemente elevato al termine di un ciclo di radioterapia per cancro polmonare è un fattore di rischio per polmonite da radiazioni (Anscher et al., 1998; Fu et al., 2001). Tuttavia, altri studi non hanno confermato che i livelli di TGF- $\beta$  siano un predittore indipendente e generale di danno per i polmoni (De Jaeger et al., 2004; Evans et al., 2006). Una analisi multivariata dei dati riportati da De Jaeger et al. ha dimostrato che la dose polmonare media è risultata significativamente correlata con il livello di TGF- $\beta$  plasmatico, e che questo è stato il fattore prognostico più importante per lo sviluppo di polmonite. In una recente revisione degli indicatori biologici per predire il rischio di danno polmonare indotto da radiazioni, gli autori hanno concluso che non vi è attualmente alcun test predittivo affidabile e validato che può essere utilizzato per le decisioni di trattamento (Fleckenstein et al., 2007a). Anche se il TGF- $\beta$  può avere la potenzialità per soddisfare i requisiti di un test predittivo, gli autori hanno concluso che sarebbero necessari studi prospettici con un numero adeguato di pazienti per stabilire il suo reale valore prognostico.

### **2.7.3. Dati sperimentali e meccanismi di danno**

(338) Uno dei primi cambiamenti nel tessuto polmonare irradiato è l'incremento del livello di surfactante alveolare, che può essere rilevato dopo poche ore dall'irradiazione ed è probabilmente un effetto diretto delle radiazioni sui pneumociti di II tipo (Rubin et al., 1980). L'aumento del surfactante alveolare può persistere per 2-6 settimane, ma si risolve prima della comparsa della polmonite. Un altro evento precoce (giorni o settimane dopo l'irradiazione) è il danno dell'endotelio capillare, con i cambiamenti associati nella permeabilità vascolare che portano alla essudazione delle proteine plasmatiche negli alveoli. Cambiamenti nella perfusione polmonare e stress ossidativo sono stati osservati entro una settimana dall'irradiazione. Questi cambiamenti si verificano prima della perdita dei pneumociti di I tipo e prima che avvenga la disepitelizzazione. Si può anche verificare perdita focale di cellule endoteliali, con occlusione di capillari da detriti e trombi nei luoghi in cui è esposta la membrana basale (Phillips e Margolis, 1972; Gross, 1980. Fleckenstein et al., 2007b).

(339) Il danno delle cellule endoteliali e pneumociti di II tipo, così come dei macrofagi attivati, produce aumento dei livelli di vari mediatori dell'infiammazione che inducono flogosi interstiziale e collasso alveolare (Arpin et al., 2005; Chen et al., 2005). Studi sperimentali hanno dimostrato che questi cambiamenti sono dipendenti dalla dose di radiazioni (Rubin et al., 1992) e spesso bifasici. La risposta iniziale nel polmone del topo avviene entro alcune ore dall'irradiazione, seguita da una seconda, più persistente manifestazione di citochine infiammatorie che coincide con l'inizio della polmonite (Rube et al., 2004). La risposta infiammatoria nel polmone irradiato è caratterizzata dall'accumulo di essudati ricchi di proteine, con abbondanti mastociti e linfociti. Lo spazio alveolare si riempie di fibrina, detriti, e di un numero crescente di macrofagi e altre cellule infiammatorie (Travis, 1980; Lehnert et al., 1991.). Anche queste cellule infiammatorie producono ROS e citochine profibrotiche, perpetuando così il danno. Le alterazioni infiammatorie non sono necessariamente limitate alla parte irradiata del polmone. Si può verificare ipersensibilità generalizzata come risultato di infezione concomitante o di fenomeni immunitari mediati (Morgan e Breit, 1995). La fase iniziale delle lesioni polmonari radioindotte è dovuta quindi a una combinazione di perdita di cellule

(pneumociti di I tipo e cellule endoteliali), aumento della permeabilità microvascolare e aumentata produzione di citochine infiammatorie. La conseguenza funzionale è un aumento della frequenza del respiro dose-dipendente (Travis et al., 1979) e la letalità dopo dosi singole maggiori di 11 Gy (Travis e Tucker, 1986).

(340) La fase tardiva delle lesioni polmonari radioindotte è caratterizzata da una progressiva sclerosi vascolare e fibrosi dei setti alveolari. Gli alveoli in seguito collassano e vengono sostituiti da tessuto connettivo. In aree polmonari libere da fibrosi evidente è stata dimostrata riduzione del flusso ematico polmonare con una perdita di perfusione capillare (Sharplin e Franko, 1989). Vi è evidenza sperimentale che la sensibilità alla fibrosi polmonare radioindotta è una caratteristica ereditabile, controllata da almeno due geni autosomici che funzionano indipendentemente (Franko et al., 1996; Haston e Travis, 1997). Anche se la fibrosi interstiziale è, in parte, una reazione alla perdita di cellule parenchimali, varie interazioni multicellulari citochino-mediate sono implicate, tra cui sono coinvolti pneumociti, cellule endoteliali, fibroblasti e macrofagi sia nell'iniziazione che nel mantenimento della risposta fibrotica (Rubin et al., 1992; McDonald et al., 1995; Morgan e Breit, 1995; Muro e Schnapp, 2006).

(341) Il TGF- $\beta$ , in particolare, svolge un ruolo chiave nello sviluppo della fibrosi polmonare attraverso l'accelerazione della differenziazione dei fibroblasti nei fibrociti (Finkelstein et al., 1994; Burger et al., 1998; Hill, 2005). Modelli sperimentali di irradiazione del torace hanno dimostrato un aumento, correlato con la dose, dell'espressione di TGF- $\beta$  che precede la fibrosi polmonare (Finkelstein et al., 1994; Rube et al., 2000). Maggiori aumenti indotti dalle radiazioni nella produzione di TGF- $\beta$  sono stati anche osservati in ceppi di topi più soggetti alla fibrosi rispetto a ceppi resistenti (Johnston et al., 1995). Ulteriori prove del coinvolgimento di TGF- $\beta$  deriva da studi che dimostrano che l'inibizione della segnalazione del TGF- $\beta$  ha inibito l'attivazione indotta dalle radiazioni nei polmoni irradiati e ha diminuito sia la risposta infiammatoria che quella fibrotica alle radiazioni (Rabbani et al., 2003, Anscher et al., 2006, 2008). La fase tardiva delle lesioni da radiazioni nel polmone è quindi dovuta ad una combinazione dello sviluppo della fibrosi e della perdita della funzione capillare, con associata assenza di perfusione del parenchima polmonare.

(342) Le fasi precoci e tardive di danno ai polmoni possono essere dissociate in modo evidente (Travis, 1980). La fibrosi tardiva si può sviluppare in assenza di polmonite precedente, e si verifica a dosi inferiori. Ciò è stato dimostrato in studi sperimentali in cui è stata effettuata un'irradiazione toracica a topi con dose frazionata per un periodo di diverse settimane. Questi studi hanno dimostrato una significativa riduzione della fase acuta della polmonite (Travis e Down, 1981), e una tolleranza notevole ad una re-irradiazione a 2-6 mesi dall'irradiazione iniziale a livelli di sotto-tolleranza (Terry et al., 1988), anche se molti degli animali successivamente sono deceduti con danno polmonare tardivo. La riduzione del danno acuto con maggiore tempo di trattamento totale è probabilmente dovuta alla proliferazione stimolata di pneumociti di II tipo, che va a compensare la perdita di cellule epiteliali nei polmoni irradiati, limitando così la risposta acuta. Anche la valutazione quantitativa dei dati polmonari umani indica un fattore temporale importante di circa 0,5 Gy/giorno per la polmonite acuta, mentre, per la fibrosi tardiva, non è stato dimostrato nessun fattore tempo (Bentzen et al., 2000).

(343) Gli studi sperimentali di frazionamento della dose in animali mostrano che il polmone ha una grande capacità di riparazione dei danni subletali, e che la tolleranza è fortemente influenzata dal valore della dose per frazione. I dati sperimentali su roditori, maiali e cani sono generalmente ben descritti da un modello LQ e indicano un rapporto  $\alpha/\beta$  di 2-4 Gy (Herrmann et al., 1986; Parkins e Fowler, 1986; McChesney et al., 1989; Vegesna et al., 1989). Negli studi in cui sono stati studiati entrambi gli "endpoint" polmonite acuta e fibrosi tardiva, il rapporto  $\alpha/\beta$  tendeva ad essere leggermente inferiore per la fibrosi. Stime del tempo di dimezzamento della riparazione per il polmone, basate sull'incidenza di polmonite, si trovano generalmente nell'intervallo 0,7-1,2 h (Travis et al., 1987; Parkins et al., 1988; Vegesna et al., 1989; Van Rongen et al., 1990a, b). Alcuni studi

hanno identificato due componenti della riparazione: una componente veloce con un'emivita di 0,4 h (che domina l'effetto), e una componente lenta con un'emivita di 4 h (Van Rongen et al., 1993.).

#### **2.7.4. Esposizioni non-terapeutiche**

(344) L'analisi dei dati dei sopravvissuti giapponesi alla bomba atomica dimostra un significativo aumento del rischio di mortalità esteso alla vita a causa di malattia respiratoria. Le stime di rischio sono comprese attorno al 18% per Sv per le dosi di 0,5-2,5 Sv (Preston et al., 2003). Dati più limitati provengono anche dall'incidente al reattore nucleare di Chernobyl che danno una certa evidenza di sviluppo di polmonite interstiziale fatale in soggetti che hanno ricevuto trapianto di midollo osseo a seguito di esposizione a dosi di 5,6-13,4 Gy (Baranov et al., 1989). Ulteriori rapporti indicano un'alta incidenza di complicanze infettive polmonari nei campioni polmonari post-mortem delle vittime degli incidenti di Chernobyl (Vlasov e Kvacheva, 1996). Almeno alcuni di questi casi erano probabilmente dovuti a infezioni opportunistiche derivanti dalla soppressione del midollo osseo, piuttosto che da danno diretto al tessuto polmonare.

#### *Esposizioni interne*

(345) La forma meglio studiata di fibrosi polmonare da radiazione associata all'esposizione interna è la fibrosi polmonare da plutonio (PP), che è stata dimostrata in studi clinici su lavoratori del plutonio a seguito di esposizione al  $^{239}\text{Pu}$  (Khokhryakov et al., 1996; Okladnikova et al., 2002, Newman et al., 2005) e in esperimenti su animali (Kos-Hurnikova et al., 1972; Muggenburg et al., 1988; Brooks et al., 1992). Studi condotti nell'impianto di Rocky Flats hanno mostrato un aumento di rischio di fibrosi polmonare per dosi al polmone maggiori di 10 Sv (Newman et al., 2005). Dosi più elevate sono state associate con uno sviluppo più precoce e con una maggiore gravità della PP. Periodi di latenza per una PP sintomatica sono di solito compresi nell'intervallo di 7-17 anni, ma singoli casi sono già evidenti 3-5 anni dopo la prima esposizione ad aerosol di plutonio. Segni biochimici e istologici di fibrosi compaiono già 2 mesi dopo l'esposizione.

(346) Una caratteristica tipica della PP è la presenza di fibrosi prevalentemente nelle parti superiori dei polmoni (Okladnikova e Guskovava, 2001). In caso di inalazione di radionuclidi, la loro distribuzione in diverse parti dell'apparato respiratorio dipende dalla dimensione delle particelle e dalla loro solubilità. Le particelle che penetrano nei polmoni possono essere inglobate da macrofagi capaci di migrazione o da pneumociti di II tipo. I radionuclidi solubili possono passare attraverso la parete alveolare nel torrente sanguigno. La ritenzione dei radionuclidi inalati nei polmoni dipende dalla forma chimica del composto (Dagle e Sanders, 1984). Il Plutonio inalato, in particolare sotto forma di ossido insolubile, viene trattenuto per molti anni dopo l'introduzione. Le particelle di plutonio sono di solito depositate nei bronchioli terminali, nei setti alveolari peribronchiali e nei vasi linfatici subpleurici. 'Punti caldi' in un piccolo volume polmonare sono esposti a dosi molto superiori a quelle stimate per l'intero polmone, e sono sufficienti a causare la perdita cellulare locale (Hahn et al., 2004).

(347) I macrofagi che hanno inglobato i radionuclidi, come ad esempio il  $^{239}\text{Pu}$ , svolgono un ruolo di primo piano nello sviluppo della PP. Durante la fase iniziale della PP, le modifiche comprendono infiltrazione di focolai fibrotici da parte delle cellule mononucleate che circondano alveoli, dotti alveolari, e bronchioli, aumento del numero di cellule alveolari epiteliali di II tipo e accumulo di essudati. Successivamente, si può osservare l'accumulo di istiociti che assorbono l'essudato. Vi è un significativo ispessimento dei setti alveolari dovuto all'edema; formazione di tessuto connettivo; e

l'accumulo di cellule mastocitarie, plasmatiche e alveolari. L'aumento del tessuto connettivo intorno agli alveoli costituisce la base morfologica della PP. La causa più comune di morte nei casi di fibrosi polmonare è la progressiva insufficienza cardiopolmonare (Guskova, 2004; Muro e Schnapp, 2006).

### **2.7.5. Riassunto**

(348) La tossicità sintomatica polmonare è comune nei pazienti irradiati per cancro del polmone, della mammella, dell'esofago e del linfoma mediastinico. La fase iniziale del danno polmonare è dovuto alla combinazione di perdita di cellule epiteliali, permeabilità microvascolare e aumento delle citochine infiammatorie. Il danno tardivo ai polmoni è caratterizzato da una progressiva sclerosi vascolare e da fibrosi interstiziale. La fibrosi si verifica in parte come risposta alla perdita delle cellule parenchimali, ma la persistente sovraespressione di citochine fibrotiche, in particolare il TGF- $\beta$ , contribuisce attivamente a questo processo. I fattori più importanti che determinano il rischio di polmonite da radiazioni e la fibrosi sono la dose di esposizione totale e il volume del polmone irradiato. Altri fattori, come la predisposizione genetica, la comorbidità e la chemioterapia complementare, possono modificare questi rischi.

## **2.8. Le vie urinarie**

### **2.8.1. Caratteristiche anatomiche e organizzazione proliferativa**

(349) Il sistema urinario comprende i reni, gli ureteri, la vescica e l'uretra. E' responsabile dell'equilibrio idrico ed elettrolitico e dell'escrezione di prodotti tossici metabolici di rifiuto. I reni producono anche la renina, coinvolta nel mantenimento omeostatico della pressione arteriosa e l'eritropoietina, che stimola la produzione di globuli rossi nel midollo osseo.

#### *Renii*

(350) I reni sono organi pari con le loro FSU di base, i nefroni, disposti in modo parallelo. Ogni rene umano contiene oltre un milione di nefroni, costituiti da un glomerulo, con la sua rete capillare per la filtrazione del sangue, e da un lungo segmento tubulare (fino a 55 mm di lunghezza nell'uomo). Il lungo segmento tubulare è suddiviso in una sezione prossimale contorta, responsabile del riassorbimento della maggior parte di acqua e di ioni dal filtrato glomerulare; l'ansa di Henle che genera un'alta pressione osmotica del liquido extracellulare nella regione midollare renale; un tubulo contorto distale, per il riassorbimento di ioni di sodio. I nefroni drenano in un sistema di raccolta di canali tubulari, che, a loro volta, scaricano l'urina così trattata negli ureteri. I glomeruli e i tubuli contorti sono disposti nella regione corticale del rene, mentre i tubuli collettori e parte delle anse di Henle si trovano nella parte midollare. I capillari dei glomeruli strettamente raggomitolati sono in stretta associazione con i podociti epiteliali e con le cellule del mesangio, e sono circondati dalla capsula di Bowman. L'epitelio della capsula di Bowman è continuo con l'epitelio monostratificato che riveste il tubulo renale. Un delicato equilibrio tra filtrazione glomerulare e riassorbimento tubulare viene mantenuto tramite l'apparato juxtaglomerulare, che secreta la renina e regola sia la



pressione sanguigna che il volume plasmatico. Questo equilibrio è mantenuto a fronte di una lesione, fino a che non venga raggiunto un livello critico di interruzione funzionale e il nefrone interessato cessa di funzionare. La disposizione in parallelo dei nefroni conferisce un notevole grado di garanzia funzionale al rene, permettendo la permanenza di nefroni intatti per mantenere normale la funzione renale, a meno che il numero di nefroni colpiti diventi troppo grande.

(351) Il rene adulto è un tessuto a lento rinnovamento, con bassi livelli di proliferazione sia nelle cellule tubulari che glomeruli (indice di riferimento minore di 0,5%). Tuttavia, il rene è in grado di rispondere ad una lesione chirurgica o chimica con una transitoria e più veloce proliferazione di durata inferiore ad 1 mese dopo la lesione. Anche l'irradiazione induce una precoce proliferazione che aumenta con la dose sia nei tubuli prossimali (Otsuka e Meistrich, 1990) che in quelli glomerulari (Robbins et al., 1994). E' stato dimostrato che la proliferazione stimolata dall'irradiazione precede l'insorgenza del danno funzionale e persiste per 6-12 mesi (cioè durante il periodo di insufficienza renale progressiva). La proliferazione nel rene non sembra quindi aiutare il recupero a seguito di lesioni da radiazione. La nefrectomia unilaterale effettuata dopo irradiazione provoca la precipitazione del danno renale latente piuttosto che stimolare il recupero (Otsuka e Meis-Trich, 1992).

### *Vescica*

(352) La vescica dei mammiferi è un organo cavo, muscolare che raccoglie l'urina prodotta dai reni, e la conserva fino alla minzione volontaria attraverso l'uretra. La vescica è costituita da una mucosa con 3-5 strati di epitelio di transizione, dal tessuto connettivo fibroso contenente i vasi sanguigni e le fibre nervose e da tre strati muscolari lisci. Con gli strati muscolari sono associati tre sfinteri, che mantengono la continenza e permettono l'accumulo di urina fino al punto oltre il quale la vescica si svuoterebbe in modo riflesso. Anche la muscolatura striata del pavimento pelvico contribuisce al controllo della minzione.

(353) L'urotelio è un tessuto poliploide nel quale il contenuto di DNA aumenta dalle cellule basali alle cellule superficiali (poliploidi). Le cellule uroteliali superficiali, talora chiamate "cellule ad ombrello", sono molto grandi, e coprono fino a 20 cellule epiteliali sottostanti quando la vescica è distesa. Esse hanno una membrana superficiale endoluminale altamente specializzata, che conferisce sia la capacità di espandersi che quella di limitare il passaggio di acqua e di piccoli ioni tra sangue e urina. La superficie endoluminale di questa membrana plasmatica comprende placche esagonali, separate da sottili aree "cerniera", che permettono, quando la vescica si contrae, la ripiegatura e l'invaginazione della membrana. Le aree delle placche contengono quattro proteine incorporate nella membrana chiamate 'urolakine' (UP) e la proteina UP-III che ha dimostrato di avere un ruolo importante nel mantenere l'impermeabilità dell'urotelio (Hu et al., 2002). La superficie endoluminale dell'urotelio è anche ricoperta da uno strato di glicosaminglicani che limita ulteriormente la permeabilità, insieme con le giunzioni strette tra le cellule adiacenti superficiali, (Hicks, 1975; Parsons et al., 1990).

(354) In condizioni normali, l'urotelio ha un tempo estremamente lento di rinnovamento cellulare, maggiore di 100 giorni. L'urotelio, tuttavia, è in grado di un rapido rinnovamento in risposta alle infezioni, alla stimolazione chirurgica o chimica, o dopo irradiazione. I traumi meccanici o chimici inducono una rapida proliferazione nel giro di pochi giorni. Questa inizia generalmente nello strato basale, anche se le cellule di qualunque grado di ploidia sono capaci di divisione. In contrasto, la proliferazione stimolata della vescica di roditori irradiati non inizia fino a circa 3 mesi, in coincidenza con l'inizio della perdita di cellule e disepitelizzazione indotta dalle radiazioni, e non raggiunge un massimo fino a 6-9 mesi (Stewart, 1986; Stewart e Williams, 1991). Studi di Stewart et al. Hanno

dimostrato che la vescica murina rimane nello stato di stimolazione a rapida proliferazione fino a 19 mesi dopo esposizione ad una elevata dose singola, il risultato è una iperplasia disorganizzata dell'urotelio senza sostituzione delle cellule superficiali poliploidi normalmente differenziate. (Stewart et al., 1980; Stewart, 1985).

## 2.8.2. Dati clinici a dosi terapeutiche

### *Ren*

(355) I reni sono gli organi più sensibili del tratto urinario. La bassa tolleranza alle radiazioni e la comparsa tardiva di lesione renale è stata rilevata fin dal 1950 (Kunkler et al., 1952; Luxton, 1961). Le analisi dettagliate sui pazienti trattati con irradiazione addominale per seminoma dei testicoli hanno stabilito che l'esposizione congiunta di entrambi i reni a 23 Gy, in frazioni di circa 1 Gy per più di 5 settimane, determina un rischio significativo di danno renale. Questo danno è stato classificato come: nefrite acuta da radiazioni (latenza 6-12 mesi), nefrite cronica da radiazioni (1,5-4 anni), ipertensione benigna (1,5-5 anni), ipertensione maligna tardiva (1,5-11 anni) e proteinuria (5-19 anni). L'insorgenza tardiva della nefropatia da radiazioni è stata messa in evidenza in un studio su 84 pazienti che hanno ricevuto dosi addominali di circa 20 Gy per il trattamento di ulcera peptica (Thompson et al., 1971).

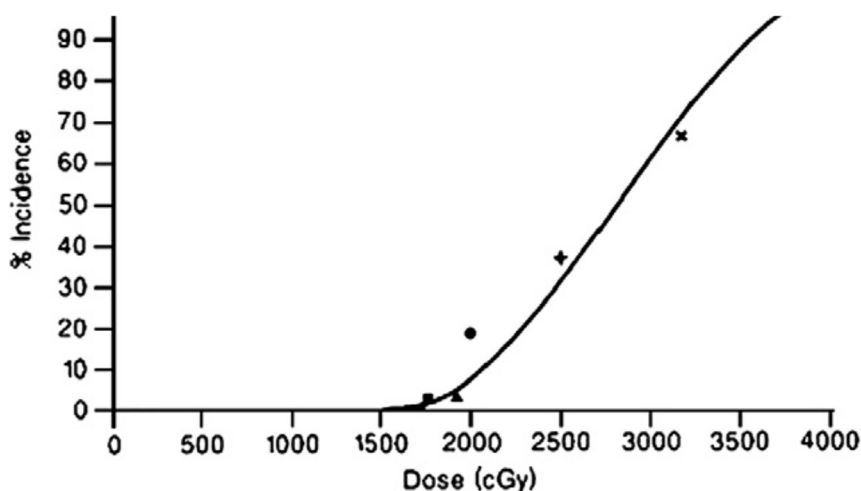


Fig. 2.11. Dose-risposta per danno renale sintomatico a seguito di irradiazione renale bilaterale. Tratto da Dawson et al. (2010). Per i riferimenti completi dei dati utilizzati, vedi figura 2 originale in Dawson et al., 2010.

La malattia renale si è sviluppata in 31 di questi pazienti (37%) dopo periodi di latenza di 1-14 anni. Il periodo di latenza in oltre la metà dei pazienti che hanno sviluppato danno renale è stato maggiore di 10 anni. Ciò dimostra la necessità di un lungo periodo di follow-up nel valutare le dosi di tolleranza per il rene. Una recente rassegna dei dati clinici per l'esposizione locale di entrambi i reni è in accordo nell'indicare il 5% di incidenza di lesioni a 5 anni a seguito di 18-23 Gy per dosi con frazionamento inferiore a 1,25 Gy, e il 50% di rischio di lesioni a seguito di 28 Gy (Dawson et al., 2010) (Fig. 2.11).

(356) I sintomi clinici di nefrite acuta da radiazioni sono costituiti da: edema, dispnea, mal di testa, vomito e ipertensione. Si può anche sviluppare anemia normocitica. I sintomi della nefrite cronica da radiazioni sono albuminuria, ipertensione, e ridotta funzione renale (aumento di azotemia e creatinina sierica, diminuzione del flusso plasmatico renale). I pazienti con proteinuria possono apparentemente avere una funzione renale normale, anche se la loro funzione di riserva renale è compromessa e, in seguito a stress, si può verificare insufficienza renale. L'ipertensione benigna viene di solito accompagnata da proteinuria, e se non trattata può portare a problemi cardiovascolari, (Stewart e Williams, 1991; Cassady, 1995). L'ipertensione dopo irradiazione renale è il risultato di un aumento della produzione di angiotensina II, ma non è chiaro se quest'ultima sia mediata dalla secrezione di renina, determinata da danno vascolare e ischemia indotte dalle radiazioni, o se questa si verifichi indipendentemente dai livelli di renina in circolo.

(357) Le dosi di tolleranza per compromissione della funzionalità renale dopo esposizioni di un volume parziale sono notevolmente più elevate che per esposizione dell'intero organo a causa di un aumento compensativo funzionale e dell'ipertrofia del rene controlaterale non irradiato o irradiato a basse dosi. Questo effetto di compensazione è in grado di mantenere un funzionamento renale totale quasi normale, nonostante il rilevante danno al rene fortemente irradiato. La renografia non invasiva e le tecniche di scansione scintigrafica esterna sono state utilizzate per monitorare il progressivo deterioramento della funzionalità renale sia tubulare che glomerulare nei reni irradiati. L'incidenza di riduzione dell'attività renale nei reni irradiati dipende sia dalla dose che dal volume, con un ED<sub>50</sub> stimato minore di 10 Gy (frazionati) per il 100% del volume irradiato, che aumenta a 18,5 Gy per il 20% di volume irradiato (Kost et al., 2002). L'imaging sequenziale successivo di pazienti con tumori addominali ha dimostrato che la perdita della funzione del rene fortemente irradiato (maggiore di 22 Gy come dose frazionata) è progredita ad una velocità di circa 1-2% al mese rispetto al rene controlaterale (12-13 Gy), con diminuzione al 60% dei valori pre-trattamento a 3 anni e del 25% a 6-9 anni (Dewit et al., 1990, 1993, Kost et al., 2002). L'angiografia selettiva e la renografia con captopril hanno rivelato difetti vascolari sia strutturali che funzionali in pazienti con insufficienza renale radioindotta, portando a ipertensione renovascolare in circa un terzo dei casi (Verheij et al., 1994). Una recente studio (Dawson et al., 2010) ha suggerito che i dati clinici sono coerenti con un moderato rischio di tossicità renale per dosi totali frazionate di 20 Gy ad un volume renale maggiore del 50% e di 26 Gy per un volume del 30-40%. E' stato rilevato tuttavia, che queste stime hanno una rilevante incertezza.

(358) L'irradiazione al corpo intero (TBI) combinata con il trapianto di midollo osseo (BMT) sono stati comunemente utilizzati negli anni 1980 e 1990 per il trattamento di diversi tipi di tumori ematopoietici, anche se oggi queste tecniche vengono utilizzate meno frequentemente. Singole dosi di 7,5-10 Gy o dosi totali di 12-14 Gy in frazioni di 2 Gy sono state associate a un rischio significativo di compromissione della funzionalità renale (Tarbell et al., 1988; Lawton et al., 1991, 1992, Lonnerholm et al., 1991; Rabinowe et al., 1991). L'insorgenza della nefropatia dopo TBI è generalmente più breve (meno di 1 anno) di quanto si verifica dopo irradiazione addominale. Oltre ai sintomi tipici della nefropatia da radiazioni, compare spesso la sindrome emolitico-uremica, che coinvolge i glomeruli come principale sede di danno. Questi pazienti in genere ricevono un trattamento prima del trapianto con chemioterapia e farmaci immunosoppressori, che aumentano in modo significativo il rischio di danno renale (Cheng et al., 2008). Il danno è tuttavia chiaramente legato alla dose di radiazioni, e l'incidenza effettiva della nefropatia dopo BMT / TBI può essere ridotta dal 26% al 6% a 18 mesi con l'introduzione di schermature renali per ridurre la dose al rene da 14 Gy a 12 Gy in sette frazioni (Lawton et al., 1991, 1992).

### *Vescica e ureteri*

(359) La vescica e l'uretere sottostante ricevono alte dosi di radiazioni durante il trattamento del cancro della vescica, della prostata e della cervice. La tolleranza della vescica è sensibilmente superiore a quella del rene, con rischio di complicanze di circa il 5% per dosi totali di 55-60 Gy somministrate in frazioni di 2 Gy nel corso di 5-6 settimane. Dosi totali fino a 65 Gy in frazioni di 2 Gy possono essere somministrate a più del 50% del volume vescicale senza aumentare il rischio di danni (Rubin e Casarett, 1972, UNSCEAR, 1982; Marks et al., 1995; Viswanathan et al., 2010). Il rischio di lesioni tuttavia, può aumentare considerevolmente per una irradiazione all'intera vescica con una dose maggiore per frazione (Lindholt e Hansen, 1986) o con due frazioni al giorno (Lievens et al., 1996; Moonen et al., 1997).

(360) I danni conseguenti a dosi più elevate, o a periodi di tempo di trattamento globale più corti, comprendono cistiti infiammatorie, ulcere, fistole, fibrosi, contrazione e ostruzione delle vie urinarie. Sono state notate due successive ondate di lesioni: una acuta, come risposta transitoria che si verifica verso la fine del ciclo di terapia frazionata e si risolve in poche settimane, e una fase irreversibile di danni che possono verificarsi progressivamente dopo circa 6 mesi dal trattamento. I sintomi della fase acuta del danno comprendono minzione frequente, urgente e disuria. La causa di questi sintomi è l'infiammazione (iperemia ed edema), a volte complicata da infezione batterica, che è curabile con antibiotici (Stewart e Williams, 1991).

(361) Il danneggiamento progressivo tardivo della vescica è dovuto a una combinazione di disepitelizzazione delle cellule uroteliali, alla formazione di ulcere e necrosi, alla telangectasia sottomucosa, e allo sviluppo di fibrosi, che è probabilmente secondaria al danno vascolare tardivo ed all'ischemia. Si può anche verificare la formazione di depositi calcarei. Questi cambiamenti sono normalmente riscontrati entro 2-3 anni dall'irradiazione e possono provocare una riduzione permanente della funzionalità della vescica, che richiedono, in alcuni casi, la cistectomia totale.

(362) Gli ureteri sono più resistenti della vescica, e notevolmente più resistenti del piccolo intestino che si trova in stretta vicinanza. L'incidenza di ostruzione ureterica dopo una dose di 60-70 Gy (frazionati in 2 Gy, senza una previa resezione transuretrale) è inferiore al 5% (Marks et al., 1995). La relativa resistenza degli ureteri per lo sviluppo di stenosi è stata confermata anche in studi sperimentali su cani e ratti (Knowles e Trott, 1987; Kinsella et al., 1988; Gillette et al., 1989). Tuttavia, biopsie uroteliali prelevate da ucraini, che hanno vissuto per più di 15 anni in aree contaminate da cesio dopo l'incidente di Chernobyl, ha rivelato una incidenza molto alta di cistite cronica proliferativa: 89% a fronte di un'incidenza del 19% in un gruppo di persone provenienti da aree dell'Ucraina non contaminate (Romanenko et al., 2002). Nelle loro biopsie uroteliali, la popolazione esposta aveva anche livelli molto elevati di enzimi di riparazione del DNA. Questo è coerente con l'induzione di stress ossidativo e con l'attivazione di enzimi di riparazione per esposizione a lungo termine alle radiazioni.

### **2.8.3. Dati sperimentali e meccanismi di danno**

#### *Rene*

(363) Gli studi sperimentali dopo l'irradiazione locale di uno o di entrambi i reni dimostrano progressive riduzioni della funzione renale dipendenti dalla dose. Il tempo di insorgenza del danno è inversamente proporzionale alla dose, ma riduzioni di funzionalità renale pericolose per la vita non compaiono normalmente prima di 4-6 mesi dopo l'irradiazione nei roditori, neanche a seguito di dosi singole maggiori di 12 Gy, ancorché questo possa verificarsi più precocemente in cani e maiali (Hoopes et al., 1985; Robbins et al., 1989). Diminuzioni significative nella velocità di filtrazione

glomerulare e nel flusso plasmatico renale (Robbins e Bonsib, 1995) e aumento della produzione di urine a bassa osmolarità (Williams e Denekamp, 1983; Stevens et al., 1991), si verificano tuttavia entro 3 mesi dall'irradiazione renale. Lo sviluppo di anemia correlata con la dose, ipertensione, aumento di azotemia, proteinuria tendono a manifestarsi in tempi successivi (Alpen e Stewart, 1984; Moulder et al., 2004).

(364) Dosi associate con grave compromissione funzionale a più di 9 mesi dall'irradiazione si collocano nell'ambito di una singola dose di 7-9 Gy. Ciò è in accordo con un'analisi istologica del danno renale nelle scimmie rhesus a 6-8 anni dopo dosi TBI di 4,5-8,5 Gy. Un aumento da lieve a moderato della matrice mesangiale e dilatazione dei capillari sono stati osservati nei glomeruli, unitamente ad una lieve atrofia tubulare e fibrosi, a dosi di 7-8 Gy, ma non a seguito di dosi più basse (Van Kleef et al., 2000). La tolleranza renale negli animali giovani (e nei bambini) è generalmente simile a quella degli adulti. Tuttavia, la soglia di danno renale in reni immaturi in via di sviluppo è molto più bassa, come dimostrato in studi che espongono cuccioli beagle appena nati a dosi TBI di soli 2,2-3,6 Gy (Jaenke e Angleton, 1990).

(365) Lo sviluppo di danno funzionale renale sembra essere inesorabilmente progressivo, anche a seguito di basse dosi di radiazioni. Questo nonostante la rigenerazione proliferativa che si verifica sia per i glomeruli che per le cellule tubulari da 1 a 3 mesi dopo irradiazione e la rigenerazione completa dei tubuli che è stata riscontrata dopo 15 mesi (Withers et al., 1986; Otsuka e Meistrich, 1990; Robbins et al., 1994). La mancanza di recupero funzionale del rene è particolarmente evidente in studi sperimentali in cui i reni sono stati re-irradiati dopo basse dosi iniziali che non erano in grado di indurre insufficienza renale in meno di 1 anno (Stewart et al., 1988, 1989, 1994; Stewart e Oussoren, 1990; Robbins et al., 1991). Tali studi hanno dimostrato che vi è poca o nessuna ripresa a lungo termine e che la re-irradiazione sembra 'slatentizzare' danni occulti indotti dalla bassa dose iniziale di radiazioni, provocando l'insorgenza rapida e grave del danno renale dopo la re-irradiazione. Ciò implica o che la rigenerazione proliferativa che si verifica è insufficiente a compensare il tasso di perdita cellulare dopo irradiazione renale, o che le cellule sopravvissute, ma danneggiate, sono incapaci di una appropriata organizzazione funzionale.

(366) La patogenesi della nefropatia da radiazioni è stata a lungo dibattuta da alcuni autori che sostengono come sede di inizio della lesione i tubuli e altri che ritengono che la lesione critica riguardi le cellule endoteliali dei glomeruli o i vasi più grandi. La differenza di opinioni può essere attribuita in larga misura alla diversità di dose e di tempi di follow-up utilizzati nelle varie ricerche. Studi morfogenetici dettagliati hanno individuato danni precoci (2-4 settimane a seguito di alte dosi di 15 Gy) nelle cellule del tubulo prossimale, che avanzano con la perdita di cellule tubulari in aree focali, inizialmente raggruppate attorno alle arterie arcuate e alle vene, e che procedono quindi verso una necrosi tubulare più diffusa con fibrosi interstiziale (Michalowski, 1986). In ogni caso, tale danno precoce delle cellule tubulari non è stato riportato dopo dosi di radiazioni inferiori a 12 Gy. Le più precoci alterazioni morfologiche osservate in reni di suino irradiati con dosi basse (9,8 Gy in 3-6 settimane) sono dilatazione e attivazione delle cellule endoteliali dei capillari glomerulari, cui segue attacco leucocitario (Jaenke et al., 1993; Robbins et al., 1993). Questi cambiamenti iniziali sono seguiti da aumento della permeabilità capillare e da essudazione di plasma e di componenti dei globuli rossi, come anche da una maggiore produzione di mediatori infiammatori e trombotici indotti dalle cellule endoteliali attivate (Weshler et al., 1988; Robbins e Bon-sib, 1995; Stewart et al., 2001). Caratteristiche di rilievo in tempi successivi sono l'ispessimento delle anse capillari glomerulari, la telangectasia dei capillari, la mesangiolisi, la trombosi e la sclerosi glomerulare. Lesioni trombotiche si verificano sia nelle arteriole che nelle grandi arterie, e lesioni occlusive non trombotiche dell'intima si verificano nelle grandi arterie. Le modifiche tubulari durante questo periodo comprendono l'ispessimento della membrana basale, l'atrofia cellulare seguita da necrosi e fibrosi interstiziale (Stewart e Williams, 1991; Robbins e Bonsib, 1995).

(367) Studi sul frazionamento della dose mostrano che il rene ha una grande capacità di riparazione dei danni subletali e che la tolleranza è fortemente influenzata dalla entità della dose per frazione. I dati sperimentali sono in genere ben descritti da un modello LQ, e un rapporto  $\alpha/\beta$  di 2-3 Gy si accorda bene con la maggior parte dei dati sperimentali per una dose di 2-10 Gy per frazione (Stewart e Williams, 1991; Joiner et al., 1992). Le stime del tempo di dimezzamento della riparazione sono dell'ordine di 1,3-2 h (Van Rongen et al., 1990a, Joiner et al., 1993). Sono stati mostrati scostamenti dal modello per dosi minori di 1-2 Gy per frazione, utilizzando più di una frazione al giorno (Stewart et al., 1987b). Questa deviazione può essere almeno in parte spiegata con una incompleta riparazione durante il breve intervallo tra le frazioni minore di 6 h, anche se può contribuire pure la ridotta induzione dei meccanismi molecolari di riparazione a basse dosi (Joiner e Johns, 1988).

(368) Talvolta, in combinazione con l'irradiazione addominale, viene somministrato il cisplatino (ad esempio, per i tumori del collo dell'utero e del testicolo). Si pone in tal caso il problema di un aumento della tossicità renale dal momento che il cisplatino è noto per causare la degenerazione e necrosi dei tubuli contorti prossimali. La tossicità renale si verifica entro 1 settimana dalla somministrazione del cisplatino, ma di solito si risolve entro 1-3 mesi a meno che siano state somministrate dosi molto elevate. Il cisplatino, somministrato prima o dopo l'irradiazione, inoltre, aumenta in modo significativo la tossicità renale tardiva, particolarmente quando il farmaco viene somministrato dopo l'irradiazione (Stewart et al., 1987a; Moulder e Fish, 1991; Van Rongen et al., 1994). Ciò può essere spiegato in parte con la ridotta clearance del farmaco negli animali che stanno sviluppando danni da radiazioni (Moulder et al., 1986), ma la necrosi cellulare farmaco-indotta è anche probabile che determini la precipitazione del danno subclinico da radiazione. Qualunque sia il meccanismo, la somministrazione del cisplatino diversi mesi dopo l'irradiazione renale con una dose bassa o moderata si è dimostrata molto più tossica della sequenza inversa.

### *Vescica*

(369) Studi sperimentali nei topi hanno identificato una risposta acuta e transitoria, che si verifica entro il primo mese dopo l'irradiazione, e una fase non reversibile di danno che si sviluppa progressivamente da 4 a 6 mesi circa, a seconda della dose.

(370) Durante la fase acuta, con ED<sub>1</sub> maggiore di 10 Gy e ED<sub>50</sub> di circa 20 Gy, si è rilevata riduzione della capacità vescicale e aumentata frequenza minzionale, (Stewart e Williams, 1991; Dorr e Schultz-Hector, 1992; Dorr e Beck-Bornholdt, 1999). Questo danno precoce non è associato a necrosi o a marcata perdita di urotelio (Stewart, 1986; Dorr et al., 1998), anche se, usando la microscopia elettronica, si può evidenziare citoplasma edematoso e lisosomi in entrambe le cellule uroteliali e microvascolari (Antonakopoulos et al., 1984). E' stata anche rilevata, durante il primo periodo dopo irradiazione, una riduzione del numero delle grandi cellule superficiali (Jaal e Dorr, 2006a).

(371) Le cellule superficiali, uroteliali, poliploidi altamente specializzate normalmente formano una barriera impermeabile che impedisce il trasferimento di ioni attraverso la vescica. Un trauma meccanico o cancerogeni chimici danneggiano le membrane endoluminali di queste cellule, aumentando la permeabilità (Hicks, 1975); questo fatto espone la parete della vescica alla irritazione chimica da parte dei componenti delle urine. Similmente la radiazione induce i primi cambiamenti nei livelli di espressione di varie proteine, tra cui la perdita progressiva di UP-III, nelle membrane cellulari uroteliali, che pregiudica la funzione di barriera dell'urotelio durante il primo mese dopo l'irradiazione (Dorr et al., 1998; Jaal e Dorr, 2006b). Dopo l'irradiazione della vescica vengono indotte anche modifiche transitorie e precoci nell'espressione della ciclo ossigenasi-2 e nel metabolismo delle prostaglandine nelle cellule endoteliali, fatto che si traduce in vasodilatazione, aumento del tono muscolare e diminuzione della capacità della vescica (Jaal e Dorr, 2006b, c). L'espressione aumentata

della molecola di adesione intercellulare 1 (ICAM-1) nelle cellule endoteliali microvascolari è coinvolta nello scatenamento della risposta infiammatoria precoce (Jaal e Dorr, 2005).

(372) Da 3 a 6 mesi dopo l'irradiazione della vescica murina, si riscontra disepitelizzazione delle cellule uroteliali con maggiore attività proliferativa delle cellule epiteliali ed endoteliali residue, portando a iperplasia atipica multifocale. Le cellule superficiali perdono le loro caratteristiche membrane endoluminali, diventando piccole e immature. Si rileva anche l'iperplasia delle cellule endoteliali e aumento di perdite del microcircolo nella sottomucosa, unitamente a fibrosi perivascolare e degenerazione degli strati muscolari con maggiore immunoreattività del TGF- $\beta$  e deposizione di collagene (Stewart, 1986; Kraft et al., 1996; Jaal e Dorr, 2006c). Calcoli vescicali si sono sviluppati nella vescica murina dopo 1 anno dall'irradiazione (Stewart, 1986) e, nei ratti, si sono sviluppati tumori uroteliali indotti da radiazioni a partire da 20 mesi dopo l'irradiazione (Antonakopoulos et al., 1982). La combinazione di gravi alterazioni uroteliali e sviluppo di fibrosi nella sottomucosa e negli strati muscolari comporta persistente aumentata frequenza minzionale e ridotta capacità vescicale (Stewart et al., 1978, 1991; Lundbeck et al., 1993).

(373) Studi sul frazionamento nei topi mostrano una notevole riduzione del danno tardivo al crescere del numero di frazioni, con dosi totali di circa 70 Gy in 20 frazioni, che comportano un danno equivalente ad una dose singola di 25 Gy. L'analisi LQ dei dati di dose frazionata ai fini del danno funzionale dopo l'irradiazione della vescica ha dato un rapporto  $\alpha/\beta$  di 4-7 Gy, che è leggermente più alto rispetto alla maggior parte di altri tessuti che si dividono lentamente (Stewart et al., 1981, 1984, Dorr e Bentzen, 1999). L'analisi LQ dei dati di dose frazionata per un danno funzionale acuto dopo l'irradiazione della vescica ha dato un rapporto  $\alpha/\beta$  di 11-12 Gy, in linea con altre risposte acute di tessuti epiteliali, nonostante il fatto che la deplezione delle cellule uroteliali non sembri essere la causa della risposta precoce (Dorr e Schultz-Hector, 1992).

(374) L'irradiazione pelvica viene attuata a volte in associazione con farmaci come la ciclofosfamide (carcinoma ovarico, rhabdomyosarcomi del tratto urogenitale) o cisplatino (cancro della vescica, cancro del collo dell'utero, cancro ovarico). La ciclofosfamide è specificamente tossica per la vescica, fin dal momento del contatto diretto dei suoi metaboliti con l'urotelio provoca disepitelizzazione ed emorragia. Questa azione è seguita da una rapida proliferazione delle cellule uroteliali rimanenti (Stewart, 1985). Studi sperimentali in cui la ciclofosfamide è stata somministrata prima o dopo irradiazione della vescica murina hanno dimostrato un incrementato del danno (frequenza urinaria, ematuria e volume vescicale ridotto) entro 1 mese dall'irradiazione. Parte di questo effetto è probabilmente imputabile alla stimolazione della proliferazione uroteliale dopo la ciclofosfamide e il rapido progredire delle lesioni da radiazione. Aumento dei danni tardivi è stato constatato anche per irraggiamento associato a ciclofosfamide, anche se questo sembra dovuto largamente a tossicità additiva dei due agenti, piuttosto che a radiosensibilità aumentata (Edrees et al., 1988; Lundbeck et al., 1993). Il cisplatino non è tossico in modo specifico per la vescica se usato da solo, ma aumenta significativamente i danni precoci e tardivi da radiazione (Lundbeck e Overgaard, 1992; Lundbeck et al., 1993).

(375) I carcinomi superficiali della vescica sono spesso trattati con una combinazione di resezione transuretrale e chemioterapia endovescicale. I pazienti che successivamente sviluppano recidive sono trattati sia con cistectomia che con radioterapia. Uno studio sperimentale sui topi ha dimostrato che somministrazioni intravesicali ripetute di mitomicina C o doxorubicina ha causato danni transitori acuti della vescica (frequenza aumentata e capacità ridotta di volume), ma la chemioterapia non ha aumentato la sensibilità al successivo irraggiamento (Post et al., 1995).

#### 2.8.4. Riassunto

(376) Il danno renale rappresenta una limitazione all'impiego della dose per l'irradiazione addominale, includendo entrambi i reni. L'insorgenza del danno renale è tardiva (più di 10 anni dopo basse dosi) e progressiva. Ciò sottolinea la necessità di un follow-up a lungo termine per valutare la tolleranza. La schermatura del rene porta ad un notevole aumento della tolleranza a causa della funzione di compensazione del rene controlaterale. I reni precedentemente irradiati sono soggetti ad un rischio di danno aumentato da successivi agenti nefrotossici (ad esempio chemioterapia).

(377) La tolleranza della vescica alle radiazioni è notevolmente superiore a quella del rene. Tuttavia, un consistente numero di pazienti trattati con alte dosi di radioterapia per cancro alla prostata, cancro del collo dell'utero, o cancro della vescica sviluppano tossicità. Aumenti transitori di frequenza della minzione si verificano verso la fine del trattamento a causa di infiammazione ed edema della mucosa vescicale. Questo può essere seguito da telangectasie ed erosione della mucosa vescicale e progressiva fibrosi della parete della vescica fra i 6 e i 12 mesi, con conseguente riduzione della capacità vescicale.

## **2.9. Sistema muscolo-scheletrico**

### **2.9.1. Caratteristiche anatomiche**

(378) Le ossa rappresentano l'impalcatura strutturale del corpo, forniscono l'inserzione ai muscoli scheletrici e la protezione per il cervello, quella del torace e degli organi pelvici. Le ossa forniscono anche la struttura per l'apparato emopoietico e servono per raccogliere, immagazzinare e rilasciare calcio e altri ioni. Di conseguenza, l'osso contiene il 99% del calcio corporeo e gran parte del suo fosfato. In peso il 60% della massa ossea è composto da calcio, mentre il collagene costituisce il 30%.

(379) La matrice ossea contiene le cellule progenitrici ossee, osteoblasti, osteociti e osteoclasti, nonché una rete piuttosto ricca di vasi sanguigni. I vasi assicurano l'afflusso di sangue nel midollo osseo dove avviene l'emopoiesi.

(380) L'osso viene prodotto mediante formazione sia intramembranosa che endocondrale. La prima - come si vede, ad esempio, nelle piccole ossa, nei corpi vertebrali e nel cranio - avviene per maturazione delle cellule osteo-progenitrici in osteoblasti che determinano la deposizione di matrice ossea mineralizzata. Al contrario, la formazione di osso endocondrale si svolge nelle placche epifisarie cartilaginee, le cosiddette "cartilagini di accrescimento". In questo caso, le cellule della cartilagine si organizzano in colonne che vengono poi invase dagli osteoblasti che depositano collagene ed idrossiapatite lungo la matrice della cartilagine.

(381) La guarigione delle fratture ossee comporta la rimozione delle cellule morte e di altre sostanze, seguita dalla deposizione di materiale osteoide intorno ai frammenti, il cosiddetto "callo".

(382) Le singole fibre del muscolo dello scheletro sono un sincizio di filamenti di actina e miosina e di nuclei multipli disposti intorno alla periferia della cellula, racchiuso in una sottile guaina connettivale (l'endomisio). I fasci muscolari sono formati da diverse fibre muscolari racchiuse da un perimisio, mentre il muscolo nel suo complesso consiste di numerosi fasci racchiusi da un epimisio.

### **2.9.2. I dati clinici a dosi terapeutiche**



(383) Dopo l'esposizione dell'osso alle radiazioni si verificano quattro tipi di complicanze non neoplastiche di importanza clinica: la radio-osteonecrosi, le fratture da carico, la incompleta guarigione della frattura, e la anomala crescita ossea nei bambini. La tolleranza di un osso alle radiazioni in una data situazione dipende dall'età dei soggetti, inclusione di zone di crescita ossea nel campo di irradiazione (e sulle specifiche zone di crescita incluse), e presenza di patologie di altri tessuti, come ad esempio carie dentali, infezione, o tumori.

(384) L'osso maturo è relativamente radioresistente (Parker, 1972). Dosi di radiazioni fino a 65 Gy (in frazioni di 2 Gy), anche oltre gli spazi articolari, non sono generalmente associate a significativa morbilità. Il principale fattore di rischio di complicanze sembra essere il volume trattato con dosi maggiori di 55 Gy (Karasek et al., 1992).

(385) La radio-osteonecrosi è una complicanza clinicamente importante dell'irradiazione dell'osso. La manifestazione clinica di radio-osteonecrosi si verifica di solito 1-2 anni dopo il trattamento. E' più frequente nell'osso mandibolare o temporale dopo il trattamento di neoplasie della testa e del collo, e nella pelvi, nel sacro o nella testa femorale dopo il trattamento di tumori pelvici. La radio-osteonecrosi si verifica nel 2-20% dei pazienti quando sono utilizzati dosi di radiazioni frazionate maggiori di 60-65 Gy (Cooper et al., 1995; Fajardo et al., 2001). Emami et al., (1991) hanno stimato la dose totale frazionata necessaria per determinare la necrosi della testa del femore a 5 anni nel 5% e nel 50% dei trattati, pari a 52 Gy (ED<sub>5/5</sub>) e a 65 Gy (ED<sub>50/5</sub>). Per la disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare, le dosi equivalenti stimate sono di 60 Gy (ED<sub>5/5</sub>) e 72 Gy (ED<sub>50/5</sub>).

(386) Le fratture spontanee da sforzo sono una complicanza clinicamente importante della irradiazione dell'osso. Dopo dosi per irradiazioni terapeutiche, è comune l'evidenza radiologica (subclinica) di fratture da sforzo. Sebbene molte di queste fratture siano asintomatiche, tali danni possono essere associati a dolore e aumento della suscettibilità a traumi (Blomlie et al., 1996) con conseguenti fratture aperte. Quando si verificano tali fratture, queste guariscono lentamente o non riescono a guarire completamente. Pazienti con malattie del tessuto connettivo sembrano essere particolarmente predisposti a fratture da sforzo indotte dalle radiazioni (Bliss et al., 1996). Le dosi totali di tolleranza (per frazioni di 2 Gy) per fratture costali patologiche dopo irradiazione della parete toracica sono stimate rispettivamente 50 Gy (ED<sub>5/5</sub>) e 65 Gy (ED<sub>50/5</sub>) (Emami et al., 1991). Per le fratture costali spontanee, dopo radioterapia per cancro al seno il rapporto  $\alpha/\beta$  è stato stimato essere nell'intervallo 1,8-2,8 (Overgaard, 1988; Hopewell, 2003).

(387) A differenza dell'osso maturo, quello in crescita è molto più radiosensibile (Tefft, 1972). Le manifestazioni cliniche dopo la radioterapia nei bambini includono crescita stentata o asimmetrica, scoliosi, deformità facciali e micrognazia (Sonis et al., 1990). I cambiamenti sono più gravi nei bambini più piccoli, in particolare di età inferiore a 2 anni. Osservazioni cliniche indicano una dose totale frazionata ED<sub>5/5</sub> per l'osso in accrescimento dei bambini nell'intervallo di 15-30 Gy, con dose di 25 Gy spesso proposta come soglia critica (Fajardo et al., 2001). In linea con le osservazioni cliniche, studi sui sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima e Nagasaki mostrano anche un significativo ritardo della crescita età-dipendente in soggetti di entrambi i sessi con età <19 anni al momento del bombardamento (Nakashima et al., 2002).

(388) L'irradiazione della muscolatura scheletrica si osserva in ambito clinico a seguito di procedure diagnostiche, nella gestione radioterapeutica di un tumore, e per la prevenzione della formazione di osso eterotopico in pazienti con protesi articolare. Il muscolo maturo è relativamente resistente alle radiazioni, ma meno di quanto stimato in precedenza. La risposta della muscolatura scheletrica alle radiazioni presenta un importante effetto volume (cioè la lesione diventa clinicamente manifesta soprattutto dopo l'irradiazione di vasti gruppi muscolari). Le complicanze, che spesso si aggravano progressivamente nel corso degli anni, sono contratture, dolore e perdita della funzione (Stinson et al., 1991). E' stata stimata una dose ED<sub>5</sub> di circa 55 Gy (2 Gy per frazione) (Karasek et al., 1992).

### 2.9.3. Dati sperimentali e meccanismi di danno

(389) Studi di irradiazione di cartilagine in crescita hanno dimostrato che i condrociti sono permanentemente sterilizzati dopo singole dosi di radiazioni > 18 Gy, e recuperano la funzionalità generalmente a dosi minori di 10 Gy (Walker e Kember, 1972a, b).

(390) Studi su animali indicano che la risposta dell'osso alle radiazioni dipende fortemente dal rateo di dose frazionata, ed è stato riportato un rapporto  $\alpha/\beta$  di 4-6 Gy (Eifel, 1988; Masuda et al., 1990). Esperimenti con irradiazione della tibia di ratto mostrano che il ritardo della crescita dipende principalmente dalla potenziale crescita residua al momento della irradiazione (Gonzales e Van Dijk, 1983). Il ritardo di crescita post-irradiazione può essere correlato alla ridotta espressione locale del peptide ormone paratiroideo-correlato e/o di Indian Hedgehog (regolatori chiave dei condrociti della cartilagine di accrescimento) (Pateder et al., 2001; Bakker et al., 2003; Damron et al., 2004).

(391) L'influenza della dose, della sequenza e intervallo delle radiazioni sulla guarigione ossea è stata studiata in un modello di ratto con un foro femorale standard prodotto artificialmente (Arnold et al., 1998). Con una irradiazione pre-operatoria, l'effetto negativo della radiazione sulla guarigione ossea è apparsa uguale per intervalli tra 1 e 180 giorni. Al contrario, mentre l'irradiazione durante i primi 3 giorni dopo l'intervento influenzava la guarigione come nell'irradiazione pre-operatoria, l'effetto era notevolmente ridotto se l'irradiazione era effettuata almeno 4 giorni dopo l'induzione del foro osseo. Prove sperimentali con irradiazione localizzata o al corpo intero, con o senza trapianto di midollo osseo, suggeriscono che gli elementi cellulari precursori degli osteoclasti post-mitotici sono di origine emopoietica (Hosokawa et al., 2007). Poiché l'irradiazione influenza le capacità vitali dell'osso, la stabilità di impianti chirurgici è significativamente ridotta nell'osso di mini-pig irradiato rispetto a quello non irradiato (Verdonck et al., 2008), anche se la letteratura non concorda se questo deficit sia clinicamente significativo (Nishimura et al., 1998; Colella et al., 2007).

(392) Studi in ratti neonati suggeriscono che la morte radioindotta dei miociti avvenga per apoptosi (Olive et al., 1995). La risposta apoptotica viene soppressa da cicloeximide, suggerendo una associazione con la proteinosintesi. Il rapporto  $\alpha/\beta$  per lesioni muscolari provocate dalle radiazioni è stato stimato a circa 4 Gy (Gillette et al., 1995). Dal momento che le fibre muscolari multinucleate sono differenziate e quindi incapaci di attività mitotica, l'evidenza preclinica suggerisce che la rigenerazione della muscolatura scheletrica possa avvenire mediante fusione di cellule muscolari staminali (cellule satelliti) con fibre muscolari danneggiate o con altro per formare nuove miofibrille (Schultz e McCormick, 1994; Sabourin e Rudnicki, 2000). Le cellule satelliti sono probabilmente derivate da una popolazione separata di cellule staminali circolanti o interstiziali. Queste cellule sembrano capaci di indurre rigenerazione del muscolo adulto, dopo vari tipi di lesioni ablative, inclusa l'irradiazione (Adams et al., 2002; Collins et al., 2005). Le cellule muscolo-derivate sembrano avere anche una certa capacità di differenziarsi in cellule del sangue e di partecipare quindi alla stimolazione emopoietica dopo irradiazione (Pang, 2000).

### 2.9.4. L'esposizione interna

(393) I dati clinici sugli effetti dell'esposizione interna dell'osso provengono da individui esposti a radioisotopi in ambito professionale, o da pazienti sottoposti a trattamento terapeutico con radioisotopi.

(394) L'irradiazione interna da parte di radionuclidi dotati di tropismo per l'osso può essere classificata come di volume e di superficie. Calcio, radio e stronzio rappresentano elementi a tropismo di volume. Questi elementi inizialmente possono depositarsi sulla superficie, ma da ultimo vengono

incorporati nella matrice ossea. Plutonio e torio sono invece esempi di elementi di superficie. Questi si accumulano sulle superfici periostali e endostali dell'osso.

(395) Gli effetti a lungo termine dei diversi isotopi del radio sono stati ampiamente studiati (Schmitt e Zamboglou, 1990). Ad esempio lesioni radiologiche ritardate, compresi infarto osseo, necrosi asettica e sclerosi a macchie, sono state osservate con carico total-body di  $^{226}\text{Ra} > 0,004 \text{ MBq}$  (Hasterlik et al., 1964). Nei bambini e negli adolescenti si può verificare ritardo di accrescimento, formazione di osteocondromi e disturbi dentali. Studi preclinici hanno individuato le relazioni dose-risposta e l'impatto dei diversi isotopi sulla predisposizione, guarigione delle fratture e altre patologie (Schmitt e Zamboglou, 1990). Studi condotti su cani beagle indicano che fratture da sforzo evidenti si verificavano con dosi di  $^{226}\text{Ra} > 20 \text{ Gy}$  o dopo dosi di  $^{239}\text{Pu} > 10 \text{ Gy}$ . Al contrario, la somministrazione di  $^{90}\text{Sr}$  non era associata a fratture, anche dopo dosi cumulative medie allo scheletro fino a 135 Gy (Lloyd et al., 2001).

### **2.9.5. Riassunto**

(396) Gli effetti delle radiazioni osservati nelle ossa e nella muscolatura scheletrica sono prevalentemente effetti tardivi che compaiono mesi o anni dopo l'esposizione alle radiazioni. Mentre l'osso maturo è relativamente radioresistente, quello in crescita è maggiormente radiosensibile, e un ritardo misurabile della crescita può essere previsto dopo dosi relativamente basse di radiazioni. Quindi, mentre gli effetti delle radiazioni muscolo-scheletriche sono un problema minore nella maggior parte dei pazienti adulti con neoplasia, rimangono un problema importante nei sopravvissuti a cancro nell'infanzia.

## **2.10. Sistema endocrino**

### **2.10.1. Caratteristiche anatomiche e organizzazione funzionale**

(397) Il sistema endocrino è un sistema integrato di piccoli organi che comportano il rilascio di ormoni extracellulari di comunicazione, che sono essenziali nella regolazione del metabolismo, della crescita, dello sviluppo sessuale, della riproduzione, della funzionalità tissutale e del comportamento. Il sistema endocrino è composto da ghiandole endocrine centrali (ipotalamo, epifisi e ipofisi) e da ghiandole endocrine periferiche (tiroide, paratiroidi, e ghiandole surrenali). Le ghiandole endocrine periferiche regolano le funzioni corporee - come l'equilibrio idro-salino, le reazioni infiammatorie e immunitarie, e la funzione riproduttiva - attraverso la secrezione di ormoni [ad esempio l'ormone della crescita (GH), la prolattina, l'ormone stimolante la tiroide (TSH), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone luteotropo (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH)]. Le cellule dell'assorbimento del precursore amminico e il sistema di decarbossilazione che producono ammine e ormoni polipeptidi che regolano la motilità degli organi cavi (ad esempio i vasi sanguigni e l'intestino) appartengono anch'esse al sistema endocrino. Le cellule del testicolo che producono ormoni (cellule di Leydig), le cellule follicolari delle ovaie (produttrici di estrogeni), il timo, e le isole di Langerhans del pancreas appartengono al "sistema endocrino diffuso". Mentre le isole di Langerhans appartengono al sistema endocrino, è ancora in discussione il loro ruolo come parte della ghiandola pancreatica nel sistema gastrointestinale.

(398) Disordini del sistema endocrino sono comunemente riscontrati dopo radioterapia, rilevati fino al 50% nei trattati e non deceduti per cancro infantile, e comprendono compromissione della crescita, disfunzione tiroidea, interruzione della pubertà e infertilità (Sklar, 2002). Tali problemi possono verificarsi sia subito dopo il trattamento che dopo molti anni. Pertanto è essenziale un lungo follow-up di questi pazienti per monitorare, curare e, se possibile, prevenire questa morbilità.

### **2.10.2. Disfunzione Ipotalamo-Ipofisi**

(399) L'irradiazione del cranio per tumori cerebrali, carcinoma nasofaringeo, leucemia linfatica acuta (ALL), o irradiazione total body (TBI) in preparazione al trapianto midollare (BMT), può causare disfunzione ipotalamo-ipofisaria (ipopituitarismo) e deficit multipli degli ormoni ipofisari (Toogood, 2004. Agha et al., 2005; Schneider et al., 2006). L'entità e la tempistica di insorgenza di questi deficit sono correlate alla dose totale di irradiazione, al piano di frazionamento della dose ed al tempo di trattamento. L'ipotalamo è più radiosensibile rispetto all'ipofisi. Tra gli ormoni dell'ipofisi anteriore, il GH è il più vulnerabile all'irraggiamento, seguito dalle gonadotropine, dall'ACTH e dal TSH. (Littley et al., 1989; Gleeson e Shalet, 2004). Un isolato deficit di GH può svilupparsi 10 o più anni dopo dosi frazionate di 10-12 Gy (Holm et al., 1996; Brennan e Shalet, 2002), mentre dosi più elevate (> 60 Gy in frazioni di 2 Gy) possono produrre ipopituitarismo (Darzy e Shalet, 2003). La frequenza e la gravità delle disfunzioni ipotalamo-ipofisi aumentano con il tempo dopo l'irraggiamento a causa della atrofia secondaria dell'ipofisi (Schmiegelow et al., 2000). Alcuni dati sono indicativi di radiosensibilità aumentata nei bambini (Heikens et al., 1998; Agha et al., 2005).

(400) L'irradiazione del cranio per tumori cerebrali infantili, con dosi > 30 Gy in frazioni di 2-Gy, si traduce in deficit di GH e difficoltà di crescita nella maggior parte dei pazienti, con insorgenza entro 2 anni. L'irradiazione cranica con alte dosi frazionate (> 54 Gy) può causare pan-ipopituitarismo (Darzy e Shalet, 2003). Dosi più basse (<24 Gy) possono essere associate con pubertà precoce, alterato incremento della crescita puberale a causa della relativa insufficienza di GH, e ridotta crescita puberale della colonna (Crowne et al., 1992). L'irradiazione frazionata del cranio con 18-24 Gy è stata utilizzata per il trattamento di ALL tra il 1971 e il 1990 nel Regno Unito, ed è stata associata con deficit di GH nel 50% dei casi. La TBI con basse dosi per radioterapia (7,5-15,75 Gy in dose frazionata) può anche essere associata a insufficienza puberale di GH, disfunzione tiroidea, e displasia scheletrica indotta da radiazioni.

(401) Un eccesso di tumori ipofisari benigni è stato dimostrato dopo irradiazione cranica di 1-2 Gy per trattamento di malattie benigne infantili (Ron et al., 1988). Un rischio elevato di adenomi ipofisari è stato osservato tra i sopravvissuti alla bomba atomica (Preston et al., 2002).

(402) Una iperprolattinemia può derivare dalla irradiazione dell'ipotalamo a dosi frazionate > 50 Gy, e questo può indurre la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, con conseguente ipogonadismo (Sklar, 2001). L'obesità può anche derivare da irradiazione cranica (> 51 Gy in dose frazionata) a causa di danni all'ipotalamo anteromediale e deficit di GH (Cohen, 2003). Nessuna relazione è stata riportata tra la carenza di ormone antidiuretico e irradiazione del cranio. E' molto rara l'osservazione di diabete insipido centrale indotto da radiazioni.

(403) In caso di assorbimento cronico di <sup>90</sup>Sr, l'ipofisi è la sola ghiandola endocrina esposta a radiazioni a causa della sua vicinanza topografica all'osso. Studi su ratti indicano una alta radioresistenza dell'ipofisi al danno strutturale per irradiazione cronica con <sup>90</sup>Sr. Ipogonadismo (cessazione della oogenesi e della spermatogenesi) ed ipotiroidismo sono stati osservati solo per dosi complessive > 150 Gy. Variazioni iperplastiche e distrofiche (picnosi nucleare e lisi, disorientamento degli strati delle zone glomerulare e fascicolari, presenza di cellule binucleate e giganti) sono stati osservate anche nelle ghiandole surrenali di questi animali (Shvedov e Akleyev, 2001).

### **2.10.3. Disturbi della tiroide e delle paratiroidi**

(404) Disturbi della tiroide sono di comune riscontro a seguito di trattamento con radiazioni per neoplasia, sia secondari alla alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, sia a seguito di danni diretti alla tiroide stessa. Le anomalie della tiroide possono presentarsi come una disfunzione ormonale, come noduli e, raramente, come neoplasia maligna (Livesey e Brook, 1989. Ron et al., 1989). Un ipotiroidismo centrale con deficit di TSH può verificarsi a seguito di irradiazione del cranio o craniospinale, sebbene sia raro per dosi frazionate <40 a Gy. Tuttavia, ci sono alcune evidenze che suggeriscono che dosi più basse possono essere associate a danno sfumato ma clinicamente significativo della secrezione di tireotropina, nonostante i livelli biochimici apparentemente normali di TSH e ormoni tiroidei. Il danno diretto alla tiroide dopo irradiazione del collo, con una dose frazionata > 18 Gy (Cohen, 2005), si presenta più comunemente come ipotiroidismo, con tiroxina bassa e TSH elevato. I fattori di rischio sono la dose di radiazioni, il sesso femminile e l'età avanzata al momento della diagnosi, con il rischio più elevato osservato 5 anni dopo l'irradiazione (Sklar et al., 2000). L'ipertiroidismo può anche svilupparsi a partire da circa 8 anni dopo l'irradiazione frazionata per dosi > 35 Gy, ma è un riscontro meno comune (Hancock et al., 1991; Sklar et al., 2000). La chemioterapia è un fattore di rischio indipendente per la disfunzione tiroidea e può potenziare i danni indotti dalle radiazioni.

(405) La tiroidite autoimmune è stata studiata tra gli individui esposti a dosi basso-moderate di radiazioni esterne o di iodio radioattivo, ma i risultati sono stati contraddittori (Nagataki et al., 1994; Davis et al., 2004; Volzke et al., 2005; Imaizumi et al., 2006; Tronko et al., 2006; Agata et al., 2008). Recenti studi su popolazioni esposte a <sup>131</sup>I in seguito all'incidente di Chernobyl riportano un'associazione tra l'irradiazione ed anticorpi tiroidei nel siero, ma non con la prevalenza di tiroidite autoimmune (Tronko et al., 2006; Agata et al., 2008).

(406) Sia l'irradiazione esterna nella regione del collo che lo iodio radioattivo possono conferire un aumento del rischio di sviluppare noduli tiroidei benigni tra cui adenomi, iperplasia focale, e noduli colloidali. Una relazione dose-risposta è stata riportata a seguito di dosi di radiazioni basse e moderate derivanti dal trattamento di malattie benigne della testa e del collo (Ron et al., 1989; Schneider et al., 1993), dall'esposizione ai bombardamenti atomici (Imaizumi et al., 2006), dall'incidente di Chernobyl in Ucraina (Zablotska et al., 2008), e dal fall-out da test nucleari militari in Kazakistan (Land et al., 2008).

