

MUNI  
MED

# Úvod do radiační patofyziologie

REVIEW

# Literature review of cancer among dentists

Adam S

This review of dentist mortality and cancer incidence in the workplace presents a comprehensive overview of the current epidemiological literature. The brain, lung, breast, and skin were identified as the most common cancer sites among dentists in 2006. These data are consistent with general findings in the overall population, which have reported an increased mortality of cancer at the level of the workplace.

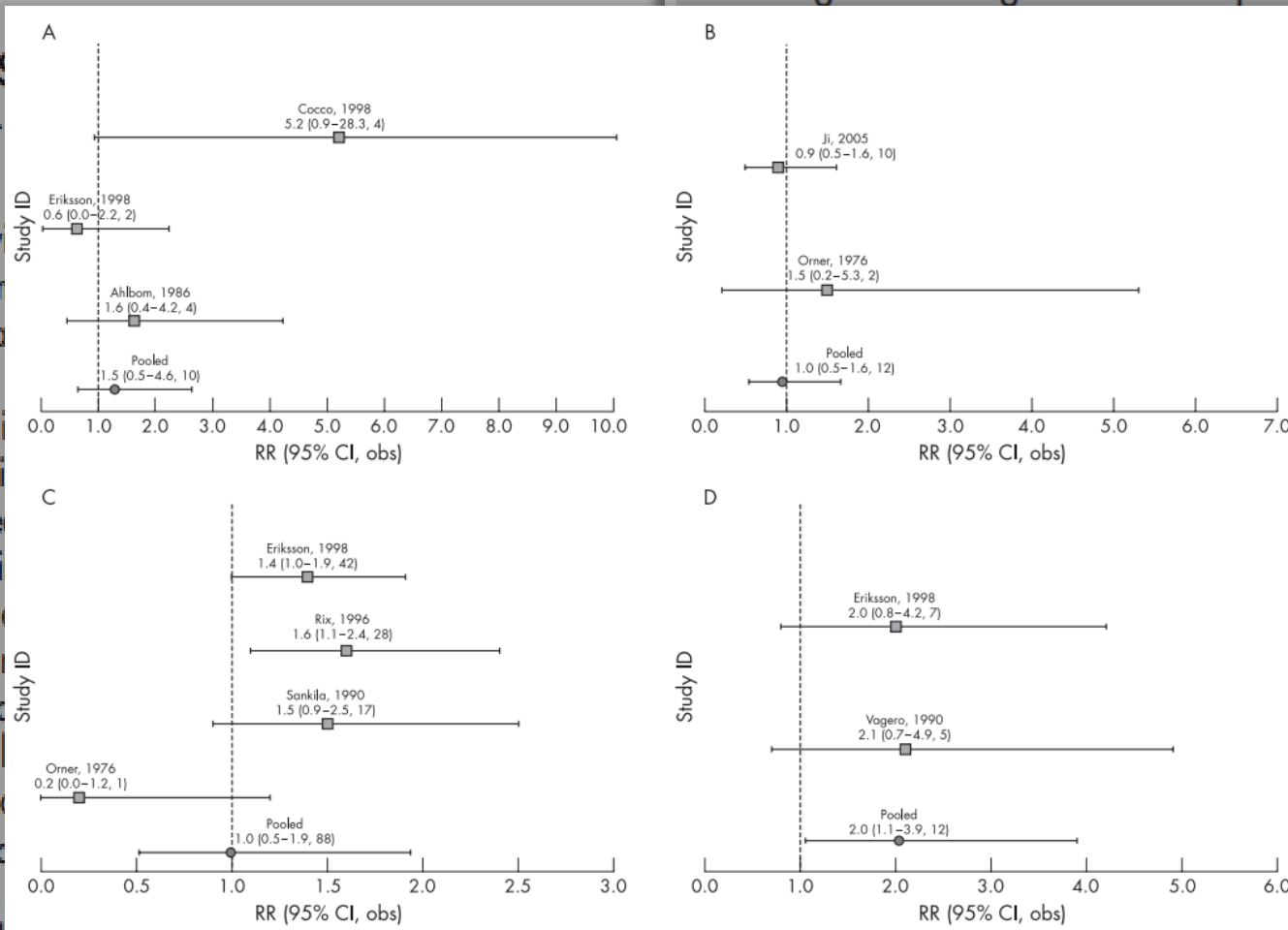
## Main messages

- Most epidemiological studies report a normal or decreased risk of dentist cancer mortality and incidence in regards to lung and total neoplasm rates.

may have an elevated risk of certain types of cancer. Maintaining dentistry's ability to assess exposure-occupational or temporal factors, the lack of control for behavioural factors.

This review focused on overall cancer of the brain, lung, skin, and breast. These cancer groups were among the most commonly studied in the epidemiological literature.