(407) La patogenesi dell'ipotiroidismo è costituita da vasi danneggiati, danno delle cellule parenchimali, reazioni autoimmuni (Jereczek-Fossa et al., 2004). Studi sperimentali nel cane mostrano che l'esposizione protratta a radiazioni gamma esterne (2,4-3,8 Gy) porta a ipofunzione tiroidea. Sono state inoltre osservate numerose modificazioni strutturali, ad esempio sclerosi stromale e vascolare, edema perivascolare, crescita dell'epitelio follicolare con aspetti a cordone, versamento della colloide nel tessuto interstiziale, desquamazione dell'epitelio, e disintegrazione di singoli follicoli individuali (Grigoryev et al., 1986).

(408) Il rischio di iperparatiroidismo aumenta notevolmente dopo irradiazione al collo, con un lungo periodo di latenza di 25-47 anni (Rao et al., 1980). Sebbene il numero di casi di iperparatiroidismo studiato sia stato piccolo, è stata osservata una significativa relazione dose-risposta dopo trattamento con radiazioni nell'infanzia per malattie benigne della testa e del collo (Schneider et al., 1995).

### **2.10.4. Ipotalamo-ipofisi-surrene**

(409) L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ha dimostrato di essere relativamente radioresistente negli esseri umani (Robinson et al., 2001). Studi su cani non hanno dimostrato cambiamenti nel peso della ghiandola surrenale 5 anni dopo irradiazione TB con dosi di 0,21-1,25 Gy/anno (Grigoryev et al.,

1986). Tuttavia, è stata osservata una iperfunzione ghiandolare durante il primo anno, con ingrandimento della corticale, riduzione dei lipidi e del colesterolo, ed una maggiore attività enzimatica. Alterazioni distrofiche e atrofiche sono state osservate nelle zone fascicolari e reticolari, che aumentavano con la dose e con il tempo dall'irradiazione (fino a 2-5 anni). Per dosi totali > 3,75 Gy, sono state osservate ipertrofia e iperplasia della zona glomerulare, verosimilmente di natura compensativa e responsabili dello sviluppo di iperaldosteronismo primario 3-5 anni dopo l'irradiazione.

(410) Negli esseri umani, la carenza di ACTH è potenzialmente una minaccia per la vita, spesso con esordio subdolo. Anche se raro a seguito di irradiazione cranica a basse dosi, un deficit di ACTH deve essere considerato in pazienti trattati per tumori ipofisari o in quelli che hanno ricevuto dosi frazionate per irradiazione cranica > 50 Gy (Littley et al., 1989). Il test di tolleranza insulinica è considerato il gold standard per valutare l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sebbene l'ipoglicemia grave possa costituire un reale problema. La mancanza di segni clinici chiari e la difficoltà diagnostica possono portare ad una sottostima della reale incidenza di anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Una volta identificate, tuttavia, sarà necessaria una terapia sostitutiva con idrocortisone per tutta la durata della vita, con dosi più elevate in caso di interventi chirurgici o di malattie intercorrenti.

#### **2.10.5. Obesità**

(411) I soggetti guariti da neoplasie infantili, in particolare leucemia e tumori cerebrali, sono a rischio di obesità in età adulta. I bambini che hanno ricevuto irradiazione cranica (18-24 Gy in dose frazionata), come parte del loro trattamento per leucemia linfatica acuta hanno un indice di massa corporea maggiore rispetto ai loro coetanei, e sono a rischio di obesità in età adulta (Reilly et al., 2000; Sklar et al., 2000). L'eziologia di tale condizione è probabilmente multifattoriale (nutrizionale, psicologica, endocrina e neuro-endocrina, stili di vita non corretti tra cui la mancanza di esercizio fisico), ma il danno ipotalamico che determina l'iperinsulinismo e l'alterata sensibilità alla leptina può costituire un ulteriore elemento. L'obesità può anche essere conseguente ad irradiazione cranica (> 51 Gy in dose frazionata) a causa di danni all'ipotalamo ventromediale e conseguente deficit di GH (Cohen, 2003). Soggetti guariti da neoplasia infantile trattata con irradiazione TB, o al cervello o all'addome, hanno un aumentato rischio di diabete che non sembra essere correlato all'indice di massa corporea o all'inattività fisica (Meacham et al., 2009). Nessuna relazione è stata riportata tra irradiazione del cranio e carenza di ormone antidiuretico.

(412) Le conseguenze dell'obesità infantile sono molteplici, con un impatto negativo sulle relazioni interpersonali e sul profitto scolastico soprattutto nei maschi. Il monitoraggio del peso ed il calcolo dell'indice di massa corporea devono essere effettuati di routine. Devono inoltre essere forniti precocemente, e periodicamente rinforzati, i necessari consigli per un'alimentazione sana ed il regolare esercizio fisico.

#### **2.10.6. Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi**

(413) L'impatto dell'irradiazione cranica sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è complesso, e le manifestazioni cliniche dipendono dalla dose e dal sesso del paziente. Dosi relativamente elevate di irradiazione cranica possono alterare l'asse, con conseguente ipogonadismo. L'ipotalamo è più radiosensibile rispetto alla ghiandola pituitaria, con presenza di deficit di GnRH ipotalamico come etiologia più comune. Dosi frazionate di radiazioni pari a 35-45 Gy sono associate ad alterazioni costanti di gonadotropina (Littley et al., 1989; Constine et al., 1993). Le manifestazioni cliniche variano dalle anomalie biochimiche rilevabili solo con la stimolazione del GnRH, alla pubertà

ritardata e ad alterazioni della funzione riproduttiva clinicamente evidenti, e sono efficacemente trattate con terapia ormonale sostitutiva. Una pubertà precoce può invece verificarsi in entrambi i sessi dopo alte dosi di irradiazione cranica per tumore cerebrale, con gravità maggiore nei pazienti più giovani (Ogilvy-Stuart et al., 1994). Questo inizio precoce della pubertà può essere seguito da deficit di gonadotropine, che richiede un attento uso di analoghi delle gonadotropine per sopprimere lo sviluppo puberale. Il precoce sviluppo puberale è anche associato ad un inizio precoce della crescita puberale, ad una precoce fusione epifisaria ed alla ridotta altezza finale dell'individuo adulto.

(414) Al contrario, basse dosi di irradiazione cranica (18-24 Gy in frazioni di 2 Gy), somministrate a bambini affetti da ALL prima del 1992, sono state associate a pubertà precoce, in particolare nelle ragazze (Leiper et al., 1988). Ancor più preoccupante è il calo subdolo della funzione ipotalamo-ipofisi-ovaio che si può verificare nel tempo, e che costituisce un quadro clinico di difficile interpretazione. Sono stati segnalati una diminuzione della secrezione di LH, una attenuazione del picco di LH e più brevi fasi luteiniche, che possono preannunciare una incipiente insufficienza ovarica o essere associati ad interruzione precoce di gravidanza (Bath et al., 2001).

(415) Alte dosi di radioterapia (dosi frazionate > 24 Gy) per i tumori cerebrali possono alterare la funzione ipotalamo-ipofisi e causare una pubertà ritardata, mentre dosi più basse, sempre frazionate (< 24 Gy) sono più comunemente associate con pubertà precoce, soprattutto se somministrate in età più precoce. (Ogilvy-Stuart et al., 1994). Tale effetto è stato più frequentemente osservato in bambini che avevano ricevuto una irradiazione cranica per ALL. Il conseguente incremento di crescita puberale può essere scambiato per una crescita "catch-up" (di recupero).

#### **2.10.7. Riassunto**

(416) Disturbi del sistema endocrino sono comunemente riscontrati dopo terapia con radiazioni, osservati fino al 50% in soggetti guariti da neoplasia infantile, e comprendono deficit della crescita, disturbi della funzione della tiroide e delle paratiroidi, obesità, interruzione della pubertà e sterilità. Inoltre sono state descritte disfunzioni endocrine complesse nel sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi e ipotalamo-ipofisi-surrene. I meccanismi sono sempre più conosciuti, e richiedono terapie ormonali sostitutive (vedi Sezione 3.3).

## **2.11. Sistema nervoso**

### **2.11.1. Caratteristiche anatomiche e organizzazione proliferativa**

(417) Il sistema nervoso è suddiviso in una parte centrale (CNS), comprendente il cervello ed il midollo spinale, e una parte periferica (PNS), comprendente i nervi cranici e quelli periferici emergenti in coppie dal cervello e dal midollo spinale. Il CNS è protetto dal cranio e dalle vertebre, con ulteriori barriere ematoencefalica ed ematospinale (BBB, BSCB) che limitano la penetrazione di sostanze chimiche potenzialmente dannose dal sangue al tessuto nervoso. Il parenchima del midollo spinale è composto da un rivestimento di sostanza bianca (fibre nervose rivestite da mielina,

microvasi e cellule gliali) e una regione centrale di sostanza grigia a forma di farfalla (corpi cellulari neuronali e cellule gliali). Il cervelletto ha la disposizione opposta, con la sostanza grigia della corteccia cerebrale all'esterno e la massa di fibre che costituiscono la sostanza bianca nel nucleo centrale.

(418) Vi sono due tipi principali di cellule parenchimali del CNS, entrambi di origine neuroectodermica: i neuroni (subunità strutturali e FSU del sistema nervoso) e le cellule gliali di supporto. Il tessuto connettivo ed i fibroblasti non si trovano nel sistema nervoso centrale, se non in associazione con i vasi sanguigni principali. I neuroni sono altamente differenziati e perdono la loro capacità di proliferare poco dopo la nascita. Le cellule gliali (astrociti, oligodendrociti) mantengono invece la loro capacità di dividersi, anche se il loro turnover cellulare è normalmente molto lento (> 200 giorni negli adulti) (Schultze e Korr, 1981; Van der Kogel, 1986). Gli astrociti forniscono una funzione di supporto per i neuroni e sono coinvolti nella riparazione dei tessuti. Essi inoltre partecipano alla trasmissione di segnali neuronali, ed alla formazione e mantenimento della BBB. Gli oligodendrociti sono coinvolti nella formazione e nel mantenimento della guaina mielinica che circonda i neuroni, che permette la efficace propagazione degli impulsi nervosi. Ogni oligodendrocita è collegato a numerosi segmenti di mielina attraverso processi citoplasmatici.

Le cellule della microglia sono state classificate all'origine tra le cellule gliali, ma in realtà si sviluppano da cellule progenitrici dei monociti e non da cellule progenitrici neurali. Queste cellule hanno proprietà fagocitarie e si pensa che agiscano nel CNS come macrofagi in risposta al danno. Nel PNS, le cellule di Schwann sono coinvolte nella mielinizzazione e nella rigenerazione di nervi periferici e, al contrario degli oligodendrociti, ogni cellula di Schwann è collegata ad un singolo segmento di mielina.

(419) La piastra subependimale è un residuo dello sviluppo embrionale del cervello, e rimane mitoticamente attiva per tutta la vita adulta. Nel resto del CNS, sia le cellule gliali che quelle endoteliali sono normalmente quiescenti, con una piccola frazione in crescita ma con tempi lunghi di turnover cellulare. Tuttavia queste cellule possono rispondere alle lesioni, comprese quelle da radiazioni, con un marcato aumento della proliferazione. Diversi studi su animali hanno mostrato un aumento transitorio della proliferazione cellulare e del numero di oligodendrociti durante i primi 1-2 mesi dopo irradiazione del midollo spinale. A ciò è seguita una intensa diminuzione del numero di cellule prima della comparsa di necrosi (3-4 mesi dopo irradiazione), con una seconda ondata di proliferazione dopo la comparsa di necrosi (Van der Kogel, 1986). L'ondata iniziale di proliferazione è probabilmente in risposta alla perdita di cellule apoptotiche e alla demielinizzazione segmentale dopo l'irradiazione, mentre il secondo aumento dell'attività proliferativa è la risposta alla necrosi della sostanza bianca.

### **2.11.2. Dati clinici su esposizioni ad alte dosi e dosi terapeutiche**

#### *Sindromi cliniche*

(420) Elevate esposizioni total-body di 10-20 Gy possono indurre una sindrome neurovascolare entro 1-72 h (Dainiak et al., 2003), che porterà alla morte nel giro di pochi giorni. Alcuni dei primi sintomi (nausea e vomito) sono di natura gastrointestinale, ma questi come altri sintomi (ad esempio, ipotensione, febbre, cefalea, deficit neurologici e cognitivi, collasso cardiovascolare) si verificano prima della comparsa dei danni nell'apparato gastrointestinale ed ematopoietico.



(421) L'irradiazione terapeutica ad alte dosi può provocare lesioni al sistema nervoso centrale, con possibile conseguente paralisi. Vincoli di dose cautelativi per il sistema nervoso centrale sono quindi solitamente applicati nel trattamento dei tumori della testa e del collo, delle neoplasie toraciche e dell'addome superiore, e dei tumori cerebrali. Il danno si manifesta in tre fasi. Durante la radioterapia del cervello (in particolare con alte dosi di radioterapia stereotassica), i pazienti possono presentare sintomi di fatica e disturbi neurologici, tra cui convulsioni, anche se i sintomi sono generalmente reversibili. Tali effetti acuti sono dovuti alla apoptosi delle cellule endoteliali con rottura della BBB ed edema secondario. Una reazione sensoriale ritardata, chiamata "Sindrome di Lhermitte", può svilupparsi 2-4 mesi dopo irradiazione del midollo spinale. E' caratterizzata da debolezza degli arti, alterazione del coordinamento motorio e una sensazione di formicolio nelle parti posteriori e nelle estremità. Dopo irradiazione cranica può verificarsi sonnolenza. Il probabile meccanismo responsabile di queste reazioni, che generalmente si risolvono entro pochi mesi, è una transitoria demielinizzazione segmentale causata da una morte precoce per apoptosi degli oligodendrociti.

(422) Contrariamente alle reazioni acute e subacute, gli effetti tardivi, che hanno una latenza di almeno 6 mesi, sono irreversibili. Nel midollo spinale il danno conduce a deficit permanente sensitivo e motorio, compresa la paralisi (mielopatia). La patologia alla base delle lesioni ritardate da radiazioni è la demielinizzazione e la necrosi della sostanza bianca, con varie lesioni vascolari (teleangectasie, emorragie focali) sia nella sostanza bianca che grigia (Schultheiss et al., 1995; Tofilon e Fike, 2000; Wong e Van der Kogel, 2004; Nieder et al., 2007b). Nel cervello le lesioni croniche da radiazioni si manifestano con difetti cognitivi da minori a gravi e disturbi della memoria. E' stato dimostrato che le difficoltà di apprendimento nei bambini ed i deficit cognitivi negli adulti sono correlati con la gravità delle alterazioni della sostanza bianca (Constine et al., 1988), ma possono verificarsi anche in assenza di apparenti lesioni strutturali.

### *Dosi tollerate*

(423) Il midollo spinale è più radioresistente di alcuni altri tessuti che manifestano effetti tardivi (ad esempio polmone, cuore e rene), ma le conseguenze del superamento delle dosi di tolleranza possono essere così gravi che vincoli cautelativi di dose di 45-50 Gy (dose totale frazionata) sono generalmente applicati in radioterapia quando è coinvolto il midollo spinale. L'analisi dei dati clinici indica che i normali programmi giornalieri frazionati con dosi totali < 50 Gy (frazioni di 2 Gy) sono associati con un rischio molto ridotto di mielopatia da radiazioni (<0,5%) in assenza di chemioterapia o altri fattori predisponenti (Marcus e Million, 1990; Wong et al., 1994; Schultheiss et al., 1995; Schultheiss, 2008).

(424) Per produrre un'incidenza del 5% di mielopatia sono state stimate dosi di 57-61 Gy al midollo cervicale (2 Gy per frazione), con un forte aumento della probabilità di danno sopra queste dosi (Fig. 2.12). Alcune analisi indicano che il midollo toracico è meno sensibile di quello cervicale, con una curva dose-risposta meno ripida (Schultheiss, 2008).

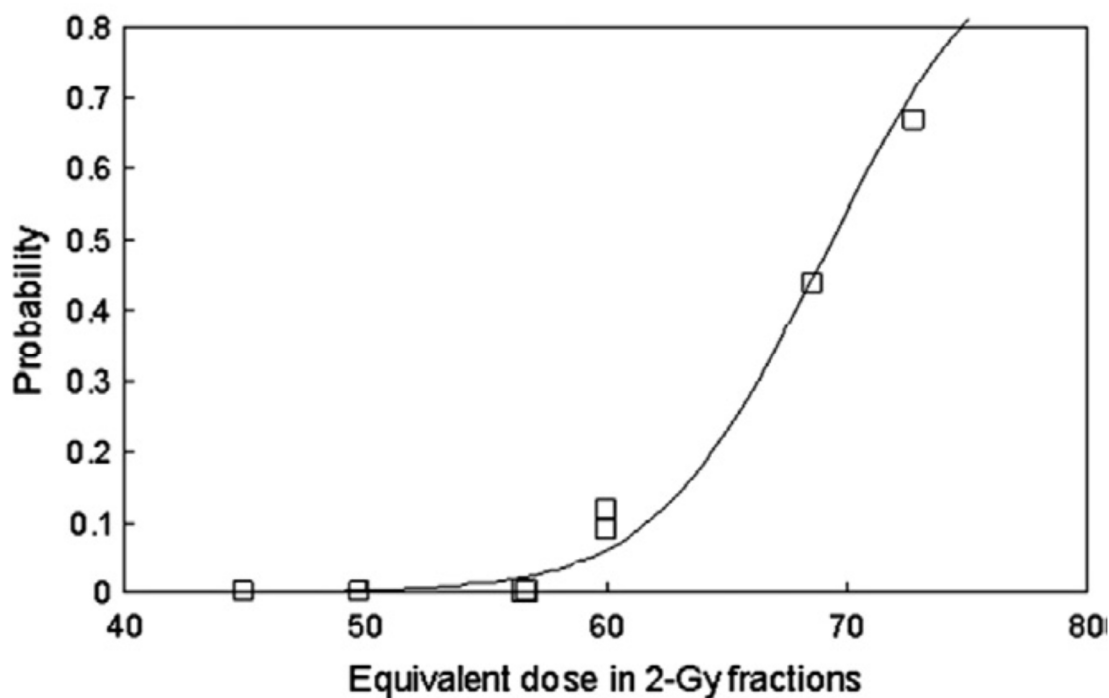


Fig. 2.12. Probabilità stimata di superamento della tolleranza midollare cervicale (mielopatia) in funzione della dose totale iso-efficace (equivalente) di 2 Gy per frazione (Schultheiss, 2008).

(425) Stime di tolleranza simili sono derivate da dati sulle lesioni da radiazione alle radici nervose lombosacrali (cauda equina), anche se le informazioni disponibili sono molto meno numerose. Emami et al. (1991) hanno indicato dosi stimate di 60 Gy per il 5% di danno della cauda equina (per dosi di 1,8-2,0 Gy), e le analisi più recenti indicano una dose di tolleranza ED<sub>5</sub> a 5 anni di 55 Gy per i maschi e di 67 Gy per le femmine, con una riduzione a 47 Gy e 58 Gy, rispettivamente, a 10 anni (Pieters et al., 2006).

(426) La necrosi cerebrale negli adulti è rara per dosi totali, regolarmente frazionate, inferiori a 60 Gy in radioterapia, anche se sono stati descritti difetti neurocognitivi a dosi notevolmente inferiori. Un deficit cognitivo, inclusa la demenza, si verifica nel 20-50% dei pazienti adulti affetti da tumori al cervello che sopravvivono per più di 1 anno dopo trattamento con irradiazione a campo allargato con dosi totali di 40-60 Gy (Crossen et al., 1994.). Riduzione del punteggio del quoziente intellettivo (IQ) correlato con il tempo trascorso dal trattamento è stato riportato in bambini trattati per ALL con irradiazione cerebrale profilattica a basso dosaggio (24 Gy in frazioni di 2 Gy), e nei bambini con tumori cerebrali trattati con dosi al cranio di 23-36 Gy, escluso il tumore boost (Mulhern et al., 1992, 2004, Langer et al., 2002). Una rassegna della letteratura clinica mostra che il tasso di diminuzione dell'IQ è associato con la giovane età al momento del trattamento, la durata del follow-up e la dose (Mulhern et al., 2004). Nel trattamento di questi bambini viene spesso utilizzata una concomitante chemioterapia, e questo può contribuire al deterioramento cognitivo. L'analisi di soggetti adulti guariti da tumori del sistema nervoso centrale in età infantile (n =1877) ha dimostrato un rischio significativamente elevato di compromissione neurocognitiva e minori successi nel campo socioeconomico rispetto ai controlli di pari livello (n =3899) (Armstrong et al., 2009). Questi soggetti hanno tempi di attenzione e durata della memoria molto deteriorati, così come problemi di organizzazione e di controllo delle emozioni. Tali problemi sono stati correlati alle dosi di radiazioni

al cranio (quando si confrontano sia gli irradiati sia quelli senza irradiazione cranica, sia gruppi con dosi totali frazionate minori e maggiori di 50 Gy) per il trattamento di astrocitomi, tumori gliali o ependimomi; non è stata invece osservata nessuna relazione dose-risposta per il medulloblastoma.

(427) Uno dei fattori più importanti che influenzano la dose di tolleranza del midollo spinale è l'entità della dose per frazione. I primi studi clinici che utilizzavano frazioni di 4-6 Gy hanno provocato un numero considerevole di pazienti con mielite dopo dosi totali relativamente basse di 35-40 Gy (Abramson e Cavanaugh, 1973; Dische et al., 1981; Fitzgerald et al., 1982). L'analisi dei dati sulla mielopatia da radiazione ha prodotto un rapporto  $\alpha/\beta$  di 0,87 Gy (IC 95% 0,54-1,19) per midollo cervicale umano (Schultheiss, 2008; Kirkpatrick et al., 2010). Questi risultati sono coerenti con gli studi sperimentali che mostrano che il midollo spinale ha un basso rapporto  $\alpha/\beta$  di 2 Gy (vedi sotto). (428) Il midollo spinale è un tessuto a lento ricambio e variazioni del tempo globale di trattamento (ad esempio 3-7 settimane) non si ritiene possano influenzare notevolmente le dosi di tolleranza. Tuttavia, programmi di irradiazione accelerati e iperfrazionati che utilizzano frazioni multiple giornaliere hanno determinato casi di mielite a dosi complessive ben inferiori alle stime di tolleranza citate (Dische e Saunders, 1989; Wong et al., 1991). La probabile spiegazione per questi danni è una riparazione incompleta tra le frazioni multiple giornaliere, anche se altri fattori non possono essere esclusi (Thames et al., 1988). Dati sperimentali sulla lesione spinale in modelli animali (vedi sotto) indicano che la dose di tolleranza diminuisce di circa il 15% quando l'intervallo tra le frazioni viene ridotto da 24 a 6 h (Schultheiss et al., 1995).

(429) Anche se è generalmente accettato che la dose al midollo spinale deve essere ridotta in caso di irradiazione con campo allargato, vi sono in realtà pochi dati clinici che dimostrino un significativo effetto volume nel midollo spinale. I dati sugli animali (vedi sotto) indicano un significativo effetto volume sul midollo spinale per dosi più elevate, peraltro meno evidenti rispetto ad altri tessuti come il polmone ed il fegato. In caso di bassa probabilità di danno, intorno alle dosi di tolleranza clinica (incidenza < 5% di danno), la pendenza della curva dose-risposta è ridotta e può non essere rilevabile un effetto volume.

(430) Al contrario, un chiaro effetto volume è individuabile nel cervello irradiato, sia per effetti collaterali clinici sia per cambiamenti nella struttura rilevati utilizzando la neuro-imaging (Levegrun et al., 2001). Ad esempio, dopo radiochirurgia stereotassica per malformazioni artero-venose, il volume di cervello irradiato con 10 Gy è risultato essere significativamente correlato con le variazioni di imaging (Voges et al., 1996). Il fatto che tali modifiche determinino sintomi clinici dipende fortemente dalla localizzazione del danno. Modificazioni strutturali dei tessuti del mesencefalo e del tronco cerebrale sembrano essere più spesso associati a sintomi clinici dopo radiochirurgia stereotassica (Flickinger et al., 1992). I dati relativi agli effetti a lungo termine della radioterapia frazionata parziale del cervello con un piano di trattamento tridimensionale (per la quantificazione dei volumi) sono rari. Tuttavia, il rischio di danno del tronco cerebrale in pazienti con cordoma della base cranica è significativamente associato al volume trattato con dosi > 60 Gy (Debus et al., 1997). E' stata segnalata anche una tendenza non significativa per più alti tassi di danno del lobo temporale in pazienti con volumi tumorali > 70 cm<sup>3</sup> vs < 70 cm<sup>3</sup> (31% e 7%, rispettivamente) (Santoni et al., 1998).

### **2.11.3. Dati sperimentali e meccanismi di danno**

#### *Danno acuto*

(431) Il primo segno istopatologico delle lesioni da radiazione nel sistema nervoso centrale è la demielinizzazione diffusa, nodale, segmentale e ingravescente della sostanza bianca, a causa della perdita di oligodendrociti, che si verifica entro 2 settimane dopo una singola dose > 5 Gy (Mastaglia et al., 1976, Van der Kogel, 1986). Questa lesione acuta è preceduta da un aumento dell'espressione genica infiammatoria [ad esempio del fattore di trascrizione nucleare  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), TNF $\alpha$  e IL-1b], che è stata dimostrata nei roditori a poche ore dalla irradiazione del sistema nervoso centrale (Hong et al., 1995; Raju et al., 2000; Tofilon e Fike, 2000; Gaber et al., 2003; Wong e Van der Kogel, 2004). TNF $\alpha$  è un regolatore chiave di ICAM-1, che è associato con l'alterazione della BBB o della BSCB a seguito di lesioni di vario tipo. Nel cervello di topo irradiati, l'incremento precoce, dose-dipendente, della espressione ICAM-1 è stato osservato parallelamente alla maggiore induzione dell'eme ossigenasi 1, un marker di stress ossidativo, e alla successiva morte neuronale (Calingasan et al., 2000). L'aumentata espressione di ICAM-1 dopo l'irradiazione del midollo spinale nei ratti è stata prevalentemente nell'endotelio vascolare, in particolare nelle regioni di interruzione della BSCB (Nordal e Wong, 2004).

### *Effetti tardivi*

(432) La demielinizzazione focale del midollo spinale si sviluppa a partire da circa 4-6 mesi a seguito di alte dosi di radiazioni (> 20 Gy in dose singola); la latenza è inversamente proporzionale alla dose. Il danno progredisce rapidamente verso la necrosi tissutale e l'insorgenza della paralisi. In questo periodo compaiono le lesioni vascolari (edema, trombosi ed emorragia), particolarmente dopo alte dosi, che sono state indicate come fattore determinante la necrosi della sostanza bianca (Van der Kogel, 1986). Nel caso di dosi di radiazioni più basse, con tempi più lunghi (1-2 anni nei ratti), si sviluppano teleangiectasie ed infarti emorragici nel midollo spinale e nel cervello. La necrosi del midollo spinale non si verifica invece nella cauda equina, anche dopo alte dosi di radiazioni. Il danno in questo sito è limitato alla demielinizzazione e necrosi delle radici nervose, associati alla perdita di cellule di Schwann (Van der Kogel, 1986).

### *Deficit cognitivo*

(433) L'irraggiamento del cervello in toto con dosi singole a partire da 4,5 Gy è stato in grado di alterare significativamente la memoria e la funzione motoria nei topi, mentre una dose di 1,5 Gy non ha avuto effetti comportamentali (Martin et al., 2001). È stato recentemente dimostrato che la compromissione cognitiva dopo irradiazione dell'intero cervello nei ratti è associato con alterazioni delle subunità del recettore dell'acido N-metil-D-aspartico, importanti per la trasmissione sinaptica, e che queste alterazioni possono verificarsi in assenza di degenerazione neurale (Shi et al., 2006, 2008). Altri studi comportamentali su topi suggeriscono che la compromissione della memoria e delle attività motorie sono correlate allo stress ossidativo cerebrale (Manda et al., 2007) ed alla riduzione della neurogenesi ippocampale nei topi giovani (Rola et al., 2004). Studi su ratti hanno dimostrato che i difetti di memoria insorti dopo 9 mesi dalla irradiazione con 40 Gy in frazioni di 5 Gy sono state precedute da una significativa riduzione della densità capillare, suggerendo che il deficit cognitivo può essere una forma di demenza vascolare (Brown et al., 2007).

### *Bersagli (targets) vascolari vs bersagli parenchimali nelle lesioni da radiazioni*

(434) La documentata associazione tra rottura della BBB (o della BSCB) e tossicità da radiazioni sia acuta che cronica implica che le cellule endoteliali siano importanti bersagli (Rubin et al., 1994; Nordal e Wong, 2005). Infatti, la perdita di cellule endoteliali dose-dipendente è stata dimostrata nel cervello e nel midollo spinale irradiati entro 24 h dalla esposizione (Ljubimova et al., 1991; Li et al., 2004). Questa risposta apoptotica acuta è indipendente dalla p53, ma dipende dalla via della sfingomielinasi acida (ASMase) (Li et al., 2003). L'irradiazione di topi knockout per ASMase non ha provocato né l'apoptosi delle cellule endoteliali né interruzione del BSCB, mentre i topi knockout per p53 hanno risposto in modo simile a topi wild-type. Al contrario, la risposta apoptotica degli oligodendrociti (vista anche entro 24 ore dalla irradiazione) era dipendente dalla p53 e non dalla ASMase (Li et al., 1996; Chow et al., 2000). Considerati complessivamente, questi risultati suggeriscono che sia l'apoptosi delle cellule endoteliali, piuttosto che quella degli oligodendrociti, ad essere coinvolta nella rottura acuta della BSCB dopo l'irradiazione, e che la causa scatenante sia probabilmente l'espressione indotta delle cellule infiammatorie e lo stress ossidativo. Secondo questo modello, l'apoptosi degli oligodendrociti e la demielinizzazione focale si verificano come conseguenza secondaria di questi eventi (Hopewell e Van der Kogel, 1999).

(435) La risposta apoptotica degli oligodendrociti inizia entro 24 ore dalla irradiazione del midollo spinale, e si traduce in una marcata perdita di cellule progenitrici degli oligodendrociti (cellule O2A) a 2-4 settimane dopo una singola dose > 15 Gy al midollo spinale del ratto, seguita dal recupero dose-dipendente entro 3 mesi dopo l'irradiazione (Hopewell e Van der Kogel, 1999). Ciò determina una transitoria demielinizzazione focale che è associata con la sindrome di Lhermitte nell'uomo. Tuttavia, sembra vi sia una scarsa relazione tra la sopravvivenza delle cellule gliali e il successivo sviluppo di mielopatia da radiazioni. Il danno vascolare sembra essere una causa molto più importante nella genesi degli effetti tardivi. Questo aspetto è stato dimostrato in esperimenti in cui è stato irradiato il midollo spinale del ratto con terapia a cattura di neutroni di boro, utilizzando agenti di cattura che superavano o non superavano la BBB (Coderre et al., 2006). Per dosi di radiazione totale che davano incidenze equivalenti di necrosi della sostanza bianca e di mielopatia, è stata rilevata una sopravvivenza dei progenitori O2A molto più elevata quando l'irraggiamento veniva selettivamente rilasciato a livello dell'endotelio, con conseguente minor dose a livello delle cellule parenchimali. Le dosi necessarie per indurre mielopatia sono quindi legate alla dose erogata a livello vascolare e non alla dose rilasciata al parenchima o alla sopravvivenza delle cellule progenitrici O2A.

(436) Modelli di lavoro per la risposta alle radiazioni nel sistema nervoso centrale sono stati proposti con componenti sia vascolari che parenchimali. Secondo questi modelli, la radiazione induce la morte cellulare diretta (apoptosi) in diverse popolazioni (cellule endoteliali, progenitori delle cellule gliali e oligodendrociti), e attiva una serie di cascate di citochine, causando processi reattivi e persistente stress ossidativo, con danno tissutale secondario e deficit neurologici (Tofilon e Fike, 2000). L'apoptosi precoce delle cellule endoteliali porta alla rottura della BBB e al danno acuto transitorio del CNS, mentre la morte ritardata delle cellule endoteliali in mitosi conduce alla insorgenza tardiva della rottura della BBB, alla necrosi della sostanza bianca, e al successivo danno permanente del CNS (Wong e Van der Kogel, 2004 Nordal e Wong, 2005).

### *Effetti del frazionamento*

(437) Ampi dati sperimentali sull'influenza dei piani di frazionamento sulla tolleranza da radiazioni mostrano che il midollo spinale ha una elevata capacità di riparazione dei danni subletali, con un rapporto  $\alpha / \beta$  di circa 2 Gy per il midollo cervicale e 3-5 Gy per quello lombare (White and Hornsey, 1978; Ang et al., 1983; Van der Kogel, 1986; Thames et al., 1988; Wong et al., 1995). La quantità di dose per frazione è pertanto di grande importanza nel determinare la tolleranza del midollo spinale,

poiché alte dosi per frazione causano danni maggiori e basse dosi di tolleranza. Al contrario, il tempo di trattamento totale ha poca influenza sulla dose di tolleranza in questo tessuto a lento turnover in caso di radioterapia frazionata giornaliera somministrata per tempi totali non superiori a 8 settimane (White and Hornsey, 1980; Van der Kogel et al., 1982.). Per frazioni giornaliere multiple la riparazione incompleta tra frazioni può determinare danni maggiori rispetto alle singole frazioni giornaliere. L'analisi sperimentale dell'emivita della riparazione su roditori indica una cinetica di riparazione bi-esponenziale, con valori dei componenti lenti e veloci dell'emivita pari a 0,2-0,7 e 2,2-6,4 h rispettivamente (Ang et al., 1992; Landuyt et al., 1997; Pop et al., 1998). A causa della componente lenta della riparazione, la tolleranza del midollo spinale diminuisce del 16% per intervalli interfrazione di 6 ore rispetto ad intervalli di 24 ore.

(438) Nonostante la sua lenta velocità di turnover, il midollo spinale è capace di un sostanziale recupero a lungo termine su un periodo di diversi mesi o anni. Ciò è stato illustrato in studi di re-irradiazione, in cui le dosi totali necessarie per indurre mielopatia (dose iniziale più re-irradiazione a 4-6 mesi - studi sui roditori - o 2 anni - studi sulle scimmie) erano aumentate di più del 140% delle dosi di tolleranza biologicamente equivalente in caso di piano di trattamento unico. (Ang et al., 1993; Wong e Hao, 1997). Ulteriori studi sulle scimmie hanno dimostrato che un'ulteriore recupero a lungo termine ha luogo nel midollo spinale se gli intervalli di ritrattamento aumentano da 1 a 3 anni; le dosi totali stimate per il primo trattamento più il ritrattamento a 3 anni aumentavano a più del 160% della dose di tolleranza relativa all'unico trattamento (Ang et al., 2001). E' possibile che una aumentata proliferazione delle cellule progenitrici gliali O2A possa aver contribuito a questo recupero (Van der Maazen et al., 1992), ma la mancanza di corrispondenza tra la sopravvivenza delle cellule gliali e mielopatia (Coderre et al., 2006) implica che altri fattori devono essere coinvolti.

### *Effetti volume*

(439) Esperimenti su ratti hanno dimostrato un marcato aumento della dose di tolleranza per l'irradiazione di estensioni molto brevi di midollo spinale (<1 cm). Ciò è dovuto alla migrazione di cellule sopravvissute verso l'interno, per distanze molto brevi, dall'area circostante non irradiata (Hopewell e Trott, 2000). Ulteriore evidenza per questo meccanismo viene da studi con fascio di protoni ad alta precisione per l'irradiazione di un singolo campo di 8 mm o due campi di 4 mm, separati da una parte di midollo non irradiato (Bijl et al., 2003, 2006). La ED<sub>50</sub> per mielopatia con campi di 2 x 4 millimetri è risultata la stessa che con un singolo campo di 4 mm, e notevolmente maggiore rispetto a quella per un campo di 8 mm. Il forte effetto volume per l'irradiazione di porzioni poco estese di midollo spinale viene compromesso dalle piccole dosi ricevute dal tessuto circostante, suggerendo che la migrazione di cellule nella regione ad alto dosaggio viene inibita dalle basse dosi al tessuto circostante.

(440) Gli studi condotti su maiali e scimmie dimostrano un effetto volume più ridotto per dimensioni del campo di 1-10 o 4-16 cm (Schultheiss et al., 1994; Van den Aardweg et al., 1995). Negli studi con scimmie (Schultheiss et al., 1994), l'incidenza di mielopatia aumentava dal 15% al 20% al 37,5% per dose totale frazionata di 70 Gy per dimensioni di campo di 4, 8, e 16 cm; questo andamento è coerente con modelli probabilistici. Poiché le relazioni dose-risposta per la mielite sono immediate, è improbabile che tali piccoli effetti volume siano rilevabili ai livelli di dose corrispondenti a basse probabilità di danno (< 5%) che sono utilizzate nella pratica clinica.

(441) Effetti volume significativi sono stati osservati nei cani per sintomi neurologici funzionali (dolore e paresi) dopo irradiazione di 4 o 20 cm di lunghezza di midollo spinale (ED<sub>50</sub> di 78 e 54 Gy,

rispettivamente). Effetti volume molto meno pronunciati sono stati, tuttavia, osservati per lesioni necrotiche morfologiche (Powers et al., 1998).

#### **2.11.4. L'esposizione a dosi < a 5 Gy**

(442) Tra il 1940 e il 1960, l'irradiazione del cuoio capelluto è stata ampiamente utilizzata nel trattamento di bambini (età media 7-8 anni) con *Tinea capitis* (tigna). Le dosi al cervello erano nell'intervallo 0,7-1,75 Gy. Diversi studi epidemiologici e funzionali sono stati eseguiti su questi soggetti per indagare gli effetti a lungo termine delle basse dosi di irradiazione cerebrale sulla funzione mentale. Un follow-up a lungo termine (media 20 anni) su 2215 soggetti irradiati e 1395 soggetti non irradiati trattati per *Tinea capitis* presso il New York University Hospital ha dimostrato un eccesso del 40% di disturbi psichiatrici trattati nei pazienti bianchi americani irradiati, ma nessuna differenza nei neri americani (Shore et al., 1976). L'analisi psichiatrica e psicometrica di un sottogruppo di 177 soggetti irradiati e 68 non irradiati ha confermato un aumento dei sintomi psichiatrici e punteggi più alterati nel gruppo irradiato dei bianchi, sebbene la valutazione complessiva dello stato psichiatrico abbia mostrato solamente differenze borderline (Omran et al., 1978).

(443) In uno studio più ampio su 11 000 soggetti israeliani irradiati e 11 000 controlli, i bambini irradiati (dosi medie del cervello di 1,3 Gy) mostravano un QI e punteggi psicologici bassi, e un modesto aumento di incidenza di ritardo mentale (Ron et al., 1982). Un'analisi separata di risposte evocate visive su 44 irradiati e 57 controlli hanno mostrato differenze significative tra i gruppi (Yaar et al., 1980).

(444) Uno studio di coorte su una popolazione di 3094 uomini che erano stati irradiati per emangioma cutaneo prima dei 18 mesi di età ha evidenziato che lo sviluppo intellettuale è stato influenzato negativamente da dosi di radiazioni > 0,10 Gy (Hall et al., 2004). La percentuale di ragazzi che hanno successivamente frequentato la scuola superiore è diminuita con l'aumentare della dose di radiazioni, dal 32% tra quelli non irradiati al 17% in coloro che hanno ricevuto più di 0,25 Gy. Confrontando questi due gruppi, l'OR multivariato per la frequenza alla scuola superiore è stato 0,47 (95% CI 0,26-0,85) per l'irradiazione alla parte frontale del cervello, e 0,59 (95% CI 0,23-1,46) per l'irradiazione del cervello posteriore.

(445) Nel loro insieme, i risultati di questi studi indicano che basse dosi di irradiazione (< 1-2 Gy) per il cervello in via di sviluppo possono causare deficit cognitivi e comportamentali a lungo termine.

(446) L'analisi dell'incidenza di demenza tra i sopravvissuti alla bomba atomica non ha dimostrato alcuna relazione tra l'esposizione alle radiazioni e lo sviluppo di demenza in soggetti esposti a dosi < 4 Gy a più di 13 anni di età (Yamada et al., 2009). L'incidenza di demenza è stata compresa da 15 a 17 per 10 000 persone-anno per le dosi di esposizione di 0,005, 0,005-0,50, e > 0,50 Gy.

#### **2.11.5. Riassunto**

(447) Il midollo spinale è relativamente radioresistente, ma le conseguenze del superamento della tolleranza sono così gravi (paralisi) da far applicare normalmente vincoli di dose conservativi di 45-50 Gy (dose totale frazionata). La dose per frazione è il determinante più importante per il rischio di mielite. Il tempo di trattamento generale e il volume irradiato hanno meno influenza. La dose necessaria per indurre una mielopatia determina il danno delle cellule endoteliali e vascolari piuttosto che il danno al parenchima ed alla glia.

(448) La necrosi cerebrale è rara dopo dosi totali frazionate < 60 Gy, ma un significativo deterioramento cognitivo può determinarsi a seguito a dosi molto più basse (< 1 Gy), in particolare

dopo l'esposizione durante l'infanzia. L'interruzione della BBB è associata sia con il danno tissutale transitorio acuto, sia con quello ingravescente a lungo termine.

## 2.12. Riferimenti

- Abramson, N., Cavanaugh, P.J., 1973. Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. A second look. *Radiology* 108, 685–687.
- Adams, M.J., Lipshultz, S.E., 2005. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr. Blood Cancer* 44, 600–606.
- Adams, G.R., Caiozzo, V.J., Haddad, F., et al., 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 283, C1182–C1195.
- Adams, M.J., Lipshultz, S.E., Schwartz, C., et al., 2003. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin. Radiat. Oncol.* 13, 346–356.
- Adams, M.J., Lipsitz, S.R., Colan, S.D., et al., 2004. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22, 3139–3148.
- Agate, L., Mariotti, S., Elisei, R., et al., 2008. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2729–2736.
- Agha, A., Sherlock, M., Brennan, S., et al., 2005. Hypothalamic–pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 6355–6360.
- Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat. Res.* 172, 1–9.
- Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., 1991. Summary of the results of long-term immunity studies for the exposed population. *Immunology* 3, 4–7.
- Akleyev, A.V., Kisselyov, M.F., 2002 (Eds.). *Medical–Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River*. FREGAT, Chelyabinsk.
- Akleyev, A.V., Varfolomeyeva, T.A., 2007. The state of hemopoiesis under long-term radiation exposure of bone marrow in residents of the Techa riverside villages. *Radiat. Biol. Radioecol.* 47, 307–321.
- Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., Silkina, L.A., et al., 1995. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals. *Stem Cells* 13, 58–68.
- Akleyev, A.V., Veremeyeva, G.A., Silkina, L.A., et al., 1999. Long-term haemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. *Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 5, 113–129.
- Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., Startsev, N.V., 2002. Techa River population: long term medical followup. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 32–40.
- Albert, R.E., Omran, A.R., Brauer, E.W., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch. Environ. Health* 17, 919–934.



- Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., Klokman, W.J., et al., 2003. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 21, 3431–3439.
- Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., De Bruin, M.L., et al., 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 109, 1878–1886.
- Allgood, J.W., Langberg, C.W., Sung, C.C., et al., 1996. Timing of concomitant boost irradiation affects incidence and severity of intestinal complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 381–387.
- Alpen, E.L., Stewart, F.A., 1984. Radiation nephritis and anaemia: a functional assay for renal damage after irradiation. *Br. J. Radiol.* 57, 185–187.
- Alter, A.J., Leinfelder, P.J., 1953. Roentgen-ray cataract: effect of shielding of the lens and ciliary body. *AMA Arch. Ophthalmol.* 49, 257–260.
- Andreassen, C.N., 2005. Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? *Acta Oncol.* 44, 801–815.
- Ang, K.K., Van der Kogel, A.J., Van der Schueren, E., 1983. The effect of small radiation doses on the rat spinal cord: the concept of partial tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 1487–1491.
- Ang, K.K., Jiang, G.L., Guttenberger, R., et al., 1992. Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. *Radiother. Oncol.* 25, 287–294.
- Ang, K.K., Price, R.E., Stephens, L.C., et al., 1993. The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25, 459–464.
- Ang, K.K., Jiang, G.L., Feng, Y., et al., 2001. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1013–1020.
- Anno, G.H., Baum, S.J., Withers, H.R., et al., 1989. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5–30 Gy. *Health Phys.* 56, 821–838.
- Anno, G.H., Young, R.W., Bloom, R.M., et al., 2003. Dose response relationships for acute ionizing radiation lethality. *Health Phys.* 84, 565–57
- Anscher, M.S., Kong, F.M., Andrews, K., et al., 1998. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 1029–1035.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Rabbani, Z., et al., 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 876–881.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Zgonjanin, L., et al., 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 829–837.
- Antonakopoulos, G.N., Hicks, R.M., Hamilton, E., et al., 1982. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. *Br. J. Cancer* 46, 403–416.
- Antonakopoulos, G.N., Hicks, R.M., Berry, R.J., 1984. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J. Pathol.* 143, 103–116.
- Anversa, P., Leri, A., Rota, M., et al., 2007. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells* 25, 589–601.
- Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., et al., 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 118, 149–161.
- Archambeau, J.O., Mathieu, G.R., Brenneis, H.J., et al., 1968. The response of the skin of swine to increasing single exposures of 250-kVP X-rays. *Radiat. Res.* 36, 299–326.

- Archambeau, J.O., Ines, A., Fajardo, L.F., 1985. Correlation of the dermal microvasculature morphology with the epidermal and the endothelial population changes produced by single X ray fractions of 1649, 2231 and 2619 rad in swine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 1639–1646.
- Arenas, M., Gil, F., Hernandez, V., et al., 2006. Anti-inflammatory effects of low-dose radiation therapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66, 560–567.
- Armstrong, G.T., Liu, Q., Yasui, Y., et al., 2009. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 946–958.
- Arnold, J., 1998. Global cataract blindness: the unmet challenge. *Br. J. Ophthalmol.* 82, 593–594.
- Arnold, M., Stas, P., Kummermehr, J., et al., 1998. Radiation-induced impairment of bone healing in the rat femur: effects of radiation dose, sequence and interval between surgery and irradiation. *Radiother. Oncol.* 48, 259–265.
- Arpin, D., Perol, D., Blay, J.Y., et al., 2005. Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *J. Clin. Oncol.* 23, 8748–8756.
- Asfandiurova, N.S., Romadin, A.E., Kolcheva, N.G., et al., 1998. Immune system in residents of territories contaminated with radionuclides after Chernobyl accident. *Ter. Arkh.* 70, 55–59.
- Attar, M., Molaie Kondolousy, Y., Khansari, N., 2007. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 6, 73–78.
- Augusteyn, R.C., 1981. Protein modification in cataract: possible oxidative mechanisms. In: Duncan, G. (Ed.), *Mechanisms of Cataract Formation in the Human Lens*. Academic Press, New York, pp. 71–111.
- Azizova, T.V., Semenikhina, N.G., Druzhinina, M.B., 2005. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 30–35.
- Azizova, T.V., Day, R.D., Wald, N., et al., 2008. The ‘clinic’ medical-dosimetric database of Mayak Production Association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 94, 449–458.
- Azizova, T.V., Muirhead, C.R., Druzhinina, M.B., et al., 2010a. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat. Res.* 174, 155–168.
- Azizova, T.V., Muirhead, C.R., Druzhinina, M.B., et al., 2010b. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat. Res.* 174, 851–864.
- Babizhayev, M.A., Deyev, A.I., Linberg, L.F., 1988. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. *Mech. Ageing. Dev.* 44, 69–89.
- Bakker, B., Van der Eerden, B.C., Koppelaar, D.W., et al., 2003. Effect of X-irradiation on growth and the expression of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in the tibial growth plate of the rat. *Horm. Res.* 59, 35–41.
- Barabanova, A., Osanov, D.P., 1990. The dependence of skin lesions on the depth-dose distribution from beta-irradiation of people in the Chernobyl nuclear power plant accident. *Int. J. Radiat. Biol.* 57, 775–782.
- Barabanova, A.V., Baranov, A.E., Bushmanov, A.Y., et al., 2007. *Chronic Radiation Sickness due to Uniform Irradiation*. Slovo, Moscow, pp. 85–101.
- Baranov, A.E., 1996. Allogenic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation: experience from recent (Nyasvizh, Belarus) and previous radiation accidents. In: MacVittie, T.J.,
- Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences*. Elsevier Science, Tarrytown, NY, pp. 281–293.
- Baranov, A.E., Guskova, A.K., 1990. Acute radiation disease in Chernobyl accident victims. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II; Clinical Experience and Follow-Up Since 1979*. Elsevier, New York, pp. 79–87.

- Baranov, A.E., Konchalovski, M.V., Soloviev, W.Y., et al., 1988. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. Elsevier, New York, pp. 427–443.
- Baranov, A.E., Geil, R.P., Gus'kova, A.K., et al., 1989. [Transplantation of the bone marrow after total body irradiation of the victims after the accident at the Chernobyl atomic power plant] Transplantatsiia kostnogo mozga posle obshchego oblucheniia u postradavshikh pri avarii na Chernobyl'skoi AES. *Gematol. Transfuziol.* 34, 3–16.
- Baranov, A.E., Selidovkin, G.D., Butturini, A., et al., 1994. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. *Blood* 83, 596–599.
- Bateman, J.L., 1971. Organs of special senses. Part 1: eye and irradiation. In: Berdjis, C.C. (Ed.), *Pathology of Irradiation*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 669–686.
- Bath, L.E., Critchley, H.O., Chambers, S.E., et al., 1999. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 1265–1272.
- Bath, L.E., Anderson, R.A., Critchley, H.O., et al., 2001. Hypothalamic–pituitary–ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum. Reprod.* 16, 1838–1844.
- Beigi, B., O'Keefe, M., Bowell, R., et al., 1993. Ophthalmic findings in classical galactosaemia – prospective study. *Br. J. Ophthalmol.* 77, 162–164.
- BEIR I, 1972. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionising Radiations. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, DC.
- Belkacemi, Y., Piel, G., Rat, P., et al., 2000. Ionizing radiation-induced death in bovine lens epithelial cells: mechanisms and influence of irradiation dose rate. *Int. J. Cancer* 90, 138–144.
- Bellows, J.G., 1944. *Cataract and Anomalies of the Lens*. Mosby, St. Louis, MO, pp. 333–338.
- Bellows, J.G., Bellows, R.J., 1975. *Cataracta complicata*. In: Bellows, J.G. (Ed.), *Cataract and Abnormalities of the Lens*. Grune and Stratton, New York, pp. 272–275.
- Benoist, M.R., Lemerle, J., Jean, R., et al., 1982. Effects of pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. *Thorax* 37, 175–180.
- Bentzen, S.M., Joiner, M.C., 2009. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 120–134.
- Bentzen, S.M., Skoczytas, J.Z., Bernier, J., 2000. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 453–462.
- Bentzen, S.M., Saunders, M.I., Dische, S., et al., 2001. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother. Oncol.* 60, 123–135.
- Berrington, A., Darby, S.C., Weiss, H.A., et al., 2001. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. *Br. J. Radiol.* 74, 507–519.
- Bhuyan, K.C., Bhuyan, D.K., 1983. Molecular mechanisms of cataractogenesis II: evidence of lipid peroxidation and membrane damage. In: Greenwald, R.A., Cohen, G. (Eds.), *Oxy Radicals and their scavenger Systems*. Vol. III. Cellular and Medical Aspects. Elsevier, London, pp. 349–356.
- Bianchi, M., 1983. Cytotoxic insult to germinal tissue. Part II. Ovary. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), *Cytotoxic Insult to Tissue Effects on Cell Lineages*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 308–328.
- Bigsby, R.M., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2009. Ovarian hormone modulation of radiation-induced cataractogenesis: dose–response studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 3304–3310.

- Bijl, H.P., Van Luijk, P., Coppes, R.P., et al., 2003. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 274–281.
- Bijl, H.P., Van Luijk, P., Coppes, R.P., et al., 2006. Influence of adjacent low-dose fields on tolerance to high doses of protons in rat cervical spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1204–1210.
- Blakely, E.A., Kleiman, N.J., Neriishi, K., et al., 2010. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. Meeting report. *Radiat. Res.* 173, 709–717.
- Blettner, M., Zeeb, H., Auvinen, A., et al., 2003. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int. J. Cancer* 106, 946–952.
- Bliss, P., Parsons, C.A., Blake, P.R., 1996. Incidence and possible aetiological factors in the development of pelvic insufficiency fractures following radical radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 69, 548–554.
- Bloemendal, H., 1984. Final general discussion. Sequence of events in cataract formation. In: Nugent, J., Whelan, J. (Eds.), *Human Cataract Formation*. Ciba Foundation Symposium 106. Pitman, London, p. 267.
- Blomlie, V., Rofstad, E.K., Talle, K., et al., 1996. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 167, 1205–1210.
- Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1993. A new method to determine dose–effect relations for local lung-function changes using correlated SPECT and CT data. *Radiother. Oncol.* 29, 110–116.
- Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1994. Dose–effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma. *Radiother. Oncol.* 32, 201–209.
- Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1996. Recovery of overall and local lung function loss 18 months after irradiation for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 14, 1431–1441.
- Boivin, J.F., Hutchison, G.B., Lubin, J.H., et al., 1992. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin’s disease. *Cancer* 69, 1241–1247.
- Bourhis, J., Overgaard, J., Audry, H., et al., 2006. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368, 843–854.
- Bourne, R.G., Kearsley, J.H., Grove, W.D., et al., 1983. The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 1445–1450.
- Bowers, D.C., McNeil, D.E., Liu, Y., et al., 2005. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin’s disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 23, 6508–6515.
- Bowers, D.C., Liu, Y., Leisenring, W., et al., 2006. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 24, 5277–5282.
- Braestrup, C.B., 1957. Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.* 78, 988–992.
- Brandao-Mello, C.E., Oliveira, A.R., Valverde, N.J., et al., 1991. Clinical and hematological aspects of 137Cs: the Goiania radiation accident. *Health Phys.* 60, 31–39.
- Breiter, N., Sassy, T., Trott, K.R., 1993. The effect of dose fractionation on radiation injury in the rat stomach. *Radiother. Oncol.* 27, 223–228.
- Brennan, B.M., Shalet, S.M., 2002. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br. J. Haematol.* 118, 58–66.
- Brenner, D.J., Hall, E.J., Randers-Pehrson, G., et al., 1996. Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose rate regimens in a model late-effect system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 905–910.

- Brooks, A.L., Guilmette, R.A., Hahn, F.F., et al., 1992. Distribution and biological effects of inhaled  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  in cynomolgus monkeys. *Radiat. Res.* 130, 79–87.
- Brown, N.P., 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 257.
- Brown, N.P., Bron, A.J., 1996. *Lens Disorders: a Clinical Manual of Cataract Diagnosis*. Butterworth, Heinemann, Oxford, p. 205.
- Brown, P.D., Foote, R.L., McLaughlin, M.P., et al., 2005. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1361–1367.
- Brown, W.R., Blair, R.M., Moody, D.M., et al., 2007. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 257, 67–71.
- Burger, A., Loffler, H., Bamberg, M., et al., 1998. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 401–408.
- Butturini, A., De Souza, P.C., Gale, R.P., et al., 1988. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. *Lancet* 2, 471–475.
- Byron, J.W., Haigh, M.V., Lajtha, L.G., 1964. Effect of an antibiotic regime on monkeys exposed to totalbody irradiation. *Nature* 202, 977–979.
- Calingasan, N.Y., Huang, P.L., Chun, H.S., et al., 2000. Vascular factors are critical in selective neuronal loss in an animal model of impaired oxidative metabolism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 207–217.
- Caplice, N.M., Doyle, B., 2005. Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev.* 14, 122–139.
- Carr, Z.A., Land, C.E., Kleinerman, R.A., et al., 2005. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61, 842–850.
- Carratu, R., Secondulfo, M., de Magistris, L., et al., 1998. Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy. *Oncol. Rep.* 5, 635–639.
- Cassady, J.R., 1995. Clinical radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1249–125
- Castillo, L.A., Craft, A.W., Kernahan, J., et al., 1990. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 18, 185–18
- Centola, G.M., Keller, J.W., Henzler, M., et al., 1994. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J. Androl.* 15, 608–613.
- Ch'ang, H.J., Maj, J.G., Paris, F., et al., 2005. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines. *Nat. Med.* 11, 484–490.
- Chang, P.Y., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., et al., 2005. Effects of iron ions, protons and X rays on human lens cell differentiation. *Radiat. Res.* 164, 531–539.
- Chang, P.Y., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., et al., 2007. Particle radiation alters expression of matrix metalloproteases resulting in ECM remodeling in human lens cells. *Radiat. Environ. Biophys.* 46, 187–194.
- Chang, W.P., Hwang, J.S., Hung, M.C., et al., 1999. Chronic low-dose gamma-radiation exposure and the alteration of the distribution of lymphocyte subpopulations in residents of radioactive buildings. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1231–1239
- Chen, J., 2004. Senescence and functional failure in hematopoietic stem cells. *Exp. Hematol.* 32, 1025–1032.
- Chen, A.M., Obedian, E., Haffty, B., 2001a. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J.* 7, 480–491.
- Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001b. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.*

156, 71–77.

- Chen, Y., Hyrien, O., Williams, J., et al., 2005. Interleukin (IL)-1A and IL-6: applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62, 260–266.
- Cheng, J.C., Schultheiss, T.E., Wong, J.Y., 2008. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 1436–1443.
- Chiarelli, A.M., Marrett, L.D., Darlington, G.A., 2000. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiol.* 11, 161–166.
- Chiba, S., Saito, A., Ogawa, S., et al., 2002. Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant.* 29, 935–939.
- Chmelevsky, D., Mays, C.W., Spiess, H., et al., 1988. An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. *Radiat. Res.* 115, 238–257
- Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am. J. Epidemiol.* 168, 620–631.
- Chou, C.H., Chen, P.J., Lee, P.H., et al., 2007. Radiation-induced hepatitis B virus reactivation in liver mediated by the bystander effect from irradiated endothelial cells. *Clin. Cancer Res.* 13, 851–857.
- Chow, B.M., Li, Y.Q., Wong, C.S., 2000. Radiation-induced apoptosis in the adult central nervous system is p53-dependent. *Cell Death Differ.* 7, 712–720.
- Chylack Jr., L.T., Leske, M.C., McCarthy, D., et al., 1989. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch. Ophthalmol.* 107, 991–997.
- Chylack Jr., L.T., Wolfe, J.K., Singer, D.M., et al., 1993. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 111, 831–836.
- Chylack Jr., L.T., Peterson, L.E., Feiveson, A.H., et al., 2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1. Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. *Radiat. Res.* 172, 10–20.
- Cipollaro, A.C., Kallos, A., Ruppe Jr., J.P., 1959. Measurement of gonadal radiations during treatment for Tinea capitis. *N.Y. State J. Med.* 59, 3033–3040.
- Ciraj-Bjelac, O., Rehani, M.M., Sim, K.H., Liew, H.B., Van ˆo´ , E., Kleiman, N.J., 2010. Risk for radiation induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 76, 826–834.
- Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al., 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 366, 2087–2106.
- Clifton, D.K., Bremner, W.J., 1983. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J. Androl.* 4, 387–392.
- Coderre, J.A., Morris, G.M., Micca, P.L., et al., 2006. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat. Res.* 166, 495–503.
- Cogan, D.G., Donaldson, D.D., 1951. Experimental radiation cataracts. I. Cataracts in the rabbit following single x-ray exposure. *AMA Arch. Ophthalmol.* 45, 508–522.
- Cogan, D.G., Donaldson, D.D., Reese, A.B., 1952. Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *AMA Arch. Ophthalmol.* 47, 55–70.
- Coggle, J.E., 1987. Proliferation of type II pneumocytes after X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 51, 393–399.

- Coggle, J.E., Lambert, B.E., Moores, S.R., 1986. Radiation effects in the lung. *Environ. Health Perspect.* 70, 261–291.
- Cohen, L.E., 2003. Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 15, 3–9.
- Cohen, L.E., 2005. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 34, 769–789, x.
- Colella, G., Cannavale, R., Pentenero, M., et al., 2007. Oral implants in radiated patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 22, 616–622.
- Collins, C.A., Olsen, I., Zammit, P.S., et al., 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 122, 289–301.
- Congdon, N., Vingerling, J.R., Klein, B.E., et al., 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 487–494.
- Constine, L.S., Kanski, A., Ekholm, S., et al., 1988. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 319–330.
- Constine, L.S., Woolf, P.D., Cann, D., et al., 1993. Hypothalamic–pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N. Engl. J. Med.* 328, 87–94.
- Cooper, J.S., Fu, K., Marks, J., et al., 1995. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1141–1164.
- Coroneo, M.T., Müller-Stolzenberg, N.W., Ho, A., 1991. Peripheral light focusing by the anterior eye and the ophthalmohelioses. *Ophthalm. Surg.* 22, 705–711.
- Cosset, J.M., Henry-Amar, M., Girinski, T., et al., 1988. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin’s disease. The role of fraction size. *Acta Oncol.* 27, 123–129.
- Courtade, M., Caratero, A., Jozan, S., et al., 2001. Influence of continuous, very low-dose gamma irradiation on the mouse immune system. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 587–592.
- Courtois, Y., Tassin, J., Treton, J., 1981. Aging of lens epithelial cells: a critical step in cataractogenesis. In: Sears, M. (Ed.), *New Directions in Ophthalmic Research*. Yale University Press, New Haven, CT, pp. 69–76.
- Critchley, H.O., Wallace, W.H., Shalet, S.M., et al., 1992. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99, 392–394.
- Critchley, H.O., Wallace, W.H., 2005. Impact of cancer treatment on uterine function. *J. Natl. Cancer Inst.* 34, 64–68.
- Crossen, J.R., Garwood, D., Glatstein, E., et al., 1994. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J. Clin. Oncol.* 12, 627–642.
- Crowne, E.C., Moore, C., Wallace, W.H., et al., 1992. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 36, 59–68.
- Cucinotta, F.A., Manuel, F.K., Jones, J., et al., 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat. Res.* 156, 460–466.
- Cucinotta, F.A., Kim, M.H., Willingham, V., et al., 2008. Physical and biological organ dosimetry analysis for international space station astronauts. *Radiat. Res.* 170, 127–138.
- Dagle, G.E., Sanders, C.L., 1984. Radionuclide injury to the lung. *Environ. Health Perspect.* 55, 129–137.
- Dainiak, N., Waselenko, J.K., Armitage, J.O., et al., 2003. The hematologist and radiation casualties. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2003, 473–496.

- Damron, T.A., Mathur, S., Horton, J.A., et al., 2004. Temporal changes in PTHrP, Bcl-2, Bax, caspase, TGF-beta, and FGF-2 expression following growth plate irradiation with or without radioprotectant. *J. Histochem. Cytochem.* 52, 157–167.
- Darby, S.C., Doll, R., Gill, S.K., et al., 1987. Long term mortality after a single treatment course with Xrays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br. J. Cancer* 55, 179–190
- Darby, S.C., McGale, P., Taylor, C.W., et al., 2005. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 6, 557–565.
- Darby, S.C., Cutter, D.J., Boerma, M., et al., 2010. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, 656–665.
- Darzy, K.H., Shalet, S.M., 2003. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm. Res.* 59 (Suppl. 1), 1–11.
- Davis, F.G., Boice Jr., J.D., Kelsey, J.L., et al., 1987. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. *J. Natl. Cancer Inst.* 78, 645–652.
- Davis, F.G., Boice Jr., J.D., Hrubec, Z., Monson, R.R., 1989. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res.* 49, 6130–6136.
- Davis, S., Kopecky, K.J., Hamilton, T.E., et al., 2004. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. *JAMA* 292, 2600–2613.
- Dawkins, K.D., Gershlick, T., de Belder, M., et al., 2005. Percutaneous coronary intervention: recommendations for good practice and training. *Heart* 91 (Suppl. 6), vi1–27
- Dawson, L.A., Ten Haken, R.K., 2005. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin. Radiat. Oncol.* 15, 279–283.
- Dawson, L.A., Kavanagh, B.D., Paulino, A.C., et al., 2010. Radiation-associated kidney injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S108–S115.
- Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys.* 68, 632–642.
- Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L.B., et al., 2010. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S58–S63.
- De Bruin, M.L., Dorresteijn, L.D., Van't Veer, M.B., et al., 2009. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 928–937.
- De Jaeger, K., Seppenwoolde, Y., Kampinga, H.H., et al., 2004. Significance of plasma transforming growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58, 1378–1387.
- Debus, J., Hug, E.B., Liebsch, N.J., et al., 1997. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 967–975.
- Dedov, V.I., Norets, T.A., 1981. Hypophysis-testes system under prolonged internal irradiation. *Med. Radiol. (Mosk.)* 26, 26–29.
- Demidenko, E., Williams, B.B., Swartz, H.M., 2009. Radiation dose prediction using data on time to emesis in the case of nuclear terrorism. *Radiat. Res.* 171, 310–319.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., 2002. The radiotherapeutic injury – a complex ‘wound’. *Radiother. Oncol.* 63, 129–145.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Peters, L.J., 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1105–1106.
- Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Kron, T., et al., 2000. Treatment-time-dependence models of early and delayed radiation injury in rat small intestine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 871–887.



- Densow, D., Kindler, H., Baranov, A.E., et al., 1997. Criteria for the selection of radiation accident victims for stem cell transplantation. *Stem Cells* 15 (Suppl. 2), 287–297.
- Desai, K.R., Pezner, R.D., Lipsett, J.A., et al., 1988. Total skin electron irradiation for mycosis fungoides: relationship between acute toxicities and measured dose at different anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 641–645.
- Devalia, H.L., Mansfield, L., 2008. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 5, 40–44.
- Dewit, L., Anninga, J.K., Hoefnagel, C.A., et al., 1990. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 977–983.
- Dewit, L., Verheij, M., Valdes Olmos, R.A., et al., 1993. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. *Eur. J. Cancer* 29A, 2239–2243.
- Di Paola, M., Bianchi, M., Baarli, J., 1972. RBE values for lens opacification in mice exposed to a 400- MeV neutron beam. In: *Radiobiological Applications of Neutron Irradiation*. International Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 147–165.
- Di Paola, M., Bianchi, M., Baarli, J., 1978. Lens opacification in mice exposed to 14-MeV neutrons. *Radiat. Res.* 73, 340–350.
- Diamant, M., Tushuizen, M.E., Sturk, A., et al., 2004. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 34, 392–401.
- Dische, S., Saunders, M.I., 1989. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. *Radiother. Oncol.* 16, 65–72.
- Dische, S., Martin, W.M., Anderson, P., 1981. Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six fraction regime of radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 54, 29–35.
- Dormand, E.L., Banwell, P.E., Goodacre, T.E., 2005. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 2, 112–127.
- Dorr, W., Kummermehr, J., 1990. Accelerated repopulation of mouse tongue epithelium during fractionated irradiations or following single doses. *Radiother. Oncol.* 17, 249–259.
- Dorr, W., Schultz-Hector, S., 1992. Early changes in mouse urinary bladder function following fractionated X irradiation. *Radiat. Res.* 131, 35–42.
- Dorr, W., Weber-Frisch, M., 1995a. Effect of changing weekly dose on accelerated repopulation during fractionated irradiation of mouse tongue mucosa. *Int. J. Radiat. Biol.* 67, 577–585.
- Dorr, W., Weber-Frisch, M., 1995b. Repopulation response of mouse oral mucosa during unconventional radiotherapy protocols. *Radiother. Oncol.* 37, 230–236.
- Dorr, W., Beck-Bornholdt, H.P., 1999. Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of the acute response and consequences on late effects. *Radiat. Res.* 151, 461–467.
- Dorr, W., Bentzen, S.M., 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1307–1315.
- Dorr, W., Eckhardt, M., Ehme, A., et al., 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3), 93–95.
- Dorr, W., Hamilton, C.S., Boyd, T., et al., 2002. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52, 911–917.
- Dorresteijn, L.D., Kappelle, A.C., Booger, W., et al., 2002. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J. Clin. Oncol.* 20, 282–288.
- Dorresteijn, L.D., Kappelle, A.C., Scholz, N.M., et al., 2005. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur. J. Cancer* 41, 1026–1030.

- Dubray, B.M., Thames, H.D., 1994. Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume. *Radiother. Oncol.* 33, 41–47.
- Dubray, B., Henry-Amar, M., Meerwaldt, J.H., et al., 1995. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation. *Radiother. Oncol.* 36, 211–217
- Dynlacht, J.R., Tyree, C., Valluri, S., et al., 2006. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 165, 9–15.
- Dynlacht, J.R., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2008. Estrogen protects against radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 170, 758–764.
- EDPR Group, 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 487–494.
- Edrees, G., Luts, A., Stewart, F., 1988. Bladder damage in mice after combined treatment with cyclophosphamide and X-rays. The influence of timing and sequence. *Radiother. Oncol.* 11, 349–360. Eifel, P.J., 1988. Decreased bone growth arrest in weanling rats with multiple radiation fractions per day. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 141–145.
- Eifel, P.J., Jhingran, A., Bodurka, D.C., et al., 2002. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 20, 3651–3657.
- Ellis, F., 1942. Tolerance of skin in radiotherapy with 200 kV X rays. *Br. J. Radiol.* 15, 348–350. Ellwein, L.B., Urato, C.J., 2002. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991–1998. *Arch. Ophthalmol.* 120, 804–811.
- Emami, B., Lyman, J., Brown, A., et al., 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 109–122.
- Erickson, B.A., Otterson, M.F., Moulder, J.E., et al., 1994. Altered motility causes the early gastrointestinal toxicity of irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 905–912.
- Evans, E.S., Kocak, Z., Zhou, S.M., et al., 2006. Does transforming growth factor-beta1 predict for radiation-induced pneumonitis in patients treated for lung cancer? *Cytokine* 35, 186–192.
- Faddy, M.J., Gosden, R.G., Gougeon, A., et al., 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod.* 7, 1342–1346.
- Fajardo, L.F., Stewart, J.R., 1970. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *Am. J. Pathol.* 59, 299–316.
- Fajardo, L.F., Berthrong, M., 1981. Radiation injury in surgical pathology. Part III. Salivary glands, pancreas and skin. *Am. J. Surg. Pathol.* 5, 279–296.
- Fajardo, L.F., Berthrong, M., Anderson, R.E., 2001. *Radiation Pathology*. Oxford University Press, New York.
- Farb, A., Burke, A.P., Kolodgie, F.D., et al., 2003. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 108, 1701–1706.
- Finkelstein, J.N., Johnston, C.J., Baggs, R., et al., 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 621–631.
- Fitzgerald Jr., R.H., Marks Jr., R.D., Wallace, K.M., 1982. Chronic radiation myelitis. *Radiology* 144, 609–612.
- Fleckenstein, K., Gauter-Fleckenstein, B., Jackson, I.L., et al., 2007a. Using biological markers to predict risk of radiation injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 17, 89–98.
- Fleckenstein, K., Zgonjanin, L., Chen, L., et al., 2007b. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 196–204.
- Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., Kondziolka, D., et al., 1992. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 19–26.

- Fliedner, T.M., 1988. Hematological indicators to predict patient recovery after whole-body irradiation as a basis for clinical management. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. Elsevier, New York, pp. 445–459.
- Fliedner, T.M., Meineke, V. (Eds.), 2005. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: a challenge for pathogenetic, diagnostic and therapeutic approaches and research. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 1–200.
- Fliedner, T.M., Kindler, H., Densow, D., et al., 1996. The Moscow-Ulm radiation accident clinical history data base. In: MacVittie, T., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, New York, pp. 271–279.
- Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother. Radiopharm.* 17, 405–426.
- Fowler, J.F., 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 62, 679–694.
- Franken, N.A., Camps, J.A., Van Ravels, F.J., et al., 1997. Comparison of in vivo cardiac function with ex vivo cardiac performance of the rat heart after thoracic irradiation. *Br. J. Radiol.* 70, 1004–1009.
- Franko, A.J., Sharplin, J., Ward, W.F., et al., 1996. Evidence for two patterns of inheritance of sensitivity to induction of lung fibrosis in mice by radiation, one of which involves two genes. *Radiat. Res.* 146, 68–74.
- Fransson, P., Widmark, A., 1999. Late side effects unchanged 4–8 years after radiotherapy for prostate carcinoma: a comparison with age-matched controls. *Cancer* 85, 678–688.
- Franzen, L., Funegard, U., Ericson, T., et al., 1992. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur. J. Cancer* 28, 457–462.
- Fryer, C.J., Fitzpatrick, P.J., Rider, W.D., et al., 1978. Radiation pneumonitis: experience following a large single dose of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4, 931–93
- Fu, X.L., Huang, H., Bentel, G., et al., 2001. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 899–908.
- Fuchs, E., Tumber, T., Guasch, G., 2004. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* 116, 769–778.
- Gaber, M.W., Sabek, O.M., Fukatsu, K., et al., 2003. Differences in ICAM-1 and TNF-alpha expression between large single fraction and fractionated irradiation in mouse brain. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 359–366.
- Gagliardi, G., Lax, I., Rutqvist, L.E., 2001. Partial irradiation of the heart. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 224–233.
- Gagliardi, G., Constine, L.S., Moiseenko, V., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S77–S85.
- Galland, R.B., Spencer, J., 1985. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1, 1257–1258.
- Gallini, R., Hendry, J.H., Molineux, G., et al., 1988. The effect of low dose rate on recovery of hemopoietic and stromal progenitor cells in gamma-irradiated mouse bone marrow. *Radiat. Res.* 115, 481–487.
- Gauwerky, F., Langheim, F., 1978. The time factor in radiogenic subcutaneous fibrosis. *Strahlentherapie* 154, 608–616.
- Gavin, P.R., Gillette, E.L., 1982. Radiation response of the canine cardiovascular system. *Radiat. Res.* 90, 489–500.
- Gaya, A.M., Ashford, R.F., 2005. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 17, 153–159.
- Georges, G.E., Storb, R.F., 1997. Experimental and clinical experience with hematopoietic stem cell transplants. *Stem Cells* 15, 73–94.
- Ghiassi-nejad, M., Zakeri, F., Assaei, R.G., et al., 2004. Long-term immune and cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. *J. Environ. Radioact.* 74, 107–116.

- Giblin, F.J., 2000. Glutathione: a vital lens antioxidant. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 16, 121–135.
- Giblin, F.J., McCready, J.P., Schrimsher, L., et al., 1987. Peroxide-induced effects on lens cation transport following inhibition of glutathione reductase activity in vitro. *Exp. Eye Res.* 45, 77–91.
- Giblin, F.J., Padgaonkar, V.A., Leverenz, V.R., et al., 1995. Nuclear light scattering, disulfide formation and membrane damage in lenses of older guinea pigs treated with hyperbaric oxygen. *Exp. Eye Res.* 60, 219–235.
- Gidali, J., 2002. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoietic system in mouse. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 114–119.
- Gillette, S.L., Gillette, E.L., Powers, B.E., et al., 1989. Ureteral injury following experimental intraoperative radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 791–798.
- Gillette, E.L., Mahler, P.A., Powers, B.E., et al., 1995. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1309–1318.
- Girinsky, T., Cordova, A., Rey, A., et al., 2000. Thallium-201 scintigraphy is not predictive of late cardiac complications in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1503–1506.
- Glanzmann, C., Huguenin, P., Lutolf, U.M., et al., 1994. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 30, 43–54.
- Gleeson, H.K., Shalet, S.M., 2004. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 11, 589–602.
- Godekmerdan, A., Ozden, M., Ayar, A., et al., 2004. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Arch. Med. Res.* 35, 324–328. Goldmann, H., 1933. Genesis of heat cataract. *Arch. Ophthalmol.* 9, 314.
- Gonzales, D.G., Van Dijk, J.D., 1983. Experimental studies on the response of growing bones to X-ray and neutron irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 671–677.
- Gorizontov, P.D., Belousova, O.I., Fedotova, M.I., 1983. *Stress and the Blood System.* Meditsina, Moscow.
- Goto, M., 2001. Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes: pattern of aging in progeroid syndromes. *Gann. Monogr. Cancer Res.* 49, 27–39.
- Gottlob, P., Steinert, M., Weiss, M., et al., 2001. The outcome of local radiation injuries: 14 years of follow-up after the Chernobyl accident. *Radiat. Res.* 155, 409–416.
- Graham, M.V., Purdy, J.A., Emami, B., et al., 1999. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 323–329.
- Green, D.M., Whitton, J.A., Stovall, M., et al., 2002. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 1070–1080.
- Griffith, T.P., Pirie, A., Vaughan, J., 1985. Possible cataractogenic effect of radionuclides deposited within the eye from the blood stream. *Br. J. Ophthalmol.* 69, 219–227.
- Grigoryev, Y.G., Popov, V.I., Shifirkin, A.V., et al., 1986. *Somatic Effects of Chronic Gamma Irradiation.* Energoatomizdat, Moscow.
- Gross, N.J., 1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J. Lab. Clin. Med.* 95, 19–31.
- Guidos, C., 2006. Thymus and T-lymphocyte development: what is new in the 21st Century? *Immunol. Rev.* 209, 5–9.
- Gusev, I.A., Mettler, F.A., Guskova, A.K., 2001. *Medical Management of Radiation Accidents*, second ed. CRC Press, Boca Raton, FL
- Guskova, A.K., 1999. Fifty years of the nuclear industry in Russia – through the eyes of a physician. *Atom. Energy* 87, 903–908.

- Guskova, A.K., 2000. Neurological syndromes of chronic radiation sickness. *Radiat. Risk*, 66–71 (special issue).
- Guskova, A.K., 2004. Radiation-induced lung injuries in man. *Prob. Tubercul. Pulmon. Dis.* 3, 41–43.
- Guskova, A.K., Baysogolov, G.D., 1971. *Radiation Sickness in Man*. Meditsina, Moscow.
- Guskova, A.K., Gusev, L.A., Okladnikova, N.D., 2002. Russian concept of chronic radiation disease in man. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 19–23.
- Gyenes, G., Fornander, T., Carlens, P., et al., 1996. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 899–905.
- Hagemann, R.F., 1976. Intestinal cell proliferation during fractionated abdominal irradiation. *Br. J. Radiol.* 49, 56–61.
- Hagemann, R.F., Sigdestad, C.P., Leshner, S., 1971. Intestinal crypt survival and total and per crypt levels of proliferative cellularity following irradiation: single x-ray exposures. *Radiat. Res.* 46, 533–546.
- Hahn, F.F., Romanov, S.A., Guilmette, R.A., et al., 2004. Plutonium microdistribution in the lungs of Mayak workers. *Radiat. Res.* 161, 568–581.
- Hall, E.J., Brenner, D.J., Worgul, B., et al., 2005. Genetic susceptibility to radiation. *Adv. Space Res.* 35, 249–253.
- Hall, P., Granath, F., Lundell, M., et al., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat. Res.* 152, 190–195.
- Hall, P., Adami, H.O., Trichopoulos, D., et al., 2004. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ* 328, 19.
- Ham Jr., W.T., 1953. Radiation cataract. *AMA Arch. Ophthalmol.* 50, 618–643.
- Hamilton, D.R., Murray, J.D., Ball, C.G., 2006. Cardiac health for astronauts: coronary calcification scores and CRP as criteria for selection and retention. *Aviat. Space Environ. Med.* 77, 377–387
- Hamlet, R., Heryet, J.C., Hopewell, J.W., et al., 1986. Late changes in pig skin after irradiation from betaemitting sources of different energy. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 51–54.
- Hancock, S.L., Cox, R.S., McDougall, I.R., 1991. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 325, 599–605.
- Hancock, S.L., Tucker, M.A., Hoppe, R.T., 1993. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270, 1949–1955.
- Hanna, C., O'Brien, J.E., 1963. Lens epithelial cell proliferation and migration in radiation cataracts. *Radiat. Res.* 19, 1–11.
- Hanoux, V., Pairault, C., Bakalska, M., et al., 2007. Caspase-2 involvement during ionizing radiation induced oocyte death in the mouse ovary. *Cell Death Differ.* 14, 671–681.
- Harding, C.V., Reddan, J.R., Unakar, N.J., et al., 1971. The control of cell division in the ocular lens. *Int. Rev. Cytol.* 31, 215–300.
- Harding, J.J., Crabbe, M.J.C., 1984. The lens: Development, proteins, metabolism and cataract. In: Davson, H. (Ed.), *The Eye*, third ed. Academic Press, Orlando, Florida, pp. 207–492.
- Harley, N.H., Albert, R.E., Shore, R.E., et al., 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. Estimation of the dose to the thyroid and pituitary glands and other structures of the head and neck. *Phys. Med. Biol.* 21, 631–642.
- Harling, H., Balslev, I., 1988. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. *Am. J. Surg.* 155, 517–519.
- Harris, E.E., Correa, C., Hwang, W.T., et al., 2006. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J. Clin. Oncol.* 24, 4100–4106.

- Hasterlik, R.J., Finkel, A.J., Miller, C.E., 1964. The cancer hazards of industrial and accidental exposure to radioactive isotopes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 114, 832–837.
- Haston, C.K., Travis, E.L., 1997. Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Res.* 57, 5286–5291.
- Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Devik, F., et al., 1983. Effects of dose fractionation on late roentgen radiation damage of rat small intestine. *Acta Radiol. Oncol.* 22, 381–384
- Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Berstad, T., et al., 1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. *Acta Radiol. Oncol.* 24, 555–560.
- Hauer-Jensen, M., Poulakos, L., Osborne, J.W., 1988. Effects of accelerated fractionation on radiation injury of the small intestine: a new rat model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1205–1212.
- Hauer-Jensen, M., Poulakos, L., Osborne, J.W., 1990. Intestinal complications following accelerated fractionated x-irradiation. An experimental study in the rat. *Acta Oncol.* 29, 229–234.
- Hauptmann, M., Mohan, A.K., Doody, M.M., et al., 2003. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 157, 239–248.
- Hawkins, M.M., Smith, R.A., 1989. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int. J. Cancer* 43, 399–402.
- Hayashi, T., Kusunoki, Y., Hakoda, M., et al., 2003. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 129–136.
- Hayes, B.P., Fisher, R.F., 1979. Influence of a prolonged period of low-dosage X-rays on the optic and ultrastructural appearances of cataract of the human lens. *Br. J. Ophthalmol.* 63, 457–464.
- Haynes, J.C., Machtay, M., Weber, R.S., et al., 2002. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. *Laryngoscope* 112, 1883–1887.
- Heikens, J., Michiels, E.M., Behrendt, H., et al., 1998. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur. J. Cancer* 34, 1592–1597.
- Heller, C.G., 1967. Radiobiological factors in manned space flight. In: Langham, W.H. (Ed.), Report of the Space Radiation Study Panel of the Life Sciences Committee. National Academy of Sciences, Washington, DC.
- Henderson, M.A., Valluri, S., DesRosiers, C., et al., 2009. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 172, 129–133.
- Hendry, J.H., Lord, B.I. (Eds.), 1995. *Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia*. Taylor and Francis, London.
- Herrmann, T., 1997. Radiation reactions in the gonads: importance in patient counseling. *Strahlenther. Onkol.* 173, 493–501.
- Herrmann, T., Voigtman, L., Knorr, A., et al., 1986. The time–dose relationship for radiation-induced lung damage in pigs. *Radiother. Oncol.* 5, 127–135.
- Hicks, R.M., 1975. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 50, 215–246.
- Hill, R.P., 2005. Radiation effects on the respiratory system. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 75–81.
- Hiller, R., Sperduto, R.D., Podgor, M.J., et al., 1997. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. *Arch. Ophthalmol.* 115, 1113–1118.
- Holm, K., Nysom, K., Rasmussen, M.H., et al., 1996. Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 18, 163–170.

- Holsclaw, D.S., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., et al., 1989. Stationary radiation cataracts: an animal model. *Exp. Eye Res.* 48, 385–398.
- Holsclaw, D.S., Rothstein, H., Medvedovsky, C., Worgul, B.V., 1994. Modulating radiation cataractogenesis by hormonally manipulating lenticular growth kinetics. *Exp. Eye Res.* 59, 291–296.
- Hong, J.H., Chiang, C.S., Campbell, I.L., et al., 1995. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 619–626.
- Hooning, M.J., Aleman, B.M., Van Rosmalen, A.J., et al., 2006. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1081–1091. Hooning, M.J., Botma, A., Aleman, B.M., et al., 2007. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 365–375.
- Hoopes, P.J., Gillette, E.L., Benjamin, S.A., 1985. The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog. *Radiat. Res.* 104, 406–419.
- Hopewell, J.W., 1986. Mechanisms of the actions of radiation on skin and underlying tissues. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 39–51.
- Hopewell, J.W., 2003. Radiation-therapy effects on bone density. *Med. Pediatr. Oncol.* 41, 208–211.
- Hopewell, J.W., Young, C.M., 1982. The effect of field size on the reaction of pig skin to single doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 55, 356–361.
- Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J., 1988. Radiobiological studies with pig skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1047–1050.
- Hopewell, J.W., Van der Kogel, A.J., 1999. Pathophysiological mechanisms leading to the development of late radiation-induced damage to the central nervous system. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 33, 265–275.
- Hopewell, J.W., Trott, K.R., 2000. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 56, 283–288.
- Hopewell, J.W., Foster, J.L., Young, C.M., et al., 1979. Late radiation damage to pig skin. *Radiology* 130, 783–788.
- Hopewell, J.W., Coggle, J.E., Wells, J., et al., 1986. The acute effects of different energy beta-emitters on pig and mouse skin. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 47–51.
- Hopewell, J.W., Barnes, D.W., Robbins, M.E., et al., 1988. The relative biological effectiveness of fractionated doses of fast neutrons (42 MeV d !Be) for normal tissues in the pig. I. Effects on the epidermis and dermal vascular/connective tissues. *Br. J. Radiol.* 61, 928–938.
- Hopewell, J.W., Calvo, W., Reinhold, H.S., 1989. Radiation damage to late-reacting normal tissues. In: Steel, G.G., Adams, G.E., Horwich, A. (Eds.), *Radiobiological Basis of Radiotherapy*. Elsevier Scientific Publications, Amsterdam.
- Hopewell, J.W., Nyman, J., Turesson, I., 2003. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 513–524.
- Horst, E., Seidel, M., Micke, O., et al., 2002. Functional evaluation of the human pancreas before and in the early period after hyperfractionated accelerated radiochemotherapy. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 37, 17–25.
- Horstmann, L.L., Jy, W., Jimenez, J.J., et al., 2004. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front. Biosci.* 9, 1118–1135
- Horwitz, J., Jaffe, N.S., 1992. Lens and cataract. In: Podos, S.M., Yanoff, M. (Eds.), *Textbook of Ophthalmology*, Vol. 3. Gower, New York.
- Hosokawa, Y., Sakakura, Y., Tanaka, L., et al., 2007. Effects of local and whole body irradiation on appearance of osteoclasts during wound healing of tooth extraction sockets in rats. *J. Radiat. Res.* 48, 273–280.
- Houriham, F., Mitchell, P., Cumming, R.G., 1999. Possible associations between computed tomography scan and cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Am. J. Public Health* 89, 1864–1866.

- Hovdenak, N., Fajardo, L.F., Hauer-Jensen, M., 2000. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1111–1117
- Hrafinkelsson, J., Nilsson, K., Soderberg, M., 1987. Tolerance of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Acta Oncol.* 26, 269–272.
- Hsieh, W.A., Lin, I.F., Chang, W.P., et al., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in <sup>60</sup>Co-contaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 173, 197–204.
- Hu, P., Meyers, S., Liang, F.X., et al., 2002. Role of membrane proteins in permeability barrier function: uroplakin ablation elevates urothelial permeability. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 283, F1200–F1207. Huddart, R.A., Norman, A., Shahidi, M., et al., 2003. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 1513–1523.
- Hull, M.C., Morris, C.G., Pepine, C.J., et al., 2003. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290, 2831–2837.
- Husebye, E., Hauer-Jensen, M., Kjorstad, K., et al., 1994. Severe late radiation enteropathy is characterized by impaired motility of proximal small intestine. *Dig. Dis. Sci.* 39, 2341–2349.
- Husebye, E., Skar, V., Hoverstad, T., et al., 1995. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with Gram-negative bacilli in late radiation enteropathy. *Gastroenterology* 109, 1078–1089.
- IAEA, 2000. The Radiological Accident in Istanbul. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- ICRP, 1969. Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose. ICRP Publication 14. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. *Ann. ICRP* 14(3).
- ICRP, 1991a. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21(1–3).
- ICRP, 1991b. ICRP Publication 59. *Ann. ICRP* 21(2).
- ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. *Ann. ICRP* 22(2)
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. *Ann. ICRP* 30(2).
- ICRP, 2006. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. *Ann. ICRP* 36(1/2).
- ICRP, 2007a. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37(2–4).
- ICRP, 2007b. Radiological protection in medicine. ICRP Publication 105. *Ann. ICRP* 37(6).
- Ikezoe, J., Takashima, S., Morimoto, S., et al., 1988. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am. J. Roentgenol.* 150, 765–770.
- Imaizumi, M., Usa, T., Tominaga, T., et al., 2006. Radiation dose–response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55–58 years after radiation exposure. *JAMA* 295, 1011–1022
- Ivanov, V.K., Maksioutov, M.A., Chekin, S.Y., et al., 2006. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys.* 90, 199–207.
- Iwakura, Y., Ishigame, H., 2006. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J. Clin. Invest.* 116, 1218–1222.
- Jaal, J., Dorr, W., 2005. Early and long-term effects of radiation on intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in mouse urinary bladder endothelium. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 387–395.
- Jaal, J., Dorr, W., 2006a. Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. *Radiother. Oncol.* 80, 250–256.



- Jaal, J., Dorr, W., 2006b. Radiation induced inflammatory changes in the mouse bladder: the role of cyclooxygenase-2. *J. Urol.* 175, 1529–1533.
- Jaal, J., Dorr, W., 2006c. Radiation induced late damage to the barrier function of small blood vessels in mouse bladder. *J. Urol.* 176, 2696–2700.
- Jackson, A., 2001. Partial irradiation of the rectum. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 215–223
- Jackson, A., Skwarchuk, M.W., Zelefsky, M.J., et al., 2001. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose–volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 685–698.
- Jacobson, B.S., 2005. Cataracts in retired actinide-exposed radiation workers. *Radiat. Prot. Dosim.* 113, 123–125.
- Jaenke, R.S., Angleton, G.M., 1990. Perinatal radiation-induced renal damage in the beagle. *Radiat. Res.* 122, 58–65.
- Jaenke, R.S., Robbins, M.E., Bywaters, T., et al., 1993. Capillary endothelium. Target site of renal radiation injury. *Lab. Invest.* 68, 396–405.
- Jagsi, R., Griffith, K.A., Koelling, T., et al., 2006. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 2779–2785.
- Jahnsen, S., Westerborn, O., Gerdin, B., 1992. Prognosis of surgically treated radiation-induced damage to the intestine. *Eur. J. Surg. Oncol.* 18, 487–493.
- Jeganathan, V.S., Wang, J.J., Wong, T.Y., 2008. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 31, 1905–1912.
- Jereczek-Fossa, B.A., Alterio, D., Jassem, J., et al., 2004. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat. Rev.* 30, 369–384.
- Jinaratana, V., 2001. The radiological accident in Thailand. In: Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F.M. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation-accident Preparedness: the Clinical Care of Victims*. Parthenon, New York, pp. 283–301.
- Johnston, C.J., Piedboeuf, B., Baggs, R., et al., 1995. Differences in correlation of mRNA gene expression in mice sensitive and resistant to radiation-induced pulmonary fibrosis. *Radiat. Res.* 142, 197–203.
- Joiner, M.C., Field, S.B., 1988. The response of mouse skin to irradiation with neutrons from the 62 MV cyclotron at Clatterbridge, U.K. *Radiat. Oncol.* 12, 153–166.
- Joiner, M.C., Johns, H., 1988. Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. *Radiat. Res.* 114, 385–398.
- Joiner, M.C., Bentzen, S.M., 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 102–119.
- Joiner, M.C., Rojas, A., Johns, H., 1992. A test of equal effect per fraction in the kidney of the mouse. *Radiat. Res.* 130, 227–235.
- Joiner, M.C., Rojas, A., Johns, H., 1993. Renal damage in the mouse: repair kinetics at 2 and 7 Gy per fraction. *Radiat. Res.* 134, 355–363.
- Jones, J.A., McCarten, M., Manuel, K., et al., 2007. Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. *Aviat. Space Environ. Med.* 78, A56–A66.
- Jose, J.G., 1978. The role of DNA damage, its repair and its misrepair in the etiology of cataract: a review. *Ophthalm. Res.* 10, 52–62.
- Jose, J.G., Ainsworth, E.J., 1983. Cataract production in mice by heavy charged argon, neon, and carbon particles. *Radiat. Res.* 94, 513–528.
- Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45 (Suppl. S2005), 388.

- Karasek, K., Constine, L.S., Rosier, R., 1992. Sarcoma therapy: functional outcome and relationship to treatment parameters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24, 651–656.
- Karp, C.L., Fazio, J.R., Culbertson, W.W., Green, W.R., 1991. True exfoliation of the lens capsule. *Arch. Ophthalmol.* 117, 1078–1080.
- Kaspar, L.V., Seed, T.M., 1984. CFU-GM colony-enhancing activity in sera of dogs under acute and chronic gamma-irradiation regimens. *Acta Haematol.* 71, 189–197.
- Kavanagh, B.D., Pan, C.C., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S101–S107.
- Keane, T.J., Van Dyk, J., Rider, W.D., 1981. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: the relationship with total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7, 1365–1370.
- Kellett, M., Potten, C.S., Rew, D.A., 1992. A comparison of in vivo cell proliferation measurements in the intestine of mouse and man. *Epithel. Cell Biol.* 1, 147–155.
- Kelnar, C.J., McKinnell, C., Walker, M., et al., 2002. Testicular changes during infantile ‘quiescence’ in the marmoset and their gonadotrophin dependence: a model for investigating susceptibility of the prepubertal human testis to cancer therapy? *Hum. Reprod.* 17, 1367–1378.
- Khokhryakov, V.F., Menshikh, Z.S., Migunova, N.I., 1996. On the probability of the development of pneumosclerosis and lung cancer among workers exposed to plutonium aerosol inhalation. *Iss. Radiat. Saf.* 2, 51–55.
- Kim, T.H., Cho, K.H., Pyo, H.R., et al., 2005. Dose–volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 235, 208–215.
- Kim, J.H., Park, J.W., Kim, T.H., et al., 2007. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 813–819.
- Kim, K.P., Miller, D.L., Balter, S., et al., 2008. Occupational radiation doses to operators performing cardiac catheterization procedures. *Health Phys.* 94, 211–227.
- Kinsella, T.J., Sindelar, W.F., DeLuca, A.M., et al., 1988. Tolerance of the canine bladder to intraoperative radiation therapy: an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 939–946.
- Kirkpatrick, J.P., Van der Kogel, A.J., Schultheiss, T.E., 2010. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (Suppl.), S42–S49.
- Kirsch, D.G., Santiago, P.M., di Tomasso, E., et al., 2010. p53 controls radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice independent of apoptosis. *Science* 327, 593–596.
- Kirilova, E.N., 1985. Normal killer function in CBA mice as affected by long-term intake of tritium oxide. *Radiobiologia* 25, 792–795.
- Kirilova, E.N., Muksinova, K.N., Skukovskaia, T.L., 1988. Effect of prolonged continuous external irradiation on humoral immunity indices of mice. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 22, 62–65.
- Kirilova, E.N., Revina, V.S., Sokolova, S.N., 1991. Impairment of immunity and long-term effects of <sup>239</sup>Pu in rats. *Radiobiologia* 31, 357–360.
- Kleiman, N.J., 2007. Radiation cataract. In: *Radiation Protection; New Insights in Radiation Risk and Basic Safety Standards*. 145. European Commission Proceedings of the Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards of the Article 31 Group of Experts, European Commission. Directorate-General for Energy and Transport. Radiation Protection Series 145, pp. 81–95.
- Kleiman, N.J., Spector, A., 1993. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr. Eye Res.* 12, 423–431.
- Kleiman, N.J., Worgul, B.V., 1994. Lens. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), *Duane’s Foundations of Clinical Ophthalmology*, Vol. 1. J.P. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, pp. 1–39.

- Kleiman, N.J., Wang, R.R., Spector, A., 1990. Hydrogen peroxide-induced DNA damage in bovine lens epithelial cells. *Mutat. Res.* 240, 35–45.
- Kleiman, N.J., Cabrera, M., Duran, G., Ramirez, R., Duran, A., Van~o´, E., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, Presentation abstract 511/D656.
- Klein, B.E., Klein, R., Linton, K.L., et al., 1993. Diagnostic X ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Public Health* 83, 588–590.
- Klein, B.E., Klein, R., Lee, K.E., et al., 2008. Incidence of age-related cataract over a 15-year interval: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 115, 477–482.
- Kline, J.C., Buchler, D.A., Boone, M.L., et al., 1972. The relationship of reactions to complications in the radiation therapy of cancer of the cervix. *Radiology* 105, 413–416.
- Knee, R., Fields, R.S., Peters, L.J., 1985. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* 4, 1–7.
- Knowles, J.F., Trott, K.R., 1987. Experimental irradiation of the rat ureter: the effects of field size and the presence of contrast medium on incidence and latency of hydronephrosis. *Radiother. Oncol.* 10, 59–66.
- Koch, H.R., Hockwin, O., 1980. Radiation cataractogenesis. In: Lerman, S. (Ed.), *Radiation Energy and bthe Eye*. MacMillan, New York, pp. 286–310.
- Kodama, K., Fujiwara, S., Yamada, M., et al., 1996. Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. *World Health Stat. Q* 49, 7–16.
- Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157, 275–280.
- Konenkov, V.I., Trufakin, V.A., 2002. Genetic differences in the reactions of the immune system of humans and experimental animals to radiation exposure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 133, 312–316.
- Koshurnikova, N.A., Aristov, V.P., Lemberg, V.K., et al., 1972. Mechanism of development of plutonium-induced pulmonary sclerosis. *Health Phys.* 22, 753–754.
- Kossenko, M.M., Thomas, T.L., Akleyev, A.V., et al., 2005. The Techa River cohort: study design and follow-up methods. *Radiat. Res.* 164, 591–601.
- Kost, S., Dorr, W., Keinert, K., et al., 2002. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 695–702.
- Kraft, M., Oussoren, Y., Stewart, F.A., et al., 1996. Radiation-induced changes in transforming growth factor beta and collagen expression in the murine bladder wall and its correlation with bladder function. *Radiat. Res.* 146, 619–627.
- Kremer, L.C., Van Dalen, E.C., Offringa, M., et al., 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 19, 191–196.
- Kreuzer, M., Kreisheime, M., Kandel, M., et al., 2006. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946–1998. *Radiat. Environ. Biophys.* 45, 159–166.
- Kuck, J., 1970. Metabolism of the lens. In: Graymore, C.N. (Ed.), *Biochemistry of the Eye*. Academic Press, London, pp. 261–318.
- Kunkler, P.B., Farr, R.F., Luxton, R.W., 1952. The limit of renal tolerance to X-rays: an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. *Br. J. Radiol.* 25, 192–201.
- Kupfer, C., 1985. Bowman lecture. The conquest of cataract: a global challenge. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 104, 1–10.
- Kusunoki, Y., Kyoizumi, S., Yamaoka, M., et al., 1999. Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. *Radiat. Res.* 152, 539–543.

- Kuszak, J.R., Brown, H.G., 1994. Embryology and anatomy of the lens. In: Albert, D.M., Jackobiec, F.A. (Eds.), *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 82–96.
- Kwa, S.L., Lebesque, J.V., Theuws, J.C., et al., 1998. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42, 1–9.
- Lacoste-Collin, L., Jozan, S., Cances-Lauwers, V., et al., 2007. Effect of continuous irradiation with a very low dose of gamma rays on life span and the immune system in SJL mice prone to B-cell lymphoma. *Radiat. Res.* 168, 725–732.
- Ladi, E., Yin, X., Chtanova, T., et al., 2006. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. *Nat. Immunol.* 7, 338–343.
- Lagrange, J.L., Thyss, A., Caldani, C., et al., 1988. Toxicity of a combination of ABVD chemotherapy and mediastinal irradiation for Hodgkin's disease patients with massive initial mediastinal involvement. *Bull. Cancer* 75, 801–806.
- Land, C.E., 1980. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209, 1197–1203.
- Land, C.E., Zhumadilov, Z., Gusev, B.I., et al., 2008. Ultrasound-detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. *Radiat. Res.* 169, 373–383.
- Landuyt, W., Fowler, J., Ruifrok, A., et al., 1997. Kinetics of repair in the spinal cord of the rat. *Radiother. Oncol.* 45, 55–62.
- Langberg, C.W., Sauer, T., Reitan, J.B., et al., 1992. Tolerance of rat small intestine to localized single dose and fractionated irradiation. *Acta Oncol.* 31, 781–787.
- Langberg, C.W., Waldron, J.A., Baker, M.L., et al., 1994. Significance of overall treatment time for the development of radiation-induced intestinal complications. An experimental study in the rat. *Cancer* 73, 2663–2668.
- Langberg, C.W., Hauer-Jensen, M., 1996a. Influence of fraction size on the development of late radiation enteropathy. An experimental study in the rat. *Acta Oncol.* 35, 89–94.
- Langberg, C.W., Hauer-Jensen, M., 1996b. Optimal interfraction interval to minimize small bowel radiation injury in treatment regimens with two fractions per day: an experimental study in a rat model. *Radiother. Oncol.* 41, 249–255.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., et al., 2002. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III. Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med. Pediatr. Oncol.* 38, 320–328.
- Langley, R.K., Mortimer, C.B., McCulloch, C., 1960. The experimental production of cataracts by exposure to heat and light. *Arch. Ophthalmol.* 63, 473–488.
- Larsen, A., Reitan, J.B., Aase, S., et al., 2007. Long-term prognosis in patients with severe late radiation enteropathy: a prospective cohort study. *World J. Gastroenterol.* 13, 3610–3613.
- Lauk, S., 1987. Endothelial alkaline phosphatase activity loss at an early stage in the development of radiation-induced heart disease in rats. *Radiat. Res.* 110, 118–128.
- Lauk, S., Trott, K.R., 1990. Endothelial cell proliferation in the rat heart following local heart irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 57, 1017–1030.
- Lauk, S., Kizel, Z., Buschmann, J., et al., 1985. Radiation-induced heart disease in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 801–808.
- Laurent, O., Metz-Flamant, C., Rogel, A., et al., 2010. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 83, 935–944.

- Lawton, C.A., Cohen, E.P., Barber-Derus, S.W., et al., 1991. Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 67, 2795–2800.
- Lawton, C.A., Barber-Derus, S.W., Murray, K.J., et al., 1992. Influence of renal shielding on the incidence of late renal dysfunction associated with T-lymphocyte depleted bone marrow transplantation in adult patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 681–686.
- Lee, S.P., Leu, M.Y., Smathers, J.B., et al., 1995. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 375–389.
- Lehnert, B.E., Dethloff, L.A., Finkelstein, J.N., et al., 1991. Temporal sequence of early alterations in rat lung following thoracic X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 60, 657–675.
- Leinfelder, P.J., Kerr, H.D., 1936. Roentgen-ray cataract an experimental, clinical, and microscopic study. *Am. J. Ophthalmol.* 19, 739–756.
- Leinfelder, P.J., Riley, E.F., 1956. Further studies of effects of X-radiation on partially shielded lens of rabbit. *AMA Arch. Ophthalmol.* 55, 84–86.
- Leiper, A.D., Stanhope, R., Preece, M.A., et al., 1988. Precocious or early puberty and growth failure in girls treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Horm. Res.* 30, 72–76.
- Lerman, S., 1962. Radiation cataractogenesis. *N.Y. State J. Med.* 62, 3075–3085.
- Leshner, S., Bauman, J., 1969. Cell kinetic studies of the intestinal epithelium: maintenance of the intestinal epithelium in normal and irradiated animals. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 30, 185–198.
- Letschert, J.G., Lebesque, J.V., Aleman, B.M., et al., 1994. The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother. Oncol.* 32, 116–123.
- Lett, J.T., Lee, A.C., Cox, A.B., 1991. Late cataractogenesis in rhesus monkeys irradiated with protons and radiogenic cataract in other species. *Radiat. Res.* 126, 147–156.
- Levegrun, S., Ton, L., Debus, J., 2001. Partial irradiation of the brain. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 259–267.
- Levitt, S.H., 1992. Cardiac damage following radiation treatment of primary breast cancer: assessing the risk, exploring the cause. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 1157–1158.
- Levy, P., Menzelxhiu, A., Paillot, B., et al., 1993. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 105, 905–909.
- Lewis, C.A., Smith, P.G., Stratton, I.M., et al., 1988. Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. *Br. J. Radiol.* 61, 212–220.
- Li, Y.Q., Jay, V., Wong, C.S., 1996. Oligodendrocytes in the adult rat spinal cord undergo radiation-induced apoptosis. *Cancer Res.* 56, 5417–5422.
- Li, Y.Q., Chen, P., Haimovitz-Friedman, A., et al., 2003. Endothelial apoptosis initiates acute blood–brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res.* 63, 5950–5956.
- Li, Y.Q., Chen, P., Jain, V., et al., 2004. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood–spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. *Radiat. Res.* 161, 143–152.
- Libby, P., 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 868–874.
- Lievens, Y., Vanuytsel, L., Rijnders, A., et al., 1996. The time course of development of late side effects after irradiation of the prostate with multiple fractions per day. *Radiother. Oncol.* 40, 147–152.
- Lindholt, J., Hansen, P.T., 1986. Prostatic carcinoma: complications of megavoltage radiation therapy. *Br. J. Urol.* 58, 52–54.

- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 169, 99–109.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 49, 139–153.
- Littley, M.D., Shalet, S.M., Beardwell, C.G., et al., 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dosedependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 31, 363–373.
- Liu, Q., Jiang, B., Jiang, L.-P., et al., 2008. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a <sup>60</sup>Co radiation accident in Henan province in China. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 49, 63–69.
- Liu, X.D., Ma, S.M., Liu, S.Z., 2003. Effects of 0.075 Gy X-ray irradiation on the expression of IL-10 and IL-12 in mice. *Phys. Med. Biol.* 48, 2041–2049.
- Livesey, E.A., Brook, C.G., 1989. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch. Dis. Child.* 64, 593–595.
- Ljubimova, N.V., Levitman, M.K., Plotnikova, E.D., et al., 1991. Endothelial cell population dynamics in rat brain after local irradiation. *Br. J. Radiol.* 64, 934–940.
- Lloyd, R.D., Taylor, G.N., Miller, S.C., et al., 2001. Review of <sup>239</sup>Pu and <sup>226</sup>Ra effects in beagles. *Health Phys.* 81, 691–697.
- Lonnerholm, G., Carlson, K., Bratteby, L.E., et al., 1991. Renal function after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 8, 129–134.
- Lord, B.I., 1965. Haemopoietic changes in the rat during growth and during continuous gamma irradiation of the adult animal. *Br. J. Haematol.* 11, 525–536.
- Lundbeck, F., Overgaard, J., 1992. Early and late changes in the normal mouse bladder reservoir function due to irradiation and cis-DDP. *Br. J. Cancer* 66, 99–105.
- Lundbeck, F., Oussoren, Y., Stewart, F.A., 1993. Early and late damage in the mouse bladder after adiation combined with cyclophosphamide or cisplatinum, evaluated by two different functional assays. *Acta Oncol.* 32, 679–687.
- Luntz, M.H., 1992. Clinical types of cataract. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology*. J.B. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, p. 9.
- Lushbaugh, C.C., Ricks, R.C., 1972. Some cytokinetic and histopathologic considerations of irradiated male and femal gonadal tissues. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 6, 228–248.
- Lusis, A.J., 2000. Atherosclerosis. *Nature* 407, 233–241
- Luxton, R.W., 1961. Radiation nephritis. A long-term study of 54 patients. *Lancet* 2, 1221–1224.
- Lyaginskaya, A.M., 2004. Reproductive system. Moscow Publisher, Izdat, Moscow, pp. 352–421
- MacVittie, T.J., Monroy, R., Vigneulle, R.M., et al., 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission-neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. *Radiat. Res.* 128, S29–S36.
- MacVittie, T.J., Farese, A.M., Jackson III, W., 2005. Defining the full therapeutic potential of recombinant growth factors in the post radiation-accident environment: the effect of supportive care plus administration of G-CSF. *Health Phys.* 89, 546–555.
- Mah, K., Poon, P.Y., Van Dyk, J., et al., 1986. Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 10, 736–743.
- Mah, K., Van Dyk, J., Keane, T., et al., 1987. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 179–188. Maj, J.G., Paris, F., Haimovitz-Friedman, A., et al., 2003. Microvascular function regulates intestinal crypt response to radiation. *Cancer Res.* 63, 4338–4341.

- Malyzhev, V.A., Pelevina, I.I., Afanasev, G.G., et al., 1993. Immune system status under effect of low levels of ionizing radiation: studies within the 10 kilometer zone of accident at Chernobyl nuclear plant. *Radiat. Biol. Radioecol.* 33, 470–478.
- Manda, K., Ueno, M., Moritake, T., et al., 2007. Radiation-induced cognitive dysfunction and cerebellar oxidative stress in mice: protective effect of alpha-lipoic acid. *Behav. Brain Res.* 177, 7–14.
- Marcus Jr., R.B., Million, R.R., 1990. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 3–8.
- Marks, L.B., Spencer, D.P., Bentel, G.C., et al., 1993. The utility of SPECT lung perfusion scans in minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26, 659–668.
- Marks, L.B., Carroll, P.R., Dugan, T.C., et al., 1995. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1257–1280.
- Marks, L.B., Munley, M.T., Bentel, G.C., et al., 1997. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 563–570.
- Marks, L.B., Yu, X., Prosnitz, R.G., et al., 2005. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 214–223.
- Marks, L.B., Bentzen, S.M., Deasy, J.O., et al., 2010a. Radiation dose–volume effects in the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S70–S76.
- Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010b. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S10–S19.
- Martel, M.K., Ten Haken, R.K., Hazuka, M.B., et al., 1994. Dose–volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 575–581.
- Martel, M.K., Sahijdak, W.M., Ten Haken, R.K., et al., 1998. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 155–161.
- Martin, C., Martin, S., Viret, R., et al., 2001. Low dose of the gamma acute radiation syndrome (1.5 Gy) does not significantly alter either cognitive behavior or dopaminergic and serotonergic metabolism. *Cell Mol. Biol.* 47, 459–465.
- Martin, J.D., Buckley, A.R., Graeb, D., et al., 2005. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1197–1205
- Mastaglia, F.L., McDonald, W.I., Watson, J.V., et al., 1976. Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibres. *Brain* 99, 101–122.
- Masuda, K., Reid, B.O., Hunter, N., et al., 1990. Bone growth retardation induced by single and multifractionated irradiation. *Radiother. Oncol.* 18, 137–145.
- Matanoski, G.M., Sartwell, P., Elliot, E., et al., 1984. Cancer risks in radiologists and radiation workers. In: Boice, J.D. Jr., Fraumeni, J.F. Jr. (Eds.), *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. Raven Press, New York.
- Matsubara, K., Koshida, K., Noto, K., et al., 2011. Estimation of organ-absorbed radiation doses during 64-detector CT coronary angiography using different acquisition techniques and heart rates: a phantom study. *Acta Radiol.* 52, 632–637.
- Matsuda, H., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1981. The effect of X-irradiation on cation transport in rabbit lens. *Exp. Eye Res.* 33, 253–265.
- McAvoy, J.W., 1978. Cell division, cell elongation and distribution of alpha-, beta- and gamma-crystallins in the rat lens. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 44, 149–165.
- McChesney, S.L., Gillette, E.L., Orton, E.C., 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1169–1174.
- McChesney, S.L., Gillette, E.L., Powers, B.E., 1989. Response of the canine lung to fractionated irradiation: pathologic changes and isoeffect curves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16, 125–132.

- McDonald, S., Rubin, P., Phillips, T.L., et al., 1995. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1187–1203.
- McGale, P., Darby, S.C., 2005. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat. Res.* 163, 247–257.
- McGale, P., Darby, S.C., 2008. Commentary: a dose–response relationship for radiation-induced heart disease – current issues and future prospects. *Int. J. Epidemiol.* 37, 518–523.
- McGale, P., Darby, S.C., Hall, P., et al., 2011. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother. Oncol.* 100, 67–75.
- McGeoghegan, D., Binks, K., Gillies, M., et al., 2008. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *Int. J. Epidemiol.* 37, 506–518.
- McLaughlin, T.P., Monahan, S.P., Pruvost, N.L., et al., 2000. A Review of Critically Accidents, 2000 Revision. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.
- McNamara, M.P., Bjornstad, K.A., Chang, P.Y., et al., 2001. Modulation of lens cell adhesion molecules by particle beams. *Phys. Med.* 17 (Suppl. 1), 247–248.
- Meacham, L.R., Sklar, C.A., Li, S., et al., 2009. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch. Intern. Med.* 169, 1381–1388.
- Mehta, V., 2005. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 5–24.
- Meistrich, M.L., 1993. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur. Urol.* 23, 136–141.
- Meistrich, M.L., 1998. Hormonal stimulation of the recovery of spermatogenesis following chemo- or radiotherapy. Review article. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 106, 37–45.
- Merriam Jr., G.R., Focht, E.F., 1962. A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 60, 35–52.
- Merriam Jr., G.R., Szechter, A., 1973. The effect of age on the radiosensitivity of rat lenses. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 71, 88–108.
- Merriam Jr., G.R., Szechter, A., 1975. The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat. Res.* 62, 488–497.
- Merriam Jr., G.R., Worgul, B.V., 1983. Experimental radiation cataract – its clinical relevance. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 59, 372–392.
- Merriam Jr., G.R., Szechter, A., Focht, E.F., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 5, 346–385.
- Metz-Flamant, C., Bonaventure, A., Milliat, F., et al., 2009. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: a review of epidemiological studies. *Rev. Epidemiol. Sante Publiq.* 57, 347–359.
- Michalowski, A., 1986. The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy. *Clin. Radiol.* 37, 203–207.
- Michalski, J.M., Gay, H., Jackson, A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S123–S129.
- Mikhailina, T.N., Vinogradova, M.E., 1992. Formation of radiation and involution cataracts in man exposed to radiation. *Vestn. Oftalmol.* 108, 40–44.
- Mikryukova, L.D., Ostroumova, E.V., Ekgardt, V.F., et al., 2004. Incidence of visual disturbances among residents of the Techa riverside villages. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association Abstract 1e14. Madrid, Spain, 23–28.



- Mitchel, R.E.J., Hasu, M., Bugden, M., et al., 2011. Low-dose radiation exposure and atherosclerosis in ApoE<sub>-/-</sub> mice. *Radiat. Res.* 175, 665–676.
- Minamoto, A., Taniguchi, H., Yoshitani, N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 80, 339–345.
- Minamoto, A., Neriishi, K., Nakashima, E., 2011. UV radiation may explain intercity difference for cataract in A-bomb survivors. *J. Photochem. Photobiol. B.* 103, 105–110.
- Modan, B., Ron, E., Werner, A., 1977. Thyroid cancer following scalp irradiation. *Radiology* 123, 741–744.
- Molineux, G., Testa, N.G., Hendry, J.H., et al., 1987. The radiation sensitivity of the haemopoietic microenvironment – effect of dose rate on ectopic ossicle formation. *Radiother. Oncol.* 10, 157–161
- Monti, P., Wysocki, J., Van der Meeren, A., et al., 2005. The contribution of radiation-induced injury to the gastrointestinal tract in the development of multi-organ dysfunction syndrome or failure. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 89–94.
- Moonen, L., Van der Voet, H., Horenblas, S., et al., 1997. A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 537–542.
- Morgan, G.W., Breit, S.N., 1995. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 361–369.
- Morin Doody, M., Lonstein, J.E., Stovall, M., et al., 2000. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 25, 2052–2063.
- Morris, G.M., Hopewell, J.W., 1986. Changes in the cell kinetics of pig epidermis after repeated daily doses of X rays. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19, 34–38.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., 1991. Influence of nephrotoxic drugs on the late renal toxicity associated with bone marrow transplant conditioning regimens. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20, 333–337.
- Moulder, J.E., Holcenberg, J.S., Kamen, B.A., et al., 1986. Renal irradiation and the pharmacology and toxicity of methotrexate and cisplatin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1415–1418.
- Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 2004. Impact of angiotensin II type 2 receptor blockade on experimental radiation nephropathy. *Radiat. Res.* 161, 312–317.
- Muggenburg, B.A., Wolff, R.K., Mauderly, J.L., et al., 1988. Cardiopulmonary function of dogs with plutonium-induced chronic lung injury. *Radiat. Res.* 115, 314–324.
- Muirhead, C.R., O’Hagan, J.A., Haylock, R.G., et al., 2009. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer* 100, 206–212.
- Muksinova, K.N., Mushkachyova, G.S., 1990. Cellular and Molecular Basis for Rearrangement of Hemopoiesis in Long-term Radiation Exposures. *Energoatomizdat, Moscow*, p. 161.
- Muksinova, K., Kirillova, E.N., Zakharova, M.L., et al., 2006. A repository of bio-specimens from Mayak workers exposed to protracted radiation. *Health Phys.* 90, 263–265.
- Mulhern, R.K., Kovnar, E., Langston, J., et al., 1992. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: factors associated with neuropsychologic status. *J. Clin. Oncol.* 10, 1095–1102.
- Mulhern, R.K., Merchant, T.E., Gajjar, A., et al., 2004. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* 5, 399–408.
- Mulrooney, D.A., Yeazel, M.W., Kawashima, T., et al., 2009. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 339, b4606.
- Murros, K.E., Toole, J.F., 1989. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch. Neurol.* 46, 449–455.

- Murzina, L.D., Muksinova, K.N., 1982. Cell dynamics in the lymphoid organs during prolonged administration of tritium oxide in different quantities. *Radiobiologia* 22, 365–368.
- Muzaffar, K., Collins, S.L., Labropoulos, N., et al., 2000. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 110, 1811–1814.
- Myrehaug, S., Pintilie, M., Tsang, R., et al., 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk. Lymphoma* 49, 1486–1493.
- Nagataki, S., Shibata, Y., Inoue, S., et al., 1994. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 272, 364–370.
- Nagayama, H., Misawa, K., Tanaka, H., et al., 2002. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. *Bone Marrow Transplant.* 29, 197–204.
- Nagler, A., Naparstek, E., Drakos, P., et al., 1996. The role of hematopoietic growth factors following bone marrow transplantation in an acute radiation accident: a case report. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advancement in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 311–319.
- Nakashima, E., Fujiwara, S., Funamoto, S., 2002. Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors: a longitudinal study. *Radiat. Res.* 158, 346–351.
- Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 90, 154–160
- Nance, M.A., Berry, S.A., 1992. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am. J. Med. Genet.* 42, 68–84. NCRP, 1989. *Guidance on Radiation Received in Space Activities*. Report No. 89. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 1993. *Limitation of Exposure to Ionizing Radiation*. Report No. 116. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 2000. *Radiation Protection Guidance for Activities in Low-Earth Orbit*. Report No. 132. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Nefedov, I.I., Nefedova, I.I., Palyga, G.F., 2000. The genetic sequelae of irradiation in mammals (a review of the literature). *Radiat. Biol. Radioecol.* 40, 358–372.
- Neriishi, K., Nakashima, E., Delongchamp, R.R., 2001. Persistent subclinical inflammation among Abomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 475–482.
- Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat. Res.* 168, 404–408.
- Newcomb, C.H., Van Dyk, J., Hill, R.P., 1993. Evaluation of isoeffect formulae for predicting radiation-induced lung damage. *Radiother. Oncol.* 26, 51–63.
- Newman, L.S., Mroz, M.M., Ruttenber, A.J., 2005. Lung fibrosis in plutonium workers. *Radiat. Res.* 164, 123–131.
- Nieder, C., Schill, S., Kneschaurek, P., et al., 2007a. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother. Oncol.* 82, 301–307.
- Nieder, C., Andratschke, N., Astner, S.T., 2007b. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. *Radiat. Oncol.* 2, 23.
- Nilsson, G., Holmberg, L., Garmo, H., et al., 2005. Increased incidence of stroke in women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 41, 423–429.
- Nilsson, G., Holmberg, L., Garmo, H., et al., 2009. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. *Br. J. Cancer* 100, 811–816.

- Nishimura, R.D., Roumanas, E., Beumer, J., et al., 1998. Restoration of irradiated patients using osseointegrated implants: current perspectives. *J. Prosthet. Dent.* 79, 641–647.
- Nordal, R.A., Wong, C.S., 2004. Intercellular adhesion molecule-1 and blood–spinal cord barrier disruption in central nervous system radiation injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 474–483.
- Nordal, R.A., Wong, C.S., 2005. Molecular targets in radiation-induced blood–brain barrier disruption. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62, 279–287.
- Novakova-Jiresova, A., Van Luijk, P., Van Goor, H., et al., 2005. Pulmonary radiation injury: identification of risk factors associated with regional hypersensitivity. *Cancer Res.* 65, 3568–3576.
- Novosyolova, E.G., Safonova, M.V., 1994. Functional activity of splenic T- and B-lymphocytes in rats under the conditions of continuous exposure to low dose rates of gamma-radiation. *Radiat. Biol. Radioecol.* 34, 407–411.
- Ogilvy-Stuart, A.L., Clayton, P.E., Shalet, S.M., 1994. Cranial irradiation and early puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 1282–1286.
- Okladnikova, N.D., 2001. Chronic radiation sickness induced by exposure to external, or predominantly external gamma-radiation in man. *Izdat, Moscow*, pp. 253–274.
- Okladnikova, N.D., Guskovava, A.K., 2001. Clinical toxicology of plutonium and americium compounds. *Radiat. Med.* 3, 328–369.
- Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. *Sci. Total Environ.* 142, 9–17.
- Okladnikova, N.D., Kudryavtseva, T.I., Belyayeva, Z.D., 2002. Plutonium pneumosclerosis, outcomes of a long-term medical follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 1, 42–49.
- Okladnikova, N.D., Sumina, M.V., Pesternikova, V.S., et al., 2007. Long-term consequences of external gamma-radiation according to the results of the observation of the personnel of the first atomic power plant in the country. *Klin. Med. (Mosk.)* 85, 21–26.
- Okuno, T., 1994. Thermal effect of visible light and infra-red radiation (IR-A, IR-B and IR-C) on the eye: a study of infra-red cataract based on a model. *Ann. Occup. Hyg.* 38, 351–359.
- Olive, M., Blanco, R., Rivera, R., et al., 1995. Cell death induced by gamma irradiation of developing skeletal muscle. *J. Anat.* 187, 127–132.
- Oliver, L.N., Buttner, P.G., Hobson, H., et al., 2007. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Int. J. Cardiol.* 126, 216–223.
- Omran, A.R., Shore, R.E., Markoff, R.A., et al., 1978. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis: psychiatric and psychometric evaluation. *Am. J. Public Health* 68, 561–567.
- Osborne, J.W., 1956. Prevention of intestinal radiation death by removal of the irradiated intestine. *Radiat. Res.* 4, 541–546.
- Osborne, J.W., Prasad, K.N., Zimmerman, G.R., 1970. Changes in the rat intestine after X-irradiation of exteriorized short segments of ileum. *Radiat. Res.* 43, 131–142.
- Otake, M., Schull, W.J., 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat. Res.* 92, 574–595.
- Otsuka, M., Meistrich, M.L., 1992. Acceleration of late radiation damage of the kidney by unilateral nephrectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 71–78.
- Otsuka, M., Meistrich, M.L., 1990. Cell proliferation and abnormal nuclei induced by radiation in renal tubule epithelium as an early manifestation of late damage. *Radiat. Res.* 123, 285–291.
- Overgaard, M., 1988. Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Acta Oncol.* 27, 117–122.

- Padgaonkar, V., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1989. Disulfide cross-linking of urea-insoluble proteins in rabbit lenses treated with hyperbaric oxygen. *Exp. Eye Res.* 49, 887–899.
- Pakala, R., Leborgne, L., Cheneau, E., et al., 2003. Radiation-induced atherosclerotic plaque progression in a hypercholesterolemic rabbit: a prospective vulnerable plaque model? *Cardiovasc Radiat. Med.* 4, 146–151.
- Pan, C.C., Kavanagh, B.D., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation associated liver injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S94–
- Pandey, R., Shankar, B.S., Sharma, D., et al., 2005. Low dose radiation induced immunomodulation: effect on macrophages and CD8+ T cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 801–812.
- Pang, W., 2000. Role of muscle-derived cells in hematopoietic reconstitution of irradiated mice. *Blood* 95, 1106–1108.
- Paris, F., Fuks, Z., Kang, A., et al., 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 293, 293–297.
- Parker, R.G., 1972. Tolerance of mature bone and cartilage in clinical radiation therapy. Radiation effect and tolerance, normal tissue. In: Vaeth, J.M. (Ed.), *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, pp. 312–331.
- Parkins, C.S., Fowler, J.F., 1986. The linear quadratic fit for lung function after irradiation with X-rays at smaller doses per fraction than 2 Gy. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 320–323.
- Parkins, C.S., Whitsed, C.A., Fowler, J.F., 1988. Repair kinetics in mouse lung after multiple X-ray fractions per day. *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 429–443.
- Parsons, C.L., Boychuk, D., Jones, S., et al., 1990. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J. Urol.* 143, 139–142.
- Paszat, L.F., Mackillop, W.J., Groome, P.A., et al., 1998. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Cancer Registries. *J. Clin. Oncol.* 16, 2625–2631.
- Pateder, D.B., Eliseev, R.A., O’Keefe, R.J., et al., 2001. The role of autocrine growth factors in radiation damage to the epiphyseal growth plate. *Radiat. Res.* 155, 847–857.
- Paterson, R., 1948. *The Treatment of Malignant Disease by Radium and X Rays*. Edward Arnold, London.
- Pecaut, M.J., Nelson, G.A., Gridley, D.S., 2001. Dose and dose rate effects of whole-body gamma irradiation. Lymphocytes and lymphoid organs. *In Vivo* 15, 195–208.
- Peeters, S.T., Hoogeman, M.S., Heemsbergen, W.D., et al., 2005. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat*
- Pesternikova, V.S., Okladnikova, N.D., 2003. Evaluation of the parameters of the morphological composition of peripheral blood in patients with chronic radiation syndrome of a 40-year period of follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 3, 60–66.
- Pesternikova, V.S., Okladnikova, N.D., 2004. Assessment of bone marrow hemopoiesis in patients with chronic radiation sickness after 40 years of follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 4, 41–45.
- Peter, R.U., 1996. The cutaneous radiation syndrome. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, New York, pp. 237–241.
- Peters, L.J., Ang, K.K., Thames Jr., H.D., 1988. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer. A critical comparison of different strategies. *Acta Oncol.* 27, 185–194.
- Phillips, T.L., Margolis, L., 1972. Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 6, 254–273.
- Picker, L.J., Butcher, E.C., 1992. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Ann. Rev. Immunol.* 10, 561–591.

- Pieters, R.S., Niemierko, A., Fullerton, B.C., et al., 2006. Cauda equina tolerance to high-dose fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 251–257.
- Pirie, A., Flanders, P.H., 1957. Effect of X-rays on partially shielded lens of the rabbit. *AMA Arch. Ophthalmol.* 57, 849–854.
- Pitts, D.G., Cullen, A.P., 1991. Determination of infrared radiation levels for acute ocular cataractogenesis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 4, 285–287.
- Pop, L.A., Van der Plas, M., Ruifrok, A.C., et al., 1998. Tolerance of rat spinal cord to continuous interstitial irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 681–689.
- Post, J.G., te Poele, J.A., Oussoren, Y., et al., 1995. The influence of intravesical photodynamic therapy on subsequent bladder irradiation tolerance. *Radiother. Oncol.* 37, 124–130.
- Potten, C.S., 1985. The cellular basis of skin injury after cytotoxic insult. *Br. J. Cancer (Suppl. 7)*, 47–58.
- Potten, C.S., 1995. Structure, function and proliferative organisation of mammalian gut. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), *Radiation and Gut*. Elsevier, Amsterdam, pp. 1–31.
- Potten, C.S., 2004. Radiation, the ideal cytotoxic agent for studying the cell biology of tissues such as the small intestine. *Radiat. Res.* 161, 123–136.
- Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1995. *Radiation and Gut*. Elsevier, Amsterdam.
- Potten, C.S., Taylor, Y., Hendry, J.H., 1988. The doubling time of regenerating clonogenic cells in the crypts of the irradiated mouse small intestine. *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 1041–1051.
- Powers, B.E., Thames, H.D., Gillette, S.M., et al., 1998. Volume effects in the irradiated canine spinal cord: do they exist when the probability of injury is low? *Radiother. Oncol.* 46, 297–306.
- Prato, F.S., Kurdyak, R., Saibil, E.A., et al., 1977. Regional and total lung function in patients following pulmonary irradiation. *Invest. Radiol.* 12, 224–237.
- Preston, D.L., Ron, E., Yonehara, S., et al., 2002. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 94, 1555–1563.
- Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., et al., 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.* 160, 381–407.
- Puntenney, I., Schoch, D., 1953. Studies on the mechanism of lens injury in radiation cataract. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 51, 285–300.
- Quastler, H., Lanzl, E.F., Keller, M.E., et al., 1951. Acute intestinal radiation death. Studies on roentgen death in mice, III. *Am. J. Physiol.* 164, 546–556.
- Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Zhang, X., et al., 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 563–572.
- Rabinowe, S.N., Soiffer, R.J., Tarbell, N.J., et al., 1991. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood* 77, 1837–1844.
- Radnot, M., 1969. Effects of irradiation of the eye lens. *Atom. Energy Rev.* 7, 129–166.
- Rafael-Hurtado, M., Alanis, A., Raul-Alvarez, T., et al., 1996. Recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor for the treatment of bone marrow aplasia in accidentally irradiated (<sup>60</sup>Co) patients: report of three new cases. In: MacVittie, T.J., Weiss, T.F., Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences*, Vol. 94. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 295–301.

- Raju, U., Gumin, G.J., Tofilon, P.J., 2000. Radiation-induced transcription factor activation in the rat cerebral cortex. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1045–1053.
- Rancati, T., Schwarz, M., Allen, A.M., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S64–S69.
- Rao, S.D., Frame, B., Miller, M.J., et al., 1980. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch. Intern. Med.* 140, 205–207.
- Rastegar, N., Eckart, P., Mertz, M., 2002. Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 240, 543–547.
- Rebora, A., Crovato, F., 1987. PIBI(D) S syndrome – trichothiodystrophy with xeroderma pigmentosum (group D) mutation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 16, 940–947.
- Rees, G.S., Daniel, C.P., Morris, S.D., et al., 2004. Occupational exposure to ionizing radiation has no effect on T- and B-cell total counts or percentages of helper, cytotoxic and activated Tcell subsets in the peripheral circulation of male radiation workers. *Int. J. Radiat. Biol.* 80, 493–498.
- Regimbeau, J.-M., Panis, Y., Gouzi, J.-L., et al., 2001. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am. J. Surg.* 182, 237–242.
- Reilly, J.J., Venthram, J.C., Newell, J., et al., 2000. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24, 1537–1541.
- Rink, H., 1985. Aging of lens epithelial cells and their possible effect on lens opacity (senile cataract). *Z. Gerontol.* 18, 164–169.
- Robbins, M.E., Bonsib, S.M., 1995. Radiation nephropathy: a review. *Scan. Microsc.* 9, 535–560.
- Robbins, M.E., Campling, D., Rezvani, M., et al., 1989. Radiation nephropathy in mature pigs following the irradiation of both kidneys. *Int. J. Radiat. Biol.* 56, 83–98.
- Robbins, M.E., Bywaters, T., Rezvani, M., et al., 1991. Residual radiation-induced damage to the kidney of the pig as assayed by retreatment. *Int. J. Radiat. Biol.* 60, 917–928.
- Robbins, M.E., Jaenke, R.S., Bywaters, T., et al., 1993. Sequential evaluation of radiation-induced glomerular ultrastructural changes in the pig kidney. *Radiat. Res.* 135, 351–364.
- Robbins, M.E., Soranson, J.A., Wilson, G.D., et al., 1994. Radiation-induced changes in the kinetics of glomerular and tubular cells in the pig kidney. *Radiat. Res.* 138, 107–113.
- Robinson, I.C., Fairhall, K.M., Hendry, J.H., et al., 2001. Differential radiosensitivity of hypothalamo– pituitary function in the young adult rat. *J. Endocrinol.* 169, 519–526.
- Robman, L., Taylor, H., 2005. External factors in the development of cataract. *Eye (Lond.)* 19, 1074– 1082.
- Rola, R., Raber, J., Rizk, A., et al., 2004. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp. Neurol.* 188, 316–330.
- Romanenko, A., Morimura, K., Wei, M., et al., 2002. DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine. *J. Urol.* 168, 973–977.
- Ron, E., Modan, B., Floro, S., et al., 1982. Mental function following scalp irradiation during childhood. *Am. J. Epidemiol.* 116, 149–160.
- Ron, E., Modan, B., Boice Jr., J.D., et al., 1988. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 319, 1033–1039.
- Ron, E., Modan, B., Preston, D., et al., 1989. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat. Res.* 120, 516–531.

- Ron, E., Modan, B., Preston, D., et al., 1991. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* 125, 318–325.
- Rothstein, H., Worgul, B.V., Medvedovsky, C., et al., 1982. G0/G1 arrest of cell proliferation in the ocular lens prevents development of radiation cataract. *Ophthalm. Res.* 14, 215–220.
- Rotolo, J.A., Maj, J.G., Feldman, R., et al., 2008. Bax and Bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 804–815.
- Rowley, M.J., Leach, D.R., Warner, G.A., et al., 1974. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* 59, 665–678.
- Rube, C.E., Uthe, D., Schmid, K.W., et al., 2000. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 1033–1042.
- Rube, C.E., Wilfert, F., Palm, J., et al., 2004. Irradiation induces a biphasic expression of proinflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther. Onkol.* 180, 442–448.
- Rubin, P., Casarett, G.W., 1972. A direction for clinical radiation pathology: the tolerance dose. In: Vaeth, J.M. (Ed.), *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Karger, Basel, pp. 1–16.
- Rubin, P., Shapiro, D.L., Finklestein, J.N., et al., 1980. The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 75–77.
- Rubin, P., Finkelstein, J., Shapiro, D., 1992. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24, 93–101.
- Rubin, P., Gash, D.M., Hansen, J.T., et al., 1994. Disruption of the blood–brain barrier as the primary effect of CNS irradiation. *Radiother. Oncol.* 31, 51–60.
- Rutqvist, L.E., Lax, I., Fornander, T., et al., 1992. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 887–896.
- Sabourin, L.A., Rudnicki, M.A., 2000. The molecular regulation of myogenesis. *Clin. Genet.* 57, 16–25.
- Safwat, A., 2000. The immunobiology of low-dose total-body irradiation: more questions than answers. *Radiat. Res.* 153, 599–604.
- Sanguineti, G., Agostinelli, S., Foppiano, F., et al., 2002. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br. J. Cancer* 86, 1843–1847.
- Santoni, R., Liebsch, N., Finkelstein, D.M., et al., 1998. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 59–68.
- Sarafoglou, K., Boulad, F., Gillio, A., et al., 1997. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J. Pediatr.* 130, 210–216.
- Sasaki, H., Wong, F.L., Yamada, M., et al., 2002. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J. Clin. Epidemiol.* 55, 974–981.
- Scadden, D.T., 2006. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 441, 1075–1079.
- Schein, O.D., West, S., Munoz, B., et al., 1994. Cortical lenticular opacification: distribution and location in a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35, 363–366.
- Schenken, L.L., Hagemann, R.F., 1975. Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. *Radiology* 117, 193–199.
- Schlattl, H., Zankl, M., Hausleiter, J., et al., 2007. Local organ dose conversion coefficients for angiographic examinations of coronary arteries. *Phys. Med. Biol.* 52, 4393–4408.

- Schmiegelow, M., Lassen, S., Poulsen, H.S., et al., 2000. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 53, 191–197.
- Schmitt, G., Zamboglou, N., 1990. Radiation effects on bone and cartilage. *Adv. Radiat. Biol.* 14, 157–176.
- Schneider, A.B., Ron, E., Lubin, J., et al., 1993. Dose–response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77, 362–369.
- Schneider, A.B., Gierlowski, T.C., Shore-Freedman, E., et al., 1995. Dose–response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 254–257.
- Schneider, H.J., Rovere, S., Corneli, G., et al., 2006. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 155, 559–566.
- Schuller, B.W., Binns, P.J., Riley, K.J., et al., 2006. Selective irradiation of the vascular endothelium has no effect on the survival of murine intestinal crypt stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 3787–3792.
- Schuller, B.W., Rogers, A.B., Cormier, K.S., et al., 2007. No significant endothelial apoptosis in the radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 205–210.
- Schultheiss, T.E., 2008. The radiation dose–response of the human spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 1455–1459.
- Schultheiss, T.E., Stephens, L.C., Ang, K.K., et al., 1994. Volume effects in rhesus monkey spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29, 67–72.
- Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang, K.K., et al., 1995. Radiation response of the central nervous system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1093–1112.
- Schultz, E., McCormick, K.M., 1994. Skeletal muscle satellite cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 123, 213–257.
- Schultz-Hector, S., 1992. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 149–160.
- Schultz-Hector, S., Trott, K.R., 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 10–18.
- Schultze, B., Korr, H., 1981. Cell kinetic studies of different cell types in the developing and adult brain of the rat and the mouse: a review. *Cell Tissue Kinet.* 14, 309–325.
- Schwarz, B.A., Bhandoola, A., 2006. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis. *Immunol. Rev.* 209, 47–57.
- Scott, A.S., Parr, L.A., Johnstone, P.A., 2009. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. *Radiother. Oncol.* 90, 163–165.
- Seddon, B., Cook, A., Gothard, L., et al., 2002. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 64, 53–63.
- Seed, T.M., Kaspar, L.V., 1992. Acquired radioresistance of hematopoietic progenitors (granulocyte/ monocyte colony-forming units) during chronic radiation leukemogenesis. *Cancer Res.* 52, 1469–1476.
- Seed, T.M., Cullen, S.M., Kaspar, L.V., et al., 1980. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization. *Blood* 56, 42–51.
- Seed, T.M., Chubb, G.T., Tolle, D.V., et al., 1982. The ultrastructure of radiation-induced endosteal myelofibrosis in the dog. *Scan. Electron Microsc. (Pt 1)*, 377–391.
- Seed, T.M., Fritz, T.E., Tolle, D.V., et al., 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv. Space Res.* 30, 945–955.



- Semenkov, V.F., Kognovitskaia, A.I., Artem'eva, O.V., et al., 1997. Effect of low doses of radiation on the immunologic reactivity. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 124, 556–558.
- Senkus-Konefka, E., Jassem, J., 2007. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat. Rev.* 33, 578–593.
- Seppenwoolde, Y., Lebesque, J.V., de Jaeger, K., et al., 2003. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 724–735.
- Sergeyevich, L.A., Karnaukhova, N.A., 2002. Changes in the functional activity of the thymocyte synthesis induced by acute and chronic exposure to gamma-irradiation in rats. *Radiat. Biol. Radioecol.* 42, 48–53.
- Shalet, S.M., Tsatsoulis, A., Whitehead, E., et al., 1989. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J. Endocrinol.* 120, 161–165.
- Sharplin, J., Franko, A.J., 1989. A quantitative histological study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phases. *Radiat. Res.* 119, 15–31.
- Sheperd, B.E., Gutter, P., Lansdorp, P.M., et al., 2004. Estimating human hematopoietic stem cell kinetics using granulocyte telomere lengths. *Exp. Hematol.* 32, 1040–1050
- Shi, L., Adams, M.M., Long, A., et al., 2006. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus. *Radiat. Res.* 166, 892–899.
- Shi, L., Molina, D.P., Robbins, M.E., et al., 2008. Hippocampal neuron number is unchanged 1 year after fractionated whole-brain irradiation at middle age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 526–532.
- Shichi, H., 2004. Cataract formation and prevention. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 13, 691–701. Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J., Hoel, D.G., 1992. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985. Part 3. Non-cancer mortality based on revised doses (DS86). *Radiat. Res.* 130, 249–266.
- Shimizu, Y., Pierce, D.A., Preston, D.L., et al., 1999. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat. Res.* 152, 374–389
- Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., et al., 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ* 340, b5349.
- Shore, R.E., Albert, R.E., Pasternack, B.S., 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch. Environ. Health* 31, 21–28.
- Shore, R.E., Worgul, B.V., 1999. Overview of the epidemiology of radiation cataracts. In: Junk, A.J., Kundiev, Y., Vitte, P., Worgul, B.V. (Eds.), *Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination*. Kluwer, The Hague, pp. 183–189.
- Shore, R.E., Moseson, M., Harley, N., et al., 2003. Tumors and other diseases following childhood X-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). *Health Phys.* 85, 404–408.
- Shvedov, V.L., Akleyev, A.V., 2001. Radiobiology of Strontium-90. Pegas, Chelyabinsk.
- Silvain, C., Besson, I., Ingrand, P., et al., 1992. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. *Dig. Dis. Sci.* 37, 1065–1071.
- Sindermann, J.R., Verin, V., Hopewell, J.W., et al., 2004. Biological aspects of radiation and drug-eluting stents for the prevention of restenosis. *Cardiovasc. Res.* 63, 22–30.
- Sklar, C.A., 2001. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Genet. Horm.* 17, 37–42.
- Sklar, C.A., 2002. Childhood brain tumors. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 15 (Suppl. 2), 669–673.

- Sklar, C.A., Mertens, A.C., Walter, A., et al., 2000. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 35, 91–95.
- E.L., 1998. Volume effects and epithelial regeneration in irradiated mouse colorectum. *Radiat. Res.* 149, 1–10.
- Smirnov, D.G., Kirillova, E.N., Muksinova, K.N., 1990. The early changes in humoral immunity under the prolonged action of tritium oxide with different dose rates. *Radiobiologiya* 30, 129–133
- Smith, P.G., Doll, R., 1981. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br. J. Radiol.* 54, 187–194.
- Sonis, A.L., Tarbell, N., Valachovic, R.W., et al., 1990. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 66, 2645–2652.
- Sonis, S.T., Elting, L.S., Keefe, D., et al., 2004. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100, 1995–2025.
- Spector, A., 1984. The search for a solution to senile cataracts. Proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25, 130–146.
- Spector, A., 1995. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* 9, 1173–1182.
- Spector, A., Kleiman, N.J., 1992. Lens epithelial cell DNA – effect of oxidative stress, disease and aging. In: Lutgen-Dricol, E. (Ed.), *Basic Aspects of Glaucoma Research III, Erlangen-Symposium*. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp. 119–124.
- Spector, A., Kleiman, N.J., Huang, R.R., et al., 1989. Repair of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage in bovine lens epithelial cell cultures. *Exp. Eye Res.* 49, 685–698.
- Spector, A., Wang, G.M., Wang, R.R., 1993. The prevention of cataract caused by oxidative stress in cultured rat lenses. II. Early effects of photochemical stress and recovery. *Exp. Eye Res.* 57, 659–667.
- Spector, A., Wang, G.M., Wang, R.R., et al., 1995. A brief photochemically induced oxidative insult causes irreversible lens damage and cataract. II. Mechanism of action. *Exp. Eye Res.* 60, 483–493.
- Spector, A., Kuszak, J.R., Ma, W., et al., 1998. The effect of photochemical stress upon the lenses of normal and glutathione peroxidase-1 knockout mice. *Exp. Eye Res.* 67, 457–471.
- Speiser, B., Rubin, P., Casarett, G., 1973. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 32, 692–698.
- Stark, W.J., Sommer, A., Smith, R.E., 1989. Changing trends in intraocular lens implantation. *Arch. Ophthalmol.* 107, 1441–1444.
- Steinherz, L.J., 1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 126, 827–828.
- Steinman, L., 2007. A brief history of T(H) 17, the first major revision in the T(H) 1/T(H) 2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 13, 139–145.
- Stevens, G., Joiner, M., Joiner, B., et al., 1991. Early detection of damage following bilateral renal irradiation in the mouse. *Radiother. Oncol.* 20, 124–131.
- Stewart, A., 1997. A-bomb data: detection of bias in the life span study cohort. *Environ. Health Perspect.* 105 (Suppl. 6), 1519–1521.
- Stewart, F.A., 1985. The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. *Radiother. Oncol.* 4, 353–362.
- Stewart, F.A., 1986. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 280–291.
- Stewart, F.A., Oussoren, Y., 1990. Re-irradiation of mouse kidneys: a comparison of re-treatment tolerance after single and fractionated partial tolerance doses. *Int. J. Radiat. Biol.* 58, 531–544.

- Stewart, F.A., Williams, M.V., 1991. The urinary tract. In: Scherer, E., Streffer, C., Trott, K.-R. (Eds.), *Medical Radiology. Radiopathology of Organs and Tissues*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 405–431.
- Stewart, F.A., Michael, B.D., Denekamp, J., 1978. Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency. *Radiat. Res.* 75, 649–659.
- Stewart, F.A., Denekamp, J., Hirst, D.G., 1980. Proliferation kinetics of the mouse bladder after irradiation. *Cell Tissue Kinet.* 13, 75–89.
- Stewart, F.A., Randhawa, V.S., Michael, B.D., et al., 1981. Repair during fractionated irradiation of the mouse bladder. *Br. J. Radiol.* 54, 799–804.
- Stewart, F.A., Randhawa, V.S., Michael, B.D., 1984. Multifraction irradiation of mouse bladders. *Radiother. Oncol.* 2, 131–140.
- Stewart, F.A., Luts, A., Begg, A.C., 1987a. Tolerance of previously irradiated mouse kidneys to cisdiamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res.* 47, 1016–1021.
- Stewart, F.A., Oussoren, Y., Luts, A., et al., 1987b. Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney: an estimate of flexure dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 765–772.
- Stewart, F.A., Lebesque, J.V., Hart, A.A., 1988. Progressive development of radiation damage in mouse kidneys and the consequences for reirradiation tolerance. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 53, 405–415.
- Stewart, F.A., Luts, A., Lebesque, J.V., 1989. The lack of long-term recovery and reirradiation tolerance in the mouse kidney. *Int. J. Radiat. Biol.* 56, 449–462.
- Stewart, F.A., Oussoren, Y., Van Tinteren, H., et al., 1994. Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. *Int. J. Radiat. Biol.* 66, 169–179.
- Stewart, J.R., Fajardo, L.F., Gillette, S.M., et al., 1995. Radiation injury to the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1205–1211.
- Stewart, F.A., te Poele, J.A., Van der Wal, A.F., et al., 2001. Radiation nephropathy – the link between functional damage and vascular mediated inflammatory and thrombotic changes. *Acta Oncol.* 40, 952–957.
- Stewart, F.A., Heeneman, S., Te Poele, J., et al., 2006. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am. J. Pathol.* 168, 649–658.
- Stinson, S.F., DeLaney, T.F., Greenberg, J., et al., 1991. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 1493–1499
- Swerdlow, A.J., Higgins, C.D., Smith, P., et al., 2007. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 206–214.
- Tarbell, N.J., Guinan, E.C., Niemeyer, C., et al., 1988. Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 99–104.
- Taylor, C.W., Nisbet, A., McGale, P., et al., 2007. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 1484–1495.
- Taylor, H.R., West, S.K., Rosenthal, F.S., et al., 1988. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N. Engl. J. Med.* 319, 1429–1433.
- Tefft, M., 1972. Radiation effect on growing bone and cartilage. In: Vaeth, J.M. (Ed.), *Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue*, vol. 6. *Front. Radiation Ther. Onc.*, S. Karger AG, Basel, Switzerland, pp. 289–311.
- Tefft, M., Mitus, A., Das, L., et al., 1970. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 108, 365–385.
- Terry, N.H., Travis, E.L., 1989. The influence of bone marrow depletion on intestinal radiation damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 569–573.

- Terry, N.H., Tucker, S.L., Travis, E.L., 1988. Residual radiation damage in murine lung assessed by pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 929–938.
- Thames, H.D., Withers, H.R., 1980. Test of equal effect per fraction and estimation of initial clonogen number in microcolony assays of survival after fractionated irradiation. *Br. J. Radiol.* 53, 1071–1077.
- Thames, H.D., Ang, K.K., Stewart, F.A., et al., 1988. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 13–19
- Thomas, M.R., 2005. Brachytherapy: here today, gone tomorrow?. *Heart* 91 (Suppl. 3), iii32–iii34.
- Thompson, P.L., Mackay, I.R., Robson, G.S., et al., 1971. Late radiation nephritis after gastric X-irradiation for peptic ulcer. *Q. J. Med.* 40, 145–157.
- Thomson, A.B., Critchley, H.O., Kelnar, C.J., et al., 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 311–334.
- Thylefors, B., 1999. Avoidable blindness. *Bull. World Health Organ.* 77, 453.
- Thylefors, B., Negrel, A.D., Pararajasegaram, R., et al., 1995. Global data on blindness. *Bull. World Health Organ.* 73, 115–121
- Tibbs, M.K., 1997. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother. Oncol.* 42, 99–106. Tofilon, P.J., Fike, J.R., 2000. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat. Res.* 153, 357–370.
- Toogood, A.A., 2004. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm. IGF Res.* 14 (Suppl. A), S118–S124.
- Travis, E.L., 1980. The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 345–347.
- Travis, E.L., Down, J.D., 1981. Repair in mouse lung after split doses of X rays. *Radiat. Res.* 87, 166–174.
- Travis, E.L., Tucker, S.L., 1986. The relationship between functional assays of radiation response in the lung and target cell depletion. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 304–319.
- Travis, E.L., Followill, D., 1991. The characterization of two types of late effects in irradiated mouse colon. In: Chapman, J.D., Dewey, W.C., Whitmore, G.F. (Eds.), *Radiation Research. A Twentieth-Century Perspective*. Academic Press, San Diego, CA.
- Travis, E.L., Vojnovic, B., Davies, E.E., et al., 1979. A plethysmographic method for measuring function in locally irradiated mouse lung. *Br. J. Radiol.* 52, 67–
- Travis, E.L., Thames, H.D., Watkins, T.L., et al., 1987. The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 52, 903–919.
- Travis, E.L., Liao, Z.X., Tucker, S.L., 1997. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 1045–1054.
- Tronko, M.D., Brenner, A.V., Olijnyk, V.A., et al., 2006. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 4344–4351
- Tribble, D.L., Barcellos-Hoff, M.H., Chu, B.M., et al., 1999. Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19, 1387–1392.
- Tukenova, M., Guibout, C., Oberlin, O., et al., 2010. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 1308–1315.
- Tureson, I., Notter, G., 1984. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10, 593–598.

- Turesson, I., Notter, G., 1986. Dose–response and dose–latency relationships for human skin after various fractionation schedules. *Br. J. Cancer. Suppl.* 7, 67–72.
- Tuschl, H., Kovac, R., Wottawa, A., 1990. T-lymphocyte subsets in occupationally exposed persons. *Int.J. Radiat. Biol.* 58, 651–659.
- Ubeda, C., Van˜o´, E., Gonzalez, L., et al., 2010. Scatter and staff dose levels in paediatric interventional cardiology: a multicentre study. *Radiat. Prot. Dosim.* 140, 67–74.
- UNSCEAR, 1982. *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly, with Annexes.* United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988a. *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes.* United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988b. Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, p. 608.
- UNSCEAR, 2000. *Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex E. Occupational Radiation Exposures. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes.* United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. *Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vols I and II: Scientific Annexes B and D.* United Nations, New York.
- Van den Aardweg, G.J., Hopewell, J.W., Simmonds, R.H., 1988. Repair and recovery in the epithelial and vascular connective tissues of pig skin after irradiation. *Radiother. Oncol.* 11, 73–82.
- Van den Aardweg, G.J., Hopewell, J.W., Whitehouse, E.M., 1995. The radiation response of the cervical spinal cord of the pig: effects of changing the irradiated volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 51
- Van den Belt-Dusebout, A.W., Nuver, J., de Wit, R., et al., 2006. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 467–475.
- Van den Belt-Dusebout, A.W., de Wit, R., Gietema, J.A., et al., 2007. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 4370–4378
- Van der Kogel, A.J., 1986. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 207–217.
- Van der Kogel, A.J., Sissingh, H.A., Zoetelief, J., 1982. Effect of X rays and neutrons on repair and regeneration in the rat spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 2095–2097. Van der Maazen, R.W., Verhagen, I., Kleiboer, B.J., et al., 1992. Repopulation of O-2A progenitor cells after irradiation of the adult rat optic nerve analyzed by an in vitro clonogenic assay. *Radiat. Res.* 132, 82–86.
- Van Dyk, J., Keane, T.J., 1989. Determination of parameters for the linear-quadratic model for radiation-induced lung damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 695.
- Van Dyk, J., Keane, T.J., Kan, S., et al., 1981. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7, 461–467.
- Van Heyningen, R., 1975. What happens to the human lens in cataract. *Sci. Am.* 233, 70–81. Van Kleef, E.M., Zurcher, C., Oussoren, Y.G., et al., 2000. Long-term effects of total-body irradiation on the kidney of rhesus monkeys. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 641–648.
- Van Luijk, P., Novakova-Jiresova, A., Faber, H., et al., 2005. Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss. *Cancer Res.* 65, 6509–6511.
- Van Rongen, E., Kuijpers, W.C., Madhuizen, H.T., 1990a. Fractionation effects and repair kinetics in rat kidney. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18, 1093–1106.
- Van Rongen, E., Madhuizen, H.T., Tan, C.H., et al., 1990b. Early and late effects of fractionated irradiation and the kinetics of repair in rat lung. *Radiother. Oncol.* 17, 323–337.

- Van Rongen, E., Thames Jr., H.D., Travis, E.L., 1993. Recovery from radiation damage in mouse lung: interpretation in terms of two rates of repair. *Radiat. Res.* 133, 225–233.
- Van Rongen, E., Kuijpers, W.C., Baten-Wittwer, A., 1994. The influence of platinum drugs on the radiation response of rat kidneys. *Radiother. Oncol.* 31, 138–150.
- Van˜o´, E., Gonzalez, L., Beneytez, F., et al., 1998. Lens injuries induced by occupational exposure in nonoptimized interventional radiology laboratories. *Br. J. Radiol.* 71, 728–733.
- Van˜o´, E., Gonzalez, L., Fernandez, J.M., et al., 2006. Occupational radiation doses in interventional cardiology: a 15-year follow-up. *Br. J. Radiol.* 79, 383–388.
- Van˜o´, E., Gonzalez, L., Fernandez, J.M., et al., 2008. Eye lens exposure to radiation in interventional suites: caution is warranted. *Radiology* 248, 945–953.
- Van˜o´, E., Kleiman, N.J., Duran, A., et al., 2010. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat. Res.* 174, 490–495.
- Varma, R., Torres, M., 2004. Prevalence of lens opacities in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 111, 1449–1456.
- Vegesna, V., Withers, H.R., Taylor, J.M., 1989. Repair kinetics of mouse lung. *Radiother. Oncol.* 15, 115–123.
- Veinot, J.P., Edwards, W.D., 1996. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum. Pathol.* 27, 766–773.
- Vennos, E.M., Collins, M., James, W.D., 1992. Rothmund-Thomson syndrome: review of the world literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27, 750–762.
- Verdonck, H.W., Meijer, G.J., Laurin, T., et al., 2008. Implant stability during osseointegration in irradiated and non-irradiated minipig alveolar bone: an experimental study. *Clin. Oral Implants Res.* 19, 201–206.
- Verheij, M., Dewit, L.G., Valdes Olmos, R.A., et al., 1994. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 677–683.
- Viswanathan, A.N., Yorke, E.D., Marks, L.B., et al., 2010. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S116–S122.
- Vlasov, P.A., Kvacheva, I., 1996. The pathomorphology of the pulmonary infectious complications in acute radiation sickness (based on the autopsy data from persons who died as a result of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station). *Patomorfologiya i legochnykh infektsionnykh oslozhenii ostroi luchevoi bolezni (po materialam autopsii lits, pogibshikh v rezul'tate avarii na Chernobyl'skoi AES. Ter. Arkh.* 68, 23–26.
- Voelz, G.L., 1967. Eye-survey study of nuclear-reactor workers. *J. Occup. Med.* 9, 286–292.
- Voges, J., Treuer, H., Sturm, V., et al., 1996. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 1055–1063
- Vogt, A., 1932. Fundamental investigations into the biology of infrared. *Klin. Monatsblat. Augenheilk.* 89, 256–258.
- Vo˜lzke, H., Werner, A., Wallaschofski, H., et al., 2005. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4587–4592.
- Von der Maase, H., Overgaard, J., Vaeth, M., 1986. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. *Radiother. Oncol.* 5, 245–257.
- Von Essen, C.F., 1948. Radiation tolerance of the skin. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 8, 311–330.
- Von Sallmann, L., 1957. The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 61, 7–19.

- Von Sallmann, L., Grimes, P., McElvain, N., 1962. Aspects of mitotic activity in relation to cell proliferation in the lens epithelium. *Exp. Eye Res.* 1, 449–456.
- Vos, J.J., Norren, D., 2004. Thermal cataract, from furnaces to lasers. *Clin. Exp. Optomol.* 87, 372–376.
- Vos, J., Aarnoudse, M.W., Dijk, F., et al., 1983. On the cellular origin and development of atheromatous plaques. A light and electron microscopic study of combined X-ray and hypercholesterolemia-induced atheromatosis in the carotid artery of the rabbit. *Virch. Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 43, 1–16.
- Vrijheid, M., Cardis, E., Ashmore, P., et al., 2007a. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.* 36, 1126–1135.
- Vrijheid, M., Cardis, E., Blettner, M., et al., 2007b. The 15-Country Collaborative Study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat. Res.* 167, 361–379.
- Vykhovanets, E.V., Chernyshov, V.P., Slukvin, I.I., et al., 2000. Analysis of blood lymphocyte subsets in children living around Chernobyl exposed long-term to low doses of cesium-137 and various doses of iodine-131. *Radiat. Res.* 153, 760–772.
- Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., et al., 2000. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother. Oncol.* 54, 11–19.
- Wagner, L.K., Archer, B.R., 1998. *Minimising Risks from Fluoroscopic X Rays. A Credentialing Program*, second ed. R.M. Partnership, The Woodlands, TX.
- Walker, K.V., Kember, N.F., 1972a. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. I. Measurements in young male rats. *Cell Tissue Kinet.* 5, 401–408.
- Walker, K.V., Kember, N.F., 1972b. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. II. Measurements during ageing. *Cell Tissue Kinet.* 5, 409.
- Wall, R.J., Schnapp, L.M., 2006. Radiation pneumonitis. *Respir. Care* 51, 1255–1260.
- Wallace, W.H., Shalet, S.M., Crowne, E.C., et al., 1989a. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1, 75–79.
- Wallace, W.H., Shalet, S.M., Hendry, J.H., et al., 1989b. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br. J. Radiol.* 62, 995–998.
- Wallace, W.H., Thomson, A.B., Kelsey, T.W., 2003. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 18, 117–121.
- Wallace, W.H., Thomson, A.B., Saran, F., et al., 2005. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62, 738–744.
- Wang, C.J., Leung, S.W., Chen, H.C., et al., 1998. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40, 85–91.
- Wang, J., Zheng, H., Sung, C.C., et al., 1999. The synthetic somatostatin analogue, octreotide, ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45, 1289–1296.
- Waselenko, J.K., MacVittie, T.J., Blakely, W.F., et al., 2004. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann. Intern. Med.* 140, 1037–1051.
- Waterman, F.M., Dicker, A.P., 2003. Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55, 342–353.
- Wei, X., Liu, H.H., Tucker, S.L., et al., 2008. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 707–714.

- Weinbren, K., Fitschen, W., Cohen, M., 1960. The unmasking by regeneration of latent irradiation effects in the rat liver. *Br. J. Radiol.* 33, 419–425.
- Weiss, E., Hirnle, P., Arnold-Bofinger, H., et al., 1999. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother. Oncol.* 53, 37–44.
- Werner-Wasik, M., Yorke, E., Deasy, J., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S86–S93.
- Weshler, Z., Raz, A., Rosenmann, E., et al., 1988. The effects of ionizing irradiation on production of thromboxane and prostacyclin by the isolated perfused rat kidney. *In Vivo* 2, 289–293.
- West, S., Munoz, B., Emmett, E.A., et al., 1989. Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch. Ophthalmol.* 107, 1166–1169.
- White, A., Hornsey, S., 1978. Radiation damage to the rat spinal cord: the effect of single and fractionated doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 51, 515–523.
- White, A., Hornsey, S., 1980. Time dependent repair of radiation damage in the rat spinal cord after Xrays and neutrons. *Eur. J. Cancer* 16, 957–962.
- Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 261–266.
- Willett, C.G., Ooi, C.J., Zietman, A.L., et al., 2000. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 46, 995–998.
- Williams, M.V., Denekamp, J., 1983. Sequential functional testing of radiation-induced renal damage in the mouse. *Radiat. Res.* 94, 305–317.
- Winn, R.K., Harlan, J.M., 2005. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. *J. Thromb. Haemost.* 3, 1815–1824.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1968. Dose-survival characteristics of epithelial cells of mouse intestinal mucosa. *Radiology* 91, 998–1000.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. *Radiat. Res.* 38, 598–613.
- Withers, H.R., Elkind, M.M., 1970. Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 17, 261–267.
- Withers, H.R., Mason, K.A., Thames Jr., H.D., 1986. Late radiation response of kidney assayed by tubule-cell survival. *Br. J. Radiol.* 59, 587–595
- Wohl, M.E., Griscom, N.T., Traggis, D.G., et al., 1975. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. *Pediatrics* 55, 507–516.
- Wolf, N., Pendergrass, W., Singh, N., et al., 2008. Radiation cataracts: mechanisms involved in their longdelayed occurrence but then rapid progression. *Mol. Vis.* 14, 274–285.
- Wong, C.S., Hao, Y., 1997. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 171–179.
- Wong, C.S., Van der Kogel, A.J., 2004. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol. Interv.* 4, 273–284.
- Wong, C.S., Van Dyk, J., Simpson, W.J., 1991. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother. Oncol.* 20, 3–9.



- Wong, C.S., Van Dyk, J., Milosevic, M., et al., 1994. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 575–
- Wong, C.S., Hao, Y., Hill, R.P., 1995. Response of rat spinal cord to very small doses per fraction: lack of enhanced radiosensitivity. *Radiother. Oncol.* 36, 44–4
- Wong, F.L., Yamada, M., Sasaki, H., et al., 1999. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 151, 736–746.
- Worgul, B.V., 1986. Cataract analysis and the assessment of radiation risk in space. *Adv. Space Res.* 6, 285–293.
- Worgul, B.V., 1988. Accelerated heavy particles and the lens. V. Theoretical basis of cataract enhancement by dose fractionation. *Ophthalm. Res.* 20, 143–148.
- Worgul, B.V., Rothstein, H., 1975. Radiation cataract and mitosis. *Ophthalm. Res.* 7, 21–32.
- Worgul, B.V., Rothstein, H., 1977. On the mechanism of radiocataractogenesis. *Medikon* 6, 5–14.
- Worgul, B.V., Merriam, G.R., Szechter, A., et al., 1976. Lens epithelium and radiation cataract. I. Preliminary studies. *Arch. Ophthalmol.* 94, 996–999.
- Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., 1981. The role of inflammation in radiation cataractogenesis. *Exp. Eye Res.* 33, 167–173.
- Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., 1989. Cortical cataract development – an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens. Eye Toxic. Res.* 6, 559–571.
- Worgul, B.V., David, J., Odrich, S., et al., 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. *Mutagenesis* 6, 495–499.
- Worgul, B.V., Smilenov, L., Brenner, D.J., et al., 2002. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 9836–9839.
- Worgul, B.V., Haskal, Z.J., Junk, A.K., 2004. Interventional radiology carries occupational risk for cataracts. *RSNA News* 14, 5–6
- Worgul, B.V., Kleiman, N.J., David, J.D., 2005a. A positive and a negative bystander effect influences cataract outcome in the irradiated lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 832.
- Worgul, B.V., Smilenov, L., Brenner, D.J., et al., 2005b. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Adv. Space. Res.* 35, 254–259.
- Worgul, B.V., Kundiyeu, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-upworkers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat. Res.* 167, 233–243.
- WHO, 1997. Blindness and Visual Disability: Major Causes Worldwide. Fact Sheet 143. World Health Organization, Geneva. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs143/en/>.
- WHO, 2004. Magnitude and Causes of Visual Impairment. Fact Sheet 282. World Health Organization, Geneva. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>.
- WHO Programme Advisory Group, 1989. Report of the Eighth Meeting of the WHO Programme Advisory Group on the Prevention of Blindness. WHO Publication 89, 17. World Health Organization, Geneva.
- Wu, C.T., Lajtha, L.G., 1975. Haemopoietic stem-cell kinetics during continuous irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 27, 41–50.
- Wynn, T.A., 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 214, 199–210.
- Yaar, I., Ron, E., Modan, M., et al., 1980. Long-term cerebral effects of small doses of X-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. *Ann. Neurol.* 8, 261–268.

- Yagunov, A.S., Tokalov, S.V., Chukhlovin, A.B., 1998. Animal Studies of Residual Haematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Dose Rate Radiation and Heavy Metals. AFRRRI Contract Report 98-3. Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD.
- Yamada, M., Naito, K., Kasagi, F., et al., 2005. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 821–826.
- Yamada, M., Wong, F.L., Fujiwara, S., et al., 2004. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. *Radiat. Res.* 161, 622–632.
- Yamada, M., Kasagi, F., Mimori, Y., et al., 2009. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors – Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J. Neurol. Sci.* 281, 11–14.
- Yarilin, A.A., 1996. Immunological disturbances. In: Burlakova, E.B. (Ed.), *Chernobyl Catastrophe Consequences: Human Health*, Moscow. Published by Nauchnyi Sovet Po Radiobiologii (Rossiiskaia Akademiia Nauk), Tsentral'nyi Ekologicheskoi Politiki Rossii, pp. 68–96.
- Yeoh, E., Horowitz, M., Russo, A., et al., 1993. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am. J. Med.* 95, 397–406.
- Yeoh, E., Holloway, R.H., Russo, A., et al., 1996a. Effects of mediastinal irradiation on oesophageal function. *Gut* 38, 166–170.
- Yeoh, E., Sun, W.M., Russo, A., et al., 1996b. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 1003–1010.
- Yeoh, E.K., Russo, A., Botten, R., et al., 1998. Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. *Gut* 43, 123–127.
- Yeoh, E.E., Botten, R., Russo, A., et al., 2000. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47, 915–924.
- Yeoh, E.E., Holloway, R.H., Fraser, R.J., et al., 2004. Anorectal dysfunction increases with time following radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 361–369.
- Zablotska, L.B., Bogdanova, T.I., Ron, E., et al., 2008. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose–response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998–2000). *Am. J. Epidemiol.* 167, 305–312.
- Zagars, G.K., Ballo, M.T., Lee, A.K., et al., 2004. Mortality after cure of testicular seminoma. *J. Clin. Oncol.* 22, 1035–1040.
- Zaharia, M., Goans, R.E., Berger, M.E., et al., 2001. Industrial radiography accident at the Yanango hydroelectric power plant. In: Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F.M. (Eds.), *The Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness, The Clinical Care of Victims*. Parthenon, New York, pp. 267–281.
- Zeeb, H., Langner, I., Blettner, M., 2003. Cardiovascular mortality of cockpit crew in Germany: cohort study. *Z. Kardiol.* 92, 483–489.
- Zheng, H., Wang, J., Koteliensky, V.E., et al., 2000. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice. *Gastroenterology* 119, 1286–1296.
- Zhu, J., Emerson, S.G., 2004. A new bone to pick: osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. *Bioessays* 26, 595–599.
- Zidar, N., Ferluga, D., Hvala, A., et al., 1997. Contribution to the pathogenesis of radiation-induced injury to large arteries. *J. Laryngol. Otol.* 111, 988–990.
- Zigler Jr., J.S., Huang, Q.L., Du, X.Y., 1989. Oxidative modification of lens crystallins by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and chelated iron. *Free Radic. Biol. Med.* 7, 499–505.
- Zimmermann, J.S., Feldmann, H.J., Dorr, W., 1998. The impact of acute radiation morbidity on therapeutic outcome. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3), 1–3.



## 3. MODIFICATORI DELLA NORMALE RISPOSTA DEI TESSUTI

### 3.1. Terminologia

(449) I modificatori delle normali risposte alle radiazioni dei tessuti sono generalmente indicati come agenti di profilassi radioprotettiva, agenti mitiganti, o agenti terapeutici (Stone et al., 2004). Gli agenti impiegati nella profilassi radioprotettiva vengono somministrati prima dell'esposizione e di solito sono antiossidanti oppure scavengers (spazzini) di radicali liberi, che impediscono la fissazione dell'evento iniziale radiochimico e/o eliminano una precoce cascata di reazioni infiammatorie/ossidative conseguenti all'evento iniziale.

Gli agenti mitiganti, invece, sono somministrati poco dopo l'esposizione a radiazioni, prima della presentazione clinica delle lesioni da radiazione, mentre gli agenti terapeutici vengono somministrati dopo lo sviluppo di sintomi evidenti.

Tutte e tre le classi di agenti sono state testate in studi preclinici e clinici focalizzati alla riduzione dei normali effetti collaterali tissutali in pazienti oncologici sottoposti a radioterapia. Tra gli agenti radioprotettivi, l'amifostina è forse il più conosciuto e studiato scavenger di radicali liberi.

Gli agenti mitiganti comprendono, per esempio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), che sono stati utilizzati per la mitigazione delle lesioni polmonari, renali, nervose, e di altri organi.

Esempi di agenti terapeutici includono la combinazione di pentossifillina e vitamina E, che sembra migliorare, e addirittura invertire, la fibrosi della cute e di alcuni organi interni (ad esempio il cuore).

(450) Anche se la terminologia risulta utile, è importante comunque tenere a mente alcuni dettagli.

In primo luogo, la classificazione di agenti protettori, mitiganti e terapeutici si applica non solo alle situazioni di trattamento oncologico, ma anche agli scenari di incidenti e di terrorismo radiologico/nucleare. Tuttavia, un agente modificatore efficace della risposta alla radiazione in un organo esposto ad alte dosi di radioterapia frazionata può non esserlo nella situazione in cui il corpo intero sia esposto a dosi moderate di radiazioni e quando la lesione si verifichi in diversi sistemi d'organo.

In secondo luogo, la distinzione tra protettori, mitiganti e terapeutici, non è sempre chiara. Ad esempio, mentre gli scavengers e gli antiossidanti sono più efficaci se somministrati al momento della irradiazione, sembrano avere efficacia terapeutica anche se dati dopo l'esposizione, in quanto influenzano lo stress ossidativo indotto dalle radiazioni. Gli analoghi della somatostatina, che inibiscono la secrezione pancreatica e la trasmigrazione dei granulociti nell'intestino danneggiato, sembrano essere ugualmente efficaci se usati come protettori o mitiganti. Infine, alcuni agenti (ad esempio alcuni immunomodulatori e agenti che esercitano un effetto trofico sui tessuti normali) possono in effetti avere effetti opposti se somministrati prima o dopo l'esposizione a radiazioni.

Trattandosi di un settore complesso e in rapida evoluzione, le sezioni seguenti discuteranno solo specifici modificatori di risposta alle radiazioni.

## 3.2. Meccanismi di azione

### 3.2.1. Antiossidanti

(451) I ROS sono normalmente controllati dal sistema di difesa antiossidante comprendente glutazione e enzimi antiossidanti, quali il manganese superossido-dismutasi (MnSOD), rame-zinco superossido-dismutasi (CuZnSOD), catalasi e glutazione-perossidasi.

Gli antiossidanti regolano il livello di ossido di azoto e la formazione di prodotti di perossidazione lipidica. Il glutazione e gli enzimi MnSOD e CuZnSOD sono i più importanti antiossidanti intracellulari. Gli enzimi SOD (Delanian et al., 1994; Lefaix et al., 1996), vari piccoli composti SOD mimetici (Rong et al., 1999; Salvemini et al., 1999; Vujaskovic et al., 2002a; Muscoli et al., 2003, Rabbani et al., 2007; Gauter-Fleckenstein et al., 2008) e la trasfezione del gene SOD (Stickle et al., 1999) sono stati studiati come agenti per ridurre gli effetti negativi della radioterapia sui tessuti normali e l'effetto dell'irradiazione totale o parziale del corpo nel contesto di scenari di incidente o terrorismo nucleare/radiologico (Kumar et al., 1988).

(452) L'esposizione alle radiazioni, anche a basse dosi, provoca variazioni nell'attività degli enzimi antiossidanti (Durovic et al., 2008; Klucinski et al., 2008). L'NFkB redox-sensibile è attivato dopo l'esposizione a piccole dosi di radiazioni: ciò si traduce in un aumento di espressione genica ed attività enzimatica di MnSOD e di radiosensibilità cellulare (Murley et al., 2008).

(453) L'elevata radiosensibilità intrinseca dimostrata da alcune linee cellulari si associa ad attività antiossidante indebolita (Tulard et al., 2003). La down-regolazione degli enzimi antiossidanti è anche un fattore determinante nel processo di trasformazione neoplastica. Entrambi gli effetti sono legati alla diminuzione di MnSOD, glutazione perossidasi e glutazione (Bravard et al., 2002). L'effetto protettivo degli antiossidanti è stato dimostrato in studi sperimentali in vitro ed in vivo, così come in clinica. Antiossidanti endogeni e derivanti dalla dieta sono noti per il loro effetto protettivo dei tessuti contro i danni da radiazioni (Prasad, 2005).

(454) Un antiossidante può esercitare la sua azione direttamente o indirettamente. Gli antiossidanti possono reclutare radicale idrossile, radicale perossile, anione perossinitrito e ossigeno singoletto, proteggendo le membrane cellulari, le proteine nel citoplasma e il DNA nel nucleo (Shirazi et al., 2007). I nitrossidi ciclici esercitano attività di ripulitura (scavenging) attraverso meccanismi complessi, compresa la protezione diretta contro i radicali radio-indotti, azione SOD mimetica, inibizione della perossidazione lipidica, conferimento di comportamento catalasi-simile alle proteine dell'eme e inibizione della reazione di Fenton. Gli antiossidanti esercitano un'azione protettiva contro gli effetti citotossici e mutageni dei ROS e contro il danno ossidativo cellulare (Soule et al., 2007). Altri antiossidanti, come la melatonina, aumentano anche l'attività di alcuni importanti enzimi antiossidanti, e diminuiscono l'attività dell'ossido nitrico sintetasi, un enzima pro-ossidativo (Shirazi et al., 2007).

(455) Alcuni antiossidanti naturali, come la vitamina E o il selenio, possono essere radioprotettori meno efficaci degli antiossidanti sintetici, ma possono fornire protezione più duratura contro gli effetti negativi di esposizione a basse dosi e bassi ratei di dose, anche quando somministrati dopo l'irradiazione. Gli antiossidanti naturali hanno potenzialmente molteplici effetti fisiologici, accanto all'attività antiossidante (Weiss e Landauer, 2003). Le combinazioni di antiossidanti possono essere più efficaci dei singoli agenti (Prasad, 2005).

### 3.2.2. Tioli e scavengers di radicali

(456) L'induzione di radicali liberi è uno dei primi eventi cellulari che si verifica dopo esposizione a radiazioni ionizzanti, e gli scavengers dei radicali (ad esempio la cisteina) sono stati riconosciuti come potenti protettori dalle radiazioni per oltre 50 anni. Questi composti sono efficaci se somministrati prima dell'irradiazione; dal momento che reagiscono con i radicali liberi in competizione con l'ossigeno, il grado di radioprotezione è altamente dipendente dalla tensione di ossigeno, con un massimo ad ossigenazione intermedia (Denekamp et al., 1982). Su più di 4000 composti tiolici specificamente studiati per il loro potenziale radioprotettivo al Walter Reed Army Institute of Research negli Stati Uniti, l'amifostina (WR- 2721) è emerso come il farmaco migliore in termini di rapporto efficacia/tossicità. L'amifostina è rapidamente defosforilata nel suo metabolita attivo WR-1065, mediante idrolisi a pH basso o tramite una reazione catalizzata coinvolgente una fosfatasi alcalina a più alto pH. La presenza del metabolita attivo nei tessuti normali varia notevolmente, con assorbimento molto elevato nelle ghiandole salivari e nella mucosa intestinale e assorbimento inferiore nei tumori. L'amifostina e i suoi metaboliti non attraversano la barriera cerebrale e la protezione non si evidenzia nel sistema nervoso centrale. Queste differenze di assorbimento del metabolita attivo possono dipendere dall'attività differenziale delle fosfatasi alcaline nei vasi sanguigni di tessuti normali e tumorali e dall'attività di defosforilazione. Nel massimo grado di radioprotezione tra tessuti normali esistono anche differenze notevoli, che vanno da un fattore di protezione inferiore o uguale a 3,0 in ghiandole salivari a un fattore di protezione inferiore a 1,5 in vescica e reni. Oltre all'assorbimento del farmaco e ai tassi di eliminazione e all'attività differenziale di defosforilazione tra i tessuti, altri fattori, quali, per esempio, la pressione parziale di ossigeno, influenzano il grado di radioprotezione. Sebbene l'amifostina sia generalmente considerata come preferenzialmente assorbita e attivata in tessuti normali, alcuni dati pre-clinici in modelli di roditori e tumori canini hanno mostrato livelli significativi di radioprotezione, in particolare in tumori piccoli e non ipossici e dopo irraggiamento frazionato (Denekamp et al., 1983; McChesney et al., 1988; Andreassen et al., 2003).

(457) Sebbene il meccanismo principale di radioprotezione sia lo scavenging di radicali, WR-1065 può anche reagire direttamente con l'ossigeno, inducendo così ipossia locale. I tioli possono anche facilitare i processi di riparazione con la donazione di idrogeno e, diminuendo l'accessibilità dei siti di ionizzazione, con la riduzione del packaging (impacchettamento) del DNA. Gli effetti collaterali dell'amifostina comprendono ipotensione, vomito e reazioni allergiche (Lindegaard e Grau, 2000. Andreassen et al., 2003).

(458) L'amifostina si è dimostrata ridurre l'incidenza di lesioni precoci e tardive della radioterapia in siti anatomici diversi, ma gli aspetti pratici della somministrazione del farmaco 30 minuti prima di ogni esposizione alle radiazioni, l'alto costo, gli effetti collaterali e il dubbio persistente sull'assenza di protezione tumorale ne hanno ostacolato la diffusione nella pratica clinica.

### **3.2.3. Inibitori dell'apoptosi**

(459) Alcune popolazioni cellulari in tessuti normali sono sensibili alla induzione di apoptosi da radiazioni ionizzanti e da altri agenti che danneggiano il DNA. Queste includono fasi e tipi cellulari specifici all'interno delle seguenti popolazioni cellulari: timociti, linfociti, spermatogoni, cellule del follicolo pilifero, cellule staminali del piccolo intestino e del midollo osseo e tessuti di embrioni in via di sviluppo. L'apoptosi è un processo attivo che richiede la sintesi proteica ed è altamente tipo-specifica (Elmore, 2007). Gli agenti che riducono l'incidenza dell'apoptosi radio-indotta in diversi tipi cellulari includono scavengers di radicali e antiossidanti, citochine e fattori di crescita, inibitori di pathways di risposta p53-mediati e inibitori dell'azione della caspasi nel processo apoptotico (Brown e Attardi, 2005; Meyn et al., 2009).

#### **3.2.4. Agenti antinfiammatori**

(460) L'irraggiamento provoca elevata produzione di eicosanoidi (prostaglandine, prostaciline, trombossano e leucotrieni), mediatori endogeni di reazioni infiammatorie quali vasodilatazione, vasocostrizione, permeabilità vascolare, formazione di microtrombi e migrazione extravasale dei leucociti. Studi sperimentali in modelli animali hanno mostrato un aumento dei livelli di prostaglandine endogene e trombossani, persistente per settimane o mesi dopo l'irradiazione di una vasta gamma di organi e tessuti. L'unica eccezione è la parete aortica irradiata, che ha una ridotta capacità di sintesi della prostaciclina (Michalowski, 1994). I glucocorticosteroidi inibiscono la sintesi degli eicosanoidi in eccesso, principalmente mediante inibizione dell'attività e della sintesi di fosfolipasi A2, inibendo così il rilascio di acido arachidonico (precursore di prostanoidi e leucotrieni) dalle membrane cellulari. I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) agiscono attraverso l'inibizione della ciclo-ossigenasi, che catalizza specificamente la sintesi dei prostanoidi senza influenzare la sintesi dei leucotrieni. La maggior parte dei FANS sono inibitori competitivi reversibili del legame acido arachidonico-cicloossigenasi; l'aspirina invece provoca inibizione irreversibile dell'enzima. In dosi appropriate, l'aspirina causa l'inibizione selettiva del pro-trombotico trombossano piastrinico con inibizione molto minore della prostaciclina di derivazione endoteliale.

(461) La maggior parte dei tipi di cellule sono in grado di sintetizzare eicosanoidi diffusibili; quindi i disturbi dell'emodinamica vascolare, la permeabilità e lo stato trombotico o infiammatorio dopo l'irraggiamento sono dovuti sia a effetti diretti sulle cellule endoteliali sia a effetti indiretti da mediatori diffusibili prodotti da altre cellule irradiate.

(462) Gli eicosanoidi sono formati da acidi grassi poliinsaturi (PUFA), che non possono essere sintetizzati ma derivano dalla dieta. Ci sono alcune evidenze che le modifiche nei PUFA alimentari possono avere un effetto benefico sui tessuti irradiati, spostando l'equilibrio della sintesi degli eicosanoidi nella direzione anti infiammatoria (Hopewell et al., 1994a, b; Moulder et al., 1998). In particolare, l'acido gamma-linolenico inibisce la produzione di leucotrieni infiammatori e aumenta la produzione di prostaglandina E1 (PGE1) e trombossano A1. La PGE1 ha proprietà anti-infiammatorie, anti-trombotiche e vasodilatatorie. Il trombossano A1 non ha le proprietà protrombotiche del trombossano A2. L'acido eicosapentaenoico aumenta anche selettivamente le prostaglandine a scapito dei trombossani.

#### **3.2.5. ACE inibitori e modulazione del sistema renina-angiotensina**

(463) Il sistema renina-angiotensina gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'emodinamica nel rene, polmone e sistema circolatorio. In questo ciclo di feedback negativo, diminuzioni della pressione arteriosa stimolano il rilascio di renina da parte del rene e quest'ultima attiva l'angiotensina in angiotensina I (Ang I), che è convertita nel potente vasocostrittore Ang II, con conseguente aumento della pressione sanguigna. L'Ang II stimola anche la secrezione di aldosterone per promuovere la ritenzione di sale, che aumenta ulteriormente la pressione sanguigna, spegnendo lo stimolo per il rilascio di renina. La soppressione del sistema renina-angiotensina, tramite l'utilizzo di ACE inibitori o antagonisti del recettore AII, si è dimostrata efficace nel ridurre o prevenire danni funzionali nel rene, polmoni e cute irradiati (Moulder et al., 1998, 2007). Meccanismi antipertensivi possono essere coinvolti nella riduzione della nefropatia stabile; ciò non può spiegare pienamente la protezione notata in altri organi e l'inibizione dello sviluppo di nefropatia da radiazioni, poiché altri tipi di antipertensivi non sono efficaci nel proteggere dalle lesioni da radiazione quando somministrati per profilassi.

(464) ACE inibitori contenenti tiolo, come il captopril, sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione, ma hanno anche altre proprietà quali lo scavenging dei radicali e la protezione della funzione delle cellule endoteliali in tessuti irradiati (Ward et al., 1988, 1992). Il captopril impedisce anche la diminuzione radio-indotta dell'attività dell'ossido nitrico in reni irradiati; gli antagonisti del recettore AII prevengono aumenti radio-indotti del TGF-beta, che può contribuire alla loro efficacia nella inibizione della fibrosi nel tessuto irradiato. L'Ang II è anche un potente agente proinfiammatorio, mediando il rilascio di molecole di adesione e citochine infiammatorie tramite l'attivazione della proteina-1 e di NFkB. L'inibizione di Ang II in tessuto irradiato quindi probabilmente esercita anche un effetto antiinfiammatorio (Robbins e Diz, 2006). Altri possibili meccanismi per gli effetti protettivi dell'inibizione del sistema renina-angiotensina in tessuto irradiato includono la soppressione dello stress ossidativo e dell'aldosterone, con promozione della fibrosi in modelli non irradiati o dell'inibizione diretta della proliferazione dei fibroblasti (Moulder et al., 2007).

### **3.2.6. I fattori di crescita e le citochine**

(465) Gli HGF e non-HGF (GF) e le citochine agiscono attraverso specifici recettori della superficie cellulare sulle cellule bersaglio, inducendo una varietà di risposte tra cui la sopravvivenza, la proliferazione, l'auto-rinnovamento e la differenziazione (Kaushansky, 2006). Proliferazione e sopravvivenza possono essere avviate attraverso la riduzione del livello di inibitori del ciclo cellulare o l'aumento della proteina anti-apoptotica BCLX1. Il fattore stimolante colonie di granulociti (G-CSF), per esempio, sostiene la sopravvivenza, la proliferazione, l'auto-rinnovamento e la differenziazione delle cellule progenitrici dei granulociti, così come la sopravvivenza e la funzione delle cellule mature di tutta la linea granulocita.

L'azione estrinseca o intrinseca degli HGF è stata al centro di dibattiti. Un recente studio di Rieger et al. (2009) ha dimostrato che G-CSF e il fattore stimolante colonie di macrofagi (M-CSF) possono indicare la linea ematopoietica scelta. Questi ricercatori hanno utilizzato un approccio bio-imaging per mostrare che le vie di trasduzione del segnale dalle citochine estrinseche alla cellula possono influenzare la linea intracellulare di destinazione.

(466) La capacità di HGF, GF e citochine di funzionare in situ dipende dalla loro concentrazione, dal tempo, dall'interazione con altri GF e citochine, dalla modulazione recettoriale sulle cellule bersaglio, dall'emivita fisiologica e dall'interazione con altre cellule stromali all'interno della linea o della nicchia micro-ambientale staminale-selettiva

### **3.2.7. Modificatori della risposta delle cellule endoteliali**

(467) Le radiazioni inducono profondi cambiamenti nell'endotelio microvascolare. Questi cambiamenti hanno dimostrato di giocare un ruolo importante nella risposta acuta alle radiazioni (Paris et al., 2001; Rotolo et al., 2008), così come nello sviluppo di fibrosi da radiazioni e nei meccanismi di cronicità delle lesioni (Wang et al., 2002a, b; Hauer-Jen-sen et al., 2004).

(468) Mentre le cellule endoteliali normali sono relativamente resistenti alla morte apoptotica, esse subiscono apoptosi dopo esposizione ad alte dosi di radiazioni, come in radioterapia. Il fatto che l'apoptosi delle cellule endoteliali sia ceramide-dipendente (Kolesnick e Fucio, 2003) è stato sfruttato come metodo per evitare lesioni alle strutture vascolari e agli organi in cui sia presente un danno endoteliale rilevante.

(469), Gli effetti principali delle radiazioni a basse dosi clinicamente rilevanti comportano un cambiamento nel bilancio trombo-emorragica (è leggermente anticoagulante in condizioni normale) verso lo stato pro-coagulante, con un aumento delle proprietà fibroproliferative e maggiori proprietà chemiotattiche e immuno-attivanti (Hauer-Jensen et al., 2004).



(470) Molti approcci endotelio-orientati sono stati studiati nel tentativo di ridurre il danno radioindotto nei tessuti normali (Ward et al., 1998; Wang et al., 2007a). Gli anticoagulanti tradizionali hanno generalmente uno svantaggio: se usati in dosi efficaci, sono associati ad un rischio significativo di emorragia. Di seguito si riportano approcci per aggirare questi inconvenienti.

(471) Una delle più promettenti strategie di protezione endotelio-orientate comporta l'inibizione da statine dell'enzima idrossimetil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA). Le statine inibiscono il passaggio rateo-limitante nella sintesi del colesterolo, ma esplicano molti effetti vasoprotettivi lipidi-indipendenti. La maggior parte di questi effetti sono mediati da aumentata espressione e/o attività della ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS).

### **3.2.8. Potenziatori della risposta dei tessuti normali**

#### *L'ossigeno iperbarico*

(472) I tessuti normali sono generalmente considerati essere ben ossigenati; la loro risposta alle radiazioni dovrebbe essere indipendente dalla fornitura di ossigeno supplementare. Tuttavia vi sono esempi di effetto sensibilizzante dell'ossigeno iperbarico rispetto all'ossigeno normobarico sulla risposta alla radiazione di tessuti umani normali; per esempio, una riduzione della dose del 25-40% è richiesta per reazioni cutanee equivalenti e una riduzione della dose del 10% per lesioni avascolari della cartilagine della laringe. Studi sulla dose-dipendenza di questi effetti in vari tessuti di roditori hanno dimostrato che, in molti casi, l'effetto sensibilizzante è indipendente dalla dose, implicando la presenza di un basso livello omogeneo di ossigeno nei tessuti bersaglio (Hendry, 1979). Non ci sono segnalazioni di sensibilizzazione negli esseri umani con radiosensibilizzanti chimici. Tuttavia, in tessuti di roditori, vi sono esempi di chemio-radiosensibilizzazione richiedente tra il 10% e il 30% di riduzione della dose di radiazioni per effetti equivalenti tra tessuti differenti.

#### *Antimetaboliti*

(473) Una forte sinergia con la radioterapia è stata riportata per la gemcitabina, un analogo nucleosidico antimetabolita che inibisce la sintesi del DNA e la riparazione omologa del DNA, influenza il ciclo cellulare, modifica il metabolismo intracellulare ed abbassa la soglia di apoptosi indotta da radiazioni. Viene utilizzata come radiosensibilizzante del tumore, ma agisce anche in misura minore come radiosensibilizzante della risposte del tessuto normale. Sinergie intermedie con la radioterapia sono riportate per il 5- fluorouracile e la capecitabina, mentre debole sinergia è stata riportata per idrossiurea e metotrexato (recensione in Hall e Giaccia, 2006).

#### *Agenti alchilanti*

(474) Gli agenti alchilanti attaccano un gruppo alchilico al DNA, che crosslega basi azotate e guanina e può inibire sia la riparazione del DNA che la divisione cellulare. Alcuni agenti alchilanti sono attivi in condizioni cellulari normali, mentre altri richiedono l'attivazione da parte del citocromo P450. Questi ultimi comprendono solfonati alchilici, etilenammine e metil-melammine, mostarde azotate,

nitrosouree, triazina, imidazotetrazine, e analoghi del platino. Forte sinergia con effetti della radioterapia in tessuti normali è stata notata con DTIC (dicarbazina), sinergia intermedia con analoghi del platino e una debole sinergia con BCNU (bis-cloroetilnitrosourea) e CCNU (1 - (2-cloroetil)-3-cicloesil-1- nitrosourea) (recensione in Hall e Giaccia, 2006).

#### *Farmaci anti-angiogenetici*

(475) L'uso recente di farmaci anti-angiogenetici per migliorare la risposta dei tumori alle radiazioni ha sollevato interrogativi sui possibili effetti negativi nei tessuti normali. Non risultano aumentate le reazioni cutanee dopo l'irradiazione dei tumori sperimentali sottocutanei che ricevono trattamento con anti-VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare). Tuttavia, mutamenti istologici sono stati notati nel rene e ulteriori studi sono raccomandati sulle reazioni tardive nei tessuti normali dopo trattamenti con radiazione e anti-VEGF (Nieder et al., 2006).

#### *Altri agenti*

(476) Forte sinergia con la radioterapia e effetti maggiori nei tessuti normali in roditori sono stati segnalati per bleomicina (che causa rotture dirette sul filamento di DNA), actinomicina D (che inibisce la trascrizione del DNA), e mitomicina C ( che inibisce la sintesi di DNA e RNA) (Von der Maase, 1986. Von der Maase et al., 1986). Sinergia forte si è anche osservata tra radioterapia e il cetuximab nel trattamento di tumori del colon-retto, testa e collo. Il cetuximab blocca la dimerizzazione del recettore del fattore di crescita epidermico e la fosforilazione della tirosina chinasi, che inibisce la trasduzione del segnale del pathway della tirosina chinasi. Tuttavia, l'inibizione del recettore del fattore di crescita epidermico non ha alterato la risposta all'irradiazione frazionata della mucosa orale di roditore, né interferito con i processi di ripopolamento mucosali. È stata notata debole sinergia tra radioterapia e il paclitaxel, che inibisce la depolimerizzazione della tubulina nei microtubuli astrali dell'apparato del fuso, a sua volta inducendo l'apoptosi nelle cellule in divisione (recensione in Hall e Giaccia, 2006).

#### *Reazioni di richiamo*

(477) Il richiamo da radiazioni si riferisce ad infiammazione e altre reazioni sviluppatasi in aree precedentemente irradiate che successivamente vengono esposte a un secondo agente. Reazioni di richiamo da radiazioni sono state attribuite ad una vasta gamma di agenti citotossici: actinomicina D, taxani, antracicline, citarabina, bleomicina, capecitabina, vinblastina, etoposide, metotrexato, melphalan, dacarbazina, oxaliplatino, idrossiurea, 5-fluorouracile, e IFN. Sono stati coinvolti anche agenti non citotossici come simvastatina, isoniazide, rifampicina, pirazinamide, e tamoxifene. Circa 70 casi di richiamo sono stati riportati dopo la prima relazione nel 1959 (Friedlander et al., 2004; Caloglu et al., 2007). Re-irradiazioni di un'area precedentemente irradiata possono provocare una risposta simile. In questo caso, il meccanismo è un recupero incompleto dose-dipendente dopo l'irradiazione iniziale (Stewart, 2002).

#### **3.2.9. Fattori genetici e comorbidità**

(478) Diverse malattie genetiche umane sono caratterizzate da disfunzione del sistema immunitario e ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti. Atassia telangectasia (ATM), malattia ATM-simile, sindrome di rottura di Nijmegen, immunodeficienza combinata grave (SCID), sindrome della ligasi

IV e sindrome di Seckel sono tutti disturbi che presentano radiosensibilità molto elevata. In misura minore è stata dimostrata aumentata radiosensibilità per una variante di xeroderma pigmentosum, l'anemia di Fanconi, la sindrome progeria umana e la discheratosi congenita. In tali soggetti la riparazione del DNA e la regolazione della morte cellulare anomale possono provocare maggiore vulnerabilità alle radiazioni. Alcuni di essi manifestano anche instabilità cromosomica, associata ad una maggiore incidenza di cancro. Sia le instabilità cromosomiche che gli esiti neoplastici sono legati ad anomalie di metabolismo del DNA, come la riparazione del DNA, la regolazione del ciclo cellulare o il controllo dell'apoptosi (Hecht e Hecht, 1990; ICRP, 1999; Bourguignon et al., 2005).

(479) La percentuale di individui nella popolazione che ha un'alta ipersensibilità (due o tre volte la norma) è <1%, ma vi è una percentuale molto più alta con una sensibilità intermedia tra questi e la media (Scott, 2000). In caso di alta ipersensibilità associata a mutazioni omozigoti del gene o silenziamento, gli esperimenti utilizzando topi SCID o ATM (riparazione-carente) hanno dimostrato che molti tessuti sono sensibilizzati a vari livelli (Hendry e Jiang, 1994. Westphal et al., 1998).

(480) Altre condizioni patologiche che coinvolgono disfunzione del sistema immunitario, come le malattie autoimmuni e la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), potrebbero essere associate ad una maggiore radiosensibilità. A causa della combinazione di ipersensibilità alle radiazioni e l'immunodeficienza, gli effetti della radiazione sul sistema immunitario possono essere più gravi in questi pazienti. Una riparazione ritardata dei danni indotti dalle radiazioni sul DNA e una maggiore radiosensibilità dei linfociti sono stati rilevati in pazienti con malattie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerosi sistemica, e polimiosite). I pazienti con linfociti in fase attiva di queste malattie sono più radiosensibili di pazienti in fase remissiva. (Cossu et al., 1991).

(481) I pazienti affetti da AIDS presentano maggiori danni radioindotti. La radiazione ionizzante attiva la replicazione del virus dell'immunodeficienza umana-1, e gli effetti bystander che coinvolgono i ROS sembrano essere coinvolti in questa attivazione. I danni rilevati possono essere dovuti non solo alla disregolazione immunitaria associata a questa malattia, ma anche alla diminuzione dei livelli di antiossidanti endogeni in combinazione con uno stato cronico di stress ossidativo (UNSCEAR, 2009).

### **3.3. Influenza dei modificatori della risposta alla radiazione nei tessuti**

#### **3.3.1. Sistema ematopoietico e immunitario**

##### *Background*

(482) I pazienti o il personale esposti a radioterapia mielosoppressiva o a dosi potenzialmente letali di radiazioni conseguenti a un evento terroristico o incidente nucleare hanno pochi farmaci protettivi approvati dalle rispettive agenzie di riferimento per l'emanazione di regolamenti. Anche se molti farmaci (HGF) o fattori stimolanti le colonie (CSF), da soli o in combinazione, sono stati valutati in

modelli animali, pochi hanno progredito con successo attraverso trials clinici e sono stati approvati per il trattamento della mielosoppressione radio-indotta negli esseri umani.

(483) Le strategie terapeutiche degli individui esposti a dosi acute potenzialmente letali di radiazioni sono state oggetto di numerose conferenze internazionali nel corso degli ultimi 20 anni. Queste strategie sono volte a ridurre le lesioni e, in caso di successo, sono destinate ad aumentare le dosi soglia. Il consenso per il trattamento è stato presentato in un meeting del 1993 (MacVittie et al., 1996.) e nelle linee guida per la gestione medica dell'ARS (Waselenko et al., 2004.); non è stato però emanato un protocollo approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per il trattamento del personale letalmente irradiato. Nel tentativo di facilitare l'approvazione di nuovi farmaci per il trattamento del personale gravemente irradiato, la FDA ha pubblicato linee guida conosciute come 'Animal Rule' (Crawford, 2002). Questa pubblicazione stabilisce indirizzi per la raccolta delle prove necessarie a dimostrare l'efficacia contro gli effetti letali delle radiazioni, visto che per motivi etici negli esseri umani non possono essere condotti studi di efficacia. In questi casi, la FDA fonda le sue valutazioni su prove ben controllate da modelli animali rilevanti e ben caratterizzati, al fine di fornire evidenza sostanziale e coerente di efficacia del trattamento.

(484) Esiste un database sostanzioso, consistente in modelli di piccoli e grandi animali, che dimostra l'efficacia di numerose citochine nel trattamento di mielosoppressione e mortalità radio-indotte. Inoltre, ci sono diversi studi nei roditori e nei primati non umani che indicano la capacità di alcune citochine quali fattori di crescita dei cheratinociti (KGF) e di IL-7 quale stimolante della ricostituzione immunitaria in regimi di profilassi e mitigazione. I più importanti di questi sono descritti in seguito.

(485) La traslazione dell'efficacia del trattamento da modelli animali alla condizione umana è meno valida. La FDA ha approvato quattro citochine per il trattamento di neutropenia indotta da chemioterapia o conseguente al condizionamento mieloablativo per trapianto di cellule staminali. Si tratta di G-CSF, del fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), del G-CSF pegilato, e del IL-11. Tuttavia, l'approvazione regolatoria di citochine per il trattamento di immunosoppressione indotta da radiazioni o chemioterapia tramite profilassi, mitigazione, o terapeutici non sembra, ad oggi, imminente.

#### *Trattamento per ARS ematopoietiche conseguenti ad azioni terroristiche o incidenti*

(486) Gli HGF sono stati utilizzati in diversi casi di esposizioni accidentali (tabella 3.1). Ad esempio nell'incidente di Goiania in Brasile, che ha visto coinvolto il  $^{137}\text{Cs}$ , l'uso di GM-CSF è stato considerato di qualche beneficio ma non ha salvato vite, probabilmente a causa della sua applicazione tardiva (Butturini et al., 1988).

Le strategie di trattamento per il personale esposto a dosi potenzialmente letali di radiazioni sono state oggetto di numerose conferenze internazionali e gruppi di lavoro nel corso degli ultimi 15 anni (Browne et al., 1990;. MacVittie et al., 1996;. Ricks et al., 2002;. Waselenko et al., 2004). Sulla base del consenso per il trattamento di lesioni da radiazioni sviluppato nel corso del meeting del 1993 (MacVittie et al., 1996), nonché delle raccomandazioni dello Strategic National Stockpile Radiation Working Group (Waselenko et al., 2004), i Centri statunitensi per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie hanno sviluppato un protocollo denominato "Neupogen for the treatment of ARS following a radiological incident". In questo protocollo, gli individui esposti a radiazioni nel range di 3-10 Gy, e con diagnosi di sindrome ematopoietica con manifesta neutropenia ( $\leq 500/\mu\text{l}$ ), andrebbero trattati con filgrastim  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  per via sottocutanea, in combinazione con trattamenti medicali (fluidi per via endovenosa e antibiotici). Il trattamento dovrebbe iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione e continuare fino a che la conta dei neutrofili non superi il valore di  $1000/\mu\text{l}$  per 2-3

giorni consecutivi. Il trattamento potrebbe essere prolungato oltre i 21 giorni se non si raggiungono valori > 1000/ $\mu$ l.

#### *Trattamento per mielosoppressione ematopoietica*

(487) Il numero di pazienti sottoposti a esposizione a radiazioni a corpo intero e trattamento con HGFs o citochine è limitato; quindi il database è ristretto ai regimi clinici in cui è somministrata irradiazione in campo esteso e la mielosoppressione radio-indotta è di grado tale da impiegare HGFs. In questo caso le modalità di gestione del rischio dovrebbero mutare se l'incidenza di neutropenia febbrile (FN) supera il 20% della popolazione di pazienti. Tre studi clinici nei primi anni '90 hanno dimostrato l'efficacia di G-CSF somministrato nel primo giorno di irradiazione e continuato fino al raggiungimento nei pazienti di un determinato numero di neutrofili circolanti (ANC). Il G-CSF ha aumentato i globuli bianchi e gli ANC e diminuito gli episodi infettivi e la necessità di antibiotici (Knox et al., 1994). Una nota di cautela, introdotta in uno studio con G-CSF in corso di radioterapia in campo esteso, ha dimostrato che il trattamento combinato riduce la mobilizzazione delle cellule CD34+ e fa esaurire la capacità funzionale del midollo osseo (Pape et al., 2006).

(488) L'American Society of Clinical Oncology e l'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura contro il Cancro hanno pubblicato linee guida di pratica clinica, basate su dati, estese all'uso di HGFs per mielosoppressione indotta dalla chemioterapia sia in caso di morbidità e mortalità correlate all'infezione, sia in caso di tossicità dose-limitante e rischio di sviluppo di FN di Grado 3/4 (Aapro et al., 2006; Smith et al., 2006). Le linee guida degli Stati Uniti sono state estese alla gestione di pazienti esposti a dosi letali di radioterapia a corpo intero, compreso l'uso tempestivo di CSF o G-CSF pegilato. Le linee guida europee raccomandano l'uso di G-CSF quando un regime di chemioterapia è associato con FN in > 20% dei pazienti; in generale raccomandano l'utilizzo di CSF e G-CSF pegilato per prevenire complicanze FN e FN-correlate.

(489) L'impatto dell'uso dei CSF nei bambini e negli anziani è stato al centro di diverse meta-analisi (Sung et al., 2004, 2007, Wittman et al., 2006) e di una Task Force Europea per gli Anziani (Repetto et al., 2003). Questi studi dimostrano che la profilassi primaria con CSF riduce il tasso di infezione, l'incidenza di FN e la durata della neutropenia grave.

(490) I CSF, G-CSF, GM-CSF e G-CSF pegilato rimangono i soli farmaci approvati dalle normative (FDA) disponibili per il trattamento della mielosoppressione acuta indotta da radiazioni potenzialmente letali.

Tabella 3.1. Sommario degli effetti della soppressione ormonale sulla protezione e la stimolazione delle funzioni gonadiche dopo terapie citotossiche (Meistrich e Shetty, 2008).

Specie	Effetti della soppressione ormonale nei maschi	Effetti della soppressione ormonale nelle femmine
Topo	La soppressione pretrattamento non protegge la spermatogenesi endogena. La soppressione migliora moderatamente la spermatogenesi da spermatogoni trapiantati. La soppressione post-trattamento stimola leggermente il recupero da cellule staminali superstiti	Risultati eterogenei sulla protezione dei follicoli primordiali dalla ciclofosfamide. Nessuna protezione dei follicoli primordiali dalla radiazione
Ratto	La soppressione pretrattamento e post-trattamento stimolano marcatamente il recupero dalle cellule staminali. La soppressione migliora notevolmente la spermatogenesi da spermatogoni	Risultati contrastanti relativi al mantenimento del numero di follicoli primordiali durante il prolungato trattamento con l'agonista del GnRH* (indipendente dall'esposizione a citotossici). L'agonista del GnRH, ma non la progestina, protegge parzialmente i follicoli primordiali dai danni da radiazione
Primate umano	Né la soppressione pre-trattamento né quella post-trattamento favoriscono il recupero della spermatogenesi dopo l'irradiazione	Il trattamento prolungato con agonista del GnRH mantiene il numero di follicoli primordiali durante il trattamento con ciclofosfamide, ma non c'è nessuna prova di protezione contro il danno indotto da ciclofosfamide. La soppressione non offre alcuna protezione dalla perdita radioindotta di follicoli primordiali
Uomo	La soppressione prima e durante la terapia non riesce a proteggere la spermatogenesi dai danni da chemioterapia o radioterapia (sei studi). La soppressione con il testosterone prima e durante la terapia protegge la spermatogenesi dai danni da ciclofosfamide (uno studio). La soppressione ritardata post-trattamento non ripristina la spermatogenesi	Diversi studi non randomizzati (alcuni con controlli concomitanti) indicano che la soppressione protegge fortemente dall'insufficienza ovarica prematura. Un piccolo studio randomizzato non ha mostrato alcun effetto protettivo della soppressione

\*GnRH, ormone rilasciante la gonadotropina

### Dati sperimentali sul trattamento di soppressione emopoietica

#### Citochine e fattori di crescita

(491) Le citochine e i GF possono migliorare il recupero emopoietico dopo l'esposizione alle radiazioni. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, M-CSF, G-CSF, G-CSF pegilato, G-CSF mimetica (leridistem), leridistem pegilato, GM-CSF, TNF, ligando c-kit, ligando Flt-3, trombopoietina, il fattore di sviluppo e crescita dei megacariociti, VEGF, diversi GF chimerici contenenti due citochine 'legate' e un certo numero di G-CSF peptidomimetici o agonisti dei recettori di G-CSF o trombopoietina sono in grado di stimolare l'emopoiesi dopo irradiazione (MacVittie et al., 1996). La maggior parte delle citochine e i loro induttori sono più efficaci quando

somministrati entro le prime 24 ore dopo l'irradiazione, sebbene citochine come IL-1 e TNF siano efficaci anche in regime profilattico. Tutti questi HGF hanno mostrato efficacia per un loro utilizzo nell'uomo.

Il controllo della mielosoppressione indotta da radiazione o chemioterapia e della conseguente morbilità è apparso valido. Tuttavia, la traslazione dalla efficacia preclinica in modelli animali al successo negli studi clinici si è rivelata difficile per molti HGF, con i soli G-CSF, G-CSF pegilato, GM-CSF e IL-11 approvati attualmente per il trattamento delle rispettive mielosoppressioni linea-specifiche.

(492) L'attivazione del pathway di NFkB induce molteplici fattori che proteggono le cellule e promuovono la rigenerazione dei tessuti, inclusi gli inibitori dell'apoptosi, gli scavengers dei ROS e le citochine. Il CBLB502, un farmaco polipeptidico derivato da *Salmonella flagellina*, è un agonista del recettore Toll-like 5, in qualità di agente induttore NFkB che attiva meccanismi anti-apoptotici tumore-specifici. Una singola iniezione di CBLB502, somministrato prima di TBI letale, ha inibito i pathways pro-apoptotici e ha protetto i topi da SAR gastrointestinale e ematopoietica, con conseguente miglioramento della sopravvivenza. Lo stesso farmaco ha inibito le deplezioni indotte da radiazioni nel midollo osseo e nella cellularità del sangue, proteggendo HSC e progenitori precoci, come evidenziato dalla sopravvivenza di popolazioni dicellule formanti colonie di granulociti/macrofagi e di cellule staminali del midollo osseo. Ulteriori studi su primati non umani non sono tuttavia statisticamente significativi (Burdelya et al., 2008). La radioprotezione CBLB502-mediata nei topi sembra interessare meccanismi multipli, inclusi espressione di SOD2 e induzione di citochine multiple (G-CSF, IL-6, TNF $\alpha$ ) (Burdelya et al., 2008).

(493) I risultati in sistemi murini attendono conferma in specie più grandi come canini o primati non umani. Il successo di questi farmaci deve condurre verso trials clinici o studi controllati sotto approvazione della FDA per il trattamento del danno cellulare radiazione-indotto in protocolli clinici o personale esposto a dosi letali da evento terroristico o accidentale.

### *Antiossidanti*

(494) Gli effetti protettivi degli antiossidanti sono principalmente dovuti alla capacità di scavenging dei ROS (Tominaga et al., 2004; Prasad, 2005). Gli antiossidanti come acido ascorbico, phamitidin, melatonina e TEMPOL riducono l'apoptosi radio-indotta dei linfociti (Zhou et al., 2006; Soule et al., 2007; Mozdarani e Ghoraiean, 2008). Linfociti periferici di sangue umano trattati con la melatonina (Shirazi et al., 2007), nitrossidi ciclici (Soule et al., 2007) e altri antiossidanti (Jagetia et al., 2003) mostrano una significativa riduzione in vitro dei danni cromosomici indotti dalle radiazioni. Gli antiossidanti attivano anche gli enzimi coinvolti nella riparazione di lesioni del DNA e diminuiscono l'attività di NOS, un enzima pro-ossidativo (Shirazi et al., 2007). La somministrazione continua di una dieta ricca di pectina dopo esposizione cronica a radiazioni stimola l'attività fagocitica di neutrofili e monociti circolanti, l'attività dei NK, nonché l'immunità cellulare e umorale (Akleyev et al., 1995).

(495). Studi recenti hanno rivelato un potenziale ruolo dei geni FoxO e dei loro fattori di trascrizione come cruciali fattori di sopravvivenza delle HSC contro lo stress ossidativo (Tothova et al., 2007). Questi studi hanno dimostrato che i topi transgenici con FoxO1, FoxO3 e FoxO4 difettivi nel loro sistema ematopoietico contengono più ROS rispetto alle cellule normali e che questo aumento dei livelli di ROS può normalizzarsi con la somministrazione di antiossidanti. Tali dati implicano anche che i geni FoxO sono importanti nella regolazione del ciclo cellulare, mantenendo la quiescenza delle HSC e preservando la capacità di auto-rinnovamento e di ripopolamento a lungo termine del midollo, carente nei topi FoxO-difettivi. I geni FoxO rappresentano un altro bersaglio per i prodotti proteici modulanti che possono preservare o soccorrere le HSC da stress ossidativo e danno al DNA

radioindotti. Studi aggiuntivi hanno dimostrato come il fattore di trascrizione FoxO3 reprime i ROS nelle HSC attraverso la regolazione del gene ATM mutato e che questa repressione sia necessaria per il mantenimento della riserva di HSC. La perdita di FoxO3 si traduce in una maggiore accumulazione di ROS e difetti nella funzione delle HSC. I ricercatori hanno anche osservato una diminuita espressione di ATM e una maggiore espressione del suo target p16 nelle HSC FoxO-difettive. Il modello murino ATM-difettivo è stato utilizzato per dimostrare che l'aumento dei livelli di ROS induce fosforilazione HSC-specifica di p38 MAPK, che è accompagnata da un difetto di mantenimento di quiescenza nelle HSC (Ito et al., 2006). L'inibizione di p38 MAPK recupera i difetti nella capacità di ripopolamento e nella quiescenza delle cellule staminali emopoietiche. La comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la funzione delle HSC e la durata della vita sarà essenziale per lo sviluppo di terapie di nuova generazione per gli effetti delle radiazioni nel sistema ematopoietico.

### *Terapia con cellule staminali*

(496) Il numero e la qualità delle cellule staminali emopoietiche che sopravvivono all'irradiazione sono di fondamentale importanza per il recupero emopoietico e immunitario. Un recupero spontaneo si verifica se più del 2% delle cellule staminali emopoietiche e dei precursori rimangono intatti per la replicazione e il differenziamento. Una riduzione del numero di HSC al di sotto di tale valore critico si utilizza come base valutativa per la somministrazione della terapia sostitutiva con cellule ematopoietiche (Fliedner et al., 2002). La fattibilità del recupero ematopoietico e immunitario attraverso iniezioni di cellule staminali autologhe o allogeniche è stata accertata in una serie di laboratori che utilizzano animali da esperimento con ARS (Chertkov, 2004).

(497) Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono cellule progenitrici multipotenti non-ematopoietiche, in grado di attecchire ad un livello molto basso nel midollo osseo, nel polmone e nei muscoli di animali non irradiati. Il TBI aumenta l'attecchimento delle MSC umane in cervello, cuore, midollo osseo e muscoli, sia sul sito del danno da radiazione che fuori dal campo di irradiazione. Le MSC umane e murine sono immunosoppressive, ma le MSC murine non esprimono il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (Francois et al., 2006). Esse riducono la proliferazione dei linfociti in colture linfocitarie miste. La proliferazione linfocitaria indotta da vari mitogeni è marcatamente ridotta in presenza di MSCs autologhe o allogeniche. Le MSC secernono un gran numero di citochine, chemochine, proteine della matrice extracellulare che favoriscono l'espansione e la differenziazione di HSC in vitro e in vivo. Gli usi potenziali di cellule staminali mesenchimali includono il supporto stromale per un migliore recupero emopoietico dopo trapianto di HSC e la manipolazione delle risposte immunitarie (Le Blanc, 2003).

(498) L'irradiazione locale dei topi in aggiunta a TBI aumenta la stabilizzazione di MSC iniettate nei tessuti lesi e in quelli fuori del campo di irradiazione locale (Mouiseddine et al., 2007). Vi è evidenza indicativa di aumento del numero di homing di MSC nei tessuti dopo lesioni severe multiorgano come conseguenza di ARS nei primati (Chapel et al., 2003). Resta da definire il meccanismo con cui le MSCc si stabiliscono e attecchiscono in tessuti specifici e migrano attraverso l'endotelio sito-specifico. È probabile che il tessuto irradiato (leso), come le nicchie vascolari e midollari per le HSC o la nicchia gastrointestinale, esprima specifici recettori/ligandi in un gradiente che facilita attrazione, adesione e attecchimento al sito di lesione (Chamberlain et al., 2007). Come segnalato in precedenza, la traslazione alla clinica sarà difficile dato che i livelli di attecchimento in animali adulti sono bassi e le differenze interspecie sono notevoli.

### *Dati sperimentali sul trattamento di immunosoppressione*



(499) Le condizioni di immunodeficienza postirradiazione possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo delle reazioni tissutali precoci (infiammazione) e degli effetti a lungo termine (aumento del rischio di complicanze infettive, fibrosi, carcinogenesi) (UNSCEAR, 2006; Wynn, 2008). Il recupero di un repertorio immunitario completo e funzionale dopo linfopenia moderata o grave indotta da radiazioni richiede la rigenerazione delle HSC, la produzione dei progenitori timici precoci e la loro disseminazione costante da un timo competente (Bhandoola e Sambandam, 2006). Poiché non vi sono trattamenti efficaci attualmente approvati per l'uso clinico, sono necessarie nuove strategie per la promozione della rigenerazione timo-dipendente delle cellule T. Il micro-ambiente timico offre un altro bersaglio per il trattamento di immunosoppressione. La possibilità di migliorare la disseminazione dei primi progenitori timici e/o la rigenerazione di cellule T all'interno della nicchia può essere di notevole beneficio. Le cellule epiteliali del timo (TEC) si rinnovano costantemente, pur mantenendo un rapporto di equilibrio con le sottopopolazioni di timociti; è probabile che siano suscettibili alla regolazione da parte di GF esogeni (Gray et al., 2006). La natura e la portata dell'immunodeficienza postirradiazione possono essere modificate da antiossidanti, citochine e GF, in grado di stimolare la rigenerazione immunitaria attraverso effetti sulle HSC midollo osseo-derivate e/o sui primi progenitori timici, nonché stimolando ripristino e funzione all'interno della nicchia del timo (Rossi et al., 2007). Diverse citochine e immunomodulatori come IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-17, ligando c-kit, ligando Flt-3, linfopoietina timica stromale, proteine morfogenetiche ossee e FGF sono associate con sopravvivenza, proliferazione, differenziazione, migliorata timopoiesi, espansione omeostatica periferica e recupero funzionale delle cellule T. Tuttavia, pochi di questi agenti hanno raggiunto gli studi clinici. Pertanto, la rilevanza clinica rispetto al recupero stimolato del sistema immunitario rimane tuttora da determinare.

#### *Citochine e fattori di crescita*

(500) Un approccio profilattico efficace tramite KGF per stimolare il recupero dell'epitelio danneggiato all'interno della nicchia timica è stato riportato in studi su roditori (Min et al., 2002). KGF, un membro della famiglia dell'FGF-7 acido, è prodotto dalle TECs in entrambe le regioni corticale e midollare. Il recettore di KGF (FGF-7) è espresso sulle TEC e, a loro volta, le TECs rispondono a KGF e supportano la sopravvivenza dei timociti (Rossi et al., 2002). Il razionale per l'uso profilattico di KGF si basa sul fatto che IL-7 è prodotto in situ da una sotto-popolazione di TECs (Chung et al., 2001). La letteratura documenta l'efficacia del trattamento che prevede la somministrazione profilattica di KGF in vari modelli di BMT murino. Il pretrattamento con KGF aumenta la capacità timopoietica dei topi dopo BMT congenico o allogenico e dopo vari regimi di condizionamento (6,5-14,0 Gy o terapia citotossica). I topi KGF trattati hanno una maggiore frequenza di cellule intratimiche esprimenti trascritti di IL-7, il che suggerisce che l'asse KGF-IL-7 sia coinvolto nella timopoiesi dopo BMT e nel recupero immunitario.

(501) IL-7 è prodotto da una sottopopolazione di TEC e cellule del midollo osseo ed è uno stimolo per la proliferazione, la sopravvivenza e il differenziamento dei timociti immaturi (Fry e Mackall, 2005). Il trattamento con IL-7 di topi irradiati si traduce in un'espansione preferenziale di cellule T CD8+ e una normalizzazione più rapida del rapporto CD4/CD8. Ulteriori studi hanno dimostrato che i topi trattati con IL-7 dopo BMT mostrano un più rapido ritorno della cellularità del timo, sottopopolazioni cellulari timiche, cellule periferiche CD4+ e una migliore funzione antigene-specifica delle cellule T e B (Bolotin et al., 1996). Esperimenti sulle scimmie hanno dimostrato che il trattamento con IL-7 di macachi infettati dal virus Simian dell'immunodeficienza, con CD4+ moderatamente impoveriti, aumenta le cellule T sia CD4+ che CD8+ e induce una maggiore espansione omeostatica periferica (Fry et al., 2003; Moniuszko et al., 2004.).

(502) Il ligando Flt-3 è un componente essenziale della regolazione fisiologica in situ dello sviluppo ematopoietico e linfoide, così come di una risposta immunitaria funzionale in ospiti linfopenici. L'uso di ligando Flt-3 in modelli BMT di topo migliora sia l'omeostasi timico-indipendente che le vie timopoietiche per il recupero di cellule T (Fry et al., 2004; Kenins et al., 2008). Ciò non si verifica però in studi clinici nell'uomo. Esso promuove comunque l'espansione delle cellule dendritiche e di conseguenza aumenta l'omeostasi antigene-guidata delle cellule T periferiche. Infatti, il recupero delle cellule dendritiche può essere un evento limitante per una efficiente espansione omeostatica periferica.

### *Antiossidanti*

(503) Gli antiossidanti esercitano un effetto stimolante sull'immunità dopo irradiazione ad una vasta gamma di dosi. Il glutatione e i suoi precursori, come cisteina e la N-acetilcisteina, attivano sia linfociti che cellule NK dopo irradiazione gamma a corpo intero a basse dosi (0,5 Gy) (Kojima et al., 2002). Il glutatione aumenta la sintesi di IL-2 nei linfociti, con conseguente aumento della proliferazione delle cellule NK e dell'attività citotossica (Meydani, 1991). Il trattamento inducente metallotionina aumenta il numero relativo di neutrofili nel sangue periferico e stimola gli splenociti ad implementare le cellule formanti placche in topi immunizzati dopo dosi letali di radiazioni gamma (7-9 Gy) (Matsubara et al., 2000).

(504) Gli antiossidanti iniettati prima dell'irraggiamento esercitano effetti di stimolazione sull'immunità cellulo-mediata nei ratti. Dibunole, somministrato prima dell'irradiazione in ratti (6 Gy), accelera il recupero della funzione secretoria timica e aumenta la cellularità di timo e milza. Dibunole migliora anche l'effetto immunostimolante di T-attivina (una preparazione timica) nei ratti dopo irradiazione, con risultante riduzione di corticosteroidi circolanti (Grinevich e Martynenko, 1995). Gli antiossidanti vegetali (Ginsan) sono in grado di indurre proliferazione di cellule killer linfocina-attivate e produzione di diverse citochine (come IL-1, IL-6, IFN $\gamma$ , e IL-12) richieste per il recupero emopoietico. Il Ginsan ha mostrato di migliorare la funzione Th1, mentre interferisce con la risposta Th2 radio-indotta (UNSCEAR, 2009).

### *Altri approcci sperimentali per stimolare recupero immunitario*

(505) Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'immunizzazione e la vaccinazione possono significativamente modificare cambiamenti nell'immunità T dipendente post-esposizione. Tuttavia, gli effetti sono variabili a seconda del ceppo e tipo di animale, dell'antigene, e del tipo di risposta (Matsubara et al., 2000; Ina et al., 2005).

(506) I vaccini possono anche stimolare l'attività fagocitaria dei neutrofili e le proprietà battericide del siero in animali da esperimento irradiati (Chertkov, 2004). Vaccini BCG antituberculomici e antitubercolari riducono le aberrazioni cromosomiche nelle cellule del midollo osseo subito dopo l'irraggiamento (Andrushchenko et al., 1996).

(507) I componenti delle cellule microbiche (polisaccaridi e lipopolisaccaridi) possono anche esercitare effetti immunostimolanti post-irradiazione. La maggiore proliferazione e migrazione di cellule staminali emopoietiche, la accelerata differenziazione delle cellule e l'aumento del numero di focolai emopoietici nel midollo osseo e nella milza riducono la citopenia severa (Andrushchenko et al., 1996). In topi irradiati, il glucano (polisaccaride di legame beta-1,3) stimola i macrofagi a secernere citochine (IL-1, TNF), inducendo la produzione di HGF da linfociti T, fibroblasti e cellule endoteliali. Come risultato, il glucano è in grado di ridurre significativamente l'infezione e di aumentare sostanzialmente la rigenerazione del midollo osseo rosso dopo irradiazione (Patchen et al.,

1989). Allo stesso modo, il glicolipide trealosio-dimicolato può aumentare i meccanismi di difesa dell'ospite contro una varietà di microrganismi e aumentare la sopravvivenza dopo TBI (Giambarresi e Walker, 1989).

### 3.3.2. Apparato digerente

(508) La nostra comprensione dei meccanismi patogenetici complessi che portano allo sviluppo di lesione intestinale indotta da radiazione è notevolmente migliorata nel corso degli ultimi 20-30 anni. Quindi l'ampia valutazione preclinica e clinica di composti farmacologici, modificatori della risposta biologica, integratori alimentari e interventi nella dieta si è affermata come strategia per prevenire l'enteropatia da radiazioni. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti in fase preclinica con alcuni di questi interventi, solo pochi di essi sono in uso generale nella clinica, come dimostrato da diverse recensioni (Benson et al., 2004;. Rubenstein et al., 2004;. Feyer et al., 2005; Maranzano et al., 2005;. Keefe et al., 2007).

(509) Gli interventi di profilassi volti a migliorare le normali lesioni da radiazione nei tessuti ricadono in due categorie concettualmente diverse: (a) le strategie che interferiscono con i meccanismi di danno radiazione-specifici (ad esempio, gli antiossidanti, gli scavengers dei radicali liberi e gli altri agenti citoprotettivi); (b) le strategie che mirano a modulare varie caratteristiche fisiopatologiche, cellulari o molecolari del tessuto per aumentarne la resistenza alle radiazioni o capacità di riparazione.

#### *Gli antiossidanti, i radicali liberi, e gli agenti citoprotettivi*

(510) Studi preclinici di terapia genica dimostrano che MnSOD può migliorare il danno delle radiazioni nell'esofago (Epperly et al., 1999; Stickle et al., 1999). Vi è anche qualche accenno al fatto che SOD, impiegato localmente, possa fungere da radioprotettore nell'intestino (Guo et al., 2003).

(511) Lo scavenger di radicali liberi amifostina protegge sia l'intestino tenue che il crasso in studi preclinici (Ito et al., 1986; Carroll et al., 1995); gli studi clinici suggeriscono anche che essa protegga contro il danno gastrointestinale da radiazioni (Athanassious et al., 2003; Kouvaris et al., 2003). È interessante notare che, se applicata topicamente, l'amifostina protegge l'intestino tenue di ratti da lesioni dopo irradiazione localizzata (Delaney et al., 1994a); l'instillazione intrarettale di amifostina, 30 min prima dell'irradiazione della prostata, conferisce protezione contro la proctite attinica (Ben-Josef et al., 2002;. Menard et al., 2003). Studi randomizzati su vasta scala con l'applicazione topica di amifostina sono pertanto chiaramente giustificati.

(512) Un certo numero di altri antiossidanti, scavengers e composti citoprotettivi, hanno dimostrato modulare le risposte intestinali da radiazione in modelli animali, ma non sono ancora stati sottoposti a sistematica indagine clinica. Esempi includono il profarmaco L-cisteina, la ribosio-cisteina che stimola la biosintesi di glutatione (Rowe et al., 1993; Carroll et al., 1995), il tirizalad ed altri inibitori di perossidazione (Delaney et al., 1992; Felemovicius et al., 1998; Bonsack et al., 1999), la vitamina A e la vitamina E (Carroll et al., 1995; Felemovicius et al., 1995;. Beyzadeoglu et al., 1997).

#### *Prostaglandine*

(513) Le prostaglandine o altri modificatori di attività della cicloossigenasi o componenti della cascata dell'acido arachidonico sono stati attivamente studiati come fattori di radioprotezione intestinali. I meccanismi precisi con cui questi composti conferiscono citoprotezione non sono ancora pienamente compresi. PGE2, enprostil (un analogo della prostaglandina E2) e misoprostol (un analogo di PGE1) proteggono dai danni da radiazioni intestinale in modelli animali (Hanson e

Thomas, 1983; Tomas de la Vega et al., 1984;. Keelan et al., 1992; Delaney et al., 1994b). In un piccolo, ma provocatorio, studio clinico, supposte di misoprostolo riducono efficacemente i sintomi della proctopatia acuta da radiazioni in pazienti sottoposti a radioterapia del tumore alla prostata (Khan et al., 2000).

### *Citochine, fattori di crescita e chemochine*

(514) Numerosi studi preclinici hanno dimostrato che la modulazione profilattica o terapeutica delle citochine o dei loro recettori può migliorare il danno intestinale da radiazioni. Non altrettanto accade per gli studi clinici, che devono ancora essere eseguiti.

(515) Tra le interleuchine, prove precliniche suggeriscono un effetto protettivo di IL-1 (Wu e Miyamoto, 1990;. Hancock et al., 1991), IL-7 (. Welniak et al., 2001) e IL-11 (Potten , 1995, 1996; Orazi et al., 1996). L'applicazione locale (endoluminale) di IL-11 sembra essere un approccio promettente per prevenire il danno intestinale (Boerma et al., 2007).

(516) I fattori di crescita angiogenici [ad esempio il fattore di crescita acido dei fibroblasti (aFGF, FGF-1) e il fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF, FGF-2) e VEGF] proteggono contro il danno acuto nell'intestino tenue in modelli animali (Okunieff et al., 1998; Paris et al., 2001). Mentre queste citochine possono conferire una certa protezione, l'uso di fattori di crescita angiogenici nel trattamento del cancro è problematico a causa di problemi riguardanti la crescita tumorale stimolata.

(517) I fattori di crescita dei cheratinociti, KGF-1 (FGF-7) e KGF-2 (FGF-10), sono stati studiati come potenziali radioprotettori. KGF-1 migliora nettamente il danno acuto intestinale da radiazioni in modelli animali (Khan et al., 1997; Farrell et al., 1998). La maggior parte degli effetti benefici dei KGFs sono probabilmente relativi alle loro attività promoventi la crescita epiteliale. In contrasto con aFGF e bFGF, che attivano diversi recettori di FGF, KGF attiva principalmente il recettore FGFR2IIIb sulle cellule epiteliali, e quindi può avere una maggiore specificità di bersaglio cellulare.

(518) Il fattore di crescita trasformante beta-1 (TGF-B1) è stato oggetto di indagine particolarmente intensa a causa delle sue proprietà fibrogeniche. Numerosi studi clinici e animali hanno fornito una forte evidenza correlativa suggerendo un ruolo per TGF-B1 nella fibrosi da radiazione in molti organi, compreso l'intestino. Uno studio preclinico ha dimostrato un ruolo meccanicistico diretto per TGF-B1 nella fibrosi intestinale da radiazione, migliorando l'enteropatia ritardata (Zheng et al., 2000b). Notevoli sforzi sono attualmente dedicati allo sviluppo di piccole molecole inibitrici di TGF-B1 e del suo signaling (Boerma et al., 2008b).

(519) Evidenze da studi preclinici suggeriscono che altre citochine possono essere considerate come modificatori della risposta alle radiazioni intestinali. Quindi, il fattore delle cellule staminali, il fattore di crescita delle mastcellule (o mastociti), il ligando c-kit, GH, il fattore di crescita insulinosimile-1 (IGF-1) e alcune chemochine (citochine con capacità di indurre la migrazione diretta di cellule, come le cellule infiammatorie, ai siti di danno tissutale) hanno anche la capacità di proteggere l'intestino da lesioni acute da radiazioni (Leigh et al., 1995; Howarth et al., 1997; Silver et al., 1999; Vazquez et al., 1999; Arango et al., 2001). Il potenziale di questi mediatori come modificatori della risposta intestinale alle radiazioni nella situazione clinica è ancora sconosciuto.

### *Strategie enterotrofiche*

(520) L'uso di strategie enterotrofiche (cioè interventi che promuovono la crescita della mucosa intestinale) è stato a lungo studiato per ridurre il danno intestinale da radiazioni. Lo scopo di tali interventi è quello di aumentare la resistenza della mucosa intestinale alle lesioni da radiazione e/o migliorare la capacità di recupero dopo esposizione a radiazioni. Strategie enterotrofiche con il

potenziale di proteggere l'intestino da tali lesioni includono alcune citochine, ormoni peptidici gastrointestinali e una varietà di sostanze nutritive.

(521) Le diete elementari sono enteroprotettive negli studi su animali, ma i risultati degli studi clinici non sono uniformi (Douglass et al., 1978; Brown et al., 1980; Foster et al., 1980; McArdle et al., 1986; Craighead e Young, 1998). C'è stato interesse rivolto a diete elementari per la radioprotezione intestinale negli anni '70 e '80, ma questo interesse è ora diminuito a causa di costi, logistica, problemi di conformità e discutibili benefici clinici.

(522) Diversi nutrienti differenti, come fibre, acidi grassi a catena corta e gli aminoacidi glutammina e arginina, stimolano la crescita della mucosa intestinale e migliorano le lesioni da radiazioni nell'intestino tenue in preclinica ed in alcuni studi clinici. Di questi, l'amminoacido semi-essenziale glutammina ha ricevuto la maggiore attenzione. La glutammina è stata osservata supportare il sostegno e il recupero mucosale e migliorare la tossicità intestinale da radiazioni in alcuni studi preclinici (Klimberg et al., 1990; Campos et al., 1996), ma non in altri (McArdle, 1994; Hwang et al., 2003). Tuttavia, un ampio studio clinico randomizzato ha mostrato che la glutammina non ha avuto effetto sul danno acuto intestinale in pazienti sottoposti a terapia con radiazioni pelvica (Kozelsky et al., 2003).

(523) Numerosi ormoni peptidici gastrointestinali hanno potenti attività enterotrofiche. Questa categoria comprende GH, neurotensina, colecistochinina, bombesina e peptide YY. Mentre questi peptidi hanno effetti protettivi nei vari tipi di lesione intestinale, non sono ancora stati sottoposti a test sistematici per lesioni da radiazione. L'ormone peptidico enterotrofico, peptide-2 glucagone-simile (GLP-2) e analoghi sintetici sono attualmente in fase di studio come interventi enteroprotettivi. I risultati preclinici con GLP-2 in enteropatia da radiazioni, anche se in modello singola dose di radiazioni, appaiono incoraggianti (Booth et al., 2004; Torres et al., 2007), in particolare quando la somministrazione si verifica prima dell'irraggiamento.

### *Strategie anti-infiammatorie*

(524) Sebbene l'uso comune del termine 'enterite da radiazioni' implichi una caratteristica di processo infiammatorio, l'impiego dei tradizionali farmaci antinfiammatori per migliorare l'enteropatia è stato generalmente deludente. L'acido acetilsalicilico (aspirina), un agente anti-infiammatorio con proprietà antiaggreganti, può essere di qualche beneficio (Mennie et al., 1975), mentre altri FANS sono chiaramente non protettivi (Stryker et al., 1979). La sulfasalazina può essere moderatamente efficace nel ridurre gli effetti intestinali collaterali acuti indotti da radiazioni (Kilic et al., 2000). È interessante notare che derivati dell'acido salicilico sviluppati specificamente per il trattamento della malattia infiammatoria intestinale sono non solo inefficaci, ma forse anche dannosi quando usati nella profilassi di danno acuto intestinale (Freund et al., 1987; Baughan et al., 1993; Martenson et al., 1996; Resbeut et al., 1997). Somministrati topicamente come clisteri, questi composti non hanno effetto neanche sulla proctite attinica cronica (Baum et al., 1989). L'immunomodulatore orazipone, invece, ha ridotto lesioni intestinali da radiazioni dopo irradiazione localizzata in un modello di ratto, sebbene con meccanismo non chiarito (Boerma et al., 2006). È possibile che agenti futuri, destinati a specifici aspetti del processo infiammatorio, possano risultare più efficaci nel modificare la risposta intestinale alle radiazioni.

### *Modulazione del contenuto intraluminali*

(525) La modifica di vari fattori intraluminali, in particolare batteri, bile e secrezioni pancreatiche, è stata esplorata per molti anni come una strategia per migliorare le lesioni intestinali da radiazioni.

Prove combinate da studi che coinvolgono irradiazione di animali 'germ-free', la 'decontaminazione' di animali con diversi agenti antimicrobici e le terapie probiotiche suggeriscono che il mantenimento di un equilibrio della flora batterica può essere l'approccio ottimale per ridurre al minimo la tossicità intestinale (Salminen et al., 1988).

(526) Tra i vari fattori intraluminali, gli enzimi pancreatici esercitano l'influenza più marcata sul danno acuto intestinale da radiazione. Ridurre la secrezione di enzimi pancreatici negli animali con metodi chirurgici e alimentari attenua sia le lesioni acute della mucosa sia il successivo sviluppo di fibrosi intestinale (Sokol et al., 1967; Morgenstern et al., 1970; Rachootin et al., 1972; Hauer-Jensen et al., 1985). Inoltre, studi preclinici indicano che la riduzione delle secrezioni pancreatiche intraluminali con octreotide, un analogo sintetico del recettore della somatostatina, migliora nettamente l'enteropatia da radiazione sia precoce che ritardata (Wang et al., 1999, 2001). L'octreotide è eccezionalmente ben tollerata clinicamente e, a causa dei suoi potenti effetti inibitori sulla secrezione e la motilità gastrointestinale, è utilizzata in pazienti con diarrea intrattabile dopo chemioterapia; essa ha effetto documentato in pazienti sottoposti a radioterapia (Yavuz et al., 2002). È degno di nota che l'octreotide abbia effetti antitumorale e anti-angiogenici intrinseci (Weckbecker et al., 1992a, b, 1994; Patel et al., 1994), per cui vi è poca o nessuna preoccupazione sulla sua potenziale protezione tumorale. Quindi, mentre gli effetti protettivi dell'octreotide sono probabilmente limitati all'intestino tenue, questo composto è un candidato particolarmente promettente per la radioprotezione intestinale in clinica.

#### *Modulazione della disfunzione endoteliale*

(527) La somministrazione di anticoagulanti tradizionali, come eparina, warfarin o acido acetilsalicilico, conferisce una certa, seppur discontinua, protezione contro le lesioni da radiazioni in alcuni organi, compreso l'intestino. Recenti studi preclinici mostrano che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta o l'inibizione diretta della trombina riducono le lesioni acute e croniche intestinali nel ratto (Wang et al., 2002a, 2004). Le strategie volte a ripristinare le proprietà anticoagulanti endoteliali locali (sostituendo temporaneamente l'"anticoagulante naturale" proteina C attivata, oppure solo bloccando gli effetti della trombina mediati dal suo recettore cellulare, il recettore proteinasi-attivato 1), sono al momento in fase di studio.

(528) Vi è una forte evidenza a sostegno dell'uso di statine per ridurre l'incidenza e/o la gravità dell'enteropatia da radiazioni. Studi preclinici effettuati in due laboratori hanno mostrato che le statine migliorano l'enteropatia ritardata e, seppure in misura minore, la risposta intestinale acuta alla radiazione (Haydont et al., 2007; Wang et al., 2007b). Inoltre, uno studio clinico ha rivelato che l'uso di statine è associato ad un ridotto danno rettale durante la radioterapia pelvica (Irwin et al., 2006). È possibile che altri composti che riducono l'attività della HMG-CoA reduttasi per mezzo di altri meccanismi (ad esempio l'analogo della vitamina E,  $\gamma$ -tocotrienolo) possano migliorare ulteriormente l'efficacia delle statine come modificatori efficaci della risposta alle radiazioni.

#### *Neuro-immunomodulazione*

(529) Le interazioni tra il sistema nervoso enterico e vari tipi di cellule nella parete intestinale regolano lo sviluppo nell'intestino di infiammazione e di fibrosi radiazione-indotta. I nervi sensoriali (afferenti) dell'intestino sembrano essere particolarmente importanti in termini di queste interazioni neuroimmunitarie. I nervi sensoriali erano precedentemente visti esclusivamente come trasportatori di stimoli dalla periferia al sistema nervoso centrale o ai circuiti neurali periferici; è peraltro ormai accertato che tali nervi esercitano anche importanti funzioni effettrici locali in molti organi, in

particolare l'intestino. Attraverso interazioni con le cellule epiteliali e immunitarie, in particolare mastocellule, i nervi sensoriali sono implicati nel mantenimento dell'integrità della mucosa intestinale e nel contrastare efficacemente le lesioni. Studi clinici e su animali mostrano l'implicazione della sostanza P, rilasciata dai nervi sensoriali, nella risposta intestinale alle radiazioni (Christensen e Haley, 1968; Esposito et al., 1996; Forsgren et al., 2000; Hockerfelt et al., 2000); la somministrazione di antagonisti del recettore di neurochinina-1 migliora alcuni aspetti del danno gastrointestinale da radiazioni (Alfieri e Gardner, 1998; Esposito et al., 1998). Un lavoro utilizzando modelli di animali geneticamente modificati e modificatori della risposta farmacologica ha mostrato che i mastociti e i nervi sensoriali hanno un effetto protettivo contro le lesioni intestinali acute e che i principali neuropeptidi rilasciati, in particolare la calcitonina, migliorano la risposta intestinale alle radiazioni (Zheng et al., 2000a; Wang et al., 2006a, b).

#### *Contromisure pre-esposizione in caso di incidenti o atti di terrorismo da radiazioni*

(530) Le contromisure pre-esposizione (contromisure radioprofilattiche o radioprotettive) sono interventi volti sia a migliorare la resistenza e/o la tolleranza dei tessuti sani alle radiazioni, sia a interferire direttamente con gli eventi radiochimici iniziali. Tali contromisure sono una priorità per il personale militare e di primo intervento, e per quello di soccorso e bonifica. Vi è una considerevole sovrapposizione tra gli approcci di cui sopra e lo sviluppo di contromisure mediche in caso di incidente da radiazione o di scenari di terrorismo. La discussione che segue si concentra sui composti che hanno mostrato risultati promettenti, in particolare nel migliorare le lesioni intestinali dopo esposizione a corpo intero. Le contromisure pre-esposizione che hanno dimostrato di influenzare il livello di danno intestinale da radiazioni includono antiossidanti, scavengers dei radicali liberi e citoprotettori da un lato e le strategie enterotrofiche dall'altro.

(531) Tra gli antiossidanti nutrizionali, vi è stato un forte interesse per l'uso della vitamina A (Beyzadeoglu et al., 1997.) e della vitamina E (tocoli) (Empey et al., 1992; Felemovicius et al., 1995; Kumar et al., 2002a). I tocoli sono stati oggetto di particolare interesse per le loro proprietà come potenti protettori da radiazioni: i tocoli naturali ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tocoferoli;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  tocotrienoli) hanno proprietà antiossidanti diverse, così come differenti affinità per le cellule endoteliali e diverse abilità nell'inibire l'enzima idrossile-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi. I tocoli più promettenti al momento attuale sono il  $\gamma$ -tocotrienolo (GT3) e il  $\delta$ -tocotrienolo; entrambi mostrano una sostanziale attività come inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (Kumar et al., 2009). Il GT3 fornisce un fattore di protezione di circa 1.3, proteggendo contro le lesioni da radiazioni ematopoietica e intestinale, così come quelle vascolari. E' attualmente in fase di studio la combinazione di GT3 con l'inibitore della fosfodiesterasi, (pentossifillina), o con altre classi di inibitori della HMGCoA reduttasi.

(532) Diverse piccole molecole che mimano gli effetti della SOD e/o della catalasi sono in fase di studio come radioprotettori e hanno mostrato risultati promettenti come contromisure, ma la loro capacità specifica di proteggere da radiazioni intestinali letali dopo TBI non è confermata (Kumar et al., 1988; Rong et al., 1999; Vujaskovic et al., 2002a).

(533) Altri composti antiossidanti testati includono il probucolo, che inibisce la formazione di perossidi e conferisce protezione intestinale nei topi quando somministrato sia per via sistemica che intraluminale (Bonsack et al., 1999). La melatonina riduce la mortalità dopo TBI e protegge contro le lesioni intestinali radio-indotte, probabilmente a causa delle sue proprietà di scavenger, con effetti di stimolo e di intensificazione del sistema cellulare di riparazione del DNA (VijayaLaxmi et al., 1999; Monobe et al., 2005).

(534) Molti studi hanno valutato la modificazione dell'attività della ciclossigenasi o dei componenti della cascata dell'acido arachidonico nel contesto delle risposte alla radiazione nei tessuti normali,

compreso l'intestino. L'inibizione della ciclo-ossigenasi-2 protegge da lesioni intestinali da radiazione negli studi su animali (Keskek et al., 2006), come fanno la PGE e alcuni suoi analoghi sintetici, come la PGE2 (Hanson e Thomas, 1983; Tomas-de la Vega et al., 1984). La somministrazione orale di enprostil (analogo di PGE2) o l'applicazione luminale di misoprostol (analogo di PGE1) proteggono anch'esse contro il danno da radiazione (Keelan et al., 1998); la somministrazione combinata di misoptostpl e del suo omologo iloprost offrono protezione sinergica dalle radiazioni con miglioramento considerevole delle lesioni (Kumar et al., 1997).

(535) Diversi GFs e chemochine hanno dimostrato di ridurre la lesione intestinale dopo TBI. Per esempio, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , teduglutide, TGF- $\beta$ 3, IL-11, e genisteina conferiscono una certa radioprotezione dell'intestino del topo (Wu e Miyamoto, 1990; Hancock et al., 1991; Potten, 1995; Potten et al., 1997). IL-7, che gioca un ruolo critico nello sviluppo delle cellule B e T e influenza anche la funzione di cellule NK mature, di monociti e di macrofagi, protegge i linfociti intraepiteliali dall'apoptosi (Yada et al., 2001). Essa può anche proteggere il compartimento di cellule staminali intestinale dalle radiazioni (Welniak et al., 2001). IL-15, una citochina ampiamente espressa dalle cellule epiteliali, stromali e immunitarie, promuove la sopravvivenza dei linfociti intraepiteliali, inibisce l'espressione di IL-8 e del chemo-attraente i monociti proteina 1 (Lai et al., 1999; Luger et al., 1999) e stimola la proliferazione delle cellule epiteliali (Reinecker et al., 1996). IL-15 non è stata studiata sistematicamente in lesioni da radiazione, ma conferisce un alto grado di protezione contro la tossicità intestinale di irinotecan (CPT-11), un agente chemioterapico noto per provocare tossicità gastrointestinale, principalmente a causa della diarrea dose-limitante (Cao et al., 1998).

(536) I fattori di crescita angiogenici, aFGF, bFGF e VEGF, sono tutti radioprotettivi nell'intestino tenue di topi esposti a TBI (Okunieff et al., 1998; Paris et al., 2001). I meccanismi di protezione, tuttavia, non sono chiari. I molti effetti documentati di bFGF includono la protezione delle cellule endoteliali da apoptosi e l'incremento dei sistemi di riparazione del danno al DNA, di proliferazione e di reintegrazione dell'epitelio intestinale. Resta da determinare se l'effetto enteroprotettivo del bFGF sia principalmente un effetto diretto sulle cellule epiteliali (Houchen et al., 1999), secondario alla riduzione dell'apoptosi delle cellule endoteliali (Pariset et al., 2001), o una combinazione dei due.

(537) I fattori di crescita enterotrofici diretti, ad esempio KGF1 umana ricombinante, somministrata ai topi prima della TBI o della irradiazione addominale, aumentano la sopravvivenza nelle cripte e la DL<sub>50</sub> (Khan et al., 1997; Farrell et al., 1998).

### *Contromisure post-esposizione contro le lesioni intestinali da radiazione*

(538) Le contromisure post-esposizione interferiscono con gli eventi a valle prevenendo o riducendo la progressione dei danni delle radiazioni e/o facilitando la loro risoluzione finale. Per incidenti o situazioni di vittime civili di massa, sono necessari agenti che siano efficaci se somministrati ore o giorni dopo l'esposizione alle radiazioni. Rispetto alla pletora di composti che esibiscono solida protezione dell'intestino quando applicati prima dell'irradiazione, l'elenco delle contromisure attive dopo esposizione a radiazioni è considerevolmente più corto.

(539) Le modifiche del contenuto intraluminale, in particolare riguardante batteri ed enzimi pancreatici, sono state esplorate come strategie per migliorare la tossicità intestinale nella situazione post-esposizione. Il trattamento degli animali con antibiotici contro la flora intestinale aerobica dopo irradiazione aumenta la sopravvivenza (Mastromarino e Wilson, 1976a, b). In contrasto, gli antimicrobici che riducono la flora anaerobica possono essere dannosi in situazione di TBI e devono essere evitati. L'accurata selezione del regime di trattamento antibiotico ha dimostrato di proteggere canidi letalmente irradiati (Kumar et al., 2002b). Una combinazione di antibiotici per via orale e parenterale può ridurre la traslocazione batterica e conferisce una notevole protezione. Nella



situazione clinica, è probabile che il giusto equilibrio della flora batterica sia la questione più importante in termini di minimizzazione dei danni. Vi è anche interesse nelle terapie probiotiche come mezzo per migliorare la resistenza dell'intestino all'irraggiamento e/o per ridurre la tossicità intestinale (Salminen et al., 1988; Urbancsek et al., 2001).

(540) Il periodo di latenza delle ulcere radio-indotte che conducono a ostruzione rettale nei ratti, dopo una dose DL90/200day di 23 Gy al colon discendente, è molto aumentato grazie all'utilizzo continuativo di una dieta sintetica a basso peso molecolare o di un lassativo a base di erbe dopo irradiazione (Trott et al., 1986). E' stata esaminata inoltre l'influenza del tetraclorodecaossido (TCDO, un agente proposto come stimolatore della rigenerazione) sul danno da radiazione cronica, somministrato in tempi e in quantità differenti dopo l'irraggiamento (Breiter et al., 1989; Sassy et al., 1991). Il trattamento con TCDO prima del periodo di reazione acuta ha comportato un prolungamento del periodo di latenza. Quando TCDO è stato somministrato in massima quantità all'inizio della fase cronica, c'è stato un aumento del tasso di sopravvivenza. Si sono riscontrati, endoscopicamente ed istologicamente, segni dimostrabili di miglioramento degli aspetti della mucosa. Questi studi hanno evidenziato l'utilità di diete speciali e di agenti promettenti, somministrati dopo l'irradiazione, nel ritardare e migliorare i segni di lesioni tardive nell'intestino crasso.

(541) Una serie di studi sul cane nei primi anni '70 ha dimostrato che la riduzione del contenuto intraluminale di enzimi pancreatici riduce la letalità dopo irradiazione addominale (Morgenstern e Hiatt, 1967; Sokol et al., 1967; Morgenstern et al., 1970; Rachootin et al., 1972). L'approccio più promettente per ridurre le secrezioni pancreatiche intraluminari negli esseri umani può essere offerto dalla somministrazione di analoghi sintetici dei recettori della somatostatina. Gli analoghi della somatostatina sono 'inibitori gastrointestinali universali', e sono utilizzati in clinica per una vasta gamma di indicazioni gastroenterologiche. Grazie al loro forte potere inibitorio sulla secrezione, portano a 'pancreatectomia esocrina farmacologica reversibile'. Essi sono estremamente ben tollerati e la dose massima tollerata nell'uomo non è stata raggiunta. Sulla base dei promettenti risultati preclinici e clinici con l'analogo della somatostatina (octreotide, modificatore di lesioni intestinali dopo irradiazione localizzata), vi è interesse nello sviluppare analoghi della somatostatina da utilizzare come contromisura (Fu et al., 2009).

(542) Il composto polipeptidico CBLB502, derivato da Salmonella flagellina, si lega al recettore Toll-like 5 per attivare il signaling tramite NFκB. L'attivazione di NFκB influenza p53 e induce citochine citoprotettive e altri fattori inibitori di apoptosi e scavengers dei radicali liberi. CBLB502 è stato segnalato per conferire protezione contro letalità sia intestinale che ematopoietica dopo TBI in topi e primati non umani. CBLB502 migliora la sopravvivenza quando iniettato fino a 24 h prima dell'esposizione a radiazioni, ma anche se iniettato fino a 1 h dopo l'esposizione (Burdelya et al., 2008).

(543) IL-11, in aggiunta alle sue attività ematopoietiche e immunomodulatorie, serve a proteggere e ripristinare la mucosa gastrointestinale. La somministrazione di IL-11 protegge i topi contro gli effetti intestinali della TBI (Potten, 1995, 1996; Orazi et al., 1996.). Nonostante questi risultati preclinici incoraggianti, la somministrazione sistemica di IL-11 per l'uomo è ostacolata da gravi effetti collaterali, tra cui la ritenzione di liquidi e l'insufficienza d'organo multisistemica. Al contrario, la somministrazione orale di una formulazione entero-rivestita di IL-11 umana ricombinante (rhIL-11) evita l'assorbimento sistemico e quindi non è associata con tossicità dopo somministrazione sistemica (Tseng et al., 2000; Cotreau et al., 2004). Uno studio recente ha mostrato una significativa protezione contro lesioni precoci intestinali da radiazione, quando IL-11 umana ricombinante sia somministrata una volta al giorno direttamente nel lume intestinale di ratto (Boerma et al., 2007), suggerendo che la sua somministrazione orale in forma enterosolubile possa anche essere una promettente contromisura.

### 3.3.3. Sistema riproduttivo

(544) La modifica della risposta del sistema riproduttivo negli animali è stata studiata utilizzando manipolazione ormonale, antiossidanti e scavengers dei radicali; nell'uomo è stata valutata solo la manipolazione ormonale.

#### *Sistema riproduttivo maschile*

##### *Signaling cellulare e manipolazione ormonale*

(545) La soppressione delle gonadotropine con medrossiprogesterone acetato durante la chemioterapia in combinazione con la radioterapia non migliora il recupero del numero di spermatozoi, nè normalizza i livelli di FSH nei pazienti in cui il numero degli spermatozoi non è disponibile; essi sembrano essere inferiori nei pazienti in trattamento concomitante con soppressione ormonale rispetto ai controlli (Fossa et al., 1988). Un agonista del GnRH associato a un anti-androgeno (ciproterone acetato) è stato utilizzato prima e durante la radioterapia con dose alle gonadi di 0,2 Gy, consentendo il recupero spontaneo della conta degli spermatozoi in tutti i pazienti di controllo entro 2 anni (Brennemann et al., 1994). Il tentativo di ripristinare la spermatogenesi con soppressione ormonale steroidea dopo terapia citotossica non ha avuto successo (Thomson et al., 2002). Sette pazienti con azoospermia secondaria a chemioterapia ad alte dosi e/o radioterapia per leucemia o linfoma in età pediatrica sono stati trattati con medrossiprogesterone acetato in combinazione con il testosterone, onde reprimere la gonadotropina e i probabili livelli di testosterone intratesticolare molti anni dopo il trattamento antitumorale. Nessuno di tali soggetti ha riattivato la produzione di spermatozoi durante le 24 settimane di follow-up dopo la fine del trattamento ormonale.

(546). E' stato considerato l'uso della soppressione ormonale per preservare la fertilità nei maschi trattati con radiazioni e altre terapie citotossiche (Tabella 3.1) (Meistrich e Shetty, 2008). È stato dimostrato che la soppressione dei livelli di gonadotropina e di testosterone intratesticolare, utilizzando testosterone prima o durante l'esposizione di ratti migliora la successiva ripresa della spermatogenesi (Schlappack et al., 1988). E' stato evidenziato un buon recupero anche con estradiolo o un antagonista del GnRH dopo 6 Gy (Shetty et al., 2004). Peraltro non è stato riscontrato alcun miglioramento utilizzando estrogeni nei ratti irradiati (Morris et al., 1988). Uno studio ha riportato che un agonista di GnRH riduce il tempo di recupero della spermatogenesi dopo irradiazione nei cani (Nseyo et al., 1985). Non è stata evidenziata invece alcuna stimolazione della spermatogenesi in macachi mediante trattamento con antagonista di GnRH dopo irradiazione (Kamischke et al., 2003; Boekelheide et al., 2005). Meistrich et al. (2000) hanno proposto che la prevenzione con blocco del differenziamento degli spermatozoni sopravvissuti in testicoli di ratto dopo esposizione ad agenti citotossici sia il meccanismo con cui la soppressione ormonale protegge la spermatogenesi, essendo comunque specie specifico. Nei ratti, la radiazione produce un blocco prolungato della differenziazione spermatogoniale (Meistrich et al., 1999).

(547) Sono stati irradiati con 0,7-2,7 Gy di neutroni ad alta energia ratti di controllo e ratti trattati con testosterone più estradiolo (Wilson et al., 1999). Il recupero della spermatogenesi è stato valutato 9 settimane dopo di irradiazione tramite peso del testicolo, numero di spermatozoi, e indici di ripopolamento del tubulo. Un elevato recupero della spermatogenesi è stato osservato per tutti gli endpoint, con un DMF di circa 2 per i ratti trattati con testosterone più estradiolo rispetto agli irradiati trattati con colesterolo. I valori DMF erano simili sia per neutroni che per raggi gamma (Kurdoglu et al., 1994), confermando che ossigeno, tioli e riparazione del danno del DNA sono difficilmente coinvolti nell'effetto protettivo del trattamento ormonale.

(548) La sfingosina 1-fosfato (S1P) inibisce l'attivazione delle caspasi coinvolte nell'apoptosi dopo danno cellulare e quindi può proteggere dal danno indotto da radiazioni. Iniezioni intratesticolari di S1P 1-2 ore prima dell'irradiazione (0,5 Gy) non protegge dalla perdita di cellule germinali a breve termine nei topi, come rilevato da marcatura terminale in-situ della frammentazione del DNA 16 ore dopo l'irraggiamento (Ojala et al., 2004). Tuttavia, dopo 21 giorni, il numero di spermatociti primari e spermatogoni in G2 è più elevato nei testicoli trattati con S1P rispetto ai trattati col solo veicolo: il che indica una protezione da S1P degli spermatogoni precoci, mentre le popolazioni di spermatidi restano simili. Gli autori concludono che S1P protegga in parte (16-47%) le cellule germinali testicolari contro la morte cellulare radio-indotta.

#### *Antiossidanti*

(549) E' stata studiata nei topi la capacità della vitamina A solubilizzata in olio di soia nel proteggere da morte cellulare da radionuclidi interni negli spermatogoni (Harapanhalli et al., 1994). I composti radiochimici esaminati sono  $^{125}\text{I}$ IdU DNA-legante, H125IPDM e l'emettitore alfa  $^{210}\text{Po}$  citrato. L'olio di soia stesso fornisce sostanziale e uguale protezione contro l'effetto Auger di  $^{125}\text{I}$ IdU (DNA legante e paragonabile ad un effetto di radiazione ad alto LET), nonché contro gli effetti a basso-LET di  $\text{H}^{125}\text{IPDM}$  localizzato nel citoplasma. I DMFs erano  $3,6 \pm 0,9$  e  $3,4 \pm 0,9$ , rispettivamente. E' stata anche significativa la protezione fornita dall'olio contro gli effetti delle particelle alfa da 5,3-MeV emesse da  $^{210}\text{Po}$  (DMF  $2,2 \pm 0,4$ ). La presenza di vitamina A nell'olio ha ulteriormente migliorato la radioprotezione contro l'effetto di  $^{125}\text{I}$ IdU (DMF  $4,8 \pm 1,3$ ) e  $\text{H}^{125}\text{IPDM}$  (DMF  $5,1 \pm 0,6$ ); tuttavia non è stato osservato alcun miglioramento contro gli effetti delle particelle alfa. Gli autori hanno concluso che il meccanismo con cui gli emettitori Auger DNA-legati determinano danno biologico è principalmente di natura indiretta.

(550) RP-1, una preparazione a base di erbe da *Podophyllum hexandrum*, fornisce protezione contro irradiazione gamma letale a corpo intero (10 Gy) ed è stata studiata circa gli effetti radioprotettivi della spermatogenesi nei topi (Samanta e Goel, 2002; Samanta et al., 2004). La somministrazione di RP-1, 2 ore prima dell'irradiazione, determina un significativo aumento di peso del testicolo, ripopolamento dei tubuli, resting degli spermatociti primari, indice di sopravvivenza delle cellule staminali, numero di spermatozoi e riduzione delle anomalie della morfologia degli spermatozoi a 10, 35 e 70 giorni dopo irradiazione. Il contenuto in tioli dei testicoli è aumentato sia nel gruppo solo RP-1 che in quello irradiato con 10-Gy a 8, 16, e 24 h. L'irradiazione di 10 Gy diminuisce significativamente l'attività di glutatione-perossidasi, S-transferasi e reduttasi rispetto ai controlli, ma il trattamento con RP-1 prima dell'irradiazione contrasta la diminuzione di queste attività enzimatiche. La perossidazione lipidica indotta da radiazioni è risultata essere ridotta in tutti gli intervalli di tempo da pretrattamento con RP-1. Rispetto al gruppo solo 10 Gy, il contenuto totale di proteine nel tessuto testicolare è aumentato nel gruppo RP-1 pretrattato irradiato a 4 e 16 h. Gli autori hanno concluso che RP-1 ha offerto radioprotezione a livello biochimico e citogenetico proteggendo gli enzimi antiossidanti, riducendo la perossidazione lipidica ed aumentando il contenuto in tiolo.

#### *Neutralizzatori di radicali*

(551) La radioprotezione di cellule testicolari, utilizzando amifostina per dosi di radiazioni  $<1$  Gy, è stata studiata nei topi (Meistrich et al., 1984). La sopravvivenza di spermatogoni staminali dopo esposizioni singole è stata misurata mediante conteggi di ripopolamento di tubuli e conteggi di teste di spermatozoo, con risultati analoghi per entrambi i metodi. I fattori di protezione, ottenuti per iniezione di WR-2721 400 mg/kg 15 min prima dell'irradiazione, diminuiscono da circa 1,4 (a dosi

di radiazioni > 10 Gy) a 1,0 (a dosi di 2 Gy). Analogamente, la radioprotezione da WR-2721 300 mg/kg ha fornito un fattore di protezione di circa 1,35 se il farmaco è stato somministrato prima di una singola dose elevata di radiazioni, e di un fattore di 1,0-1,1 se il farmaco è stato somministrato prima di ciascuna delle frazioni giornaliere di 2 Gy. Pertanto è stata rilevata minor protezione delle cellule staminali testicolari da WR-2721 a basse dosi di radiazioni. Questa minore protezione è presumibilmente dovuta ad un effetto citotossico diretto di WR-2721 sulle cellule testicolari. E' stata altresì osservata una protezione di spermatogoni differenziati con WR-2721 400 mg/kg, con fattore di protezione di 1,4 a 1 Gy e minore a dosi inferiori. La protezione della funzione testicolare da WR-2721, valutata con il ritorno della fertilità e il massimo livello di produzione di sperma, è stata confrontata con la protezione della sopravvivenza delle cellule staminali. A 8 Gy, il fattore di protezione di WR-2721 400 mg/kg per entrambi i metodi funzionali è stato di 1,5, non significativamente differente dal valore di 1,3 ottenuto valutando le cellule staminali.

(552) Sono stati studiati nei topi gli effetti radioprotettivi di vari agenti contro mutazioni letali dominanti (DLM) in stadi successivi agli spermatogoni e le traslocazioni reciproche (RT) negli spermatogoni stessi (Pomerantseva e Ramaija, 1984). Cystaphos, una combinazione tra cistamina e 5-MOT, è stato molto efficace contro DLM, mentre cystaphos, gammaphos e cistamina in combinazione con 5-MOT sono apparsi efficaci contro RT. Il livello di radioprotezione è stato tuttavia relativamente basso. L'efficacia della cistamina nella protezione contro la traslocazione reciproca è stata maggiore con l'esposizione di gonociti di embrioni di 18,5 giorni, che con l'esposizione di spermatogoni di animali puberi. L'effetto radioprotettivo varia a seconda della fase della spermatogenesi e, in ogni caso, è stato inferiore a quello osservato in studi di protezione contro gli effetti letali delle radiazioni ionizzanti.

(553) Il dimetilsolfossido (DMSO) è stato studiato per la sua capacità di proteggere dagli effetti biologici di irradiazione cronica da radionuclidi incorporati nei topi (Goddu et al., 1996). DMSO è stato iniettato nei testicoli 4 h prima di una iniezione di un radionuclide ( $^{125}\text{I}$ ); successivamente è stata determinata la sopravvivenza delle teste di spermatozoo. Lo  $^{125}\text{I}$  è stato localizzato o nel citoplasma (H125IPDM) o nel DNA (125IUdR) delle cellule testicolari. Si è osservata una protezione sia contro gli effetti ad alto LET legato al DNA che contro gli effetti a basso LET nel citoplasma, con DMF di 3,1 +/- 1,0 e 4,4 +/- 1,0 rispettivamente. Nessuna protezione (DMF 1,1 +/- 0,1) è stata osservata contro gli effetti di particelle alfa ad alto LET da 5,3-MeV emesse da  $^{210}\text{Po}$ . Gli autori hanno concluso che questi risultati forniscono prove a sostegno della teoria che il meccanismo responsabile dell'altissimo danno biologico causato da emettitori Auger legati al DN è in gran parte mediato dai radicali e quindi di natura indiretta.

(554) E' stata studiata sul testicolo del topo l'azione protettiva di un preparato da bacche di Hippophae rhamnoides (RH-3), per il quale era già riportato l'effetto favorevole sulla sopravvivenza dopo un'irradiazione gamma al corpo intero di 10 Gy (Goel et al., 2006). RH-3 è stato somministrato a topi 30 min prima di un'irradiazione con raggi gamma (5 e 10 Gy), con valutazione dei parametri istologiciparametri dopo 35 giorni. La somministrazione di RH-3 ha parzialmente contrastato la riduzione indotta da radiazioni del peso del testicolo, del numero di spermatozoi, dell'indice di ripopolamento e dell'indice di sopravvivenza delle cellule staminali, e non ha avuto effetto nei controlli. L'aumento della frequenza di spermatozoi anomali (15 +/- 1%) provocata dall'irraggiamento (5 Gy) è stata ridotta a 8 +/- 1%. Gli autori hanno suggerito che la presenza di flavonoidi polifenolici e tannini nell'estratto e l'attività di neutralizzazione dei radicali può essere responsabile per l'azione radioprotettiva di RH-3.

## *Il sistema riproduttivo femminile*

### *Manipolazione ormonale*

(555) Una rassegna della letteratura ha confermato che la protezione dei follicoli primordiali dai danni da agenti citotossici, usando analoghi del GnRH, esiste in diverse specie (Meistrich e Shetty, 2008). La protezione non significa induzione di quiescenza, perchè i follicoli primordiali sono già quiescenti, ma provoca sia effetti diretti di analoghi del GnRH sia effetti indiretti di soppressione della gonadotropina sull'ovaio intero. Sebbene numerosi studi in pazienti sottoposte a chemioterapia (e alcune a radioterapia) indichino che gli analoghi del GnRH possono essere protettivi della funzione ovarica, nessuno degli studi era prospetticamente randomizzato e quindi i risultati non possono essere considerati conclusivi.

(556) Le radiazioni distruggono i follicoli ovarici primordiali in tutti i mammiferi studiati: quelli del topo sono estremamente sensibili, mentre quelli del ratto sono moderatamente sensibili (Baker, 1978). Nei topi la riduzione di gonadotropina dovuta a una mutazione delle ipogonadi o a un trattamento antagonista con GnRH non è riuscita a proteggere dalle radiazioni i follicoli ovarici primordiali (Gosden et al., 1997). I trattamenti con un agonista GnRH, ma non acetato di medroxyprogesterone, hanno parzialmente protetto dalla perdita di follicoli primordiali indotta dalle radiazioni nel ratto (Jarrell et al., 1987, 1989). Nessuna protezione del trattamento con agonista GnRH è stata invece osservata per la perdita di follicoli ovarici primordiali radio-indotta nelle scimmie (Ataya et al., 1995).

(557) E' stato anche studiato l'uso di S1P per la protezione contro l'apoptosi degli oociti indotta da radiazione. Giovani femmine di topo adulte hanno ricevuto una singola iniezione di S1P nella cavità della borsa che circonda ciascuna ovaia (Morita et al., 2000). Due ore più tardi sono state irradiate con 0,1 Gy con conseguente distruzione della maggior parte della riserva primordiale di oociti. Due settimane dopo non sono state osservate differenze fra i controlli e le irradiate protette con S1P prima dell'irradiazione. Peraltro le irradiate che non hanno ricevuto S1P hanno subito una marcata perdita di oociti e una riduzione del potenziale di sviluppo embrionale dei rimanenti oociti. La protezione contro le radiazioni della linea germinale femminile basata su S1P non è associata con una propagazione discernibile del danno genomico a livello anatomico, istologico, biochimico o citogenetico (Paris et al., 2002). Non sappiamo se effetti simili possano essere visibili negli oociti umani, molto più radioresistenti.

#### *Neutralizzatori di radicali*

(558) Femmine di topo di tre settimane di età, con o senza pre-trattamento con amifostina, sono state irradiate con 6,4 Gy di raggi gamma (Yoon et al., 2005). L'incidenza della degenerazione follicolare è risultata maggiore nelle topine gamma-irradiate rispetto a quella dei controlli e del gruppo trattato con amifostina. C'è stato un aumento di p53 e di proteina Bax, e una diminuzione della forma inattiva di caspasi-3 e di proteina PARP (poli ADP ribosio-polimerasi), che si scinde in peptidi attivi durante apoptosi. Nel gruppo trattato con amifostina prima dell'irradiazione, l'aumento del tasso di p53 e Bax è stato soppresso. La relazione tra i livelli di PARP e caspasi-3 ha mostrato l'effetto protettivo del trattamento con amifostina prima dell'irradiazione: il farmaco ha avuto un effetto inibitorio sulla morte cellulare programmata ovarica indotta da raggi gamma, agendo sull'espressione di molecole di segnalazione apoptotica e sul livello di proliferazione delle cellule della granulosa.

(559) Va segnalata nelle femmine di topo anche una protezione dei follicoli ovarici con 2-mercaptopropionilglicina (Kumar e Uma Devi, 1983).

### 3.3.4. Cute

#### *Agenti antinfiammatori*

(560) L'applicazione topica di prednisolone e neomicina ha ridotto l'area di desquamazione umida nei pazienti oncologici dopo singole dosi di radiazioni sulla pelle (Halnan, 1962). Una recente rassegna ha concluso che i corticosteroidi e i NSAID sono validi nella fase prefibrotica nel ridurre l'infiammazione acuta associata a fibrosi; la validità di questi farmaci, se somministrati durante il trattamento per prevenire le complicanze acute o ritardate, rimane non dimostrata (Delanian and Lefaix, 2007). In sistemi animali, sono stati riportati ritardi nella comparsa delle prime reazioni cutanee indotte da radiazioni nei topi usando cortisonici, nei conigli con betametasona e in scimmie con DEXA-methasone. La trimetazidina NSAID, se somministrata con flurbiprofene, ha ridotto la desquamazione umida dopo irraggiamento nei conigli, ma non quando somministrata da sola (Lefaix et al., 1992).

#### *Superossido dismutasi*

(561) E' stato dimostrato che il SOD liposomiale riduce la fibrosi indotta dalla radioterapia (Delanian et al., 1994). Risultati simili sono stati confermati studiando l'effetto di un trattamento topico con peg-SOD (polietilenglicole) su di una lesione da fibrosi superficiale indotta da radiazioni al seno (Benyahia et al., 1996; Campana et al., 2004.). Ulteriori conferme si sono ottenute inoltre con trattamenti sperimentali eseguiti su animali (Lef-aix et al., 1996; Recensione di Delanian and Lefaix, 2007). Tuttavia, al momento, SOD e le sue varie preparazioni non sono ancora disponibili per un utilizzo clinico diffuso.

#### *Pentossifillina*

(562) E' stato dimostrato che la pentossifillina accelera significativamente la guarigione dalla necrosi indotta dalla radioterapia nei tessuti molli del topo (Dion et al., 1989). Inoltre, in uno studio di fase II è stata ripristinata completamente una lesione di osteoradionecrosi mandibolare refrattaria grazie ad un trattamento prolungato con una combinazione di pentossifillina-tocoferolo-clodronato (Delanian et al., 2011). Dopo aver portato a termine alcuni studi sugli animali, non è stato possibile confermare che la pentossifillina modifichi le reazioni riparative immediate se somministrata dopo aver irradiato la cute di zampa di topo (Dion et al., 1989), o che moduli le reazioni cutanee di tipo immediato e tardivo nel ratto (Koh et al., 1995). Tuttavia, la pentossifillina ha ridotto le cicatrici fibrose cutanee tardive in maiali irradiati (Lefaix et al., 1999).

#### *Alfa-tocoferolo (vitamina E)*

(563) In uno studio randomizzato su pazienti con carcinoma mammario con fibrosi della cute, è stata osservata una regressione delle lesioni fibrotiche dopo somministrazione di pentossifillina / tocoferolo (Delanian et al., 2003). Questi risultati non sono stati confermati da più ampi studi clinici condotti su pazienti con cancro al seno (Gottardo et al., 2004) e su pazienti trattati con radioterapia pelvica (Gottardo et al., 2005). Il tocoferolo, in combinazione con pentossifillina, è stato efficace nell'appianamento e nella riduzione di cicatrici fibrotiche cutanee nei maiali, secondarie a irradiazioni

single ad alte dosi (Delanian, 1998. Lefaix et al., 1999); non è stato riscontrato alcun effetto benefico del tocoferolo utilizzato da solo nei conigli (Lefaix et al., 1992). La cute del maiale è stata utilizzata anche come substrato per studiare l'efficacia dell'applicazione topica di due unguenti dopo irradiazione - il lipochromin (contenente beta-carotene, tocoferolo, acidi grassi) e il levosinum (contenente methyluracil e sulfadimethoxin) - nel modificare lo sviluppo del danno immediato e tardivo da radiazione ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ - raggi beta). Applicazioni di levosinum hanno accorciato di 5-10 giorni il tempo di guarigione della desquamazione umida per tutti i quattro dosaggi testati. In tre dei questi dosaggi, la riduzione del tempo di guarigione è risultata significativa ( $P < 0,03$ ). Il trattamento con queste applicazioni topiche ha anche ridotto l'incidenza di necrosi cutanea ritardata ed ha aumentato i valori di  $\text{ED}_{50}$  per l'insorgenza di necrosi cutanea, equivalenti ad un DMF di 1,11-1,13 (Rezvani et al., 2000).

#### *Fattori di crescita*

(564) E' stato messo in evidenza che l'esculentoside A protegge i tessuti molli dalle lesioni radio-indotte attraverso l'inibizione della produzione di diverse citochine pro-infiammatorie e mediatori infiammatori in cellule epiteliali, fibroblasti, macrofagi e nel tessuto cutaneo (Xiao et al., 2006). Si è riscontrato che la curcumina ha un effetto protettivo sul danno cutaneo indotto dalle radiazioni nei topi; tale effetto è caratterizzato da un abbassamento della regolazione di entrambe le citochine, infiammatorie e fibrogeniche, nella cute e nei muscoli irradiati, in particolare nella fase iniziale dopo l'irradiazione (Okunieff et al., 2006). TGF-beta e FGF agiscono singolarmente e sinergicamente quando rilasciate localmente e fungono da stimolo prolungato per migliorare la resistenza e l'elasticità cicatriziale di una ferita cutanea dovuta ad irradiazione (25 Gy) nel ratto (Tattini et al., 2008 ).

#### *ACE-inibitori*

(565) Il captopril ha inibito la permeabilità vascolare indotta dall'istamina e dalla serotonina nella cute di un ratto (Fantone et al., 1982). Il captopril non ha avuto effetti sulla epilazione della cute di ratto irradiata, ma ha ridotto l'incidenza di necrosi cutanea (Ward et al., 1990a).

#### *Acidi grassi essenziali*

(566) Gli acidi grassi essenziali sono stati somministrati per via orale a suini dopo irradiazione della cute (placche  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ), sotto forma di due oli 'attivi', So-1100 e So-5407, che contengono acido gamma-linolenico e una miscela di olio con acido eicosapentaenoico. I valori di DMF calcolati erano compresi tra 1,06 e 1,24 per reazioni acute con eritema rosso brillante e/o desquamazione umida, e tra 1,14 e 1,35 per le reazioni tardive di eritema violaceo e necrosi cutanea. E' stata evidenziata una forte influenza sui risultati dovuta all'effetto prodotto dall'olio 'placebo', So-1129, in dosi giornaliere elevate (Hopewell et al., 1994a, b). Studi precedenti con So-1100 avevano prodotto valori di DMF di 1,13-1,24 per reazioni acute e di 1,14-1,51 per eritema ritardato o necrosi cutanea (Hopewell et al., 1993). L'integrazione serotina nella dieta quotidiana con olio di enotera ha ridotto nel topo la predisposizione cutanea alla desquamazione umida indotta da radiazione, ed ha impedito l'aumento del flusso sanguigno associato (Rahbeeni et al., 2000).

#### *Tioli e prostaglandine*

(567) E' stato confermato che l'amifostina protegge dalle reazioni cutanee da radioterapia (Santini, 2001). La mercaptoetilamina, il DMSO e l'amifostina sono stati testati per i loro effetti protettivi da raggi x di 250-kVp, che producono reazioni cutanee acute e tardive nei ratti. Tutti questi farmaci hanno protetto la cute da dosi sia singole che frazionate di trattamento; la mercaptoetilamina ha dato la massima protezione e il DMSO ha dimostrato azione minore. (Moulder et al., 1977). Basse dosi di amifostina (0,2-0,3 mg / g) sono state somministrate sulla cute di topo prima di ciascuna frazione (1; 5; 10 frazioni). Il livello di protezione è risultato essere simile nei tre casi e non si è modificato in modo significativo con il frazionamento di dose (Rojas et al., 1986). Con modalità di somministrazione sia sistemica che topica la 16, 16 dm prostaglandina E2 (16, 16 dm PGE2) ha protetto contro la perdita di capelli radioindotta da una dose singola (Hanson et al., 1992); la PGE2 amifostina ha protetto da dosi di radiazione frazionate (Geng et al., 1992). Tre settimane dopo la somministrazione sistemica di 16, 16 dm PGE2 e amifostina, date 1 h prima di ciascuna dose di 2-4,5 Gy per 10-15 cicli terapeutici, la conta della ricrescita dei peli è aumentata del 100% rispetto alle zone cutanee solamente irradiate. In questi studi, gli effetti dei composti tiolici sono risultati essere leggermente maggiori rispetto agli effetti delle prostaglandine. Anche le applicazioni locali di 16, 16 dm PGE2 e WR-1065 date 15 min prima di ogni irradiazione hanno migliorato la ricrescita del pelo, anche se la somministrazione sistemica per entrambe le sostanze è stata più efficace della somministrazione topica (Malkinson et al., 1993).

#### *Nitrossidi*

(568) Uno studio clinico ha dimostrato che l'applicazione topica di Tempol al cuoio capelluto prima dell'irradiazione dell'intero cranio è sicura e ben tollerata; è stato evidenziato un suo effetto protettivo contro l'alopecia indotta dalle radiazioni (Metz et al., 2004). Dopo l'irradiazione di cavie, sono stati osservati desquamazione secca e una progressiva perdita di pelo sia nei controlli che nella cute trattata con nitrossido; tuttavia, nel corso di 4-11 settimane, la perdita di pelo post-irradiazione era molto ridotta negli animali trattati rispetto ai controlli (Cuscela et al., 1996).

#### *Adriamicina*

(569) L'adriamicina ha dimostrato di migliorare le reazioni cutanee in pazienti che hanno ricevuto radioterapia (Donaldson et al., 1974; Cassady et al., 1975). Studi preclinici sul topo che si sono concentrati sulle reazioni acute cutanee hanno evidenziato l'esistenza di una eterogeneità nei livelli di protezione e di sensibilizzazione. E' stato dimostrato che adriamicina ha un effetto potenziante se somministrata durante il periodo in cui la deplezione radio-indotta delle cellule dell'epidermide è massima, e prima dell'inizio della proliferazione di compensazione. Una volta avviata quest'ultima, il farmaco perde la sua efficacia (Redpath et al., 1981).

#### *Sostituzione di cellule staminali*

(570) Le cellule staminali mesenchimali riducono l'intensità della risposta e migliorano la guarigione della cute irradiata di zampa di topo nudo (Francois et al., 2007). E' stato suggerito che questi rilievi potrebbero portare a una nuova terapia per la sindrome cutanea da radiazione.



### *Ossigeno iperbarico*

(571) La cute è parte del sistema di termoregolazione del corpo: è quindi molto vasoattiva, con momenti di flusso sanguigno aumentato o diminuito a seconda delle condizioni di temperatura prevalenti. Alle basse temperature della cute, il flusso di sangue è ridotto e vi è una ipossia tissutale che può essere da lieve a moderata. Questa ipossia è sufficiente a provocare una lieve protezione dalle radiazioni. E' stato riportato che la cute umana può mostrare un aumento della sensibilizzazione del 40% in termini di riduzione della dose per reazioni equivalenti in caso di utilizzo di ossigeno iperbarico (Van den Brenk et al., 1965). Nei roditori, valori di DMF compresi tra 1,6-2,2 sono stati riportati per reazioni cutanee sulla zampa e di 1,2 per colonie di cellule cutanee. Variazioni simili della dose indicano un livello di ossigenazione basso e omogeneo tra le cellule bersaglio in condizioni di leggera ipossia (Hendry, 1979). Una iperstimolazione delle reazioni cutanee immediate radioindotte non è stata osservata in studi clinici che hanno utilizzato il misonidazolo, ma aumenti di DMF fino a 1,3 sono stati segnalati nei roditori. L'ipossia può anche essere ridotta riscaldando la pelle o usando anestetici al pentobarbitolo.

(572) Alcuni case reports clinici hanno messo in evidenza che il trattamento con ossigeno iperbarico dopo l'irradiazione garantisce qualche beneficio nella guarigione delle ferite della cute irradiata (Olascoaga et al., 2008). Tuttavia, una revisione ha concluso che l'ossigeno iperbarico non sembra essere un trattamento efficace per la fibrosi indotta da radiazione (Delainian, 2007).

### *Variabilità genetica nella risposta*

(573) Le reazioni cutanee secondarie ad irradiazione sono, come quelle di altri tessuti, dipendenti dal profilo genetico dell'individuo. L'esempio classico è quello della ATM, una malattia autosomica recessiva che colpisce un omozigote su 40 000 individui e gli eterozigoti con una frequenza di 0,5-5%. Un'alta radiosensibilità delle reazioni cutanee immediate è stata riportata in bambini con ATM che ricevevano radioterapia per neoplasie (Gotoff et al., 1967; Morgan et al., 1968; Cunliffe et al., 1975). Una serie di report pubblicati suggeriscono una correlazione tra reazioni ipertrofiche dopo radioterapia e connettiviti, in particolare nella sclerodermia, nel lupus eritematoso sistemico e discoide e nella connettivite mista (Koenig et al., 2001). Per quanto riguarda specificamente le reazioni tardive, i pazienti affetti da malattia vascolare del collagene, in particolare quelli con sclerodermia, hanno mostrato un aumento del rischio di fibrosi dopo radioterapia (Abu-Shakra and Lee, 1993; Morris and Powell, 1997; Chen et al., 2001a, b; Phan et al., 2003).

(574) E' anche noto come l'incidenza di teleangectasie della cute indotta dalle radiazioni come effetto tardivo possa variare tra individui diversi apparentemente normali (Turesson, 1989). Confrontando le reazioni cutanee nei campi di radioterapia destri e sinistri in pazienti con cancro al seno è stato dimostrato che fattori soggettivi spiegano l'81- 90% delle variazioni tra paziente e paziente del grado di teleangectasie indotte; l'altro 10-19% è dovuto a fattori casuali (Safwat et al., 2002). E' risaputo che alcuni difetti nei numerosi geni coinvolti sia nella riparazione del DNA e nel controllo del ciclo cellulare sia nella soppressione neoplastica, sono associati con un aumento di intensità delle reazioni cutanee (Giotopoulos et al., 2007; Suga et al., 2007). Altri studi hanno utilizzato ceppi di roditori con differenti background genetici per mostrare una relazione con le differenze di radiosensibilità nelle reazioni cutanee (Noda et al., 2005).

### *Danno residuo e reazioni di richiamo*

(575) La mancanza di un recupero completo dei tessuti dopo una prima irradiazione potrebbe essere alla base di una reazione più grave ad un secondo trattamento. Negli esseri umani ci sono pochi dati quantitativi relativi alla cute, ma alcuni trattamenti di radioterapia radicale alla laringe, eseguiti addirittura 30 anni dopo esposizioni a dosi moderatamente elevate somministrate per tireotossicosi, sono stati ben tollerati (Hunter and Stewart, 1977). La cute del topo mostra un buon recupero: ci sono stati casi di esposizione a dosi da ritrattamento pari al 50-100% della dose iniziale che sono state ben tollerate in considerazione delle reazioni precoci e tardive (Brown and Probert, 1975; Denekamp, 1975; Wondergem and Haveman, 1987; Simmonds et al., 1989; Terry et al., 1989). Per quanto riguarda la necrosi indotta dalla radiazione della cute della coda del topo, la dose tollerata si è ridotta di circa il 10% durante il periodo di 6 settimane dopo una dose iniziale elevata; essa si è ulteriormente ridotta a seguito di dosi ripetute (Hendry, 1978). L'adriamicina ha dimostrato di migliorare le reazioni cutanee in pazienti che avevano precedentemente ricevuto radioterapia (Donaldson et al., 1974). Si tratta di un classico esempio di "reazione da richiamo" dovuto al danno residuo causato da una mancanza di recupero completo. Una grande varietà di agenti chemioterapici sono ora associati con dermatiti secondarie come una "reazione da richiamo" (Caloglu et al., 2007).

### **3.3.5. Sistema cardiovascolare**

#### *Inibitori ACE*

(576) Il sistema renina-angiotensina gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'emodinamica del rene, del polmone e del sistema circolatorio. Tuttavia non vi è alcuna evidenza preclinica (Yarom et al., 1993) o evidenza clinica di un effetto benefico diretto degli ACE-inibitori sulla cardiotoxicità radio-indotta. Negli esseri umani non esiste un trattamento specifico per la cardiomiopatia secondaria a terapia antineoplastica; i pazienti sintomatici dovrebbero ricevere un trattamento standard per l'insufficienza cardiaca congestizia che ha come fine ultimo la riduzione del postcarico (ad esempio, ACE-inibitori come l'enalapril e il captopril) (Yeh et al., 2004; Wouters et al., 2005). Ci sono alcune evidenze di un possibile effetto benefico degli ACE-inibitori dopo chemioterapia. In uno studio randomizzato tra donne trattate con chemioterapia ad alte dosi, sono state esaminate 114 pazienti con un elevato rischio di sviluppare insufficienza cardiaca congestizia, con o senza trattamento con un ACE-inibitore. Nel gruppo di pazienti selezionate, il trattamento precoce con enalapril sembrava prevenire lo sviluppo di cardiotoxicità tardiva (Cardinale et al., 2006).

#### *Amifostina*

(577) In uno studio sui ratti, una dose singola di amifostina somministrata prima dell'irradiazione si è dimostrata efficace nel ridurre il danno cardiaco (Kruse et al., 2003). Tuttavia studi preclinici riguardanti la selettività di amifostina sui tessuti normali sono controversi e gli studi clinici disponibili sono inconsistenti.

### *Pentossifillina*

(578) La pentossifillina inibisce la proliferazione dei fibroblasti e ha anche dimostrato di inibire la segnalazione intracellulare di risposta al TGF-beta ed al CTGF (fattore di crescita del tessuto connettivo). Due studi sperimentali hanno dimostrato che la pentossifillina e la vitamina E possono avere effetti benefici sulla fibrosi miocardica indotta da radiazione (inibizione della deposizione di collagene) e sulla funzione ventricolare sinistra, sia quando il trattamento venga iniziato prima dell'irradiazione, sia che esso venga iniziato successivamente durante lo sviluppo di una cardiopatia nei ratti (Boerma et al., 2008a, Liu et al., 2009). La successiva interruzione dei farmaci è stata associata ad un effetto rebound con sviluppo della fibrosi.

### *Sostituzione delle cellule staminali*

(579) La cardiopatia coronarica può condurre a un'ischemia localizzata e alla morte di cardiomiociti. Per il recupero del danno, si deve ottenere sia il ripristino del flusso sanguigno locale che la rigenerazione dei cardiomiociti perduti. Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato che vari tipi di cellule, tra cui cellule staminali emopoietiche, cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo e progenitori endoteliali, possono differenziarsi in cardiomiociti sia in vitro che in vivo (Jackson et al., 2001; Orlic et al., 2001; Strauer et al., 2002).

(580) Utilizzando un modello murino è stato messo in evidenza che il trattamento dell'ischemia miocardica mediante cellule staminali mesenchimali ricavate dal midollo osseo con una sovraespressione del fattore di crescita degli epatociti potrebbe fornire una nuova strategia per ripristinare il flusso sanguigno locale e rigenerare i cardiomiociti persi (Duan et al., 2003). Il potenziale terapeutico delle cellule staminali mesenchimali umane ricavate dal midollo osseo per riparare le lesioni dei tessuti secondarie ad effetti collaterali della radioterapia è stato anche studiato in un modello murino. Dopo il trapianto in topi adulti standardizzati, alcune cellule staminali mesenchimali umane sono migrate nel midollo osseo, ma anche in altri tessuti. Il TBI ha favorito l'impianto di cellule staminali umane mesenchimali nel midollo osseo e nei muscoli e ha portato all'attecchimento nel cervello, nel cuore e nel fegato (Moussedine et al., 2007). Ad oggi, non vi è alcuna esperienza nell'uomo dell'uso di cellule staminali mesenchimali per la riparazione del danno cardiaco indotto dalle radiazioni.

### *Antracicline*

(581) L'uso della terapia con antracicline è aumentato negli ultimi decenni. La cardiotossicità delle antracicline è fortemente correlata alla dose cumulativa del farmaco. Dosi di doxorubicina <500 mg/m<sup>2</sup> sono generalmente ben tollerate (Steinherz, 1997. Kremer et al., 2001). Le antracicline rilasciano radicali liberi che danneggiano i miociti cardiaci, particolarmente suscettibili al danno da radicali liberi a causa del loro metabolismo altamente ossidativo e delle loro scarse difese antiossidanti. E' stato visto che il cardioprotettore inibente i radicali liberi, dexrazoxano, ha ridotto il danno miocardico associato all'antraciclina nel ratto (Herman et al., 2001) e, secondo alcuni studi, anche nell'uomo (Swain et al., 1997). Poco si sa di una possibile interazione tra le antracicline ed il danno cardiovascolare post-irradiazione. Vi sono alcune evidenze derivanti da studi sul ratto che affermano che l'interazione tra la doxorubicina e l'irradiazione localizzata del cuore possa avere caratteristiche di tipo additivo quando i trattamenti sono concomitanti (Wondergem et al., 1998).

Numerosi studi clinici hanno mostrato che la terapia con antraciclina può aumentare di due-tre volte il rischio di insufficienza cardiaca congestizia e di malfunzionamenti valvolari rispetto al rischio dovuto alla sola radioterapia (Moser et al., 2006; Aleman et al., 2006); questo tipo di interazione può avere un effetto maggiore, non completamente spiegabile da una relazione semplicemente additiva (Myrehaug et al., 2008).

### *Tassani*

(582) I tassani sono frequentemente utilizzati nel trattamento del cancro al seno. Essi possono portare a cardiotossicità acuta e soprattutto a bradicardia. I taxani interferiscono con il metabolismo e l'escrezione di antracicline e potenziano la cardiotossicità indotta dall'antraciclina, soprattutto a dosaggi di tale farmaco alti (Bird and Swain, 2008). Non ci sono informazioni affidabili sulle interazioni possibili tra i tassani e le radiazioni relativamente alla cardiotossicità.

### *Glutammina*

(583) La somministrazione di glutammina orale può aumentare l'indice terapeutico proteggendo i tessuti normali e sensibilizzando le cellule tumorali nei confronti della chemioterapia e della radioterapia. Ci sono alcune informazioni secondo le quali la glutammina può ridurre l'incidenza di complicanze cardiache dovute alla terapia del cancro. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per definire il suo ruolo nella tossicità indotta da radiazioni (Savarese et al., 2003).

### *Farmaci Biologici*

(584) Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio il recettore del fattore di crescita epidermico umano tirosina chinasi HER2/ErbB2. Questo agente ha mostrato un effetto antitumorale altamente significativo per i pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo ed è sempre più utilizzato per trattamenti sia di pazienti metastatici che per terapie adiuvanti (Piccart-Gebhart et al., 2005; Romond et al., 2005). Il recettore ErbB2 non si esprime soltanto sul tessuto tumorale, ma anche su cardiomiociti, dove esercita un'azione protettiva sulla funzione cardiaca. Interferenze con la segnalazione di ErbB2 possono bloccare questo effetto protettivo. In contrasto alla tossicità cardiaca indotta da antraciclina, la disfunzione cardiaca correlata al trastuzumab non sembrerebbe peggiorare con la dose cumulativa, né sembrerebbe essere associata con cambiamenti ultrastrutturali del miocardio; sembrerebbe essere comunque reversibile. Il trastuzumab è associato ad un aumento del rischio di cardiotossicità (in particolar modo con l'insufficienza cardiaca congestizia e la diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra). Sono ancora scarse le informazioni su una possibile interazione tra le radiazioni ed il trastuzumab relativamente alla cardiotossicità. Belkacemi et al. (2008) hanno condotto uno studio in 146 pazienti con tumore al seno trattati in concomitanza con trastuzumab adiuvante e radioterapia. Essi hanno osservato una maggiore riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra con il trastuzumab settimanale rispetto alla somministrazione ogni 3 settimane. Un follow-up più lungo e un più grande numero di pazienti sono necessari per trarre conclusioni definitive in materia di cardiotossicità dopo trattamento con trastuzumab ed esposizione del cuore a radiazioni.

### 3.3.6. Occhio

(585) Sin dalle prime segnalazioni sugli effetti delle radiazioni ionizzanti sull'occhio in lavoratori del ciclotrone (Abelson and Kruger, 1949) e in sopravvissuti alla bomba atomica (Cogan et al., 1949), vi è stato un notevole sforzo per testare e sviluppare composti farmacologici atti a prevenire o ritardare patologie oculari associate alle radiazioni (Langell et al., 2008). Ad oggi tali sforzi hanno avuto un successo solo parziale, in quanto la maggior parte dei composti o sono di scarsa efficacia o richiedono dosi che hanno significativi effetti collaterali. Poichè il cristallino dell'occhio è uno dei tessuti più radiosensibili del corpo (Brown, 1997; Ainsbury et al., 2009) e l'opacizzazione del cristallino può essere osservata a dosi molto minori rispetto a quelle che provocano danni negli altri tessuti oculari, l'attenzione della maggior parte degli studi è stata focalizzata sulla riduzione della catarattogenesi radio-indotta. Una breve sintesi della letteratura è riportata di seguito.

#### *Composti sulfidrilici*

(586) Entro i primi 2 anni dalle prime notizie sulle lesioni oculari radio-indotte nei lavoratori del ciclotrone e nelle vittime dei bombardamenti atomici è stato segnalato che la somministrazione locale e sistemica di cisteina ha impedito l'epilazione della palpebra e ha fortemente ritardato la formazione di cataratta nei conigli (i cui occhi sono stati esposti a 15 Gy di raggi X - Von Sallmann et al., 1951; Von Sallmann, 1952). Gli autori riportano che tali evidenze suggeriscono che il sito primario dell'effetto protettivo della cisteina sia nelle cellule fibrose del cristallino, che non contengono nuclei. Pirie (1959) ha approfondito tale osservazione e ha fornito una spiegazione alternativa e meccanicistica dei risultati mettendo in evidenza che, utilizzando una molto più bassa dose di raggi X (3 Gy), la somministrazione di cisteina da sola ha portato all'arresto mitotico nell'epitelio del cristallino. Questo spiega la sua capacità di inibire lo sviluppo della cataratta da radiazioni.

(587) In contrasto con i risultati favorevoli ottenuti nel cristallino, nessun effetto protettivo dopo irradiazione è stato notato per la congiuntiva, cornea ed iride. Sono stati segnalati anche studi preliminari sull'utilità di glutazione, tiourea, vitamina E, tioglicolato e del dimercaprol, peraltro con protezione irrilevante. In questi studi, una dose relativamente elevata di cisteina è stata somministrata (fino a 800 mg/kg di peso corporeo) e i cambiamenti nel cristallino sono stati monitorati mediante oftalmoscopia con lampada a fessura, che rileva le modificazioni grossolane della struttura del cristallino e della trasparenza.

(588) Francois e Beheynt (1955) hanno riscontrato una protezione parziale del cristallino con pretrattamento endovenoso nei ratti con 2-mercaptoetilamina. Diversamente da Von Sallman, essi hanno notato un effetto protettivo contro dermatiti e congiuntiviti da radiazioni, oltre alla riduzione parziale della gravità della cataratta da radiazioni dopo esposizione a 15-25 Gy. Analogamente, Swanson et al. (1957) hanno riportato che l'edema delle suture del cristallino, un indicatore precoce dell'effetto da radiazioni dopo 24-48 h dalla esposizione, è stato ridotto dall'iniezione oculare di glutazione 15 min prima dell'irradiazione della testa di un coniglio con 860 Gy. La patologia oculare è stata monitorata solo per 48 ore dopo l'irradiazione. In quel lasso di tempo, l'iperemia corneale o dell'iride, l'edema corneale e la dispersione della camera anteriore dovuti alla radiazione sono stati ridotti dal pretrattamento con glutazione. Straub e Krause (1958) hanno osservato un effetto protettivo in diverse strutture oculari dopo un trattamento con cisteina prima dell'esposizione degli occhi di un coniglio a 10-20 Gy. Congiuntivite, epilazione, e la successiva formazione di cataratta sono state attenuate mediante una iniezione endovenosa di cisteina fino a 2 ore prima dell'irradiazione.

(589) Uno studio limitato sugli effetti della cisteina sulla cornea, ma non sulle altre strutture dell'occhio, ha rivelato che l'iniezione intraperitoneale evita alcuni danni corneali; peraltro l'iniezione retrobulbare locale non ha effetto (Blodi, 1960).

(590) In questi ultimi anni, sono stati testati composti radioprotettivi sulfidrilici più potenti, come il 2-aminoetilisotioroniobromuro (AET) (Hanna e O'Brien, 1963). Mentre un effetto protettivo contro gli effetti immediati radio-indotti, una riduzione del coefficiente mitotico e dell'istologia anormale delle fibre del cristallino sono state notate dopo l'esposizione di ratti a 24 Gy  $^{60}\text{Co}$ , la protezione è stata rilevata solo a dosi prossime alla tossicità e questo limita la sua utilità clinica. Gli autori riportano che fino a 8 mesi dopo irradiazione, l'epilazione delle ciglia era assente e la gravità della cataratta ridotta, Ismail et al. (1971) hanno studiato l'AET ed i suoi effetti protettivi possibili contro la cataratta radioindotta nelle cavie esposte a 4 e 10 Gy. L'iniezione intraperitoneale di 150 mg/kg ha portato ad una riduzione significativa nella captazione di  $^{32}\text{P}$  (come indicatore dell'attività mitotica) fino a 96 h dopo esposizione rispetto alle cavie irradiate ma non trattate.

(591) Più di recente, è stato evidenziato che sia la 2-mercaptopropionilglicina che il glutationeisopropilestere hanno una certa efficacia nel ritardare l'opacizzazione del cristallino se somministrati dopo 10 Gy di raggi X (Kobayashi et al., 1992, 1993).

#### *Composti inibitori di radicali Walter Reed*

(592) L'iniezione intraperitoneale di WR-77913 fornisce una protezione contro la cataratta indotta da radiazioni gamma a concentrazioni meno tossiche rispetto ai primi composti sulfidrilici in ratti esposti a 15,3 Gy di  $^{137}\text{Cs}$  (Menard et al., 1986; Osgood et al., 1986). Mentre gli animali non trattati hanno sviluppato cataratte dense entro 120 giorni, i ratti trattati con WR-77913 (1160 mg/kg) non hanno raggiunto opacizzazione completa 200 giorni dopo l'irradiazione di tutta la testa. Un effetto protettivo è stato confermato mediante l'analisi di idratazione del cristallino e di insolubilizzazione delle proteine, che nel cristallino di animali trattati è simile a quella dei controlli. Studi con traccianti radioattivi hanno evidenziato che le massime concentrazioni intraoculari del farmaco sono state raggiunte 15-60 min dopo l'iniezione intra-peritoneale (Osgood et al., 1986). Curiosamente, i livelli intra-oculari più elevati sono stati trovati nella coroide e nella retina e i livelli più bassi sono stati trovati proprio nel cristallino. Gli autori hanno ipotizzato che le effettive concentrazioni di WR-77913 nell'epitelio a singolo strato di cellule del cristallino anteriore, il presunto sito del danno da cataratta radio-indotta, fossero molto più elevate rispetto alla regione avascolare delle cellule fibrose del cristallino. Tuttavia questa concentrazione piuttosto elevata, somministrata entro 30 minuti dall'irradiazione, solleva non pochi interrogativi circa la rilevanza clinica nell'uomo di tali composti fosfotioati.

(593) Uno studio più recente dello stesso gruppo (Livesey et al., 1995) ha riscontrato che dosi inferiori, fino addirittura 350 mg/kg, davano meno protezione al cristallino nei ratti esposti a 15,3 Gy di  $^{137}\text{Cs}$  e l'opacizzazione totale veniva ritardata di 20 settimane. Una forte relazione dose-risposta è stata notata a 15 Gy. L'esposizione a dosi di radiazioni più piccole sembra diminuire il grado di protezione offerto dal WR-77913, con una protezione limitata constatata sia per 10 Gy che per 12.5 Gy. Il tempo ottimale di somministrazione è stato indicato come compreso tra 30 e 120 minuti prima dell'irradiazione; il trattamento 24 ore prima o 30 minuti dopo l'esposizione a 15,3 Gy di  $^{137}\text{Cs}$  era inefficace nel prevenire la formazione della cataratta.

(594) Risultati simili sono stati riscontrati con amifostina 500 mg/kg (WR-2721) somministrata 30 minuti prima dell'irradiazione di ratti con  $^{137}\text{Cs}$  (Reddy et al., 1989). Un'analisi con microscopio ottico della morfologia del cristallino ha suggerito che questa concentrazione di amifostina fosse più efficace che 1160 mg/kg di WR-77913 nel prevenire l'edema delle cellule fibrose del cristallino e la

rottura della regione dell'arco. Tuttavia, WR-2721 250 mg/kg era completamente inefficace nel prevenire effetti indotti da radiazione nel cristallino. Gli autori hanno ipotizzato che la maggior efficacia di WR-2721 rispetto a WR-77913 potrebbe essere correlata alla sua maggiore capacità di abbassare la temperatura nella fase di separazione delle proteine solubili del cristallino in vitro.

(595) La rapida eliminazione dei composti WR e la loro tossicità relativamente bassa rispetto ad altri agenti sulfidrilici suggerisce che l'uso di un preparato oculare potrebbe essere utile nel ritardare o prevenire l'opacizzazione del cristallino, anche se studi al riguardo non sono stati riportati. Tale trattamento potrebbe essere utile per prevenire la formazione di cataratta dopo TBI, per esempio quando, anche in presenza di una schermatura dell'occhio, l'incidenza di cataratta da radiazioni è maggiore del 30% (Van Kempen-Harteveld et al., 2003).

(596) I meccanismi precisi con cui WR-77913 o WR-2721 ritardano la formazione di cataratta sono sconosciuti. In considerazione del fatto che il farmaco ha un'efficacia limitata se somministrato dopo l'irradiazione, si suggerisce che esso possa inibire l'avvio o i primi meccanismi patogenetici della formazione della cataratta da radiazione. Questa osservazione è coerente con il ruolo che i composti fosforotioati hanno come inibitori dei radicali liberi e la loro capacità di mantenere elevati livelli di glutazione ridotto. D'altra parte, l'incapacità di questo composto a prevenire l'opacizzazione del cristallino a dosi di radiazione inferiori suggerisce che possa avere un ruolo come inibitore della fase di separazione delle proteine, mantenendo solubili le proteine del cristallino e proteggendo dalla diffusione della luce. Mentre si ritiene che la cataratta dopo una esposizione a basse dosi di radiazioni ionizzanti derivi da un danno alle cellule epiteliali del cristallino che si dividono e successivamente vanno incontro ad aberrazioni cromosomiche (Worgul et al., 1989; Worgul et al., 1991; Meecham et al., 1994), è stato ipotizzato che esposizioni ad alte dosi possano influire direttamente sulle proteine delle cellule fibrose del cristallino e sulla modulazione delle proteine tra frazioni solubili e frazioni insolubili. Tale ipotesi è supportata dalla constatazione che WR-77913 impedisce o ritarda l'opacizzazione del cristallino causata da altri agenti nocivi come l'esposizione ai raggi UV o la selenite (Roberts et al., 1991; Clark and Steele, 1992).

### *Metalloporfirine*

(597) Alcune metalloporfirine hanno la capacità di neutralizzare i radicali liberi. La porfirina (MnTMPyP) manganese SOD analogo (III) tetrakis (1-metil-4-piridil) è stata studiata per verificare un suo possibile ruolo protettivo in ratti irradiati con 8 Gy o 28 Gy di protoni 1 h dopo iniezione intra-oculare diretta del composto (Mao et al., 2009). La risposta infiammatoria acuta indotta da 28 Gy è risultata significativamente ridotta negli animali trattati con MnTMPyP. Dopo 6 settimane, il 75% degli animali irradiati, ma non trattati, aveva una grave opacizzazione del cristallino rispetto allo 0% nel gruppo trattato con MnTMPyP. Circa il 25% di questi animali trattati mostravano un'opacità lieve di Grado 1. Il danno ai fotoricettori della retina è risultato significativamente ridotto dopo 6 e 9 mesi dall'irradiazione con 28 Gy di protoni nei ratti trattati con MnTMPyP rispetto agli animali non trattati. Allo stesso modo, la microvascolarizzazione retinica era quasi completamente conservata negli animali trattati irradiati con 28 Gy rispetto al più importante danno vascolare riscontrato nelle retine non trattate. Una dose di 8 Gy con protoni non ha determinato alterazioni vascolari retiniche negli occhi trattati né in quelli non trattati. Misurazioni di caspasi-3 in sezioni retiniche irradiate con 28 Gy, trattate e non trattate, hanno indicato livelli massicci di cellule apoptotiche, mentre solo un piccolo numero di cellule apoptotiche sono state osservate negli animali trattati con MnTMPyP.

### *Antiossidanti*

(598) La trappola spin per radicali liberi nitrossido e l'analogo di SOD Tempol sono risultati efficaci nel ridurre la gravità della cataratta indotta da radiazione nel coniglio in seguito all'esposizione a 11 Gy di radiazione X (Sasaki et al., 1998). Tempol è stato iniettato nella camera anteriore 15 min prima dell'irradiazione e la progressione della cataratta è stata seguita fino a 19 settimane dopo con una lampada a fessura. Una simile riduzione nella frequenza di rotture di un singolo filamento di DNA indotte da raggi X è stata misurata con il Comet test ed è stata riscontrata nelle cellule epiteliali del cristallino di animali irradiati. Benché interessante, la rapida bioriduzione di Tempol alla sua forma ossidata limita l'utilità di questo approccio terapeutico.

(599) E' stato riscontrato che la carnitina e i suoi metaboliti hanno proprietà antiossidanti e neutralizzano i ROS (Vanella et al., 2000); è stato suggerito che il loro effetto protettivo contro la perossidazione lipidica potrebbe essere utile come agente anticataratta. Per verificare questo, ratti sono stati esposti ad un'unica dose di 5 Gy con <sup>60</sup>Co con e senza L-carnitina (100 mg / kg per via intraperitoneale da 1 giorno prima a 10 giorni dopo l'irradiazione) (Kocer et al., 2007). Una significativa diminuzione dell'opacità del cristallino è stata osservata negli animali trattati con carnitina a 10 giorni. Inoltre, l'aumento del livello di malondialdeide nel cristallino osservato negli animali non trattati è stato completamente impedito dal trattamento con carnitina. Curiosamente, entrambi i livelli di SOD e GSH-Px erano elevati nel cristallino degli animali trattati con carnitina. Gli autori hanno interpretato questi risultati come prova che la somministrazione di carnitina facilita una risposta protettiva rapida contro il danno ossidativo indotto dalle radiazioni. Tuttavia, gli animali irradiati sono stati seguiti solo per 10 giorni dopo l'esposizione, e un più lungo follow-up dovrebbe fornire maggiore evidenza dell'effetto radioprotettivo. La carnitina ha anche proprietà antiosmolitiche, ed è stato suggerito un suo ruolo nella protezione del cristallino da stress osmotico in un modello animale di cataratta diabetica (Pess-Otto et al., 1997).

(600) Studi recenti suggeriscono che 200 mg/kg/giorno di carnitina o 40 mg/kg/giorno di vitamina E sono anche protettivi contro il danno indotto da radiazione alla retina; è stata misurata la variazione dello spessore dello strato di cellule retiniche (Sezen et al., 2008) 10 giorni dopo l'irradiazione con 15 Gy di <sup>60</sup>Co. Va notato che, confrontando i risultati con la patologia indotta da radiazione al cristallino, sono necessarie dosi molto più elevate di radiazione per danneggiare il tessuto retinico.

(601) Altri studi (Karslioglu et al., 2004) hanno dimostrato che il pretrattamento dei ratti con 10 mg/kg/giorno di vitamina E ha ridotto il grado della cataratta da radiazioni, inibito l'aumento da radiazioni di malondialdeide nel cristallino e inibito l'aumento di GSH-Px e SOD. Tuttavia, il mancato follow-up degli animali oltre i 10 giorni dopo l'esposizione è un elemento significativo da tenere conto per quanto riguarda l'effettiva efficacia a lungo termine della vitamina E nella prevenzione della cataratta da radiazioni.

(602) La somministrazione a lungo termine di un estratto di Ginkgo-biloba (che ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie) ha determinato un notevole aumento del tempo di insorgenza di opacizzazione dopo radiazione del cristallino di ratti irraggiati con 12 Gy, ma il trattamento non ha mostrato tale effetto dopo 21 settimane (Worgul and Droy-Lefaix, 1999). Gli autori hanno suggerito che la dose relativamente elevata di raggi X potrebbe aver portato ad una 'saturazione' che ha oscurato ogni potenziale effetto di Ginkgo-biloba sulla velocità di progressione, ma non sono stati riportati studi follow-up.

(603) In uno studio simile, ma molto più breve, alcuni ratti hanno ricevuto Ginkgo-biloba per via orale per 3 giorni prima e 7 giorni dopo l'irradiazione cranica con 5 Gy. Dopo 10 giorni dall'irradiazione si è ottenuta una significativa riduzione del grado di opacizzazione del cristallino nel gruppo trattato con Ginkgo-biloba, con una riduzione dei livelli di malondialdeide. In contrasto con gli effetti radioprotettivi, il Ginkgo-biloba non ha ridotto la gravità della cataratta in un modello di ratto selenite, in cui lo stress ossidativo del cristallino è ritenuto essere un fattore precoce e iniziale. (Orhan et al., 1999).



### *Manipolazione ormonale*

(604) Il ciclo cellulare dell'epitelio del cristallino di rana leopardo settentrionale è stato bloccato con ipofisectomia (per arrestare l'attività mitotica) e trattato con una somministrazione di ormone pituitario (per stimolare la mitosi basale ed invertire la soppressione mitotica indotta dall'ipofisectomia). Inoltre, gli animali ipofisectomizzati irradiati hanno ricevuto farmaci ormonali con concentrazioni variabili in modo da modulare quantitativamente l'attività mitotica epiteliale del cristallino e poter studiare possibili relazioni con la catarattogenesi. Si è constatato che le rane irradiate ipofisectomizzate (mitosi interrotta) non hanno sviluppato opacità, mentre quelle con sostituzione ormonale (mitosi ripristinata) hanno sviluppato cataratte (Holsclaw et al., 1994).

(605) In alcuni lavori recenti condotti sugli occhi di ratto irradiati con  $^{60}\text{Co}$  sono stati messi in evidenza effetti negativi e positivi degli estrogeni circa possibili effetti radioprotettivi. L'estradiolo, somministrato a femmine di ratto ovariectomizzate prima dell'irradiazione, ha aumentato sia il tasso che l'incidenza di opacità del cristallino (Dymlacht et al., 2006). Al contrario, lo stesso composto somministrato dopo irradiazione, con lento rilascio sottocutaneo, ha avuto effetti protettivi (Dymlacht et al., 2008). Ulteriori studi hanno dimostrato che l'effetto dell'estrogeno è limitato alle femmine, poichè ratti maschi impiantati con 17-betaestradiolo non hanno mostrato alcuna differenza nell'incidenza di cataratta dopo esposizione a 10 Gy di  $^{60}\text{Co}$  (Henderson et al., 2009). I ratti maschi hanno avuto un'incidenza di cataratta PSC significativamente maggiore rispetto alle femmine quando sono stati studiati per un periodo di 500 giorni dopo l'irradiazione; comunque nessuna differenza di genere è stata osservata nel grado di progressione. Gli autori hanno ipotizzato che altri ormoni, in aggiunta agli estrogeni, possano contribuire a differenziare l'incidenza di cataratta tra i sessi.

(606) In contrasto con i risultati ottenuti dopo esposizioni a basso LET, i ratti maschi impiantati con 17-beta-estradiolo ed esposti a 1 Gy di ioni di  $^{56}\text{Fe}$  ad alto LET hanno dimostrato una maggiore incidenza e una maggiore velocità di progressione dell'opacizzazione del cristallino rispetto ai maschi non trattati (Henderson et al., 2010). Gli autori hanno ipotizzato una base molecolare per queste differenze, suggerendo che la tipologia di danno al DNA causata dalle radiazioni a basso LET, prevalentemente mediata da ROS, possa essere regolata con ormoni in modo diverso rispetto al danno diretto al DNA e alla sua tipologia per esposizione ad alto LET.

### *Ipossia*

(607) L'ipossia non sembra prevenire l'insorgenza o la progressione della cataratta da radiazioni (Bennett et al., 1953; Darden et al., 1968). Al contrario, la legatura della carotide comune destra, con conseguente riduzione del flusso ematico oculare, hanno portato, dopo 15 o 38 giorni dall'irradiazione di ratti con 4,4 Gy di raggi x, ad una catarattogenesi accelerata (Koch et al., 1974). Gli autori hanno ipotizzato che la riduzione del flusso sanguigno, con conseguente ridotta disponibilità dei substrati metabolici e di consegna dei nutrienti alle cellule epiteliali irradiate del cristallino, possa essere alla base di una più rapida progressione dell'opacizzazione dello stesso.

### *DMSO*

(608) Il pretrattamento topico oculare con il 10% di DMSO in topi è stato efficace nel prevenire l'opacizzazione completa del cristallino dopo irradiazione dell'intera testa con 10 Gy di raggi x (Hagemann et al., 1970). Mentre nessuna cataratta densa opaca è stata osservata negli animali trattati, è stata invece osservata una progressione di opacizzazione del cristallino tempo-dipendente.

L'aumento della dose di raggi x a 14 Gy non ha ridotto l'efficacia di DMSO nella prevenzione della opacizzazione totale. Il trattamento con DMSO dopo irradiazione è stato completamente inefficace.

(609) Per quanto riguarda un possibile meccanismo per l'effetto protettivo di DMSO, gli autori hanno notato che il trattamento con DMSO riduce transitoriamente del 50% la sintesi del DNA nell'epitelio del cristallino, coerentemente con la teoria secondo la quale l'obiettivo primario per la cataratta da radiazione è la zona germinativa dell'epitelio.

(610) In contrasto con quanto riportato sulla protezione del cristallino, la somministrazione topica di 10% DMSO ha comportato radiosensibilizzazione corneale nel topo (Hagemann et al., 1970). Lesioni corneali sono state osservate nel 50-80% dei topi trattati, ma non nei controlli irradiati. L'apparente radiosensibilizzazione corneale suggerisce che il DMSO ed i relativi composti abbiano una limitata utilità nell'attenuare gli effetti delle radiazioni sull'occhio.

#### *Inibitore concentrato Bowman-Birk*

(611) Topi alimentati con concentrato di inibitore Bowman-Birk (BBIC, inibitore della proteasi) prima e dopo l'esposizione a 0,50 Gy con particelle di <sup>56</sup>Fe HZE (alto-Z, alta energia) hanno presentato una riduzione della frequenza e della gravità dell'opacizzazione fino a 24 mesi dopo l'irradiazione (Davis et al., 2010). In contrapposizione, topi alimentati con BBIC prima e dopo irradiazione a 0,30 Gy con protoni non hanno mostrato una riduzione della formazione di cataratta. Gli autori hanno suggerito che una dose relativamente elevata di protoni abbia provocato danni estesi nel cristallino che non sono stati ridotti dal trattamento BBIC. Nello stesso lavoro, gli autori hanno anche segnalato effetti radioprotettivi utilizzando una formulazione antiossidante contenente una varietà di composti, tra cui, l'acido alfa-lipoico, l'acido ascorbico, il coenzima Q10, l'N-acetil cisteina, la selenometionina e la vitamina E. Analogamente a quanto trovato con il BBIC, la formulazione antiossidante ha comportato una significativa protezione contro la catarattogenesi indotta dalle particelle HZE, ma non una significativa protezione dall'irradiazione protonica.

#### *Zuccheri*

(612) Una dieta con supplemento elevato di galattosio (30%) ha ridotto i danni indotti dalle radiazioni nel cristallino dei topi, valutati mediante microscopia ottica ed elettronica (formazione di vacuoli, rigonfiamento delle cellule fibrose e disorganizzazione morfologica) (Kodama et al., 1983). Queste osservazioni sono state confermate da un esame con lampada a fessura del cristallino in topi fino ad un massimo di 4 mesi dall'irraggiamento (Taura et al., 1985). L'effetto protettivo è stato osservato sia quando il trattamento è stato iniziato 1 settimana prima sia quando è stato iniziato fino a 1 settimana dopo l'irradiazione a 11 Gy. Questo è sorprendente in quanto si ritiene che gli zuccheri esercitino il loro effetto radioprotettivo neutralizzando i radicali liberi a vita breve che si formano durante l'irradiazione.

### **3.3.7. Apparato respiratorio**

#### *Antiossidanti*

(613) Il danno polmonare indotto dalle radiazioni è associato a stress ossidativi prolungati, perlomeno durante la fase di polmonite acuta. Studi sperimentali hanno dimostrato che la sovraespressione di superossido dismutasi extracellulare (EC-SOD) in topi transgenici diminuisce lo stress ossidativo e conferisce protezione contro la polmonite letale indotta da radiazione, oltre a ridurre l'infiltrazione dei macrofagi e l'espressione di TGF beta dopo irradiazione di tutto il polmone (Kang et al., 2003). Studi recenti hanno confermato che l'effetto protettivo della sovraespressione di EC-SOD è in parte dovuto sia all'attenuazione della risposta macrofagica sia alla diminuita attivazione di TGF beta e alla deregolazione della via di segnalazione dei profibrotici TGF beta-SMAD3 (Rabbani et al., 2005). Questi studi suggeriscono che EC-SOD potrebbe essere un utile agente terapeutico protettivo contro i prodotti di ossidazione e la risposta infiammatoria generati dopo l'irradiazione del polmone.

(614) Un altro modello murino sperimentale ha dimostrato che sia MnSOD che CuZnSOD sono efficaci nel ridurre la formazione di micronuclei in fibroblasti quando somministrati 30 minuti prima o immediatamente dopo l'irradiazione dell'intero polmone o del polmone inferiore (Khan et al., 2003). Un analogo SOD-catalasi, che inibisce i ROS sia intracellulari che extracellulari, ha anche inibito la formazione di micronuclei somministrato prima o fino a 2 settimane dopo l'irradiazione polmonare (Langan et al., 2006). La massima protezione è stata osservata se il farmaco è stato dato dopo l'irradiazione, indicando che gli effetti sono stati in gran parte legati all'inibizione di risposte infiammatorie secondarie piuttosto che alla protezione diretta contro i danni al DNA indotti dalle radiazioni. Tuttavia, l'analogo SOD-catalasi somministrato durante i primi 3 giorni dopo l'irradiazione non ha ridotto i danni funzionali ai polmoni e la morbilità a 3-4 mesi dopo l'irradiazione (Langan et al., 2006). Gli autori hanno concluso che l'analogo SOD-catalasi somministrato subito dopo irradiazione polmonare è efficace nell'inibire l'ondata iniziale di ROS indotta dalla risposta infiammatoria dell'irradiazione; un trattamento più prolungato è invece necessario per eliminare gli effetti della risposta infiammatoria cronica.

#### *Tioli e neutralizzatori di radicali*

(615) L'amifostina è il più efficace dei neutralizzatori di radicali disponibili come radioprotettori per l'uso clinico. Studi preclinici hanno coerentemente dimostrato una significativa protezione contro i danni ai polmoni in roditori irradiati al torace con una dose singola oppure frazionata. Riduzioni significative dell'incidenza di polmonite letale dopo 9 mesi dall'irradiazione sono state precedute da un miglioramento della funzione delle cellule endoteliali e dei pneumociti di tipo II, sulla base di campioni biochimici di liquido di lavaggio bronchiale (Travis et al., 1987). Ulteriori studi hanno anche dimostrato che l'amifostina ha ridotto la risposta radio-indotta, modulando i livelli di TGF-beta nel plasma per un anno e ha ridotto l'accumulo dei macrofagi e l'attivazione del TGF-beta nel tessuto polmonare irradiato per 6 mesi dall'irradiazione (Vujaskovic et al., 2002b). Negli studi in cui sono state studiate le relazioni dose-risposta si sono stati misurati valori dei fattori di protezione per la polmonite letale nei primi 9 mesi dopo l'irradiazione, compresi nell'intervallo tra 1,2-1,4 (Down et al., 1984; Parkins et al., 1984; Travis et al., 1984, 1987). I fattori di protezione per la fibrosi tardiva a distanza di un anno dall'irradiazione erano generalmente leggermente superiori compresi nell'intervallo tra 1,5-1,7 (Down et al., 1984; Travis et al., 1984). Elevati valori dei fattori di protezione sono stati osservati anche per irradiazioni frazionate in cui i topi respiravano 10% di ossigeno durante l'irradiazione (Parkins et al., 1984). Questo supporta l'ipotesi che il grado di radioprotezione nei tessuti dipenda dalla tensione di ossigeno ed è massimo con un livello di ossigenazione intermedio (Denekamp et al., 1982).

(616) Vi sono altre ipotesi di un effetto radioprotettivo nel tessuto polmonare, anche se i risultati di alcuni studi sono controversi. E' stato condotto uno studio randomizzato di fase 3 multicentrica per studiare gli effetti protettivi dell'amifostina somministrata giornalmente con la radioterapia

convenzionale per il cancro al polmone avanzato (Antonadou et al., 2001). L'incidenza di polmonite acuta e di fibrosi polmonare tardiva è risultata significativamente ridotta nei pazienti trattati con amifostina (9% contro 43% di polmoniti di grado 2, 28% contro 53% di fibrosi a 6 mesi). L'amifostina è stata generalmente ben tollerata, ma il 7% dei pazienti ha sviluppato ipotensione transitoria. Due successivi studi clinici randomizzati hanno dimostrato effetti protettivi con amifostina somministrata quotidianamente in concomitanza con la chemioradioterapia (Antonadou et al., 2003) o somministrata due volte alla settimana con radioterapia frazionata e chemioterapia concomitante (Komaki et al., 2004). L'incidenza di polmonite di grado 3 è stata ridotta dal 56% al 19% (Antonadou et al., 2003) nei pazienti trattati durante la chemioradioterapia. Un altro studio randomizzato invece non ha mostrato alcun effetto protettivo dell'amifostina nei pazienti trattati con radioterapia frazionata e chemioterapia per il cancro del polmone (Movsas et al., 2005).

### *Agenti antinfiammatori e anticoagulanti*

(617) Numerosi studi preclinici dimostrano che la somministrazione cronica di preparati antinfiammatori steroidei può ridurre la risposta infiammatoria acuta nei polmoni dei roditori irradiati (Michalowski, 1994; Moulder et al., 1998). E' stato anche dimostrato che la somministrazione di steroidi durante la fase del danno acuto da polmonite produce una marcata riduzione della mortalità (LD<sub>50</sub> aumentato del 20-50%) (Phillips et al., 1975; Gross, 1980; Gross et al., 1988). Questo è probabilmente dovuto all'inibizione della permeabilità capillare e della perdita di proteine nella cavità pleurica radio-indotta. Steroidi somministrati dopo la fase acuta della polmonite hanno anch'essi inibito danni ai polmoni, pur recidivati una volta sospesi gli steroidi. Alcuni antinfiammatori non steroidei inibitori della cicloossigenasi (ad esempio aspirina) o della via della lipo-ossigenasi (ad esempio dietilcarbamazina) hanno mostrato di proteggere dalla polmonite letale; altri inibitori della cicloossigenasi, come l'ibuprofen, hanno fornito invece una scarsa protezione e l'indometacina ha accelerato la mortalità nei topi (Gross et al., 1991). Benchè vi sia evidenza clinica che gli steroidi possono alleviare i sintomi di polmonite, non è dimostrabile una protezione dallo sviluppo di fibrosi tardive.

(618) E' infine possibile trattare la componente infiammatoria del danno polmonare indotto da radiazione mediante statine. Anche se originariamente utilizzate come terapia ipolipemizzante per il trattamento della ipercolesterolemia ed aterosclerosi, le statine sono potenti agenti antinfiammatori e antitrombotici. Esse riducono l'espressione di diverse citochine infiammatorie ed i loro recettori (Morikawa et al., 2002) e aumentano la produzione delle cellule endoteliali di fattori antitrombotici eNOS e di trombomodulina (Laufs, 2003). Uno studio sperimentale sui topi ha dimostrato che la lovastatina è stata efficace nell'inibire il reclutamento di macrofagi e di linfociti nel tessuto di polmone irradiato. Il farmaco somministrato ripetutamente dal momento dell'irradiazione o iniziato 8 settimane dopo l'irradiazione ha anche ridotto la deposizione di collagene nel polmone irradiato e ha aumentato la sopravvivenza degli animali (Williams et al., 2004).

(619) La pentossifillina è un farmaco antitrombotico che inibisce l'aggregazione piastrinica, stimolando il rilascio di prostaciclina, la fosfolipasi A2 e la produzione di TNFalfa. Esso migliora inoltre la perfusione attraverso i piccoli capillari aumentando l'elasticità morfologica dei globuli rossi. La somministrazione cronica di pentossifillina ha dimostrato di ridurre l'ipoperfusione polmonare a 40 settimane dopo l'irradiazione del polmone di ratto, anche se non è stata osservata alcuna modifica delle alterazioni delle cellule endoteliali o del danno polmonare acuto (Ward et al., 1992; Koh et al., 1995). In uno studio clinico randomizzato su pazienti affetti da tumore al seno e al polmone, la pentossifillina somministrata durante il periodo della radioterapia ha ridotto significativamente la tossicità polmonare sia precoce (3 mesi) che tardiva (6 mesi); tale dato è stato determinato con

valutazioni oggettive LENT-SOMA (Late Effects in Normal Tissues /Subjective Objective Management Analytic) e con scansioni di perfusione funzionale (Ozturk et al., 2004).

#### *Inibitori di ACE e antagonisti del recettore AII*

(620) Ward et al. hanno dimostrato l'effetto protettivo degli ACE-inibitori sulla pneumotossicità da radiazione in una serie di esperimenti nei ratti. Il captopril nel polmone del ratto ha protetto dai mutamenti radio-indotti nella funzione endoteliale (aumento della produzione di prostaciclina e trombassano e riduzione dell'attività di ACE e dell'attivatore del plasminogeno - Ward et al., 1988, 1992). Riduzioni di dose compresi tra 1,4 e 2,1 sono stati calcolati per i marcatori della funzione endoteliale nei ratti trattati con tale farmaco, che ha inoltre diminuito il contenuto di idrossiprolina del polmone (Ward et al., 1990b) e ridotto l'aumento transitorio di densità polmonare dopo 4-8 settimane dopo esposizione ad alte dosi dell'emitorace (Ward et al., 1993). I ratti dovevano comunque proseguire il trattamento per mantenere gli effetti benefici (Moulder et al., 1998.). Si pensa che i meccanismi per cui il captopril protegga contro i danni polmonari da radiazione includano l'inibizione di ACE ed un effetto aspecifico del tiolo: quest'ultimo è particolarmente importante per l'inibizione degli effetti fibrotici (Ward et al., 1989; Moulder et al., 1998). Un inibitore del recettore di angiotensina II tipo1 è risultato essere altrettanto efficace quanto il tiolo contenuto negli ACE-inibitori per l'inibizione della polmonite e della fibrosi polmonare dopo l'irradiazione (Molteni et al., 2000). Questo suggerisce che l'attivazione dei recettori dell'angiotensina sia coinvolta nello sviluppo di polmonite da radiazione.

(621) Nonostante i risultati preclinici incoraggianti, un'analisi clinica retrospettiva di pazienti con carcinoma polmonare trattati con ACE-inibitori durante la radioterapia (principalmente per ipertensione) non riduce significativamente il rischio di polmonite da radiazioni (Wang et al., 2000).

#### *Fattori di crescita*

(622) Numerosi studi hanno dimostrato un'attivazione di TGF-beta ed un aumento dell'attività nei tessuti irradiati. Nel polmone irradiato questa attivazione precede lo sviluppo della fibrosi (Finkelstein et al., 1994; Rube et al., 2000). Diversi approcci sperimentali sono stati testati per inibire l'attivazione di TGF-beta e ridurre il danno del polmone irradiato. Un vettore adenovirale umano ricombinante che trasporta il gene recettore di TGF-beta di tipo II solubile ha aumentato i livelli dei recettori solubili circolanti in ratti trattati a 1-2 giorni dopo la somministrazione, riducendo conseguentemente i livelli di TGF-beta attivo nel tessuto polmonare (Rabbani et al., 2003). Una singola somministrazione del vettore un giorno prima dell'irradiazione del polmone destro ha diminuito il numero e l'attività dei macrofagi nell'organo e diminuito il danno istologico e funzionale a 4 e 8 settimane dall'irradiazione (Rabbani et al., 2003; Nishioka et al., 2004).

(623) In un approccio alternativo, anticorpi neutralizzanti hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre i danni polmonari radio-indotti nei ratti (Anscher et al., 2006). Una singola iniezione dell'anticorpo anti-TGF-beta, somministrata immediatamente dopo irradiazione frazionata al polmone destro, ha ridotto l'accumulo di macrofagi, l'attività TGF-beta e lo spessore alveolare a 6 settimane dopo l'irradiazione. Sei mesi dopo è stata rilevata una significativa riduzione dell'attivazione di TGF-beta e delle proteine bersaglio downstream SMAD3 e fosforilate Smad2 / 3, oltre a una ridotta deposizione di collagene nei polmoni dei ratti trattati con l'anticorpo. Questi risultati suggeriscono che l'anticorpo neutralizzante agisca a livello tissutale per ridurre la disponibilità di TGF-beta. Simili effetti protettivi sono stati osservati quando una piccola molecola inibitrice la chinasi del recettore di TGF-beta di tipo 1 è stata aggiunta in modo continuativo negli

alimenti una settimana prima dell'irradiazione (Anscher et al., 2008). I ratti trattati col farmaco hanno avuto un minor danno istologico ai polmoni, minori difficoltà respiratorie, meno stress ossidativo e meno fibrosi polmonare rispetto ai ratti di controllo. Il trattamento farmacologico per sole 3 settimane è stato meno efficace della somministrazione del farmaco in modalità continuativa.

(624) Il fattore di crescita umano ricombinante dei cheratinociti (rHuKGF) favorisce la proliferazione delle cellule epiteliali e la differenziazione. Il pretrattamento con rHuKGF ha ridotto la perdita di cellule alveolari di tipo II, l'edema polmonare e l'espressione di TGF-beta nei modelli sperimentali di bleomicina e di danno polmonare radio-indotto (Yi et al., 1996, 1998; Chen et al., 2004). La somministrazione di rHuKGF immediatamente dopo l'irradiazione polmonare frazionata ha fornito anche una riduzione significativa sia della polmonite acuta che della fibrosi polmonare tardiva, associata con una ridotta espressione di integrine alfaVbeta6 e dell'attività di TGF-beta (Chen et al., 2004). Questi dati indicano che il ripristino dell'integrità dell'epitelio polmonare durante la fase acuta delle lesioni da radiazione può portare ad una sottoregolazione dell'attivazione di TGF-beta mediata da integrina e a fibrosi tardiva.

(625) Alcuni studi sperimentali hanno mostrato che il fattore di crescita bFGF protegge contro l'apoptosi precoce indotta dalle radiazioni delle cellule endoteliali e riduce l'incidenza di polmonite letale dopo irradiazione polmonare bilaterale (Fuks et al., 1994). Altri studi hanno riscontrato solo una bassa incidenza di apoptosi precoce (<1%), e nessuna protezione contro la polmonite letale quando tutto il torace è stato irradiato (Tee and Travis, 1995).

### **3.3.8. Apparato urinario**

#### *Agenti antinfiammatori*

(626) Alte dosi di steroidi, somministrate contemporaneamente a una irradiazione frazionata renale, hanno aumentato la gravità delle lesioni glomerulari e vascolari nei ratti (Berdjic, 1960) e hanno diminuito il tempo di sopravvivenza nei conigli (Caldwell, 1971). Studi successivi che utilizzano la somministrazione cronica a basse dosi di desametasone hanno mostrato un ritardo nella progressione della nefropatia da radiazione ed un prolungamento della sopravvivenza nei ratti, con DMF di 1,2-1,3 (Geraci et al., 1995). La combinazione di desametasone con captopril è risultata più efficace rispetto a ciascun prodotto somministrato singolarmente. Una simile inibizione della nefropatia da radiazioni (DMF 1,2) è stata osservata in topi trattati con alte dosi di acido acetilsalicilico somministrate in continuo nell'acqua dal momento dell'irradiazione singola (Verheij et al., 1995). Sono state comunque meno efficaci dosi di farmaco inferiori combinate con irradiazione frazionata (Van Kleef et al., 2000). La somministrazione cronica dell'antiaggregante clopidogrel non inibisce la deposizione di fibrina nei glomeruli, nè altera il tempo di espressione del danno renale nei topi dopo irradiazione frazionata (Te Poele et al., 2001).

(627) L'agente antinfiammatorio acido-retinoico ha esacerbato la nefropatia da radiazione sperimentale in un modello di ratto con nefropatia TB/BMT se somministrato con modalità continua nel momento della comparsa di una moderata proteinuria e iperazotemia (Moulder et al., 2002). Ci sono anche casi clinici di nefropatia da radiazioni aggravata in pazienti trattati con acido-retinoico in combinazione con TBI/BMT (Turman et al., 1999). Ciò può essere dovuto alla inibizione della produzione renale di ossido nitrico.

(628) La somministrazione giornaliera di meclofenamato (inibitore della sintesi delle prostaglandine) inibisce la cistite acuta nelle scimmie dopo 3 settimane da una singola irradiazione pelvica ad alta dose (Ambrus et al., 1984). L'applicazione locale e sistemica di acido acetilsalicilico ha migliorato anche la funzione vescicale durante la fase acuta del danno in topi irradiati (Dorr et al., 1998).

#### *ACE-inibitori e antagonisti del recettore AII*

(629) Uno degli approcci più efficaci per la prevenzione o il miglioramento del danno indotto da radiazione nei reni è l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Gli studi iniziali hanno suggerito che composti vasoattivi come il captopril potrebbero inibire la compromissione della funzione renale indotta da radiazioni nel maiale (Robbins e Hopewell, 1986). Studi specifici del gruppo di Moulder hanno di recente dimostrato che sia gli ACE-inibitori che gli antagonisti del recettore AII hanno efficacemente inibito lo sviluppo e la progressione del danno renale nei ratti dopo TBI e BMT, e dopo irradiazione renale bilaterale (Moulder et al., 1998, 2007, Robbins and Diz, 2006).

(630) Moulder et al. (1993) hanno confermato che gli ACE-inibitori possono essere usati per trattare la nefropatia da radiazioni quando il trattamento viene iniziato 6 mesi dopo irradiazione frazionata renale bilaterale. I valori di azotemia e proteinuria sono stati ridotti e la sopravvivenza degli animali è aumentata sia nei gruppi trattati con captopril che in quelli trattati con ACE-inibitore non-tiolo dipendente come l'enalapril. Entrambi i farmaci hanno dimostrato di inibire lo sviluppo delle lesioni da radiazione dopo TBI/BMT (con DMF di 1,2-1,5) quando somministrati come profilassi sin dal momento dell'irradiazione. Gli antagonisti del recettore AII tipo 1 sono stati ancora più efficaci degli ACE-inibitori, mentre i farmaci antipertensivi non ACE-inibitori sono stati inefficaci (Moulder et al., 1993, 1996, 1998; Cohen et al., 1994). Gli effetti protettivi di captopril hanno dimostrato di persistere in animali trattati per 26 settimane dopo TBI/BMT. Effetti benefici del captopril sono stati osservati anche dopo un trattamento di breve durata: 3,5-9,5 settimane dopo TBI/BMT. Sia gli ACE-inibitori che gli antagonisti del recettore IAI inibiscono quindi efficacemente la nefropatia da radiazioni, anche se non ci sono prove di incrementi nei livelli sistemici di AII e renina dopo radioesposizione. Questo suggerisce che essi possano agire inibendo l'AII generato localmente all'interno del rene (Robbins and Diz, 2006).

(631) Questi studi preclinici promettenti hanno portato ad uno studio prospettico, randomizzato per testare l'efficacia di captopril nel ridurre la nefropatia BMT negli esseri umani. I primi risultati su una serie di 55 pazienti che hanno ricevuto TBI/BMT hanno mostrato una tendenza ad una maggiore sopravvivenza e ad un miglioramento della funzione renale nel gruppo trattato (Cohen et al., 2008).

#### *Fattori di crescita*

(632) Una singola iniezione di Palifermin (rHuKGF) 2 giorni prima di una singola dose di irradiazione pelvica ha garantito un effetto protettivo contro la cistite, sia acuta che tardiva (Jaal and Dorr, 2007). L'ED<sub>50</sub> per lesioni acute reversibili è aumentato da 20 a 27 Gy e l'EC<sub>50</sub> per danni tardivi è aumentato da 16 Gy a 22 Gy (DMF di 1,35 e 1,38 rispettivamente). Palifermin somministrato dopo irradiazione non ha avuto alcun effetto protettivo. Palifermin ha influito sia sulla proliferazione che sulla differenziazione delle cellule epiteliali ed endoteliali e ha causato un aumento transitorio della proliferazione dell'epitelio urinario dimostrato in ratti e scimmie (Yi et al., 1995). Tuttavia ben poca deplezione uroteliale si verifica durante la fase acuta dopo irradiazione e quindi gli effetti protettivi

di palifermin sulla vescica possono essere attribuiti alla sua capacità di inibire le reazioni infiammatorie e di proteggere la funzione di barriera dell'endotelio microvascolare nel tessuto irradiato (Gillis et al., 1999, Jaal and Dorr, 2007). L'effetto positivo di palifermin è l'efficacia della sua azione sui danni acuti della vescica, con conseguenze favorevoli anche per i danni tardivi (Dorr and Bentzen, 1999; Jaal and Dorr, 2007).

### **3.3.9. Sistema muscolo-scheletrico**

(633) Pochi lavori sono stati condotti sui modulatori della risposta alle radiazioni nel sistema muscolo-scheletrico.

#### *Neutralizzatori di radicali liberi*

(634) Vari neutralizzatori di radicali liberi, tra cui ascorbato, riboflavina e mannitolo, sono stati utilizzati per ridurre l'effetto delle alte dosi di radiazioni sulle ossa (sterilizzazione di innesti ossei nelle banche di tessuti). I benefici di tali composti nel contesto dell'irradiazione terapeutica dei tumori non sono stati valutati.

(635) Tra i vari radioprotettori che sono stati testati negli intervalli di dosaggio clinico, l'amifostina ha ricevuto la massima attenzione, ma la letteratura non è del tutto univoca per quanto riguarda la sua efficacia. Per esempio, mentre amifostina protegge dalle lesioni cutanee, non ha modificato la crescita tibiale in ratti svezzati (Constine et al., 1987). Peraltro un altro gruppo di ricercatori ha sostenuto che l'amifostina è piuttosto efficace nel ridurre l'inibizione ossea radio-indotta nei conigli (Forrest et al., 2002; Scala et al., 2005). Altri studi hanno messo in luce modesti effetti protettivi dell'amifostina somministrata da sola, ma effetti maggiori se utilizzata in combinazione con pentossifillina e misoprostolo o con selenio (Damron et al., 2004, 2006). La pentossifillina in vitro su piastre di proliferazione cellulare ha dimostrato di proteggere dai danni radio-indotti (Pateder et al., 2002).

(636) La melatonina sembra avere qualche effetto protettivo sulla crescita ossea nei ratti (Topkan et al., 2008). In uno studio specifico è stato messo in evidenza un effetto protettivo della melatonina maggiore di quello dell'amifostina: l'aggiunta di amifostina alla melatonina non conferirebbe protezione aggiuntiva.

(637) Alcuni altri composti sono stati testati in modelli animali con perdita ossea o con inibizione della crescita indotte da radiazione. Per esempio, il triossido di arsenico ha dimostrato di ridurre la perdita ossea dopo radioterapia, nonché di avere proprietà antitumorali e anti-angiogeniche (Kumar et al., 2008). Il difosfonato sembrerebbe ridurre gli effetti negativi delle radiazioni sulla formazione dell'osso (Ubios et al., 1986).

#### *Fattori di crescita*

(638) Il fattore di crescita proteina 2 morfogenica ossea è tutt'oggi in studio come possibile induttore di differenziazione degli osteoblasti ed è stato testato come modificatore della risposta alle radiazioni (Springer et al., 2008). E' interessante notare che in questo studio sia la proteina 2 ossea morfogenica che bFGF, se applicati da soli, favoriscono una migliore formazione ossea post-irradiazione; quando i due fattori di crescita sono stati somministrati insieme, non hanno mostrato effetti positivi sulla osteogenesi.



### *Ossigeno iperbarico*

(639) L'ossigenoterapia iperbarica ha dimostrato di avere un effetto protettivo per una serie eterogenea di lesioni da radiazioni tardive, tra cui le lesioni muscolo-scheletriche (Feldmeier and Hampson, 2002). Gli effetti dell'ossigeno iperbarico rimangono tuttavia ancora un po' controversi a causa delle difficoltà di valutazione degli endpoint e di problemi associati alla realizzazione di studi clinici randomizzati.

### *Cellule staminali*

(640) Vi sono ancora meno informazioni sull'uso dei tradizionali modulatori di risposta alle radiazioni per la radioprotezione del muscolo scheletrico. Tuttavia un ambito di studio che ha ricevuto notevole attenzione riguarda le cellule satelliti del muscolo scheletrico. Queste cellule, che si trovano sotto la lamina basale che circonda ogni miofibrilla, sono precursori per la crescita muscolare e la riparazione. Le cellule satelliti svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento della salute del muscolo scheletrico ed hanno ricevuto notevole attenzione in quanto presentano alcune proprietà delle cellule staminali. Dopo aver condotto varie indagini su tipologie eterogenee di lesioni sperimentali, tra cui le lesioni da radiazione, le cellule satelliti sono state in grado di proliferare e rigenerare nuove miofibrille (Adams et al., 2002; Collins et al., 2005). Sembra quindi che l'utilizzo di questa caratteristica delle cellule satelliti possa essere promettente per prevenire o ridurre i danni muscolari indotti dalle radiazioni.

## **3.3.10. Sistema endocrino**

### *Diagnosi e gestione del deficit dell'ormone della crescita indotto da radiazione*

(641) Tutti i bambini che hanno ricevuto irradiazione cranica come parte di una terapia antineoplastica dovrebbero essere sottoposti a un monitoraggio regolare della crescita fino al raggiungimento della statura adulta definitiva. Una misurazione accurata dell'altezza in piedi e in posizione seduta è consigliata ogni 3-6 mesi (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004). Una diminuzione significativa della crescita nell'arco di 12 mesi (definito come un tasso di crescita al di sotto del 25° percentile o una riduzione in altezza > 1 deviazione standard), in assenza di altre eziologie, è altamente suggestiva di un deficit di GH clinicamente significativo.

(642) Nei bambini con un tasso di crescita insufficiente si dovrebbero misurare i livelli di GH. Il deficit di GH è causato da una risposta attenuata del GH a stimoli farmacologici. Mentre il campionamento delle 24 h della secrezione spontanea del GH può essere il metodo più sensibile per lo studio del GH, esso è purtroppo clinicamente di limitata praticità. Il test di tolleranza insulinica è universalmente accettato come 'gold standard' per la valutazione del deficit di GH in pazienti irradiati (Lissett et al., 2001). Test di provocazione standard possono dare risultati falsi-negativi (in particolare dopo irradiazione cranica a bassa dose) e devono essere perciò interpretati con cautela. La riduzione dei marcatori GH-dipendenti, di IGF-1 e del fattore IGF che lega la proteina 3 è coerente ma non specifica dell'insufficienza di GH e potrebbe fornire ulteriori informazioni biochimiche utili (Shalet et al., 1998).

(643) La terapia sostitutiva con GH nei bambini con deficit di GH indotto da radiazioni aumenta la velocità di crescita: la risposta al GH è paragonabile a quella osservata nei bambini con deficit di GH idiopatico, almeno nel breve termine. La prosecuzione della integrazione con GH fino all'altezza finale mantiene il percentile di altezza iniziale e previene un'ulteriore perdita di statura piuttosto che produrre una crescita di recupero, come nel caso di deficit di GH classico (Clayton et al., 1988a, b; Sulmont et al., 1990). La causa di questa risposta non ottimale al GH è probabilmente multifattoriale e potrebbe essere dovuta a irradiazione spinale, pubertà precoce o ad un avvio ritardato ed inadeguato della terapia con GH.

(644) Sono state espresse delle preoccupazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con GH nei sopravvissuti al cancro infantile, anche se queste preoccupazioni non hanno un fondamento scientifico. Il rischio di recidiva è maggiore entro i primi 2 anni dopo la diagnosi. I dati di studi singoli e di grandi studi multicentrici non hanno mostrato aumenti del rischio di recidiva del tumore o dell'incidenza di neoplasie de novo nei bambini trattati con GH sostitutivo, con inizio dopo 2 o più anni dal completamento del trattamento primario (Shalet et al., 1997; Price et al., 1998; Swerdlow et al., 2000). La terapia con GH è raccomandata per i bambini con un accertato deficit di GH ma con una buona prognosi a 2 anni dopo il trattamento. Quando la causa della compromissione della crescita non è chiara, un tentativo con GH potrebbe essere opportuno (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004).

(645) La produzione di GH aumenta di due volte durante la pubertà: nonostante le precedenti raccomandazioni sulla stimolazione con l'ormone GH nei pubescenti sopravvissuti a tumori infantili non ci sono prove convincenti di alcun ulteriore vantaggio. Dosi più elevate di GH potrebbero essere dannose per questi pazienti, accelerando la maturazione scheletrica e abbreviando la durata puberale. Stanno emergendo promettenti risultati preliminari da un approccio alternativo che combina un analogo del GnRH con GH sostitutivo per arrestare la progressione puberale e ritardare la chiusura delle epifisi, e quindi prolungare la crescita lineare (Adan et al., 2000; Méricq et al., 2000). Nei bambini trattati con irradiazione solamente cranica, l'aumento dell'altezza è conseguenza di una compensazione nella crescita della colonna vertebrale. Tuttavia, per coloro che hanno ricevuto irradiazione craniospinale, la sproporzione scheletrica sarà evidente per il guadagno in altezza dovuto alla crescita delle gambe.

(646) Il deficit di GH è permanente ed è raccomandata la terapia per tutta la vita. Un follow-up attivo dei sopravvissuti adulti è essenziale per la gestione permanente delle endocrinopatie.

#### *Screening e gestione dei disturbi della tiroide indotti da radiazione*

(647) La valutazione clinica ha un'efficacia limitata nella individuazione dei noduli tiroidei, mentre l'ecografia di routine ha dimostrato di essere uno strumento di screening sicuramente più sensibile poiché i noduli tiroidei sono riportati nel 35-40% delle autopsie e nei casi di chirurgia della popolazione generale (Gleeson et al., 2002). La tecnica di scansione con radioisotopi è attualmente in fase di valutazione. Si raccomanda che i sopravvissuti al cancro infantile che hanno ricevuto radioterapia al collo, al cervello o alla colonna vertebrale siano sottoposti ad una valutazione clinica e abbiano la funzione tiroidea controllata alla fine del trattamento e successivamente ad intervalli regolari per tutta la vita (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004). Non esistono studi di buona qualità che trattano la questione dello screening per i noduli tiroidei e per i tumori della tiroide. I sopravvissuti a rischio devono essere informati e invitati a cercare assistenza medica urgente se notano una massa palpabile al collo.

(648) La terapia ormonale sostitutiva con ormoni tiroidei è sicura ed efficace, anche se la sua applicazione richiede cautela soprattutto nei pazienti precedentemente esposti ad antracicline, che sono a rischio di disfunzione cardiaca. Non ci sono prove per sostenere o confutare l'uso di tiroxina

nell'ipotiroidismo compensato, anche se è plausibile che la somministrazione non sia raccomandata in questi pazienti in quanto l'iperstimolazione con livelli persistentemente elevati di TSH può teoricamente predisporre alla trasformazione maligna.

#### *Gestione della carenza di ACTH*

(649) Il deficit di ACTH è potenzialmente una minaccia per la vita. Una volta identificato con il test di tolleranza insulinica, un sostitutivo idrocortisonico è necessario per tutta la vita e può essere necessario un aumento delle dosi in occasione di un intervento chirurgico o per una malattia intercorrente.

#### *Gestione dei danni indotti dalle radiazioni alla secrezione di gonadotropina*

(650) Il deficit di gonadotropine aumenta con il trascorrere tempo dopo irradiazione craniale con dosi > 50 Gy (a frazioni di 2 Gy), con una incidenza cumulativa di 20-50% segnalata tra i sopravvissuti a lungo termine di tumori cerebrali non ipofisari. L'irradiazione craniale dei tumori correlati coll'ipofisi è associata a deficit di gonadotropine, riportato nel 33% e nel 66% dei sopravvissuti a 5 anni dopo 20 e 35-40 Gy (a frazioni di 2 Gy) rispettivamente (Littley et al., 1989). Questo può manifestarsi con uno spettro di anomalie che possono andare da una insufficienza biochimica subclinica fino all'ipogonadismo clinicamente rilevabile. I livelli basali di LH/FSH sono solitamente normali o bassi con diminuite concentrazioni degli ormoni sessuali e il test GnRH mostra un picco ritardato di gonadotropine di risposta e/o una riduzione tardiva tipica di un danno all'ipotalamo. Il danno ipofisario è messo in luce dalla riduzione della risposta: una risposta mista potrebbe indicare un danno in entrambi i siti. Può essere possibile ripristinare la funzione pituitaria e quindi differenziare tra atrofia pituitaria primaria e secondaria, mediante ripetute infusioni intermittenti di GnRH (Yoshimoto et al., 1975). In questa situazione, il trattamento con GnRH consentirebbe il ripristino della funzione gonadica (Hall et al., 1994).

(651) Tutti i bambini dovrebbero essere sottoposti a controlli periodici dello stato puberale e della stadiazione di Tanner, se opportuno secondo l'età e l'esame clinico (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004). Nei maschi, dopo la pubertà, un volume testicolare < 12 ml è strettamente correlato con una spermatogenesi alterata. Misurazioni ormonali nel siero di FSH/LH, testosterone ed estradiolo dovrebbero essere eseguite di routine. La inibina B è strettamente correlata con la funzione delle cellule del Sertoli e con la spermatogenesi nei maschi, mentre l'AMH (Anti-Mullerian Hormone) rispecchia la riserva follicolare primordiale nelle donne.

(652) La pubertà precoce è definita come lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari ad un'età che è > 2 deviazioni standard a quella media della popolazione (generalmente è accettata come < 8 anni per le ragazze e < 9 anni per i ragazzi). Basse dosi di irradiazione cranica con dosi < 24 Gy (a frazioni di 2 Gy), storicamente utilizzate per il trattamento delle patologie a carico del CNS, sono associate con pubertà precoce, specie nelle ragazze (Leiper et al., 1987). Con dosi di irradiazione cranica di 25-50 Gy (in frazioni di 2 Gy) non vi è stata alcuna differenza di genere nell'incidenza di pubertà precoce (Ogilvy-Stuart et al., 1994). L'impatto clinico di prematura attivazione dell'asse gonadico è associato alla coesistenza di insufficienza di GH, con attenuazione del picco di crescita puberale. Analoghi del GnRH possono essere utilizzati per arrestare la progressione puberale e massimizzare il beneficio della terapia sostitutiva di GH.

### 3.3.11. Sistema Nervoso

#### *Agenti antinfiammatori e anticoagulanti*

(653) E' disponibile una evidenza clinica aneddotica circa un possibile effetto benefico degli steroidi per il trattamento della radionecrosi tardiva del cervello (Shaw and Bates, 1984; Soffietti et al., 1985); questo probabilmente è dovuto al ripristino delle giunzioni endoteliali nella micro-vascolarizzazione cerebrale con conseguente riduzione dell'edema cerebrale. C'è anche evidenza aneddotica in merito agli effetti benefici della terapia anticoagulante nei pazienti con necrosi tardiva del cervello, mielopatia o plessopatia, che erano risultati insensibili al desametasone (Glantz et al., 1994).

(654) Iniezioni giornaliere di desametasone hanno dimostrato di contrastare aumenti precoci della permeabilità vascolare dopo irradiazione dell'emisfero sinistro di conigli con una singola dose di 30 Gy (Blomstrand et al., 1975) e di ridurre significativamente l'edema a 1 settimana e a 1 mese dopo irradiazione interstiziale del cervello di scimmia (Tada et al., 1997). Ci sono anche evidenze che il farmaco steroideo antinfiammatorio meclofenamato possa prevenire lo sviluppo di edema e di idrocefalo nelle scimmie dopo 20 Gy (Halpern et al., 1984). Tuttavia il desametasone somministrato per 24 giorni dopo irradiazione di tutto il cervello o dopo irradiazione interstiziale cerebrale localizzata nelle scimmie non ha evidenziato alcuna influenza sui successivi cambiamenti comportamentali a lungo termine (Martins et al., 1979; Tada et al., 1997).

(655) Un'alta dose di desametasone ha ridotto la permeabilità capillare e ha ritardato l'insorgenza di paraplegia se somministrato ai ratti sintomatici dopo irradiazione del midollo spinale con 30 Gy (Delattre et al., 1988). Al contrario, la somministrazione a lungo termine di dosi molto basse di desametasone ha aggravato la mielopatia da radiazioni nei ratti (Geraci et al., 1993).

(656) Vi è un recente interesse sull'uso degli antinfiammatori agonisti del recettore perossisomale proliferator-activated (PPAR) al fine di inibire il danno infiammatorio cerebrale dopo irradiazione a tutto il cervello. Studi in vitro hanno dimostrato una significativa inibizione delle risposte infiammatorie indotte dalle radiazioni nelle cellule microgliali mediante trattamento con agonisti PPARalfa (Ramanan et al., 2008). Studi in vivo condotti sul ratto hanno dimostrato che un agonista PPARgamma somministrato prima e dopo per 4 e 54 settimane dalla irradiazione di tutto il cervello ha impedito il deficit cognitivo indotto da 40-45 Gy (dati in otto o nove frazioni) (Zhao et al., 2007). Dal momento che questi farmaci sono relativamente non tossici e sono già in uso clinico come agenti anti-diabetici, sembrerebbero buoni candidati per le prove negli studi clinici nei pazienti oncologici trattati con irradiazione del cervello.

#### *ACE-inibitori e antagonisti del recettore AII*

(657) Il cervello ha un sistema renina-angiotensina che è coinvolto nella modulazione della BBB, così come della memoria e della cognizione (Robbins e Diz, 2006). Antagonisti del recettore dell'angiotensina hanno dimostrato di migliorare la funzione cognitiva in pazienti con ipertensione, indipendentemente dalle riduzioni della pressione arteriosa (Tedesco et al., 2002). In modelli sperimentali di ratto la somministrazione cronica di un ACE inibitore ha ridotto la gravità della neuropatia ottica dopo irradiazione cerebrale stereotassica con 30 Gy (Kim et al., 2004). La somministrazione cronica di un antagonista del recettore dell'angiotensina ha anche prevenuto e ridotto il deficit cognitivo nel ratto in seguito a irradiazione frazionata di tutto il cervello (40 Gy in otto frazioni). Quando il farmaco è stato somministrato di continuo iniziando già 3 giorni prima

dell'irradiazione, ha completamente abolito il deficit cognitivo indotto dalla radiazione dopo 6 mesi e dopo 1 anno. Il farmaco somministrato prima, durante, e per 5 settimane dopo l'irradiazione ha significativamente ridotto ma non eliminato il deficit cognitivo (Robbins et al., 2009).

#### *Tioli e neutralizzatori di radicali*

(658) La somministrazione intratecale dell'amifostina (neutralizzatore di radicali tiolo dipendente) prima dell'irradiazione del midollo spinale dei ratti ha mostrato un aumento significativo del tempo medio per l'insorgenza di mielopata, con un DMF stimato di 1,3 (Spence et al., 1986).

#### *Fattori di crescita*

(659) Studi sperimentali hanno dimostrato che un fattore di crescita, come il IGF-1, il fattore di crescita derivato dalle piastrine o il bFGF somministrati per alcuni giorni prima dell'irradiazione del midollo spinale possono aumentare il tempo di latenza dello sviluppo di necrosi. Quando IGF intratecale è stato combinato con amifostina si è verificato un aumento della tolleranza alle radiazioni di circa il 7% (Nieder et al., 2005, 2007). Parte dell'effetto protettivo del bFGF potrebbe essere dovuto alla inibizione dell'apoptosi delle cellule endoteliali entro un giorno dopo l'irradiazione, come è stato dimostrato nel midollo spinale di topi irradiati (Pena et al., 2000).

(660) L'ipossia e l'aumento dell'espressione di VEGF sono associati con la rottura del BBB che precede la necrosi della materia bianca e la paralisi dopo irradiazione del midollo spinale (Li et al., 2001). Questa osservazione ha portato alla programmazione di alcuni studi clinici con somministrazione di bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro VEGF, dopo irradiazione cerebrale. Sono state documentate riduzioni significative dell'edema cerebrale, anche se in un piccolo numero di pazienti (Gonzalez et al., 2007; Torcuator et al., 2009).

#### *Altri modificatori*

(661) Il PUFA, acido gamma linolenico (GLA), ha dimostrato efficacia nel ridurre le lesioni nel midollo spinale in un maiale irradiato con un aumento del 10% della dose di tolleranza (Hopewell et al., 1994b). Il GLA è stato successivamente testato nel contesto della radiochirurgia per i pazienti con grandi malformazioni arteriovenose (Sims e Plowman, 2001). Il gruppo trattato con GLA ha avuto un numero significativamente minore di complicanze permanenti, ma purtroppo anche una guarigione meno efficace delle lesioni (non vi è stato alcun guadagno terapeutico complessivo).

(662) Farmaci vasoattivi come il dipiridamolo (che aumenta il flusso sanguigno e riduce trombosi) e il desferrioxano (che riduce il danno da riperfusione), combinati con una dieta povera di ferro e somministrati a partire da 17 settimane dopo l'irradiazione hanno dimostrato di ritardare l'insorgenza di atassia e di aumentare la tolleranza del midollo spinale di circa il 10% nei ratti (Hornsey et al., 1990).

#### *Cellule staminali*

(663) Rezvani et al. (2001) hanno dimostrato che il trapianto di cellule progenitrici neurali potrebbe essere utilizzato per migliorare la mielopatia indotta da radiazioni nei ratti. Sono state iniettate cellule staminali neurali trattate direttamente nel midollo spinale a 3 mesi dopo l'irradiazione. La sopravvivenza libera da paralisi ha avuto un significativo miglioramento nei ratti iniettati, ma il

destino delle cellule donatrici non è stato seguito e quindi i meccanismi biologici che sostengono l'effetto non sono stati ancora chiariti.

### 3.4. Bibliografia

- Aapro, M.S., Cameron, D.A., Pettengell, R., et al., 2006. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 42, 2433–2453.
- Abelson, P.H., Kruger, P.G., 1949. Cyclotron-induced radiation cataracts. *Science* 110, 655–657.
- Abu-Shakra, M., Lee, P., 1993. Exaggerated fibrosis in patients with systemic radiation therapy in patients with collagen vascular diseases (scleroderma) following radiation therapy. *J. Rheumatol.* 20, 1601–1603.
- Adams, G.R., Caiozzo, V.J., Haddad, F., et al., 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 283, C1182–C1195.
- Adan, L., Sainte-Rose, C., Souberbielle, J.C., et al., 2000. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 34, 14–19.
- Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat. Res.* 172, 1–9.
- Akleyev, A.V., Silkina, L.A., Kozheurov, V.P., et al., 1995. Effect of the food additive Medetopect on health status of individuals chronically exposed to radiation. *S. Urals Ecol.* 1, 13–20.
- Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., De Bruin, M.L., et al., 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 109, 1878–1886.
- Alfieri, A.B., Gardner, C.J., 1998. Effects of GR203040, an NK1 antagonist, on radiation- and cisplatin-induced tissue damage in the ferret. *Gen. Pharmacol.* 31, 741–746.
- Ambrus, J.L., Ambrus, C.M., Lillie, D.B., et al., 1984. Effect of sodium meclofenamate on radiation-induced esophagitis and cystitis. *J. Med.* 15, 81–92.
- Andreassen, C.N., Grau, C., Lindegaard, J.C., 2003. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 13, 62–72.
- Andrushchenko, V.N., Ivanov, A.A., Mal'tsev, V.N., 1996. Radiation-protective action of microbial substances. *Protivoluchevoe deistvie veshchestv mikrobnogo proiskhozhdeniia. Radiats. Biol. Radioecol.* 36, 195–208.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Rabbani, Z., et al., 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 876–881.
- Anscher, M.S., Thrasher, B., Zgonjanin, L., et al., 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71, 829–837.

## 4. DOSI SOGLIA IN RELAZIONE ALLA RADIOSENSIBILITÀ DI ORGANI E TESSUTI

### 4.1. Introduzione

(664) I limiti di dose raccomandati per le reazioni tissutali (effetti deterministici) sono basati sulle dosi soglia sia per l'insorgenza di patologie in specifici sistemi - organici, sia per mortalità. Queste dosi soglia sono state ricavate da esperienze ed eventi passati e molti dei loro valori sono rimasti invariati a causa dell'assenza di nuove evidenze che abbiano indicato la necessità di modificarli. D'altra parte, si è assistito negli anni ad un progressivo miglioramento delle possibilità di trattamento di alcune reazioni tissutali radioindotte, per cui è necessario tener conto dei cambiamenti significativi nelle dosi soglia associati con l'uso di nuove terapie e di nuove modalità di gestione delle reazioni stesse. Inoltre studi epidemiologici su popolazioni esposte in varie situazioni hanno fornito ulteriori informazioni sui rischi di incidenza e mortalità da patologie non neoplastiche.

(665) Recentemente è stata completata un'indagine sulla tolleranza degli organi ai trattamenti frazionati di radioterapia (Marks et al., 2010). I risultati sono riassunti in Tabella 4.1 e aiutano a calcolare le dosi soglia per quei regimi di trattamento radioterapeutico che sono generalmente composti da frazioni di 2 Gy al giorno. Va tuttavia considerato che le incidenze delle reazioni tissutali riportate nella tabella sono spesso molto più alte dell'1% e che quindi si rendono necessarie alcune estrapolazioni; inoltre le valutazioni sono effettuate spesso dopo 5 anni dal trattamento e non dopo i tempi più lunghi che sono necessari agli scopi protezionistici se le dosi tollerabili possono inferiori a causa del progressivo peggioramento delle lesioni.

(666) Nelle Raccomandazioni del 2007 (ICRP, 2007) è stato affermato che due sistemi organici richiedevano ulteriore speciale considerazione. In primo luogo, negli ultimi anni sono state raccolte molte evidenze riguardanti la cataratta radio-indotta, che suggeriscono chiaramente che le dosi soglia per le opacità del cristallino dovrebbero essere fissate ad un livello molto inferiore rispetto a quelle raccomandate in precedenza. In secondo luogo c'è evidenza, proveniente da diverse fonti, che patologie radio-indotte del sistema circolatorio potrebbero insorgere a dosi molto inferiori rispetto a quanto riconosciuto in precedenza e che quindi potrebbe essere necessario includere i sistemi cardiovascolare e cerebrovascolare nell'elenco degli organi a rischio a seguito di esposizione a basse dosi di radiazioni. Questi due sistemi organici sono entrambi trattati in dettaglio nel presente rapporto.

(667) Questo rapporto non ha preso in considerazione le reazioni tissutali a seguito di irradiazioni ad alto LET. Queste ultime sono state descritte in dettaglio nella *Pubblicazione 58* (ICRP, 1990) e incluse nella *Pubblicazione 92* (ICRP, 2003). Sono anche stati pubblicati da altre organizzazioni rapporti a scopo radioprotezionistico (ad es. NCRP, 1990) e per particolari applicazioni quali la radioterapia (ad es. IAEA, 2008).

### 4.2. Sistema emopoietico e sistema immunitario

(668) I valori di dosi soglia per la depressione dell'emopoiesi rimangono raccomandati rispettivamente a circa 0,5 Gy per esposizione acuta e 0,4 Gy/anno per esposizione cronica (Sezione 2.1). Anche i valori di dosi soglia per mortalità, pari approssimativamente ad 1 Gy per esposizione acuta senza trattamento medico e a 2-3 Gy in caso di adeguato trattamento medico, sono rimasti invariati rispetto ai precedenti valori ICRP in assenza di nuovi dati.

Tabella 4.1. Dati approssimati di dose/volume/effetto per irraggiamento dell'intero organo (eccetto dove diversamente indicato) con frazionamento convenzionale (1,8-2,0 Gy/frazione). Tutti i dati sono ricavati dalla letteratura raccolta nelle revisioni QUANTEC, così come riassunta in Tabella 1 in Marks et al. (2010).

<b><u>Organo</u></b>	<b><u>Effetto avverso</u></b>	<b><u>Dose (Gy) o parametri dose/volume</u></b>	<b><u>Percentuale (%)</u></b>
<b>Cervello</b>	Necrosi	$D_{max} < 60$	<3
		$D_{max} = 72$	5
<b>Tronco encefalico</b>	Neuropatia o necrosi	$D_{max} < 54$	<5
<b>Nervo ottico/chiasma ottico</b>	Neuropatia	$D_{max} < 55$	<3
		$D_{max} = 55-60$	3-7
<b>Midollo spinale *</b>	Mielopatia	$D_{max} = 50$	0,2
		$D_{max} = 60$	6
<b>Coclea</b>	Perdita dell'udito	$D_{media} < 45$	<30
<b>Ghiandole parotidi bilaterali</b>	Riduzione della secrezione salivare <25%	$D_{media} < 25$	<20
<b>Faringe</b>	Disfagia e aspirazione	$D_{media} < 50$	<20
<b>Laringe</b>	Disfonia	$D_{max} < 66 \dagger$	<20
		$D_{media} < 44$	
		$V_{50} < 27\%$	
<b>Polmone</b>	Polmonite	$V_{20} < 30\%$	<20
		$D_{media} = 7$	5
		$D_{media} = 13$	10
<b>Esofago</b>	Esofagite di Grado 3	$D_{media} < 34$	5-20
	Esofagite di Grado 2	$V_{35} < 50\%$	<30
<b>Cuore</b>	Pericardite	$D_{media} < 26$	<5
	Mortalità a lungo termine	$V_{30} < 46\%$	<15
		$V_{25} < 10\%$	<1
<b>Fegato †</b>	Patologia epatica radioindotta	$D_{media} < 30-32$	<5
<b>Rene</b>	Insufficienza renale	$D_{media} < 15-18$	<5
		$V_{12} < 55\%$	
		$V_{20} < 32\%$	



<u>Organo</u>	<u>Effetto avverso</u>	<u>Dose (Gy) o parametri dose/volume</u>	<u>Percentuale (%)</u>
<b>Stomaco</b>	Ulcera	$D_{100} < 45$	<7
<b>Intestino tenue</b>	Tossicità acuta di Grado 3	$V_{45} < 195$ cc	<10
<b>Rectum</b>	Tossicità ritardata di Grado 2	$V_{50} < 50\%$	<15
	Tossicità ritardata di Grado 3		<10
<b>Vescica</b>	Tossicità ritardata di Grado 3 RTOG	$D_{max} < 65$	<6
<b>Bulbo penieno</b>	Disfunzione erettile	$D_{60-70} < 70$	<55

$D_{max}$ , dose massima all'organo;  $D_{media}$ , dose media all'organo;  $D_x$ , dose minima al x% 'più caldo' dell'organo;  $V_x$  volume dell'organo esposto alla dose x; RTOG "radiation therapy oncology group".

\* irraggiamento parziale dell'organo che comprende l'intera sezione del midollo spinale

† Con chemioterapia

↓ Esclusi i pazienti con patologie epatiche preesistenti.

(669) E' noto che il frazionamento della dose produce uno scarso effetto di risparmio sul midollo osseo, d'altra parte la diluizione della dose nel tempo permette un marcato ripopolamento cellulare. I rilievi ricavati da un piccolo numero di soggetti esposti a dosi protratte nel tempo in vari incidenti con minima assistenza medica hanno evidenziato sopravvivenza in tutti i casi, almeno nel breve periodo, dopo dosi stimate al midollo osseo di 4-8 Gy ricevute nel periodo di 1 settimana o di 10-14 Gy accumulate durante 1-3 mesi (UNSCEAR, 1988).

(670) Il trattamento medico è una componente essenziale per una remissione completa dalla sindrome emopoietica conseguente a un'esposizione potenzialmente letale alle radiazioni. La somministrazione di fattori di crescita cellulare può aumentare le probabilità di sopravvivenza nelle vittime di un incidente radiologico. Comunque la marcata eterogeneità e la natura incontrollata delle esposizioni alle radiazioni insieme all'insufficiente numero di casi disponibili per lo studio rendono impossibili stime precise dei benefici per la sopravvivenza conseguenti all'utilizzo di queste terapie. Nei cani le dosi soglia possono essere approssimativamente raddoppiate con una buona assistenza clinica e con l'uso di fattori di crescita cellulare (MacVittie et al., 1991), con ulteriore conferma dell'efficacia di questo tipo di trattamenti anche in caso di esposizione di esseri umani.

### 4.3. Sistema digerente

(671) In caso di esposizione acuta la dose soglia per mortalità precoce dopo 6-9 giorni dall'irradiazione intestinale è ancora considerata 6 Gy e questo valore può aumentare grazie ad una buona assistenza medica. Il corrispondente valore per dosi frazionate può essere ricavato analizzando la risposta dei pazienti sottoposti a radioterapia, che include dati più recenti (Sezione 2.2).

(672) L'incidenza e la gravità degli effetti tardivi delle radiazioni sull'intestino dipendono dalla dose di radiazioni, dal volume di intestino irradiato, dal regime di frazionamento, dall'eventuale chemioterapia concomitante, da comorbilità e da altri fattori legati al paziente. Le dosi soglia per

danni tardivi da radiazioni in tratti specifici del sistema digerente sono state ricavate anch'esse dalla risposta di pazienti trattati con radioterapia; da queste esperienze derivano ad esempio informazioni circa la maggiore sensibilità delle ghiandole parotidi e del fegato, rispetto alla minore sensibilità della laringe e del retto. Le tabelle contenenti informazioni sugli effetti dose-volume in vari organi del tratto digestivo sono state pubblicate dal gruppo QUANTEC (Deasy et al., 2010; Kavanagh et al., 2010; Michalski et al., 2010; Pan et al., 2010; Rancati et al., 2010; Werner-Wasik et al., 2010).

(673) Non vi sono indirizzi terapeutici consolidati per il controllo e la riduzione del danno intestinale conseguente all'irradiazione (Sezione 3.3.2). Le più promettenti strategie enterotrofiche che hanno la possibilità di proteggere l'intestino dal danno da radiazione includono la somministrazione di alcune citochine, di ormoni peptidici gastrointestinali e di una varietà di nutrienti. Per esempio, studi preclinici mostrano che la riduzione della secrezione pancreatica intraluminale con un recettore sintetico analogo della somatostatina, l'octreotide, migliora sensibilmente l'enteropatia da radiazione sia precoce sia tardiva, e questo approccio terapeutico comincia ad avere applicazioni cliniche.

#### **4.4. Sistema riproduttivo**

(674) Le dosi soglia per i maschi sia per esposizioni acute che frazionate/protratte nel tempo e croniche e le basi scientifiche per questi valori, rimangono praticamente le stesse raccomandate nell'ultima revisione degli effetti deterministici da parte dell'ICRP (ICRP, 1984). Si apprezza la tendenza per le dosi soglia ad essere più basse per le esposizioni frazionate/protratte nel tempo rispetto alle esposizioni singole (effetto di frazionamento inverso). Sono stati effettuati studi su trattamenti ormonali ai fini del recupero della spermatogenesi nell'uomo, ma con scarsi risultati. In esperienze su animali sono stati investigati gli effetti di diversi agenti modificatori della risposta biologica, tra cui trattamenti ormonali, somministrazione di antiossidanti, molecole anti-radicali liberi e composti naturali. Sono stati documentati vari effetti benefici sia specie-specifici che esito-specifici. Al momento, non vi è comunque alcuna chiara evidenza a favore di un composto rispetto agli altri per le applicazioni mediche (sezione 3.3.3).

(675) Le dosi soglia per le femmine sia per esposizioni acute che frazionate/protratte nel tempo e croniche rimangono uguali a quelle raccomandate in precedenza dall'ICRP (ICRP, 1984). È noto che la sensibilità alle radiazioni aumenta con l'età a causa della corrispondente progressiva riduzione del numero complessivo di ovociti nel pool ovarico (Sezione 2.3.3). Per quanto riguarda l'eventuale efficacia di agenti protettivi, sebbene numerosi studi su pazienti di sesso femminile sottoposte a chemioterapia (e in alcuni casi a radioterapia) abbiano indicato che analoghi del GnRH potrebbero svolgere un'azione protettiva sulla funzione ovarica, nessuno di questi studi aveva le caratteristiche di un trial clinico randomizzato; di conseguenza i risultati non possono essere considerati conclusivi (Meistrich and Shetty, 2008). Studi su animali con l'impiego di ormoni, agenti antiossidanti o molecole anti-radicali liberi hanno evidenziato in alcuni casi una certa efficacia protettiva, ma ad oggi nessuno di questi trattamenti ha trovato applicazione clinica (Sezione 3.3.3).

#### **4.5. Apparato cutaneo**

(676) La risposta cutanea alle radiazioni è stata ampiamente documentata nella *Pubblicazione 59* (ICRP, 1991) e riassunta nella *Pubblicazione 85* (ICRP, 2000). Le conoscenze circa le caratteristiche salienti della risposta non sono cambiate nel corso degli anni e vengono riportate nella sezione 2.4

del presente rapporto. Nella stessa sezione sono riportate le dosi soglia per le varie reazioni cutanee precoci e tardive, le informazioni sulla modificazione degli effetti in relazione alla estensione della superficie cutanea interessata ed al frazionamento di dose e gli effetti di dosi non omogenee di radiazioni all'epidermide e al derma.

(677) Agenti protettivi somministrati in animali da esperimento prima dell'irraggiamento della pelle includono molecole anti-radicali liberi, prostaglandine, e nitrossidi. Negli ultimi anni ci sono stati studi relativi all'impiego di vari agenti terapeutici al fine di ridurre le reazioni cutanee precoci e tardive all'irraggiamento, sia in uomini che in popolazioni animali. Negli esseri umani gli agenti più efficaci nel ridurre le reazioni precoci sono i composti antiinfiammatori. Negli animali, alcuni agenti antiinfiammatori e acidi grassi polinsaturi hanno mostrato risultati promettenti per la riduzione delle reazioni precoci. Per la riduzione delle reazioni tardive hanno mostrato alcuni risultati promettenti, sia negli uomini che negli animali, SOD (superossidodismutasi), FGF (fattore di crescita dei fibroblasti), captopril, acidi grassi polinsaturi,  $\alpha$ -tocoferolo e inibitori del TGF- $\beta$ . Il fattore modificatore della dose negli animali che mostrano qualche effetto è generalmente attorno a 1,1-1,2 con un massimo riportato tra tutti gli studi di circa 1,5.

#### **4.6. Sistemi cardiovascolare e cerebrovascolare**

(678) Le malattie del sistema circolatorio non sono state precedentemente annoverate dall'ICRP tra i pericoli per la salute derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti di organi e tessuti, perché solo negli ultimi anni c'è stato un consolidamento rilevante di evidenze su questo tema. Queste comprendono le malattie cardiache insorte dopo più di 10 anni dall'irradiazione dovuta alle esplosioni atomiche o all'incidente di Chernobyl, o dopo l'irraggiamento del muscolo cardiaco in occasione del trattamento radioterapico per tumore al seno, ulcera peptica o linfoma di Hodgkin. Ci sono poi molti altri scenari di irraggiamento, sia in ambito sanitario che professionale, in cui la popolazione è stata esposta al cuore con dosi più basse (UNSCEAR, 2006); in generale da queste situazioni non si ottengono altrettante informazioni quanto dalle esposizioni in radioterapia, nelle quali la dose al cuore può essere stimata più accuratamente. Dai vari studi non emerge un'indicazione chiara se l'eccesso di rischio relativo (ERR) per patologie cardiovascolari sia maggiore rispetto a quello per ictus o per altre patologie cerebrovascolari (Sezione 2.5).

(679) Schultz-Hector e Trott (2007) sono arrivati alla conclusione che i dati ricavati dai sopravvissuti alla bomba atomica e quelli dai pazienti sottoposti a radioterapia potrebbero essere in ragionevole accordo se le dosi frazionate da radioterapia al muscolo cardiaco (o a parte di esso) fossero convertite in dosi singole iso-efficaci, mediate sull'intero organo, al fine di tenere conto della riconosciuta elevata sensibilità del cuore rispetto al frazionamento della dose. Da questa analisi composita deriva una stima di dose soglia per singola esposizione piuttosto bassa, intorno a 1 Gy. Un'analisi più recente dei dati riguardanti i sopravvissuti alla bomba atomica (Shimizu et al., 2010) stima a 0 Gy la dose soglia (dose pesata al colon) per patologie cardiache, con un limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza pari a 0,5 Gy. In ogni caso nell'intervallo 0 - 0,5 Gy la relazione dose-risposta non è statisticamente significativa: ciò a causa della debolezza dei dati riguardanti le basse dosi. Per l'ictus, la dose soglia stimata è stata di 0,5 Gy, con un limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza pari a 2 Gy.

(680) Recenti revisioni di studi epidemiologici riguardanti popolazioni esposte a dosi di radiazioni relativamente basse in ambito medico, occupazionale o ambientale, hanno evidenziato una notevole eterogeneità nell'associazione tra esposizione alle radiazioni e malattie circolatorie in relazione al rischio per unità di dose, forse a causa di fattori confondenti o di bias (Little et al., 2008; Little et al.,

2010). L'eterogeneità si riduceva, pur rimanendo significativa, a seguito di correzioni per il frazionamento dell'esposizione e quando si esaminavano separatamente le patologie cardiache e l'ictus. L'evidenza epidemiologica di un effetto per dosi moderate e basse (cioè <5 Gy) è stata ritenuta da Little et al. (2010) più suggestiva che convincente; non è stata condotta alcuna analisi di dose soglia.

(681) Nell'introduzione a questo rapporto è stato definito il termine dose soglia 'pratica' come la quantità di radiazione che è necessaria per causare un effetto specifico, osservabile solo nell'1% degli individui esposti a radiazione. Nel caso delle patologie circolatorie è difficile distinguere tra le patologie associate ad esposizione alle radiazioni e quelle dovute ad un altro agente causale, a causa dell'elevata mortalità naturale per queste patologie (30-50%) nei paesi più sviluppati. Inoltre, non è chiaro se ci sia una dose al di sotto della quale il rischio di patologie circolatorie non aumenta, né eventualmente quale possa essere questa dose. Basandosi sulle risultanze epidemiologiche è possibile comunque stimare il valore di dose per cui le patologie circolatorie potrebbero essere indotte nell'1% degli individui esposti.

(682) Anche se le stime del rapporto ERR/Gy riportate in Tabella 2.3, basate sull'assunzione di una relazione lineare tra dose e risposta, variano tra i differenti studi e tra le specifiche malattie circolatorie, sembrerebbe essere ragionevole un valore sintetico del rapporto ERR/Gy intorno a 0,1, in particolare nel caso dello studio sui sopravvissuti alla bomba atomica. Un recente rapporto (Tabella 8 in AGIR, 2010), in cui si calcola il rischio aggregato raccogliendo dati da molti studi, ha stimato un ERR/Gy di 0,10 per la morbilità (95% IC 0,07-0,13) e di 0,08 per la mortalità (95% IC 0,04-0,12), dovuta alle malattie circolatorie considerate nel loro complesso. Se un rapporto ERR/Gy di questa entità fosse applicato nell'intervallo di dose fino a 0,5 Gy, considerando l'incidenza naturale di queste patologie che nella popolazione è pari al 30-50%, questo implicherebbe che una dose di 0,5 Gy possa aumentare la mortalità dovuta a malattie circolatorie approssimativamente di  $0,08 \times 0,5 \times (30-50)\% = 1,2-2\%$ . Considerando poi che non tutti i casi di malattie circolatorie sono fatali, ci si dovrebbe attendere che il corrispondente aumento di incidenza sia più alto. Complessivamente, e sulla base delle assunzioni fin qui evidenziate, una dose di circa 0,5 Gy potrebbe portare all'insorgenza di patologie circolatorie approssimativamente nell'1% degli individui esposti.

(683) Dalla Tabella 2.4 non è chiaro se il rapporto ERR/Gy per le patologie cardiovascolari sia maggiore di quello per le patologie cerebrovascolari. In un rapporto recente (Tabella 8 in AGIR, 2010), il rapporto ERR/Gy aggregato ricavato dai dati provenienti da numerosi studi sul tema, è stato stimato intorno a 0,09 per patologie cardiovascolari (95% IC 0,05-0,12) e 0,21 per patologie cerebrovascolari (95% IC 0,16-0,27). In ogni caso attorno a una potenziale dose soglia di 0,5 Gy, questa differenza è incerta. Considerato che il rischio di base per patologie cardiovascolari (ad es. circa una su sei morti in Gran Bretagna - AGIR, 2010) è più alto rispetto a quello per patologie cerebrovascolari (circa una su nove morti in Gran Bretagna - AGIR, 2010), dato che il rapporto ERR/Gy potrebbe essere più alto per le patologie cerebrovascolari rispetto a quelle cardiovascolari, in questo documento si propone una dose soglia di 0,5 Gy sia per le malattie cardiovascolari sia per quelle cerebrovascolari (sulla base del fatto che questa dose porterebbe approssimativamente l'1% degli individui esposti a sviluppare una qualsiasi delle malattie in questione). Ci sono tuttavia considerevoli incertezze nel determinare i rischi di queste malattie a questo livello di dose.

(684) Per quanto riguarda l'esposizione parziale del corpo, si assume che il rischio dipenda dalla dose al tessuto o organo bersaglio. In ogni caso non è ancora chiaro quale parte del cuore o del sistema cerebrovascolare sia la più sensibile e critica riguardo al rischio. Perciò, per gli scopi del presente documento, si è considerata appropriata la dose media; ricerche future potranno chiarire meglio questo aspetto.

(685) Non è chiaro se il rapporto ERR/Gy sia lo stesso per esposizioni acute, frazionate e croniche. Ci si dovrebbero attendere dosi soglia simili tra loro nelle tre differenti condizioni di esposizione (se

fino alle dosi soglia il meccanismo del danno fosse a tipo “singolo colpo”, senza l'intervento di alcun meccanismo di riparazione per il frazionamento di dose, o di riparazione lenta o di ripopolazione cellulare, che normalmente hanno luogo a questi livelli di dose molto bassi). Comunque per le finalità di questo rapporto il problema è rappresentato dalla difficoltà di determinare con un buon grado di accuratezza la dose soglia nei differenti scenari di esposizione umana, insieme con la questione, tuttora oggetto di discussione, dell'eventuale differenza dei meccanismi di danno al sistema circolatorio alle alte e alle basse dosi. Nel caso in cui i meccanismi di danno siano diversi è probabilmente soltanto un caso che le dosi soglia siano considerate simili sia per esposizioni acute che frazionate o croniche e in questa scelta si ripercuotono le incertezze statistiche. Per lo scopo della presente valutazione, il rapporto ERR/Gy e di conseguenza la dose soglia è considerato lo stesso per tutte le tre tipologie di esposizione alle radiazioni ionizzanti, cioè circa 0,5 Gy. Ulteriori studi potranno meglio chiarire questo aspetto.

(686) Benché alcuni dei dati più vecchi derivanti dall'esposizione a dosi frazionate di pazienti in radioterapia potrebbero essere compatibili con i dati di dosi singole relativi ai sopravvissuti alla bomba atomica (dopo le opportune correzioni per gli effetti del frazionamento), altri dati relativi a trattamenti radioterapici hanno indicato dosi soglia molto più alte. Questo è probabilmente e parzialmente dovuto al fatto che siano state considerate le dosi nel campo di trattamento piuttosto che le dosi medie al cuore (che sarebbero più basse) e parzialmente ai tempi di follow-up più brevi (circa 15 anni in questi casi).

Nell'attuale contesto di radioprotezione, ad essere più rilevanti per i lavoratori e per il pubblico sono le dosi soglia che riguardano tempi di follow-up molto lunghi, come nel caso dei sopravvissuti alla bomba atomica (40-50 anni di follow-up) e dello studio sull'ulcera peptica (22,5 e 27,5 anni). Generalmente, invece, i dati relativi ai trattamenti radioterapici si riferiscono a tempi di follow-up più brevi in quanto concorrono anche altre cause di morte, mentre i rischi di mortalità per malattie circolatorie sono più bassi. In ogni caso, diversi studi recenti nell'ambito della radioterapia hanno tempi di follow-up di 30 anni.

(687) Per dare un'idea, il rischio stimato di morte per neoplasia radioindotta a seguito di esposizione di tutto il corpo a una dose di 0,5 Gy (con radiazione a basso LET) sarebbe del 2%, sia che la dose venga rilasciata in modo acuto sia che venga distribuita sull'intera vita lavorativa, assumendo un coefficiente di rischio nominale per i lavoratori di 4%/Sv. Per una popolazione eterogenea di tutte le età che riceva una dose cumulativa a tutto il corpo di 0,5 Gy (con radiazione a basso LET) per esposizione cronica, se si assume un coefficiente nominale di rischio di 5% per Sv, il rischio stimato di morte per neoplasia radioindotta è del 2,5%. Come ordine di grandezza questi valori sono analoghi a quelli assunti in questo rapporto per i disturbi circolatori. Va comunque sottolineato che la rilevanza e le caratteristiche del rischio di malattie circolatorie associato a dosi dell'ordine di 0,5 Gy e minori rimangono particolarmente incerte.

(688) I meccanismi patologici alla base del danno cardiaco radioindotto comprendono processi infiammatori, specialmente a basse dosi. A dosi più elevate si verifica una progressiva riduzione nel numero di capillari pervi che conduce col tempo a ischemia, morte delle cellule miocardiche e fibrosi, accelerazione della degenerazione aterosclerotica nei vasi sanguigni di maggior calibro, riduzione della funzione cardiaca fino allo scompenso cardiaco congestizio fatale. Ad oggi non ci sono trattamenti conosciuti in grado di mitigare il danno cardiovascolare radioindotto. Una possibilità è rappresentata dalle statine, solitamente utilizzate nel trattare le patologie cardiache ed inoltre dalla somministrazione di integratori a base di glutamina. Ricerche di laboratorio stanno ulteriormente investigando i potenziali benefici dei trapianti di cellule staminali e dell'impiego di prodotti a base di cellule staminali stesse.

## 4.7. Occhio

(689) Una recente revisione degli studi epidemiologici su cataratte indotte da radiazioni (Ainsbury et al., 2009) ha incluso otto studi pubblicati a partire dal 1999 che stimano l'Odds Ratio (OR) o il Rischio Relativo (RR) per lo sviluppo della cataratta ad 1 Gy o 1 Sv, o effettuano confronti tra gruppi di esposti e di non esposti (Fig. 4.1) (vedi anche tabella 4.2). Da tutti questi studi condotti su coorti di soggetti esposti per motivi sanitari o per ragioni professionali (sopravvissuti alle esplosioni atomiche, liquidatori di Chernobyl e piloti) è sempre emerso un elevato rischio a 1 Gy (Sezione 2.6). Va inoltre segnalato che la maggior parte degli studi su pazienti oncologici trattati con terapia protonica al posto della radioterapia convenzionale con fotoni sono giunti alla conclusione che gli effetti tardivi, compresa la cataratta, indotti da protoni sono praticamente equivalenti a quelli che ci si aspetterebbe dalle stesse dosi di fotoni. I valori di RBE sono intorno ad 1,0, eccetto che nella zona terminale del picco di Bragg (Blakely and Chang, 2004).

(690) Le dosi soglia per esposizioni acute (Tabella 4.3) sono state stimate sulla base dei risultati di due studi sui sopravvissuti alla bomba atomica (Nakashima et al., 2006; Neriishi et al., 2007). Le stime delle dosi soglia ricavate si situano tra 0,1 e 0,7 Gy, con intervallo di confidenza al 90-95% comprendente 0 Gy. Stime delle dosi soglia per le esposizioni protratte sono state calcolate a partire dai dati dei sopravvissuti di Chernobyl (Worgul et al., 2007). Queste stime erano comprese nel range tra 0,34 e 0,50 Gy (95% IC 0,17-0,69 Gy). La dose soglia non mostrava dipendenza né dallo stadio evolutivo né dalla sede della cataratta. Anche se la grande maggioranza delle cataratte negli studi Nakashima e Worgul (Tabella 4.3) erano solo piccole cataratte classificate allo stadio 1, quelle negli studi di Neriishi erano cataratte asportate chirurgicamente. Un'analisi finale di questi ultimi studi che comprende come potenziali variabili confondenti età, sesso, città e anamnesi di diabete ha stimato un aumento del 33% delle cataratte per cui era necessario l'intervento chirurgico a seguito di esposizioni a 1 Gy (RR 1,33, 95% IC 1,20-1,47). Un'analisi della dose soglia ha stimato la stessa a 0,4 Gy (IC 95% 0-0,8) (riportata in Blakely et al., 2010). Questi risultati forniscono la prova più evidente di un aumento del numero delle cataratte che provocano un significativo ostacolo alla visione già a dosi < 1 Sv. Inoltre, questi studi hanno mostrato una riduzione non significativa del rischio da radiazioni per età all'esposizione su una scala di eccesso di rischio assoluto (EAR). Per quanto riguarda l'irradiazione cronica, sono stati condotti studi su tecnici di radiologia medica, su piloti commerciali e astronauti, su individui residenti in edifici caratterizzati da un elevato fondo di radiazioni a causa della contaminazione dei materiali di costruzione a Taiwan. Questi studi non forniscono in genere informazioni circa le dosi soglia, ma tutti sono coerenti nel mostrare un certo grado di rischio alle basse dosi. La diluizione nel tempo delle dosi in coorti di individui esposti per ragioni professionali e ambientali non sembra associata con una significativa diminuzione del rischio.

Tabella 4.2. Sintesi dei risultati di gran parte degli studi sulle opacità del cristallino indotte da radiazioni

ND, Non disponibile; RERF, Radiation Effects Research Foundation. Si veda l'Annesso A per ulteriori dettagli. Informazioni fornite dal dott. R.E. Shore, RERF, Hiroshima, Giappone. \*Sv (quando indicati); n=numero delle frazioni

<u>Autore</u>	<u>Numero di soggetti in esame</u>	<u>Età all'esposizione (anni)</u>	<u>Durata del follow-up (anni)</u>	<u>Intervallo di dose o dose media (Gy)*</u>	<u>Frazioni</u>	<u>Risultati</u>	<u>Commenti</u>
<i>Esposizioni terapeutiche</i>							
<b>Cogan e Dreisler (1953)</b>	40	15-70	7 (1-14)	0,23 – 24	1-n	5 cataratte, nessuna per dosi < 5 Gy	Piccolo numero di casi, breve follow-up
<b>Merriam e Focht (1957)</b>	100	0,9 – 84	5-9	0,25 – 69	1-n	Tutte le cataratte a dosi > 2 Gy o frazioni > 5 Gy	Serie clinica, n = 33 a < 200 rad, followup breve
<b>Qvist e Zachau-Christiansen (1959)</b>	56	Bambini	>20-40	>1	1-15	4 cataratte a dosi > 6,9 Gy	Studio di piccole dimensioni
<b>Albert et al. (1968)</b>	234	8 (1-14)	10	0,5	5 (entro pochi minuti)	13 opacità	Studio di piccole dimensioni
<b>Wide e Sjostrand (1997)</b>	20	0,2-1	30-46	1-11 <sup>226</sup> Ra	1 (1,5 – 3 ore)	Opacità vs. dose	Studio di piccole dimensioni
<b>Hall et al. (1999)</b>	484	0,4 (0-1,3)	46	0,4 (0-8,4) <sup>226</sup> Ra	2 (1-14)	Cataratte vs. dose	Cataratta corticale e non nucleare vs. dose
<i>Sopravvissuti alle esplosioni atomiche giapponesi</i>							
<b>Cogan et al. (1950)</b>	1000	Tutte le età	4	ND	1	Qualche opacità	Studio di screening
<b>Choshi et al. (1983)</b>	2385	Tutte le età	33-35	>1	1	Aumento delle opacità	Nessuna stima della relazione dose-riposta
<b>Otake et al. (1996)</b>	~2000	Tutte le età	18-19	ND	1	Opacità varie/Cataratte	Studio di screening
<b>Nakashima et al. (2006)</b>	>700	~8,8	55-57	0,52 (0->2) Sv	1	Soglia 0,6-0,7 Sv	Aumento delle opacità

<u>Autore</u>	<u>Numero di soggetti in esame</u>	<u>Età all'esposizione (anni)</u>	<u>Durata del follow-up (anni)</u>	<u>Intervallo di dose o dose media (Gy)*</u>	<u>Frazioni</u>	<u>Risultati</u>	<u>Commenti</u>
<b>Neriishi et al. (2007)</b>	3761	0->20	55-57	0->3	1	Soglia 0,1 (0-0,8) Gy	12,7% di cataratte rimosse chirurgicamente
<i>Esposizioni in occasione di incidenti; Esposizioni ambientali</i>							
<b>Day et al. (1995)</b>	991	0-12	5-7	0,030 Sv	Protrate	Alcune opacità	Residenti nella regione di Chernobyl
<b>Nadejina et al. (2002)</b>	41	~35	14	0,2-3,2	Protrate	Cataratte a dosi di 3,2 Gy	Studio di piccole dimensioni
<b>Worgul et al. (2007)</b>	8607	Adulti	12-14	0-1	Protrate	Opacità	Liquidatori di Chernobyl
<b>Hsieh et al. (2010)</b>	73	<20	4,7	~0,200 Sv	~7 anni	Alcune opacità	Esposizione residenziale
<i>Esposizione professionale</i>							
<b>Junk et al. (2004)</b>	59	ND	5-36	ND	5-36 anni	Cataratte a distanza di tempo	Esposizione cronica
<b>Shang e Fu (2007)</b>	584	20-57	0,3-35	ND	0,4-35 anni	Opacità a distanza di tempo	Esposizione cronica
<b>Chodick et al. (2008)</b>	35705	Lavoratori	~19	0,005-0,06	6-13 anni	Cataratte alle dosi più elevate	Informazioni riferite dagli stessi lavoratori esposti (tecnici di radiologia)
<b>Kleiman et al. (2009)</b>	78	Cardiologi interventisti	1-40	ND	Cronica	Alcune opacità	Dosi non note
<i>Note: NA=non disponibile; RERF=Radiation Effects Research Foundation; Vedasi Allegato A per ulteriori dettagli. Informazione cortesemente fornita da Dr. R.E. Shore, RERF, Hiroshima, Giappone; * Sv quando riportato; n = numero di frazioni</i>							



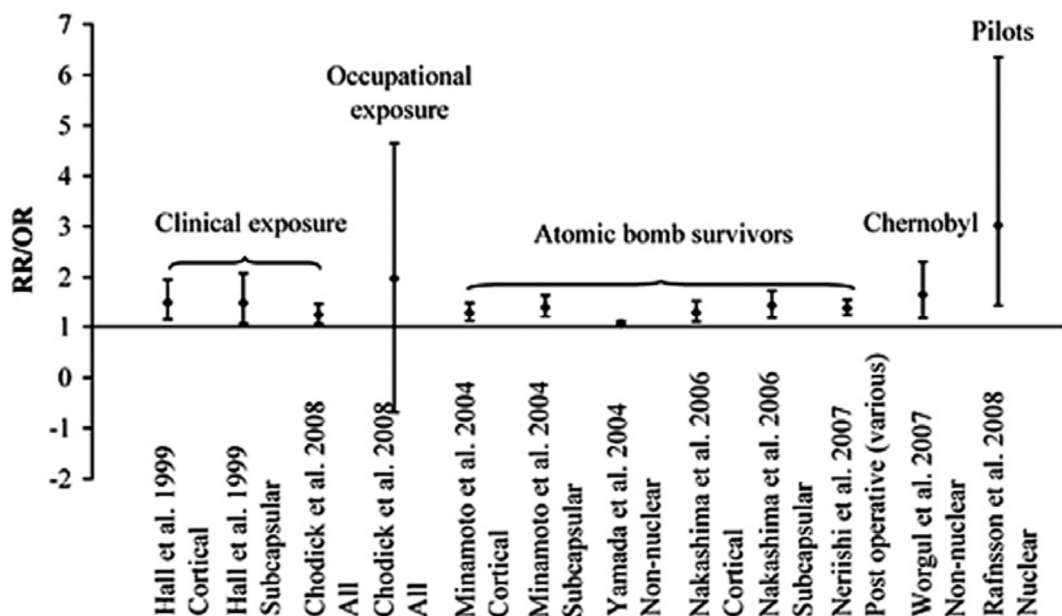


Fig. 4.1. Odds Ratio (OR) o rischio relativo (RR) per lo sviluppo di cataratta, ad 1 Gy o 1 Sv, o per confronto tra gruppi di esposti e non esposti in vari studi (Ainsbury et al., 2009)

Tabella 4.3. Recenti studi epidemiologici sull'insorgenza di cataratta nei quali sono state effettuate stime delle dosi soglia.

<u>Studio</u>	<u>Tipo di cataratta</u>	<u>Dose soglia</u>	<u>Intervallo di Confidenza</u>	<u>Riferimento bibliografico</u>
<b>Sopravvissuti alle esplosioni atomiche (esposizione acuta)</b>	Cataratta corticale	0,6 Sv	90%: < 0-1,2 Sv	Nakashima et al. (2006)
	Opacità sottocapsulare posteriore	0,7 Sv	90%: < 0-2,8 Sv	
<b>Sopravvissuti alle esplosioni atomiche (esposizione acuta)</b>	Cataratta sottoposta ad asportazione chirurgica	0,1 Gy	95%: < 0-0,8 Gy	Neriishi et al. (2007)
<b>Liquidatori di Chernobyl (esposizione protratta frazionata)</b>	Cataratta stadio 1-5	0,50 Gy	95%: 0,17-0,65 Gy	Worgul et al. (2007)
	Cataratta stadio 1	0,34 Gy	95%: 0,19-0,68 Gy	
	Cataratta non nucleare stadio 1	0,50 Gy	95%: 0,17-0,69 Gy	
	Cataratta corticale superficiale stadio 1	0,34 Gy	95%: 0,18-0,51 Gy	
	Cataratta sottocapsulare posteriore stadio 1	0,34 Gy	95%: 0,19-0,66 Gy	

(691) Il meccanismo preciso della catarattogenesi da radiazioni non è noto, ma il principale evento lesivo è considerato essere non tanto la morte cellulare, quanto il danno al genoma da cui possono risultare anomalie nei processi di divisione cellulare, di trascrizione e/o differenziazione delle fibrocellule del cristallino. Secondo una teoria, le cellule epiteliali della regione preequatoriale del cristallino portatrici di aberrazioni che provocano anomalie nel processo di divisione e/o di differenziazione, migrano in particolare verso il polo posteriore del cristallino dove si trasformano in fibre lenticolari opache. Il danno da radiazioni alle singole cellule epiteliali o fibrocellule si traduce probabilmente in piccoli cambiamenti localizzati nella trasparenza del cristallino. Si è ipotizzato che l'accumulo e la coalescenza di tali micro-opacità possa risultare nella formazione di difetti di maggiori dimensioni che possono alla fine dare origine ad opacità clinicamente significative. È stato anche suggerito che la formazione di cataratta da radiazione è probabilmente dipendente dal fatto che le cellule epiteliali portatrici di alterazioni del genoma possono sopravvivere e andare incontro a divisione cellulare e anomala differenziazione. In tal modo, i danni non riparati al DNA indotti dalle radiazioni nelle cellule epiteliali in divisione e differenziazione possono essere il primo passo cruciale nella catarattogenesi. I cristallini contenenti cellule con ridotta capacità di riconoscere e riparare tali danni sono probabilmente ad aumentato rischio per catarattogenesi; l'eterozigosi per i geni coinvolti nel controllo dei checkpoint del ciclo cellulare, nel riconoscimento del danno al DNA o nella riparazione del DNA, potrebbe a sua volta contribuire a questo fenomeno.

(692) Non vi è alcuna prova diretta che il danno ad una singola cellula possa dar luogo a cataratta, il che sarebbe il segno distintivo di un effetto stocastico con soglia zero. Vi sono, d'altra parte, prove dell'importanza dei meccanismi di divisione e proliferazione cellulare nella formazione di cataratta. Nell'epitelio del cristallino di pazienti con cataratta è stata riportata un'aumentata frequenza di micronuclei (un marcatore di divisione cellulare alterata) e negli animali è stato dimostrato che la cataratta da radiazioni non si produce se la divisione delle cellule epiteliali è totalmente inibita o se le cellule epiteliali attivamente proliferanti sono opportunamente schermate dall'esposizione a radiazioni. Queste osservazioni potrebbero essere a sostegno dell'ipotesi che la formazione della cataratta si possa spiegare con un danno iniziale a una singola cellula epiteliale progenitrice nel cristallino che, dopo la divisione e la differenziazione cellulare, risulta nell'accumulo di gruppi di fibrocellule difettose. La ricerca futura potrebbe chiarire il vero meccanismo di formazione della cataratta.

(693) Nella *Pubblicazione 103* (ICRP, 2007), le dosi soglia per le cataratte che determinano ostacolo clinicamente evidente per la visione sono stabilite in 5 Gy per le esposizioni acute e > 8 Gy per le esposizioni altamente frazionate o protratte. Questi valori sono rimasti invariati dalle precedenti Raccomandazioni del 1990 (ICRP, 1991). Per le opacità del cristallino osservabili all'esame specialistico ma non clinicamente rilevanti, sono state definite dosi soglia più basse, pari rispettivamente a 0,5-2 Gy per le esposizioni acute e 5 Gy per le esposizioni molto frazionate o protratte. I dati su cui si è basata la stima sono stati ricavati da studi storici su sopravvissuti alla bomba atomica e su pazienti in radioterapia (ICRP, 1984). Questi primi studi sulla cataratta da radiazioni generalmente hanno avuto brevi periodi di follow-up, non hanno preso in considerazione il periodo di latenza crescente al diminuire della dose, non hanno avuto sufficiente sensibilità nel rilevare le alterazioni precoci del cristallino e hanno incluso relativamente pochi soggetti con dosi inferiori a qualche Gy (Sezione 2.6.1). Inoltre, vi è una notevole eterogeneità nei metodi utilizzati per documentare le opacità radioindotte del cristallino. I vari studi epidemiologici a volte sono basati su informazioni riportate dagli stessi pazienti, a volte su referti specialistici oculistici circa la presenza di opacità del cristallino, altre volte infine su casistiche chirurgiche circa interventi di rimozione di cataratta. Anche i sistemi di classificazione delle opacità del cristallino sono variati nel tempo. C'è inoltre una grande variabilità tra i medici e ricercatori sulla precisa definizione clinica della cataratta da radiazioni e le opinioni sono discordi anche sulla possibilità o meno che tutte le opacità del

cristallino possano progredire, dopo un sufficiente intervallo temporale, in cataratte che determinano ostacolo clinicamente evidente per la visione. Una sintesi dei risultati di gran parte degli studi sulle opacità del cristallino indotte da radiazioni (Sezione 2.6.1 e allegato A) è riportata nella Tabella 4.2 (cfr. tabelle 4.4 e 4.5).

Tabella 4.4. Stime delle dosi di soglia \* per incidenza intorno all'1% di effetti patologici nei tessuti e negli organi in soggetti adulti esposti a irradiazione acuta, frazionata o protratta, e cronica.

<b><u>Effetto</u></b>	<b><u>Organo / Tessuto</u></b>	<b><u>Intervallo di tempo necessario per la manifestazione dell'effetto</u></b>	<b><u>Esposizione acuta (Gy)</u></b>	<b><u>Esposizioni altamente frazionate (frazioni da 2 Gy) o protratte (Gy) †</u></b>	<b><u>Rateo di dose annuale (cronico) per molti anni (Gy/anno)</u></b>
<b>Sterilità temporanea</b>	Gonadi maschili	3-9 settimane	~ 0,1	ND	0,4
<b>Sterilità permanente</b>	Gonadi maschili	3 settimane	~ 6	< 6	2,0
<b>Sterilità permanente</b>	Gonadi femminili	< 1 settimana	~ 3	6,0	>0,2
<b>Depressione dell'emopoiesi</b>	Midollo osseo	3-7 giorni	~ 0,5	~ 10-14	>0,4
<b>Xerostomia</b>	Ghiandole salivari	1 settimana	ND	<20	ND
<b>Disfagia; Stenosi</b>	Esofago	3-8 mesi	ND	55	ND
<b>Dispepsia, Ulcera</b>	Stomaco	2 anni	ND	50	ND
<b>Stenosi</b>	Intestino tenue	1,5 anni	ND	45	ND
<b>Stenosi</b>	Colon	2 anni	ND	45	ND
<b>Disfunzione anorettale</b>	Retto	1 anno	ND	60	ND
<b>Epatomegalia, Ascite</b>	Fegato	2 settimane – 3 mesi	ND	<30-32	ND
<b>Eritema principale</b>	Cute (ampie superfici)	1-4 settimane	<3-6	30	ND
<b>Ustioni cutanee</b>	Cute (ampie superfici)	2-3 settimane	5-10	35	ND
<b>Perdita temporanea di peli, capelli</b>	Cute	2-3 settimane	~ 4	ND	ND
<b>Atrofia tardiva</b>	Cute (ampie superfici)	>1 anno	10	40	ND
<b>Teleangectasie dopo 5 anni</b>	Cute (ampie superfici)	>1 anno	10	40	ND
<b>Cataratta (con ostacolo alla visione)</b>	Occhio	>20 anni	~ 0,5	~ 0,5	~ 0,5 diviso per la durata

<u>Effetto</u>	<u>Organo / Tessuto</u>	<u>Intervallo di tempo necessario per la manifestazione dell'effetto</u>	<u>Esposizione acuta (Gy)</u>	<u>Esposizioni altamente frazionate (frazioni da 2 Gy) o protrate (Gy) †</u>	<u>Rateo di dose annuale (cronico) per molti anni (Gy/anno)</u>
					dell'esposizione (anni) †
<b>Polmonite acuta</b>	Polmone	1-3 mesi	6-7	18	ND
<b>Edema</b>	Laringe	4-5 mesi	ND	70	ND
<b>Insufficienza renale</b>	Rene	>1 anno	7-8	18	ND
<b>Fibrosi/Necrosi</b>	Vescica	>6 mesi	15	55	ND
<b>Stenosi</b>	Ureteri	>6 mesi	ND	55-60	ND
<b>Fratture</b>	Osso adulto	>1 anno	ND	50	ND
<b>Fratture</b>	Osso in evoluzione	<1 anno	ND	25	ND
<b>Lesioni muscolari</b>	Muscolo	parecchi anni	ND	55	ND
<b>Disfunzione endocrina</b>	Tiroide	>10 anni	ND	>18	ND
<b>Disfunzione endocrina</b>	Ipofisi	>10 anni	ND	≤10	ND
<b>Paralisi spinale</b>	Midollo spinale	>6 mesi	ND	55	ND
<b>Necrosi</b>	Cervello	>1 anno	ND	55-60	ND
<b>Difetti cognitivi</b>	Cervello	Parecchi anni	1-2	<20	ND
<b>Difetti cognitivi in bambini &lt; 18 mesi</b>	Cervello	Parecchi anni	0,1-0,2	ND	ND

ND, Non Disponibile

\*La maggior parte dei valori sono arrotondati al Gy; gli intervalli indicano, nel caso della cute, la dipendenza dalla superficie irradiata, nel caso del midollo osseo, la differente assistenza medica

† Valori derivati nella gran parte dei casi da esposizioni frazionate in radioterapia, in genere utilizzando frazioni da 2 Gy. Per altre modalità di frazionamento, può essere utilizzata la formula seguente, in cui D è la dose totale (numero di frazioni moltiplicato per d), d è la dose per frazione (2 Gy in caso di D<sub>1</sub>, e un altro valore di d in caso di D<sub>2</sub>) e il rapporto  $\frac{D_1}{d_1} = \frac{D_2}{d_2}$  può essere trovato nell'apposita sezione di questo rapporto:  $D_1[1+2/(d_1^2)] = D_2[1+d_2/(d_1^2)]$ . Dosi protrate a basso rateo di dose di circa 1cGy/min hanno pressoché la stessa efficacia in alcuni tessuti di dosi somministrate in frazioni da 2 Gy ad elevato rateo di dose, ma questa equivalenza dipende dal tempo di riparo del particolare tessuto. Ulteriori dettagli sono disponibili in Joiner and Bentzen (2009); Bentzen and Joiner (2009) e Van der Kogel (2009)

‡ I valori stimati per il cristallino sono basati sull'assunzione della stessa incidenza di opacità a prescindere dalla modalità dell'esposizione (acuta o cronica) con follow up > 20 anni. Si pone l'accento sulla grande incertezza propria di questi valori

Tabella 4.5. Stime delle dosi soglia per la mortalità \* negli adulti esposti ad irradiazione acuta, frazionata o protratta, e cronica

<u>Effetto</u>	<u>Organo/Tessuto</u>	<u>Intervallo di tempo necessario per la manifestazione dell'effetto</u>	<u>Dose assorbita<sup>†</sup> associata ad un'incidenza intorno all'1%</u>	<u>Esposizione acuta (Gy)</u>	<u>Esposizioni altamente frazionate (frazioni da 2 Gy) o protratte (Gy) ↓</u>	<u>Rateo di dose annuale (cronico) per molti anni (Gy/anno)</u>
<b><i>Sindrome emopoietica</i></b>						
<b>Senza assistenza medica</b>	Midollo osseo	30-60 giorni	~1	10	ND	
<b>Con adeguata assistenza medica</b>	Midollo osseo	30-60 giorni	2-3	>10	ND	
<b><i>Sindrome gastrointestinale</i></b>						
<b>Senza assistenza medica</b>	Intestino tenue	6-9 giorni	~6	ND	ND	
<b>Con assistenza medica convenzionale</b>	Intestino tenue	6-9 giorni	>6	40	ND	
<b>Polmonite – Dose media al polmone</b>	Polmone	1-7 mesi	7-8	15	ND	
<b>Patologie cardiovascolari – Esposizione al corpo intero</b>	Cuore	>10-15 anni	~0,5	~0,5	~0,5 <sup>§</sup> diviso per la durata dell'esposizione (anni)	
<b>Patologie cerebrovascolari</b>	Arteria carotide	>10 anni	~0,5	~0,5	~0,5 <sup>§</sup> diviso per la durata dell'esposizione (anni)	

ND, Non Disponibile

\* Alcune di queste malattie possono non essere fatali, se viene assicurata una buona assistenza medica o vengono somministrati agenti modificatori della risposta biologica (cfr. sezione 3). Nei casi di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, si assume che i valori qui riportati si applichino anche all'incidenza di queste malattie

† La maggior parte dei valori sono arrotondati al Gy; gli intervalli indicano, nel caso della cute, la dipendenza dalla superficie irradiata, nel caso del midollo osseo, la differente assistenza medica

↓ Valori derivati nella gran parte dei casi da esposizioni frazionate in radioterapia, in genere utilizzando frazioni da 2 Gy. Per altre modalità di frazionamento, può essere utilizzata la formula seguente, in cui  $D$  è la dose totale (numero di frazioni moltiplicato per  $d$ ),  $d$  è la dose per frazione (2 Gy in caso di  $D_1$ , e un altro valore di  $d$  in caso di  $D_2$ ) e il rapporto  $\frac{D_1}{D_2}$  può essere trovato nell'apposita sezione di questo rapporto:  $D_1[1+2/(\frac{D_1}{D_2})]=D_2[1+d_2/(\frac{D_1}{D_2})]$ . Dosi protratte a basso rateo di dose di circa 1cGy/min hanno pressoché la stessa efficacia in alcuni tessuti di dosi somministrate in frazioni da 2 Gy ad elevato rateo per alcuni tessuti, ma questa equivalenza dipende dalla emivita di riparazione per il tessuto considerato. Ulteriori dettagli sono disponibili in Joiner and Bentzen (2009); Bentzen and Joiner (2009) e Van der Kogel (2009)

§ I valori indicati per il sistema circolatorio sono basati sull'assunzione della stessa incidenza di patologie a prescindere dalla natura acuta o cronica dell'esposizione, con follow-up di durata > 15 anni. Si rimarca la grande incertezza propria di questi valori.

(694) In considerazione dei difetti e delle debolezze sopra accennate proprie dei primi storici studi sulla cataratta da radiazioni e dei rilievi emersi negli anni più recenti di dosi soglia nettamente inferiori ricavate da vari scenari di esposizione alle radiazioni, l'ICRP raccomanda in via precauzionale modifiche alle dosi di soglia. Gli studi più recenti nei quali è stata stimata la dose soglia acuta (Tabella 4.3) per l'induzione di opacità o di cataratta mostrano i seguenti valori con ampi intervalli di confidenza:

- 0,50-0,70 Sv nello studio del 2006 sulla bomba atomica per le opacità sottocapsulari posteriori precoci e corticali (Nakashima et al., 2006).
- 0,10 Sv nello studio del 2007 sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche per prevalenza di interventi chirurgici di asportazione della cataratta (Neriishi et al., 2007).
- 0,45-0,50 Sv nello studio del 2010 sulla bomba atomica (Blakely et al, 2010; Shore et al, 2010) per eccesso di rischio assoluto e eccesso di rischio relativo per l'incidenza di interventi chirurgici di asportazione della cataratta (dati più robusti rispetto allo studio di prevalenza).

Inoltre, nei bambini trattati con radioterapia (placche di  $^{226}\text{Ra}$ ) per emangioma, che hanno ricevuto una dose media di 0,40 Gy si è rilevata una relazione dose-risposta con un RR di 1,5 ad 1 Gy per opacità corticali e sottocapsulari posteriori (Hall et al., 1999).

(695) Per irradiazione frazionata e protratta, dallo studio dei liquidatori di Chernobyl, si ricava una soglia di dose cumulativa di 0,35 Sv per opacità sottocapsulari posteriori e corticali di stadio 1 (precoci) (Worgul et al., 2007). Uno studio precedente (Nadejina et al., 2002) ha riportato "nessuna cataratta da radiazioni" tra i liquidatori, ma non sono state precisate né le dosi né le tecniche di valutazione.

(696) Per quanto riguarda l'irradiazione cronica, in bambini residenti nella zona di Chernobyl sono state riportate modeste opacità sottocapsulari posteriori (le dosi sono sconosciute ma probabilmente molto inferiori a quelle descritte sopra), con l'evidenza di un eccesso di opacità tra i residenti in aree esposte rispetto alle non esposte (Day et al., 1995). Nei cardiologi interventisti si è rilevato che la frequenza e la gravità delle opacità sottocapsulari posteriori aumentano con l'età e con il numero di anni di esposizione (5-36 anni), ma non si hanno informazioni precise circa la dose assorbita (Junk et al., 2004). In uno studio su 35700 tecnici di radiologia medica statunitensi che hanno ricevuto dosi cumulative altamente frazionate di 0,005-0,060 Gy, è stato riportato che l'incidenza di cataratta era leggermente superiore nel gruppo che aveva ricevuto dosi intorno a 0,060 Gy rispetto al gruppo che aveva ricevuto dosi intorno 0,005 Gy; inoltre è stato riportato che per tre o più radiografie

diagnostiche nella regione testa/collo era apprezzabile un aumento significativo delle cataratte riportate successivamente (Chodick et al., 2008). Negli astronauti americani è stato rilevato un eccesso di opacità minori dopo dosi sconosciute ma probabilmente piuttosto basse: non è chiaro quale percentuale della dose deriverebbe da esposizioni a ioni pesanti nello spazio oppure dalle numerose radiografie di screening che gli astronauti avevano subito (Cucinotta et al., 2001; Chylack et al., 2009). Un eccesso di opacità precoci e in evoluzione è stato riscontrato in soggetti giovani (< 20 anni) residenti a Taiwan in edifici contaminati da  $^{60}\text{Co}$ , esposti per diversi anni a irradiazione a basso rateo di dose, che ha comportato l'assorbimento di dosi di radiazioni comprese in un ampio range, con una dose media cumulativa di circa 0,20 Sv (dose mediana di ~ 0,054 Sv) nel corso di 7 anni (Chen et al., 2001; Hsieh et al., 2010).

(697) Nel complesso, la coerenza generale dei risultati complessivi sia per le opacità precoci del cristallino sia per le cataratte clinicamente avanzate fornisce un importante sostegno al convincimento che la soglia di dose per esposizione acuta raccomandata ai fini della protezione contro le radiazioni dovrebbe essere abbassata dal suo valore attuale ad un valore nominale di 0,50 Sv. Sono comunque necessari ulteriori approfondimenti e chiarimenti sia circa l'effettiva evolutività delle opacità in vere e proprie cataratte, sia circa la sensibilità probabilmente maggiore del cristallino dei bambini rispetto ai post-adolescenti.

(698) Per le esposizioni frazionate e protratte, l'evidenza epidemiologica attuale indica che la soglia non è più alta di quella per le esposizioni acute, sebbene i dati ricavati da studi su animali indichino che potrebbe essere plausibile un valore più elevato. Per l'esposizione cronica su un periodo di diversi anni, gran parte delle prove si riferisce a opacità anziché cataratte clinicamente manifeste. Le incertezze circa l'evoluzione delle opacità verso la cataratta e il problema già menzionato dell'età all'esposizione, rendono difficile qualsivoglia giudizio sulle soglie di dose per le esposizioni croniche.

(699) Si ipotizza, inoltre, che esista una componente genetica per la radiosensibilità alla catarattogenesi, con il risultato della produzione di un maggior numero di cataratte in una piccola percentuale di individui esposti. D'altra parte gli agenti chimici che bloccano la proliferazione cellulare nel cristallino potrebbero ridurre la formazione di cataratta, anche se non sono attualmente note sostanze con efficiente azione protettiva. Infine, anche se in alcune stime della dose soglia il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% comprende la dose zero, non vi è alcuna prova diretta che, nel cristallino il danno ad una singola cellula epiteliale progenitrice possa produrre una cataratta; quindi la cataratta indotta da radiazioni è ancora considerata una reazione tissutale (effetto deterministico) caratterizzata da una seppur piccola dose soglia.

#### **4.8. Sistema respiratorio**

(700) Le dosi soglia per la polmonite da radiazioni sono derivate da esperienze su pazienti sottoposti a radioterapia sull'intero campo polmonare e i valori di 6,5 Gy per esposizioni acute e di 18 Gy per esposizioni fortemente frazionate sono molto simili alle raccomandazioni precedenti (a parte la piccola riduzione da 20 Gy a <18 Gy della soglia per esposizioni frazionate) (Sezione 2.7).

(701) Vi sono prove cliniche che gli steroidi possano alleviare i sintomi della polmonite, ma non è chiaro se essi possano proteggere dallo sviluppo di fibrosi tardiva. In uno studio clinico randomizzato su pazienti con tumore al seno o al polmone, la pentossifillina somministrata durante il periodo della radioterapia ha ridotto significativamente la tossicità polmonare sia precoce (3 mesi) sia tardiva (6 mesi).



Un'analisi clinica retrospettiva di pazienti con tumore al polmone cui sono stati somministrati farmaci ACE-inibitori durante la radioterapia (quasi sempre per la terapia dell'ipertensione) ha concluso che questo regime terapeutico non riduceva significativamente il rischio di polmonite da radiazioni.

#### 4.9. Sistema urinario

(702) Nel sistema urinario i reni sono l'organo più radiosensibile, la vescica è più resistente e ancora più resistenti sono gli ureteri (Sezione 2.8). La dose soglia per insufficienza renale è stimata in circa 7 Gy nel caso di dose acuta e in 18 Gy per dosi frazionate somministrate in frazioni di 2 Gy. Sebbene non sia semplice estrapolare gli effetti da dosi multifrazionate a dose singola utilizzando il modello lineare quadratico, in prima approssimazione tali valori sono compatibili con un valore del parametro di sensibilità al frazionamento di dose  $\alpha/\beta = 2,5$  Gy, dedotto da studi su animali da esperimento.

(703) Per le reazioni tardive nella vescica, la dose soglia per dose frazionata (2 Gy a frazione) è 50 Gy. Se il valore del parametro di sensibilità al frazionamento di dose  $\alpha/\beta$  è 4 Gy, come dedotto da alcuni studi su animali da esperimento, la dose soglia estrapolata per dose singola è attorno a 15 Gy. Anche per gli ureteri la dose soglia per dose frazionata è stimata intorno a 50 Gy.

(704) Attualmente i farmaci più promettenti per ridurre la nefropatia in occasione del trapianto di midollo osseo (BMT) sono gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Studi su animali da esperimento hanno calcolato un fattore di modificazione della dose (DMF) di 1,2-1,5 quando questi farmaci sono somministrati in via profilattica dall'inizio dell'irraggiamento. I risultati iniziali ricavati da una serie di 55 pazienti che sono stati sottoposti ad irradiazione del corpo intero in preparazione al trapianto di midollo osseo hanno mostrato una tendenza (non significativa) ad aumento della sopravvivenza e miglior funzionalità renale nel gruppo trattato con captopril. Per quanto riguarda i farmaci antinfiammatori essi non hanno prodotto chiari benefici sia in esperienze su pazienti sia in studi su animali da esperimento; appare avere un'importante influenza la posologia dei farmaci.

#### 4.10. Sistema muscoloscheletrico

(705) L'esposizione alle radiazioni può dare origine a tre diversi tipi di patologie ossee non tumorali: (a) osteoradionecrosi; (b) fratture spontanee o fratture patologiche a seguito di traumi modesti; (c) anomalie nell'accrescimento osseo. La dose soglia per necrosi della testa del femore e per le fratture costali è attorno a 50 Gy in frazioni da 2 Gy. Il valore di dose soglia per singola dose acuta non è conosciuto. A differenza dell'osso maturo, l'osso in accrescimento è uno dei tessuti più radiosensibili, ed il valore di 25 Gy è spesso suggerito come dose soglia critica. Per i muscoli scheletrici, è stata stimata una dose di tolleranza di circa 55 Gy (frazioni da 2 Gy) (Sezione 2.9).

(706) È stato dimostrato che l'ossigenoterapia iperbarica ha un effetto positivo in tutta una serie di situazioni di danno tardivo da radiazioni, incluso il danno muscoloscheletrico da radiazione; questo al momento rimane l'unico trattamento in grado di mitigare tali reazioni cliniche. Altri agenti sono attualmente allo studio in sistemi preclinici.

#### 4.11. Sistema endocrino

(707) L'irraggiamento dell'encefalo può causare effetti diretti conseguenti all'irradiazione della ghiandola tiroide e dell'ipofisi, così come lievi effetti sull'asse ipotalamoipofisi-surrene e sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (Sezione 2.10). Tutte le informazioni provengono da esperienze in radioterapia con dosi frazionate, generalmente di 2 Gy a frazione. L'ipotalamo è più radiosensibile dell'ipofisi. Nei bambini gli effetti dell'irradiazione includono deficit dell'ormone della crescita, pubertà precoce (dopo dosi più basse) o pubertà tardiva (dopo dosi più alte), ipopituitarismo e iperparatiroidismo. Negli adulti gli effetti dell'irradiazione includono iperprolattinemia, ipogonadismo, obesità, ipotiroidismo, ipertiroidismo e deficit di ACTH.

(708) Sono possibili varie strategie terapeutiche per mitigare gli effetti dannosi delle radiazioni sul sistema endocrino. Queste includono la terapia sostitutiva con GH nei bambini con deficit di ormone di crescita, terapia sostitutiva con ormone tiroideo in caso di deficit e infusioni di GnRH ripetute a intermittenza in caso di ridotta secrezione di gonadotropina in seguito a danno ipofisario. Le evidenze sull'efficacia di queste procedure sono tuttavia insufficienti per permettere di calcolare il fattore di modificazione della dose (DMF).

#### 4.12. Sistema nervoso

(709) La dose soglia per lesione clinicamente sintomatica del midollo spinale (mielite) è intorno a 50 Gy somministrati in frazioni da 2 Gy. Il danno dipende dalla dose per frazione e la dose soglia è maggiore quando sono irraggiati volumi molto piccoli (<1 cm di midollo). La dose soglia per singola dose acuta nell'uomo non è conosciuta. Il cervello adulto è stato considerato più radioresistente in termini di necrosi, ma effetti lievi sono stati osservati per dosi molto più basse (intorno a 10 Gy); si apprezzano chiari effetti di volume. L'irraggiamento a dosi basse (1-2 Gy) del cervello in sviluppo dei bambini può causare difetti cognitivi e comportamentali a lungo termine e i bambini più piccoli sono ancora più suscettibili, con deficit cognitivi in età adulta osservati dopo esposizioni a dosi > 0,1 Gy prima dei 18 mesi (Sezione 2.11).

(710) Non sono conosciuti farmaci protettivi da somministrare in caso di lesioni del midollo spinale dopo irraggiamento nell'uomo. Studi preclinici con agenti antinfiammatori, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, alcuni fattori di crescita e acidi grassi poliinsaturi hanno dato i risultati più promettenti. Studi clinici con bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF, usato dopo l'irraggiamento del cervello, hanno riportato significative riduzioni nell'edema cerebrale, sebbene in un piccolo numero di pazienti. Inoltre ci sono resoconti aneddotici sul beneficio della somministrazione di steroidi e di terapie anticoagulanti dopo irraggiamento del cervello.

#### 4.13. Conclusioni

(711) Questo rapporto ha prodotto alcuni cambiamenti alle dosi soglia indicate per le reazioni tissutali (si vedano le Tabelle 4.4 e 4.5) rispetto a quelle definite nella *Pubblicazione 103* (ICRP, 2007). In primo luogo, la dose soglia per la cataratta radioindotta è adesso considerata essere attorno a 0,5 Gy sia per esposizioni acute, sia frazionate/croniche, in linea con vari studi epidemiologici recenti. In secondo luogo, le malattie circolatorie sono state riconosciute come un importante effetto tardivo dell'esposizione alle radiazioni, sia in termini di aumento di mortalità che di aumento di incidenza.

E' stata proposta una dose soglia di circa 0,5 Gy per esposizioni acute e frazionate/protratte nel tempo, in base al criterio che questa possa portare all'insorgenza di malattie circolatorie solo in una minima frazione (uno per cento) degli individui esposti, anche se la stima del rischio a questo livello di dose è particolarmente incerta.

(712) In terzo luogo, i valori di dose soglia per esposizioni croniche dipendono dalla durata dell'esposizione e dal periodo di follow-up dopo l'esposizione. Le differenze tra queste variabili temporali nei diversi studi aumentano l'incertezza. I valori stimati sia per il cristallino, sia per il sistema circolatorio si basano sull'assunzione che vi sia la stessa incidenza di lesioni indipendentemente dalla natura acuta o cronica dell'esposizione nell'arco della vita lavorativa (se il follow-up è prolungato oltre i 20 anni). Studi futuri potranno chiarire questo aspetto. Per il pubblico, i valori di dose soglia annuale dovrebbero essere opportunamente ridotti in proporzione alla durata relativa della vita meno il periodo di latenza (20 anni di latenza per il cristallino, 10 anni per le malattie circolatorie) rispetto alla vita lavorativa. Si pone l'accento sul fatto che queste stime sono caratterizzate da grande incertezza.

(713) In quarto luogo, sono diventate disponibili molte più informazioni sugli effetti dei farmaci modificatori di risposta biologica nella mitigazione delle reazioni tissutali, con l'effetto ultimo di modificare le dosi soglia. Questi modificatori sono agenti specifici per tessuto e per processo ed è probabile che abbiano un impatto sempre crescente in futuro, grazie ai progressi nelle conoscenze scientifiche e mediche.

(714) Come conclusione generale, ICRP giudica sulla base delle evidenze esistenti, che dosi acute fino a circa 0,10 Gy non producano alcuna alterazione funzionale dei tessuti. In questa affermazione è compreso anche il cristallino in relazione al rischio di cataratta, con l'avvertimento che l'uso di un modello a soglia rimane incerto per questo tessuto. Ne deriva che per la maggior parte delle applicazioni delle raccomandazioni ICRP nelle situazioni di esposizione occupazionale o del pubblico, il rischio stocastico rimane il rischio principale da considerare. A dosi maggiori, il rischio di reazioni tissutali (effetti deterministici) diventa sempre più importante, in particolare riguardo agli incidenti radiologici e alle esposizioni mediche.

## 4.14. Bibliografia

- AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA (Health Protection Agency), RCE-16. Chilton.
- Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat. Res.* 172, 1–9.
- Albert, R.E., Omran, A.R., Brauer, E.W., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for *Tinea capitis*. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch. Environ. Health* 17, 919–934.
- Bentzen, S.M., Joiner, M.C., 2009. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 120–134.
- Blakely, E.A., Chang, P.Y., 2004. Late effects from hadron therapy. *Radiother. Oncol.* 73 (Suppl. 2), S134–S140.
- Blakely, E.A., Kleiman, N.J., Neriishi, K., et al., 2010. Meeting report. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. *Radiat. Res.* 173, 709–717.
- Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose- gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 156, 71–77.
- Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am. J. Epidemiol.* 168, 620–631.
- Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Radiat. Res.* 96, 560–579.
- Chylack Jr., L.T., Peterson, L.E., Feiveson, A.H., et al., 2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1: Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. *Radiat. Res.* 172, 10–20.
- Cogan, D.G., Dreisler, K.K., 1953. Minimal amount of X-ray exposure causing lens opacities in the human eye. *AMA Arch. Ophthalmol.* 50, 30–34.
- Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S.J., et al., 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 48, 62–87.
- Cucinotta, F.A., Manuel, F.K., Jones, J., et al., 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat. Res.* 156, 460–466.
- Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys.* 68, 632–642.
- Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L.B., et al., 2010. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S58–S63.
- Hall, P., Granath, F., Lundell, M., et al., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat. Res.* 152, 190–195.
- Hsieh, A.W., Lin, I.F., Chang, W.P., et al., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low dose-rate radiation in <sup>60</sup>Co contaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 174, 197–204.
- IAEA, 2008. Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy. Technical Reports Series Number 461. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. *Ann. ICRP* 14(3).
- ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. *Ann. ICRP* 20(4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21(1–3).
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. *Ann. ICRP* 30(2).

- ICRP, 2003. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor  $\bar{w}_{RP}$ . ICRP Publication 92. Ann. ICRP 33(4).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
- ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4). Joiner, M.C., Bentzen, S.M., 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 102–119.
- Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 388 (Suppl.), S200.
- Kavanagh, B.D., Pan, C.C., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S101–S107.
- Kleiman, N.J., Duran, G., Cabrera, M., et al., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, S511.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 169, 99–109.
- Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 49, 139–153.
- MacVittie, T.J., Monroy, R., Vigneulle, R.M., et al., 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission- neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. *Radiat. Res.* 128, S29–S36.
- Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (Suppl.), S10–S19.
- Meistrich, M.L., Shetty, G., 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 136, 691–701.
- Merriam Jr., G.R., Focht, E.F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 77, 759–785.
- Michalski, J.M., Gay, H., Jackson, A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S123–S129.
- Nadejina, N.J., Galstian, I.A., Savitsky, A.A., et al., 2002. Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, Flidner, T., Feinendegan, L.E., Hopewell, J.W. Eds.), 50–54.
- Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002 a threshold analysis. *Health Phys.* 90, 154–160.
- NCRP, 1990. The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality. Publication 104. Report 104. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat. Res.* 168, 404–408.
- Otake, M., Neriishi, K., Schull, W.J., 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. *Radiat. Res.* 146, 339–348.
- Pan, C.C., Kavanagh, B.D., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation associated liver injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S94–S100.
- Qvist, C.F., Zachau-Christiansen, B., 1959. Radiation cataract following fractionated radium therapy in childhood. *Acta Radiol.* 51, 207–216.
- Rancati, T., Schwarz, M., Allen, A.M., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S64–S69.
- Schultz-Hector, S., Trott, K.R., 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67, 10–18.

- Shang, B., Fu, E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. *Chin. J. Indust. Med.* 20, 48–49.
- Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., et al., 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ* 340, b5349.
- Shore, R.E., Neriishi, K., Nakashima, E., 2010. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing. *Radiat. Res.* 174, 889–894.
- UNSCEAR, 1988. Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, pp. 608–647.
- UNSCEAR, 2006. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.
- Van der Kogel, A.J., 2009. The dose-rate effect. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 158–168.
- Werner-Wasik, M., Yorke, E., Deasy, J., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S86–S93.
- Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 261–266.
- Worgul, B.V., Kundiyeu, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat. Res.* 167, 233–243.

## ALLEGATO A: SINTESI DEGLI STUDI SU ESPOSIZIONE A RADIAZIONI E INSORGENZA DI OPACITÀ DEL CRISTALLINO O CATARATTE

(A1) Questo riassunto è stato compilato dal dott. Roy E. Shore (Giappone) e riguarda principalmente le radiazioni a basso LET. Gli articoli sono in ordine cronologico, eccetto per le serie cronologiche degli studi Giapponesi sulle esplosioni atomiche che sono elencati insieme alla fine.

Autori e data	Cogan and Dreisler (1953)
Riferimento	Cogan, D.G., Dreisler, K.K., 1953. Minimal amount of X-ray exposure causing lens opacities in the human eye. <i>AMA Arch. Ophthalmol.</i> 50, 30–34
Tipo di studio	Rapporto su una serie di casi clinici
Numero di individui	40 casi con anamnesi di irradiazione con raggi x in prossimità degli occhi
Età al momento dell'esposizione	15–70 anni
Distribuzione di genere	70% femmine
Frequenza di partecipazione	N/A
Dose	23–2400 rad (stime basate su ricostruzioni in fantoccio)
Tipo di radiazioni	Raggi x 100–200 kV (tranne un caso a 1200 kV)
Rateo di dose	Da esposizione singola fino a 5 mesi di frazionamento
Tecniche di valutazione	Oftalmoscopia o lampada a fessura
Endpoint (sottogruppi ?)	“Effetti sul cristallino ... caratteristici dell'irradiazione”
Età al momento dello studio	17–71 anni (53% < 30 anni)
Tempo di follow-up	1,3–14 anni (media 7,3 anni globale e 8,0 anni per i soggetti senza cataratta)
Fattori interferenti valutati ?	Nessuno
Descrizione dei risultati	Osservate 5 cataratte, nessuna delle quali fra i 33 soggetti esposti con dosi < 500 rad
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Ridotto numero di casi di irraggiamento, con breve follow-up
Autori e data	Merriam and Focht (1957)

Riferimento	Merriam, G.R., Focht, E.F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 77, 759–784. (Vedi anche: Merriam, G.R., Szechter, A., Focht, E., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 346–385)
Tipo di studio	Rapporto su una serie di casi clinici
Numero di individui	Analizzate le cartelle cliniche di 100 soggetti con cataratte/opacità indotte da radiazioni e trovati 73 casi con irradiazione del capo (raggi X o radio) e nessuna opacità
Età al momento dell'esposizione	Da 1 mese a 84 anni
Distribuzione di genere	49% femmine
Frequenza di partecipazione	N/A
Dose	Sulla base di una ricostruzione retrospettiva in fantoccio, dosi stimate in un intervallo 25–6900 rad. Nel gruppo con cataratta: 0%, < 200 rad; 4%, 200–350 rad; 26%, 400–1000 rad; 19%, 1000–2000 rad; 11%, 2000–4000 rad; 11%, > 4000 rad; 29%, dose sconosciuta (praticamente per tutti > 1500 rad). Nel gruppo senza cataratta: 33 (45%), < 200 rad; 11 (15%), 200–399 rad; 27 (37%), 400–999 rad; 2 (3%), > 1000 rad .
Tipo di radiazioni	100–140 kV or 200–250 kV x ray, oppure placche o semi di Radio
Rateo di dose	37 con singola esposizione ai raggi x o placche di Radio, 87 con multiple sedute di radioterapia su 3 settimane–3 mesi, 49 oltre >3 mesi
Tecniche di valutazione	Oftalmoscopia o lampada a fessura (proporzioni non note)
Endpoint (sottogruppi ?)	“Ogni opacità riconoscibile avente l'apparenza caratteristica [di una cataratta da radiazioni], indipendentemente da una compromissione o meno della visione”; classificazione come cataratte “stazionarie” o “in progressione”
Età al momento dello studio	2 – >85 anni
Tempo di follow-up	Diagnosi di cataratta, in media 4,8 anni dopo la prima radioterapia. Soggetti senza cataratta e con dose stimata < 200 rad, ultimo esame in media 9,3 anni dopo la radioterapia
Fattori interferenti valutati ?	Analizzato l'effetto dovuto all'età al momento dell'esposizione, considerati anche i fattori complicanti (emorragie, glaucoma, uveiti)
Descrizione dei risultati	Tutti i casi con cataratta avevano una dose stimata > 200 rad. Per le cataratte dopo esposizione frazionata per > 3 mesi, la dose minima era > 500 rad. Riportata una relazione inversa fra la dose al cristallino e il tempo di insorgenza della cataratta e una maggiore sensibilità nei soggetti più giovani al tempo dell'esposizione (risultati basati su semplici valutazioni di frequenza, senza test statistici)
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	Indicata in 200 rad per ogni tipo di opacità, circa 500 rad per cataratte clinicamente evolutive
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	0
Commenti	Basato su una serie di casi clinici, non su una coorte definita. Il numero di soggetti con dose al cristallino < 200 rad era di gran lunga insufficiente (solo 33) ed il tempo di follow-up dopo l'irradiazione era limitato (in media 9,3 anni). Sebbene questo studio sia stato la principale base per gli standard di irradiazione per diverse decadi, esso sarebbe da considerare non adeguato sulla base dei moderni standard epidemiologici



Autori e data	Qvist and Zachau-Christiansen (1959)
Riferimento	Qvist, C.F., Zachau-Christiansen, B., 1959. Radiation cataract following fractionated radium therapy in childhood. <i>Acta Radiol.</i> 51, 207–216
Tipo di studio	Campione da un coorte trattata con radio per emoangioma
Numero di individui	855 pazienti trattati al capo; selezionati 112 pazienti valutati aver ricevuto una dose > 100 rad e 56 di questi presi in esame
Età al momento dell'esposizione	Infanzia
Distribuzione di genere	Sconosciuta
Frequenza di partecipazione	51%
Dose	Dose al cristallino stimata sulla base di calcoli
Tipo di radiazioni	Radiazioni gamma da applicatori di Radio
Rateo di dose	1 – 15 trattamenti (in un periodo $\geq$ 10 mesi)
Tecniche di valutazione	Visita oftalmologica (metodi non specificati)
Endpoint	Cataratta
Età al momento dello studio	Non specificata (fra 20 e oltre 40 anni)
Tempo di follow-up	Non specificato (fra 20 e oltre 40 anni)
Fattori interferenti valutati ?	Nessuno riportato
Descrizione dei risultati	“4 casi certi di cataratta da radiazioni”, tutti con dose $\geq$ 690 rad. Oltre a ciò, sono state rilevate: un’opacità con una dose stimata di 10 – 35 rad, che gli autori non hanno considerato essere un “cataratta da radiazioni”, una “cataratta senile” all’età di 40 anni con una dose di 640 rad e una “cataratta congenita” con una dose di 25 rad.
Dose soglia (intervallo di confidenza IC)	690 rad
Prevalenza a 1 Gy (95% IC)	0 ( ma si veda la nota precedente su una cataratta a basse dosi)
Commenti	Piccolo studio, con metodi non specificati di esame oftalmologico. Gli Autori hanno mirato in particolare ai casi che avevano assorbito > 100 rad

Autori e data	Albert et al. (1968)
Riferimento	Albert, R., Omran, A., Brauer, E., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for Tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. <i>Arch. Environ. Health</i> 17, 919–934
Tipo di studio	Screening su un sottogruppo di individui appartenenti ad una coorte irraggiata
Numero di individui	234 esposti, 232 non esposti
Età al momento dell'esposizione	1–14 anni, media 7, 7 anni
Distribuzione di genere	10 % femmine
Frequenza di partecipazione	Circa 50 %
Dose	dose all'occhio circa 0,50 Gy

Tipo di radiazioni	Raggi x
Rateo di dose	Cinque frazioni diseguali a pochi minuti di distanza
Tecniche di valutazione	Esame con lampada a fessura, esaminatore non a conoscenza dello stato di irradiazione
Endpoint	Luminescenza anomala e opacità sottocapsulari posteriori precoci
Età al momento dello studio	Mediana 17 anni (68% fra 10–19 anni, 32% $\geq$ 20 anni)
Tempo di follow-up	Circa 10 anni
Fattori interferenti valutati ?	Sesso, razza (37% neri, 63% bianchi), età
Descrizione dei risultati	Esposti vs. non esposti: non differenze per luminescenza anormale o opacità non sottocapsulari posteriori. Opacità sottocapsulari posteriori: 13 soggetti irradiati e 2 controlli (OR corretta per l'età 5,9, IC 95 % 1,4 – 24). Le opacità sottocapsulari posteriori erano “molto lievi”
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Piccolo studio sulle opacità del cristallino in età giovanile dopo circa 0,5 Gy di dose agli occhi da raggi x

Autori e data	Day et al. (1995)
Riferimento	Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. <i>Health Phys.</i> 68, 632–642
Tipo di studio	Studio trasversale di prevalenza
Numero di individui	991 soggetti da due aree geografiche/città con elevata deposizione radioattiva, 791 da una città con deposizione praticamente nulla
Età al momento dell'esposizione	0 – 12 anni
Distribuzione di genere	53 % femmine in entrambi i gruppi
Frequenza di partecipazione	35–40%, ma partecipazione legata a fattori diversi dalla auto-selezione
Dose	Deposizione superficiale di $^{137}\text{Cs}$ : 55–148 $\cdot 10^{10}$ Bq/km <sup>2</sup> stime della dose cumulativa 1986–1989 fra 29 e 35 mSv (o 86 mSv sulla base di metodi citogenetici)
Tipo di radiazioni	vedi sopra
Rateo di dose	vedi sopra
Tecniche di valutazione	Lampada a fessura, LOCS III + “difetti focali del cristallino” (ad es.: vacuoli, fiocchi, punti)
Endpoint (sottogruppi ?)	LOCS III $\geq$ 2
Età al momento dello studio	49 % fra 5 e 11 anni, 51 % fra 12 e 17 anni
Tempo di follow-up	5,7 anni
Fattori interferenti valutati ?	Diabete, radioterapia, terapie farmacologiche
Descrizione dei risultati	Nessuna differenza nelle opacità corticali $\geq$ 2 [esposti 15 (1,5 %), non esposti 10 (1,3 %)]. Opacità sottocapsulari posteriori $\geq$ 2 [esposti 5 (0,5

%), non esposti 0, p = 0,05] Opacità sottocapsulari posteriori totali ( $\geq 1$ ) [esposti 28 (2,8 %), non esposti 8 (1,0%), p = 0,005]

Dose soglia (intervallo di confidenza CI) –

Prevalenza a 1 Gy (95% CI) –

Commenti Gli oftalmologi conoscevano lo stato di esposizione dei soggetti. Tuttavia è stato utilizzato un metodo standardizzato di classificazione, ri-addestramento e valutazione di affidabilità, i casi positivi sono stati esaminati da parte di due esaminatori, ed inoltre è stata tratta documentazione fotografica degli esami con lampada a fessura nei casi positivi

Autori e data	Wilde and Sjostrand (1997)
Riferimento	Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261–266
Tipo di studio	Prevalenza delle opacità in una limitata coorte trattata con $^{226}\text{Ra}$ per emangioma palpebrale
Numero di individui	20
Età al momento dell'esposizione	2 – 13 mesi
Distribuzione di genere	sconosciuta
Frequenza di partecipazione	100 %
Dose	1 -11 Gy al lato trattato, 0,02-0,12 Gy al lato non trattato
Tipo di radiazioni	gamma
Rateo di dose	trattamento in 1,5 – 3 ore
Tecniche di valutazione	Biomicroscopia con lampada a fessura e fotografia retro illuminata
Endpoint (sottogruppi ?)	“cataratta da radiazioni”
Età al momento dello studio	31-46 anni
Tempo di follow-up	30-46 anni
Fattori interferenti valutati ?	Nessuno rilevato
Descrizione dei risultati	Non è stata condotta alcuna analisi statistica. Sono state riscontrate opacità del cristallino in tutti i casi trattati dal lato del trattamento. Il grado dell'opacità era crescente con la dose al cristallino. 13 su 20 dei cristallini controlaterali presentavano opacità molto più piccole
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Studio di limitate dimensioni, ben condotto, ma che fornisce limitate informazioni quantitative
Autori e data	Hall et al. (1999)

Riferimento	Hall, P., Granath, F., Lundell, M., Olsson, K., Holm, L.-E., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. <i>Radiat. Res.</i> 152, 190–195
Tipo di studio	Studio su una coorte, screening di prevalenza
Numero di individui	484 esposti, 89 non esposti
Età al momento dell'esposizione	Media 5 mesi, intervallo 0 – 16 mesi
Distribuzione di genere	72 % femmine esposte, 74 % femmine non esposte
Frequenza di partecipazione	80 %
Dose	Media 0,4 Gy, intervallo 0 – 8,4 Gy
Tipo di radiazioni	88 % da <sup>226</sup> Ra, il resto da raggi x a contatto (≤60 kVp)
Rateo di dose	In media 2,1 trattamenti, intervallo 1-14. Rateo di dose al cristallino da <sup>226</sup> Ra: media 0,13 Gy/ora, mediana 0,05 Gy/ora, massimo 3,0 Gy/ora
Tecniche di valutazione	Sistema LOCS; considerato positivo score ≥ 1
Endpoint (sottogruppi ?)	Opacità corticali e sottocapsulari posteriori
Età al momento dello studio	46 anni (intervallo 36 – 54)
Tempo di follow-up	46 anni
Fattori interferenti valutati ?	Diabete, trattamento con steroidi, anamnesi familiare di cataratta, altri disturbi agli occhi, altra radioterapia
Descrizione dei risultati	Prevalenza in funzione della dose (mGy) di Cataratta corticale + sottocapsulare posteriore: 0 = 9/178 (5%), 1-499 = 89/747 (12%), 500-999 = 20/115 (18%), > 1000 = 20/89 (22%)
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	Corticale: 1,50 (95% CI 1,15–1,95); sottocapsulare posteriore: 1,49 (95% CI 1,07–2,08)
Commenti	Le cataratte nucleari (centrali) non erano correlate alla dose da radiazioni. L'analisi dose-risposta era limitata al gruppo degli esposti, perché il gruppo dei non esposti non era sufficientemente comparabile
Autori e data	Nadejina et al. (2002)
Riferimento	Nadejina, N.J., Galstian, I.A., Savitsky, A.A., et al., 2002. Chronic irradiation: tolerance and failure in complex biological systems. <i>Br. J. Radiol. Suppl.</i> 26, Fliedner, T., Feinendegan, L.E., Hopewell, J.W. (Eds.), 50–54.
Tipo di studio	Coorti di 13 soggetti con sindrome acuta da radiazioni (ARS) e 30 lavoratori addetti alle operazioni di recupero
Numero di individui	11 soggetti con ARS e 30 addetti al recupero
Età al momento dell'esposizione	Media circa 35 anni per i soggetti con ARS, circa 37 anni per gli addetti al recupero
Distribuzione di genere	< 10 % femmine
Frequenza di partecipazione	Completa

Dose	Soggetti con ARS: dose minima 2,6 Gy, media stimata circa 3,2 Gy. Addetti al recupero: dose media stimata 0,2 Gy
Tipo di radiazioni	Gamma e beta
Rateo di dose	Soggetti con ARS: elevato rateo di dose. Addetti al recupero: esposizione prolungata.
Tecniche di valutazione	Indagini oftalmologiche ripetute per 14 anni (strumentazione non specificata)
Endpoint (sottogruppi ?)	Cataratta
Età al momento dello studio	Fino a 14 anni dopo l'esposizione
Tempo di follow-up	Circa 14 anni
Fattori interferenti valutati ?	Nessuno
Descrizione dei risultati	5 / 11 casi con ARS presentavano cataratte da radiazioni. Nessun caso di cataratta da radiazioni, ma 3 cataratte senili negli addetti al recupero
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Gli Autori riferiscono di una pubblicazione in lingua russa che riportava 13 casi di cataratta nei soggetti con ARS

---

Autori e data	Junk et al. (2004)
Riferimento	Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45, E- abstract 388
Tipo di studio	Studio trasversale di screening su 59 addetti a procedure di radiologia interventistica
Numero di individui	59
Età al momento dell'esposizione	Non riportata
Distribuzione di genere	Non riportata
Frequenza di partecipazione	Sconosciuta
Dose	Sconosciuta
Tipo di radiazioni	Raggi x
Rateo di dose	Esposizione professionale di durata variabile tra 5 e 36 anni
Tecniche di valutazione	Esame di Scheimpflug (tomografia corneale) dopo dilatazione della pupilla
Endpoint	Modificazioni precoci del cristallino pre-cataratta e cataratte sottocapsulari
Età al momento dello studio	29 – 62 anni
Tempo di follow-up	Nessun follow-up, esposizione nei 5 – 36 anni precedenti all'indagine
Fattori interferenti valutati ?	Età, mano dominante

Descrizione dei risultati	22 soggetti hanno mostrato “piccole opacità paracentrali puntiformi” nella regione sottocapsulare posteriore; cataratte sottocapsulari posteriori trovate in 9 occhi di 5 soggetti. La conclusione dello studio è che la frequenza e severità delle opacità sottocapsulari posteriori aumenta con l'età e l'anzianità di lavoro nel settore
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Dallo studio emerge l'indicazione che l'esposizione cronica alle radiazioni può portare alla formazione di opacità. Non sono state effettuate stime di dose
<hr/>	
Autori e data	Shang and Fu (2007)
<hr/>	
Riferimento	Shang, B., Fu, E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. Chin. J. Indust. Med. 20, 48–49 (in Cinese; le informazioni seguenti sono tratte da un sommario ICRP C1 fornito dal Dr. Pingkun Zhou)
Tipo di studio	Studio trasversale di screening su lavoratori
Numero di individui	584 lavoratori professionalmente esposti più 340 controlli
Età al momento dell'esposizione	Non specificato nel sommario disponibile
Distribuzione di genere	Non specificato nel sommario disponibile
Frequenza di partecipazione	Sconosciuta
Dose	Indicati solo gli anni di esposizione: da 4 mesi a 35 anni (media 11.6 anni)
Tipo di radiazioni	Non specificato nel sommario disponibile
Rateo di dose	Esposizione prolungata, verosimilmente a basso rateo di dose
Tecniche di valutazione	Lampada a fessura
Endpoint	Opacità o modificazioni precoci del cristallino
Età al momento dello studio	20 – 57 anni
Tempo di follow-up	4 mesi – 35 anni
Fattori interferenti valutati ?	Non specificato nel sommario disponibile. Non indicato se effettuato aggiustamento per l'età
Descrizione dei risultati	Trovato un aumento nelle opacità più evolute (ma tuttavia precoci) con il prolungarsi del tempo di esposizione alle radiazioni
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Lo studio non fornisce sufficienti informazioni quantitative, ma suggerisce la necessità di prestare attenzione ai lavoratori esposti che hanno precedenti di assorbimento di dose nella loro storia lavorativa
<hr/>	
Autori e data	Worgul et al. (2007)
<hr/>	

Riferimento	Worgul, B.V., Kundiyeu, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. <i>Radiat. Res.</i> 167, 233–243. Si veda anche: Chumak, V.V., Worgul, B.V., Kundiyeu, Y.I., et al., 2007. Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl clean-up workers. <i>Radiat. Res.</i> 167, 606–614)
Tipo di studio	Due screening oftalmologici di una coorte di lavoratori esposti addetti ad operazioni di recupero del sito di Chernobyl (liquidatori)
Numero di individui	8607, visitati due volte
Età al momento dell'esposizione **	8,5%, < 25 anni; 14%, 25–29 anni; 23%, 30–34 anni; 34%, 35–39 anni; 53%, > 40 anni
Distribuzione di genere	4 % femmine
Frequenza di partecipazione	11797 persone residenti in regioni interessate, 73 % di queste è stata esaminata
Dose	Fra 0 e > 1 Gy ( il 2 % ha assorbito > 0.7 Gy)
Tipo di radiazioni	Gamma e beta
Rateo di dose	Esposizione da 1 a diversi mesi
Tecniche di valutazione	Visita oftalmologica con lampada a fessura. Gli oftalmologi erano addestrati per una valutazione standardizzata, ma la frequenza delle opacità osservate variava con l'esaminatore
Endpoint	Opacità: nucleari, non nucleari, corticali, sottocapsulari posteriori, graduate secondo lo scoring di Merriam–Focht
Età al momento dello studio	26%, < 40 anni; 50%, 40–49 anni; 14%, 50–54 anni; 10%, > 55 anni
Tempo di follow-up	Esami effettuati 12 e 14 anni dopo l'inizio dei lavori di recupero (1986–1987)
Fattori interferenti valutati ?	Fumo, età, sesso, diabete, corticosteroidi, lavori con esposizioni a fattori chimici, radiazioni, UV, infrarossi e variazioni nello scoring da parte degli esaminatori
Descrizione dei risultati	1817 (21%) presentava opacità corticali posteriori di stadio 1 in uno o entrambi gli occhi, 1464 (17%) presentava opacità sottocapsulari posteriori di stadio 1, 90 (1.1%) aveva opacità non nucleari di stadio 2–5
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	Per la opacità corticale posteriore di stadio 1, 0,34 Gy (95% CI 0,18–0,51); per opacità sottocapsulari posteriori di stadio 1, 0,35 Gy (95% CI 0,19–0,66)
Odds ratio a 1 Gy (95% CI)	Opacità non nucleari di stadio 1-5, 1,65 (95% CI 1,18–1,65); opacità corticale posteriore di stadio 1, 1,51 (95% CI 1,09–2,10); opacità sottocapsulari posteriori di stadio 1, 1,42 (95% CI 1,01–2,00)
Commenti	Sono state apportate correzioni per tener conto delle variazioni tra gli esaminatori, ma non sono state fatte fotografie dei cristallini. Quasi tutte le opacità erano lievi e non alteravano la visione, ma le età erano ancora giovani. Le dosi individuali erano stimate principalmente a partire dalle “dosi ufficiali” con correzioni basate su una serie di valori di stime di dose ottenute con metodi di risonanza elettronica paramagnetica EPR e non da vere e proprie letture di dosimetri; le incertezze sulle dosi individuali erano quindi sostanziali.

\*\* Età al momento dell'esposizione e incidenza cumulativa di cataratta (NdT)

Autori e data	Chodick et al. (2008)
Riferimento	Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. <i>Am. J. Epidemiol.</i> 168, 620–631
Tipo di studio	Questionario postale con cui si chiedevano ai soggetti stessi informazioni sull'eventuale insorgenza di cataratta in una coorte di tecnici di radiologia
Numero di individui	35705 lavoratori con dati utilizzabili
Età al momento dell'esposizione	14 – 43 anni, prima dell'inizio dello studio
Distribuzione di genere	83 % femmine
Frequenza di partecipazione	54 % degli eleggibili
Dose	Presi in considerazione le indagini Rx a capo e collo e la storia dosimetrica occupazionale cumulativa
Tipo di radiazioni	Soprattutto raggi x
Rateo di dose	altamente frazionato, da < 6 a oltre 13 anni
Tecniche di valutazione	Questionari postali sulle cataratte e diversi potenziali fattori di rischio
Endpoint	Numero di cataratte o di interventi per cataratta riferiti dai soggetti intervistati
Età al momento dello studio	Circa 43 – 64 anni
Tempo di follow-up	19,2 + 1,8 anni
Fattori interferenti valutati ?	>20 variabili, incluse variabili socio-demografiche, stile di vita, storia medica e indice di esposizione UV
Descrizione dei risultati	Segnalate 2382 cataratte (591 prima dei 50 anni di età) e 647 interventi per cataratta (183 prima dei 50 anni di età). Rilevato che coloro che hanno riportato > 3 esami RX al capo / collo sul questionario di base, hanno successivamente avuto una maggiore incidenza di cataratta: HR = 1,25 (95% CI 1,06-1,47, P <0.01). Significativa anche l'anamnesi di radioterapia alla testa prima dei 15 anni di età: HR = 1,41 (95% CI 1,00-1,99) (dopo i 15 anni di età 1,27, non statisticamente significativo). Il numero totale di RX diagnostici (su qualsiasi parte del corpo) è stato associato con gli interventi per cataratta: HR = 1,50 (95% CI 1,09-2,06). Radioterapia a testa / collo, HR = 1,71 (95% CI 1,09-2,68). Esposizione professionale a radiazioni : dose-risposta, ERR / Gy = 1,98 (95% CI da -0,69 a 4,65, P = 0,15). Confronto soggetti nella categoria dosi alte vs basse dosi (media di 60 vs 5 mGy), HR = 1,18 (95% CI 0,99-1,40, P = 0,06). Per cataratta sottoposta ad asportazione chirurgica , ERR / Gy = 1,50 (95% CI da -3,43 a 6,43).
Dose soglia (intervallo di confidenza IC)	Trovata una differenza marginalmente significativa fra lavoratori nel gruppo con dosi più elevate (media 60 mGy) e minori (media 5 mGy)
Rischio relativo a 1 Gy (95% IC)	Per il numero totale di cataratte riportate HR/Gy = 1,98 (95% CI da -0,69 a 4,65). Per la chirurgia della cataratta HR/Gy = 1,50 (95% CI da -3,43 a 6,43)



Commenti	Studio di ampie proporzioni. Basato su cataratte e interventi chirurgici alla cataratta auto riportati. Incertezze sulle dosi probabilmente apprezzabili, soprattutto per i soggetti impiegati prima di circa il 1955, periodo per il quale le informazioni sui dosimetri film badge sono limitate
Autori e data	Kleiman et al. (2009)
Riferimento	Kleiman, N.J., Cabrera, M., Duran, G., Ramirez, R., Duran, A., Vano, E., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Presentation abstract 511/D656
Tipo di studio	Studio trasversale di screening
Numero di individui	78 soggetti addetti a pratiche di cardiologia interventistica
Età al momento dell'esposizione	adulti
Distribuzione di genere	Non specificata
Frequenza di partecipazione	Volontari, frequenza di partecipazione non riportata
Dose	Sconosciuta
Tipo di radiazioni	Raggi x
Rateo di dose	Prolungata
Tecniche di valutazione	Lampada a fessura dopo dilatazione della pupilla, valutata da tre osservatori indipendenti
Endpoint	Modifiche iniziali e opacità del cristallino (in regione sottocapsulare posteriore)
Età al momento dello studio	22-69 anni per i medici addetti a pratiche di cardiologia interventistica, 20-58 anni per il resto del personale (media 32,2 anni)
Tempo di follow-up	1-40 anni di esperienza in pratiche di cardiologia interventistica
Fattori interferenti valutati ?	La storia medica dei soggetti è stata raccolta, ma non usata nell'analisi
Descrizione dei risultati	18/42 medici addetti a pratiche di cardiologia interventistica avevano effetti sulla regione sottocapsulare posteriore del cristallino coerenti con l'esposizione alle radiazioni (10 / 18 aveva cambiamenti bilaterali, 12/18 raramente o mai usato protezione per gli occhi, 13/18 non avevano schermature sospese a soffitto). 3/34 infermieri o tecnici CI avevano lievi cambiamenti in regione sottocapsulare posteriore
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Dosi non note. I medici avevano età più avanzate dei tecnici/infermieri. Lo studio suggerisce che le esposizioni protratte alle radiazioni possono portare ad opacità del cristallino, ma gli effetti dell'età dovrebbero essere esclusi
Autori e data	Hsieh et al. (2010)

	Hsieh, W.A., Lin, I-F., Chang, W.P., Chen, W.-L., Hsu, Y.H., Chen, M.-S., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in <sup>60</sup> Co-contaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 173, 197–204 .
Riferimento	Chen, W., Hwang, J., Hu, T., Chen, M.S., Chang, W.P., 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 156, 71–77
Tipo di studio	Studio di prevalenza di opacità del cristallino in una coorte di esposti all'irradiazione cronica da <sup>60</sup> Co in abitazioni contaminate
Numero di individui	73 persone sotto i 20 anni di età al momento della prima indagine nel 1998. Riesaminati 4,7 anni più tardi. Gruppo di controllo di 100 volontari sani non esposti (età 6-22 anni)
Età al momento dell'esposizione	Esposti fino a 15 anni
Distribuzione di genere	44 % femmine
Frequenza di partecipazione	87% incluso. Esclusi i soggetti che non hanno fornito informazioni o hanno avuto altri problemi di salute
Dose	Dose cumulativa stimata: circa 190 ± 357 mSv (media), circa 54 mSv (mediana)
Tipo di radiazioni	Irradiazione gamma cronica ( fino a circa 15 anni)
Rateo di dose	Media 7,4 ± 3,7 anni di esposizione
Tecniche di valutazione	Lampada a fessura dopo dilatazione della pupilla
Endpoint	Valutazione LOCS-III , più analisi FLD per le opacità di grado minore
Età al momento dello studio	14,9 ± 3,8 anni
Tempo di follow-up	L'esposizione era cessata da < 1 anno a > 5 anni prima dell'esame
Fattori interferenti valutati ?	Età, tempo dal termine dell'esposizione
Descrizione dei risultati	Tra il primo e il secondo esame rilevato incremento delle opacità all'analisi FLD, e un significativa (P = 0,002) aumento sempre all'analisi FLD nel gruppo esposto. L'aumento delle opacità all'analisi FLD associato all'esposizione è localizzato nella regione corticale anteriore, ma non nella regione corticale posteriore o nel nucleo del cristallino
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Lo studio suggerisce un aumento delle opacità minori o di pre-opacità a circa 0,2 Gy di esposizione cronica alle radiazioni

Studi sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche in Giappone

Autori e data	Cogan et al. (1949) Cogan et al. (1950)
Riferimento	Cogan, D.G., Martin, S., Kimura, S., 1949. Atomic bomb cataracts. Science 110, 654–655 Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S., Ikui, H., 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48, 63–87
Tipo di studio	Screening effettuato nel 1949 ( 4 anni dopo le esplosioni atomiche)
Numero di individui	1000 persone entro 2000 m dall'ipocentro, estratte in modo casuale dalle liste anagrafiche, 231 delle quali si trovavano entro 1000 m dall'ipocentro
Età al momento dell'esposizione	Vedi il campo “età al momento dello studio”
Distribuzione di genere	Non riportata
Frequenza di partecipazione	Non nota, ma verosimilmente elevata
Dose	Sconosciuta, ma includeva alte dosi (<1000 m) e dosi medio - basse (>1000 m)
Tipo di radiazioni	Gamma e neutroni
Rateo di dose	Istantaneo
Tecniche di valutazione	Esame con oftalmoscopio e lampada a fessura (non tutti i soggetti sono stati esaminati con lampada a fessura; proporzione non nota)
Endpoint (sottogruppi ?)	Opacità caratteristiche dell'esposizione a radiazioni (che a quanto pare significa opacità assiali)
Età al momento dello studio	La maggior parte dei soggetti aveva età 16-20 anni (18 %) o 6-10 anni (12 %) nel 1949. Molto pochi i soggetti con età > 60 anni
Tempo di follow-up	4 anni
Fattori interferenti valutati ?	Altri reperti oculari annotati
Descrizione dei risultati	Nessun caso di “cataratta da radiazioni” nei 769 individui all'interno di 1000-2000 m dall'ipocentro. 81 anomalie del cristallino osservate nei 231 individui all'interno dei 1000 m, ma nessuno considerato essere “fuori di ogni dubbio un caso di cataratta da radiazioni”
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Studio di screening fatto quattro anni dopo le esposizioni delle bombe atomiche. La definizione usata di “cataratta da radiazioni” può aver escluso un numero imprecisato di casi (ad esempio 38 soggetti avevano una cataratta corticale, alcune delle quali possono essere state indotte da radiazioni)
Autori e data	(N) Nefzger et al. (1969) (O82) Otake and Schull (1982) (O90) Otake and Schull (1990) (O96) Otake et al. (1996)

	(N) Nefzger, M.D., Miller, R.J., Fujino, T., 1969. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963–1964. <i>Am. J. Epidemiol.</i> 89, 129–138
	(O82) Otake, M., Schull, W., 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. <i>Radiat. Res.</i> 92, 574–595
	(O90) Otake, M., Schull, W., 1990. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. <i>Radiat. Res.</i> 121, 3–13
	(O96) Otake, M., Neriishi, K., Schull, W.J., 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. <i>Radiat. Res.</i> 146, 339–348
Riferimento	
Tipo di studio	Screening di un campione casuale stratificato di sopravvissuti alla bomba atomica
Numero di individui	(N) 2468: 1627 ad Hiroshima, 841 a Nagasaki, esaminati nel 1963–1964 (O82) 2125: 1394 ad Hiroshima, 731 a Nagasaki (O90) 1983 con dosi da DS86 : 1325 ad Hiroshima, 658 a Nagasaki (O96) 1742 con dosi da DS86 e informazioni sull'epilazione cutanea
Età al momento dell'esposizione	Tutte le età, più alcuni casi di esposizione in utero. (O90) Età in utero non incluse, poiché c'era un solo caso di opacità
Distribuzione di genere	Non riportata né in (N) né in (O82)
Frequenza di partecipazione	Circa 70 %
	Gruppi di dose: (N), “alta” = dose stimata di $\geq 200$ rad (dosi T57) o $\geq 100$ rad se in utero (n = 1026), “bassa” = entro 2000 m, ma $< 200$ (o 100) rad (n = 789); “minima” = 3000-9999 m (n = 388). Non in città (n = 265).
	(O82) Non in città = 263; 0 rad = 264; 1-99 rad = 627; 100-199 rad = 417; 200 - 399 rad = 368; 400-599 rad = 120; $\geq 600$ rad = 65; sconosciuta = 1. Dosi di gruppo solo da 100 m, stima da dati preliminari DS86 su “dosi in aria libera”, moltiplicate per fattori di schermatura di 0,9 a Hiroshima, 0,85 a Nagasaki. I fattori di schermatura attualmente si ritiene che siano piuttosto 0,4-0,7, le dosi medie sono state quindi probabilmente sovrastimate.
Dose	(O90) 71 dei 76 casi avevano dosi DS86. (O90 e O96) usate dosi DS86 individuali
Tipo di radiazioni	Gamma+ neutroni
Rateo di dose	Istantaneo
Tecniche di valutazione	Oftalmoscopio (+ lampada a fessura se esame oftalmologico positivo). Gli esaminatori erano in cieco rispetto ai valori di dose, ma alcune informazioni possono essere state comunicate dai soggetti in esame
	(N) opacità assiali, opacità corticali, opacità nucleari, modifiche policromatiche. Solo 84 opacità assiali sono state considerate “opacità da radiazioni”. Circa il 70% sono state classificate come “equivoca”, minima ( $< 1$ mm) o piccola (1-2,4 mm). Le restanti erano “moderate” (circa 24%) o “grandi” (cinque casi).
Endpoint (sottogruppi ?)	(O90) 71 casi utilizzati dopo la revisione delle registrazioni respinte, alcune considerate come non essere opacità sottocapsulari posteriori e alcune con dose sconosciuta.
Età al momento dello studio	Da 17 a oltre 50 anni (non specificato altrimenti)
Tempo di follow-up	18-19 anni

Fattori interferenti valutati ?	<p>(N) non riportate, a parte l'età.</p> <p>(O82) Ad Hiroshima, i soggetti con dose &gt; 100 rad erano 3-4 anni più giovani di quelli &lt;100 rad.</p> <p>(O90) I gruppi con dose superiore avevano età significativamente più elevata. Il tasso di partecipazione è stato in una certa misura più elevato nei gruppi esposti rispetto al gruppo "non in città" o ai gruppi a dose 0. I dati del questionario hanno indicato che i partecipanti erano più preoccupati per la loro vista rispetto ai non partecipanti</p>
Descrizione dei risultati	<p>(N) 84 opacità assiali - aumentate nel gruppo ad alta dose. Nessuna differenza correlata alla dose nelle opacità corticali o nucleari. Osservato un gradiente nei cambiamenti policromatici posteriori in funzione della dose sia per esposizioni post-natali che pre-natali.</p> <p>(O82) Sulla base di un secondo riesame, accettate 76 opacità assiali.</p> <p>( N ) Aumento delle opacità assiali osservato solo nel gruppo ad alta dose . Gli Autori hanno indicato che le "nuove" dosi T65 erano 2-3 volte inferiori a Hiroshima rispetto alle loro stime T57, mentre il cambiamento per le stime di dose di Nagasaki era piccolo.</p> <p>( O82 ) La migliore interpolazione dei risultati era un modello lineare per i gamma e lineare per i neutroni con una probabile soglia di dose T65 di circa 1,1 Gy ( 95 % CI 0,6-1,5 ) per i gamma ( a seconda di quale stima dosimetrica era utilizzata ) , ma nessun effetto indipendente connesso alla dose per i neutroni ( a causa della elevata correlazione gamma-neutroni ) .</p> <p>( O90 ) La migliore interpolazione dei risultati era un modello lineare per i gamma e lineare per i neutroni , entrambi con dose soglia. Per la dose agli occhi, la migliore stima della dose soglia risultava 0,73 Gy ( CI superiore 95 % 1,39) per i gamma e 0,06 Gy per i neutroni . Per gamma + neutroni combinati , la soglia era 1,46 Sv ( ma tenendo conto di una correzione per l'incertezza del 35 % sulla dose, la soglia più probabile sarebbe tra 1,54 e 1,68 Sv ).</p> <p>( O96 ) Una volta che il 35 % di incertezza delle dosi individuali è stato tenuto in considerazione e usando le dosi agli occhi da gamma + le dosi da neutroni moltiplicate per 10, le stime di soglia sono 1,21 Sv per il gruppo con epilazione e 1,41 Sv per il gruppo senza epilazione.</p>
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	
Prevalenza a 1 Gy (95% IC)	—
Commenti	<p>(N) Primo studio sulla cataratta nei sopravvissuti alla bomba atomica che si è avvalso di una buona metodologia epidemiologica. Dosimetria limitata e probabilmente non accurata. Nessuna dosimetria individuale (N e O82), ma usate dosi DS86 per (O90 e O96).</p> <p>(N) Impossibile stimare separatamente gli effetti di gamma e neutroni, mentre ciò è stato fatto in O82 e O90. L'accertamento delle opacità è stato limitato, a causa del fatto che la lampada a fessura è stata utilizzata soprattutto quando l'oftalmoscopia risultava positiva.</p> <p>(O90) Gamma e neutroni sono altamente correlati, cosicché è problematico stimare gli effetti separati, soprattutto perché ci si basava su soli 71 casi di opacità. Pertanto, la dose soglia combinata gamma-neutroni di circa 1,4 Sv è probabilmente più significativa.</p>
Autori e data	Choshi et al. (1983)
Riferimento	Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 96, 560–579*

Tipo di studio	Screening di una coorte di individui esposti in occasione dell'esplosione delle bombe atomiche. Tentativo di studiare tutti i soggetti con $\geq 100$ rad accoppiati con controlli appaiati per età e sesso a 0 dose, più tutti i soggetti riportati come aventi opacità assiali o modifiche PSC nel precedente studio di Nefzger (1969)
Numero di individui	Numero di esaminati: Esposizione pre-natale al momento delle esplosioni: 84; Esposizione post-natale 2301.
Età al momento dell'esposizione	Esame 33-35 anni dopo l'esposizione. Età da pre-natale a $> 50$ anni
Distribuzione di genere	62 % femmine
Frequenza di partecipazione	Esposizione post-natale 47% degli eleggibili; Esposizione pre-natale, 29%. La partecipazione non differiva in termini di dose
Dose	Usato il sistema dosimetrico T65DR
Tipo di radiazioni	Gamma + neutroni
Rateo di dose	Istantaneo
Tecniche di valutazione	Oftalmoscopia + lampada a fessura (dilatazione della pupilla usata raramente). Lesioni al cristallino fotografate. Gli esaminatori non erano a conoscenza della dose assorbita dai gruppi sottoposti ad esame
Endpoint	Primariamente opacità assiali. Esaminate anche opacità sottocapsulari posteriori precoci.
Età al momento dello studio	181 (8%), $<40$ anni; 521 (24%), 40–49 anni; 739 (34%), 50–59 anni; 385 (18%), 60–69 anni; 367 (17%), $\geq 70$ anni. Prenatale 32–34 anni .
Tempo di follow-up	33 – 35 anni
Fattori interferenti valutati ?	È stato osservato che vi era una sostanziale variabilità tra gli oftalmologi coinvolti nello studio nel valutare le piccole opacità assiali e le iniziali modificazioni in regione sottocapsulare posteriore
Descrizione dei risultati	Osservato un aumento delle opacità assiali nel gruppo $\geq 100$ rad per tutti gruppi di età $<70$ anni. Complessivamente, il 26,1% nel gruppo $\geq 100$ rad e il 20,3% dei controlli aveva opacità assiali. RR: $<40 = 13,8$ ; $40-49 = 2,9$ ; $50-59 = 2,7$ ; $60-69 = 2,1$ ; $> 70 = 1,4$ . Modificazioni minori in regione sottocapsulare posteriore erano correlate con la dose. Nessun effetto correlato alla dose osservato per le opacità corticali o nucleari
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	–
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	–
Commenti	Dal momento che gli autori hanno studiato solo soggetti con dose $\geq 100$ rad e non esposti, non è stato possibile stimare una relazione dose – risposta. Usata dosimetria T65D
Autori e data	(M) Minamoto et al. (2004) (N) Nakashima et al. (2006)
Riferimento	(M) Minamoto, A., Taniguchi, H., Yoshitani, N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 80, 339–345 (N) Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. Health Phys. 90, 154–160
Tipo di studio	Studio di screening interno alla coorte AHS (Adult Health Study) di esposti in occasione dell'esplosione delle bombe atomiche

Numero di individui	(M) 873. (N) 701 (solo esposizione post-natale). I numeri sono stati limitati perché gli oculisti sono stati impiegati solo per una frazione delle attività cliniche quotidiane nell'ambito dello studio AHS, ma le dosi individuali erano casuali rispetto ai giorni di attività clinica
Età al momento dell'esposizione	143 in utero, 501 di età compresa tra 0-13 anni, 229 di età > 13 anni (media 8,8 anni)
Distribuzione di genere	61 % femmine
Frequenza di partecipazione	93 % esaminati
Dose	Media 0,52 Sv, intervallo da 0 a > 2 Sv (dosimetria DS02)
Tipo di radiazioni	Gamma + neutroni
Rateo di dose	Istantaneo
Tecniche di valutazione	(M) esame con oftalmoscopio e lampada a fessura con dilatazione della pupilla, score LOCS-II. Esami fatti da diversi esaminatori (sono state riscontrate differenze significative fra osservatori nella classificazione delle opacità sottocapsulari posteriori, anche se la ristandardizzazione degli osservatori è stata ripetuta ogni 6 mesi e il livello di accordo è stato segnalato costantemente > 80%). Esaminatori non a conoscenza dei livelli di dose hanno fotografato i cristallini. (N) Revisione delle fotografie dei cristallini fatta da un solo specialista oftalmologo.
Endpoint	Opacità nucleari, corticali e sottocapsulari posteriori
Età al momento dello studio	54-94 anni, media 64.8 anni
Tempo di follow-up	55 - 57 anni
Fattori interferenti valutati ?	Il tasso di partecipazione non variava in funzione della dose di radiazioni. Sono stati valutati come possibili fattori interferenti 23 variabili da questionario e 15 misure di laboratorio. Correzioni per la città, il sesso, l'età e il fumo.  Usato un modello di probabilità proporzionale (per le risposte classificate in gradi secondo lo score), con aggiustamento per città, il sesso, l'età e il fumo. (N) la pendenza della curva dose-risposta diminuiva significativamente con l'aumentare dell'età all'esposizione (P = 0,02) (ma questo si verificava anche con l'aumentare dell'età al tempo dell'osservazione, per cui non si ha la sicurezza di quale sia la variabile importante). (N) Nessuna risposta in funzione della dose per esposizione in utero (P > 0,2), ma ciò può dipendere dalla mancanza di potenza statistica a causa dei piccoli numeri e delle ridotte percentuali di soggetti esposti a dosi elevate
Descrizione dei risultati	
Dose soglia (intervallo di confidenza IC)	(N) Opacità corticali, 0,6 Sv (95% IC <0-1,2); Opacità sottocapsulari posteriori, 0,7 Sv (95% IC <0-2,8) (queste analisi hanno escluso gli esposti in utero)
Prevalenza a 1 Gy (95% IC)	(M) OR per opacità: nucleare 1,12 (95% IC 0,94-1,30), corticale 1,29 (95% IC 1,12-1,49), sottocapsulare posteriore 1,41 (95% IC 1,21-1,64)
Commenti	Studio un po' difficile da interpretare perché il modello a quote proporzionali usa la classificazione progressiva delle opacità assumendo, in maniera un po' forte sotto il profilo concettuale, che ad ogni successivo passaggio di grado nella classificazione corrispondano aumenti equivalenti di OR. Lo studio iniziale (M) aveva qualche problema con la variabilità tra gli esaminatori nell'attribuzione dei

punteggi, ma (N) aveva una score uniforme da parte di un solo esaminatore e i risultati erano molto simili.

Nota: questo è stato il primo studio sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche che non ha fatto ricorso alla classificazione di "opacità assiali", che erano verosimilmente un misto di nucleari, corticali e sottocapsulari posteriori

Autori e data	Neriishi et al., 2007
Riferimento	Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. <i>Radiat. Res.</i> 168, 404–408
Tipo di studio	Esame oftalmoscopico per determinare la prevalenza degli interventi chirurgici per cataratta nella coorte AHS (Adult Health Study) di esposti in occasione dell'esplosione delle bombe atomiche
Numero di individui	3761 soggetti che hanno partecipato allo studio clinico AHS nel periodo 2000–2002
Età al momento dell'esposizione	Da 0 a >20 anni: 21% 0–10 anni; 48%; 11–20 anni; e inoltre 31% > 21 anni
Distribuzione di genere	Non riportata, approssimativamente 60 % femmine
Frequenza di partecipazione	Tutti quelli che hanno partecipato allo studio clinico AHS (circa 70 % degli eleggibili)
Dose	Da 0 a > 3 Gy (inizialmente indicati come Sv)
Tipo di radiazioni	Gamma + neutroni
Rateo di dose	Istantaneo
Tecniche di valutazione	Esame oftalmoscopico per individuare le indicazioni alla rimozione chirurgica della cataratta
Endpoint	Rimozione chirurgica della cataratta
Età al momento dello studio	55 – 94 anni
Tempo di follow-up	55 – 57 anni
Fattori interferenti valutati ?	Analisi corretta per città, sesso, età e diabete mellito
Descrizione dei risultati	479 (12,7%) soggetti sottoposti ad asportazione chirurgica della cataratta. Significativa correlazione lineare con la dose. Non significativa correlazione con la dose quadratica (P = 0,99). Analisi per intervalli di dose ristretti: 0-1 Gy, OR 1,38 (95% CI 0,95-2,01, P = 0,10); 0-0,5 Gy non statisticamente significativa (perdita di potenza statistica - escluse 1200 persone e intervallo di dose ristretto). Mentre si sono osservate interazioni fra l'età e sesso e tra età e città di residenza, non ne sono state osservate nei confronti della dose e la relazione dose-risposta non era influenzata
Dose soglia (intervallo di confidenza CI)	Migliore stima: 0,1 Gy (95% CI <0–0,8)
Prevalenza a 1 Gy (95% CI)	OR 1,39 (95% CI 1,24–1,55)



Non è stata precisata la localizzazione anatomica delle cataratte. Questo lavoro ha fornito la prima prova significativa che dosi di radiazioni < 1 Gy sono correlate con cataratte clinicamente significative. Sono stati esaminati modelli che assumevano una Efficacia Biologica Relativa dei neutroni di 5, 10, 15, 20, e 25. Una Efficacia Biologica Relativa di 10 forniva un accordo leggermente migliore rispetto agli altri modelli, ma la differenze non erano sostanziali utilizzando il criterio AIC.

[Nota: Una limitazione di questi dati è che sono dati di prevalenza, mentre nuovi dati ancora non pubblicati sull'incidenza della chirurgia della cataratta (1986-2005) mostrano anche essi una correlazione significativa con la dose e un basso livello di dose soglia]

Commenti

---

ND, non disponibile; PSC, cataratta sottocapsulare posteriore; OR, odds ratio, CI, intervallo di confidenza; LOCS, Lens Opacity Classification System, ARS, sindrome acuta da radiazioni, UV, raggi ultravioletti, HR, hazard ratio, CI, cardiologia interventistica, FLD, difetti focali del cristallino (lente), RR, rischio relativo, AHS, Adult Health Study, RBE, efficacia biologica relativa.

---

\* Nota: Otake et al. (1992) hanno rianalizzato questo studio utilizzando il sistema di dosimetria DS86, ma i dati segnalati sono così discrepanti rispetto all'originale (cioè il 90% di opacità assiali contro il 26% in originale) che la loro rianalisi non è qui riportata. (Ref: Otake, M., Finch, S., Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., Takase, T., 1992. Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima And Nagasaki A-bomb survivors: a reanalysis. Radiat. Res. 131, 315–324).