Additional studies were identified through IOSTIC up to June 2006 using the terms "Dentists"[MeSH] AND "Dentists"[MeSH] AND PubMed, and keywords "dentists and neoplasms" cancer" in PubMed and relevant references cited were retrieved. Finally, population studies (in which cases about employment as a dentist at any point in their work history) and



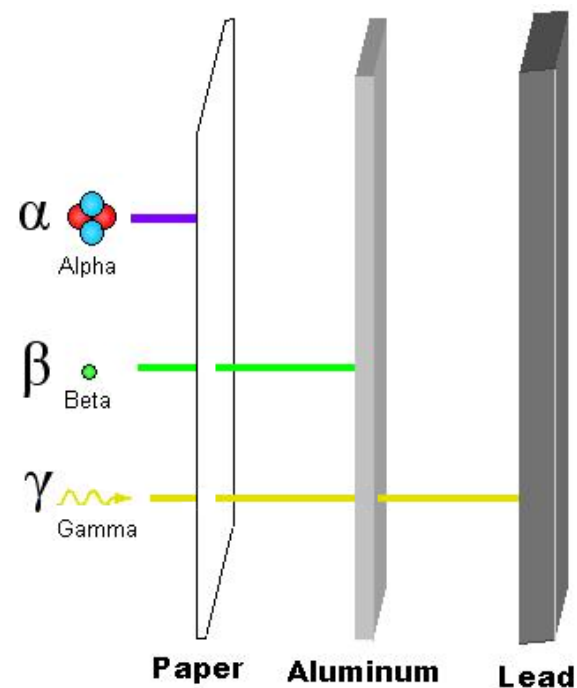
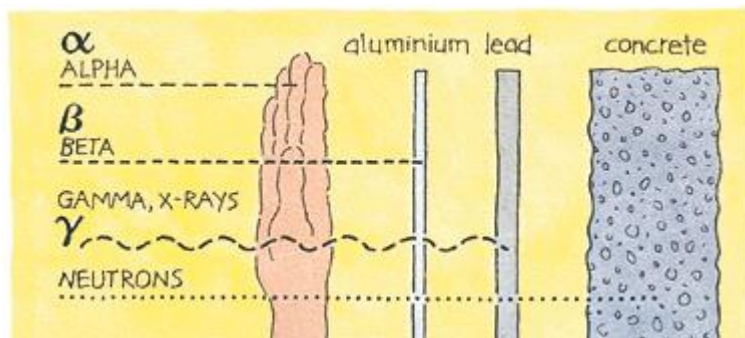
**Figure 2** Forest plots and random effects meta-analyses of selected types of cancer among female dentists: obs=observed number of deaths of disease cases. (A) Brain cancer (p for homogeneity=0.1); (B) lung cancer (p for homogeneity=0.6; Eriksson *et al*<sup>B</sup> not included because of overlap with other study populations); (C) breast cancer (p for homogeneity=0.0); (D) melanoma (p for homogeneity=0.9).

# Ionizující záření

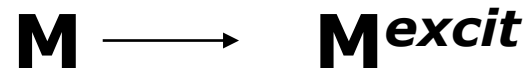
- Záření emitované radioaktivními nuklidy představuje proud hmotných částic resp. fotonů
- Elektromagnetické nebo korpuskulární záření, které při průniku hmotou vyvolává ionizaci (musí mít dostatečně vysokou energii).
- Energie je v rozmezí keV-MeV
- Současně dochází k excitaci atomů a molekul prostředí

# Druhy ionizujícího záření

- Korpuskulární  $\alpha$ ,  $\beta$ , neutrony
- Elektromagnetické  $\gamma$



# Ionizace vs. excitace



- Oba typy interakcí jsou velice rychlé
- Vznikají v poměru 1:2
- Záření není omezeno jen na radioaktivní nuklidy, ale stejně se chová i rtg záření, částice z urychlovačů i kosmické záření

# Ionizující záření

- Pro IZ se velice často používají i jiné názvy
- Jaderné záření
- Radioaktivní záření

# Jednotky

- Energie sdělená látce je podstatou všech metod měření IZ.
- Veličinou vyjadřující velikost sdělené energie je **dávka záření**:

$$\mathbf{D = dE/dm}$$

$$(\text{J.kg}^{-1}) - \text{Gray (Gy)}$$

V praxi se měřené dávky pohybují v širokém rozmezí

# Jednotky

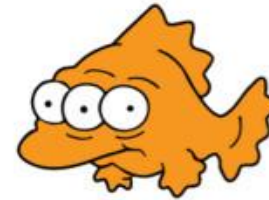
## SIMPSONS GUIDE TO RADIATION



**Bequerel [Bq]**  
How brightly your  
Cesium glows



**Gray [Gy]**  
How brightly  
Cesium will make  
you glow



**Sieverts [Sv]**  
How many extra  
eyes will you have  
after glowing?

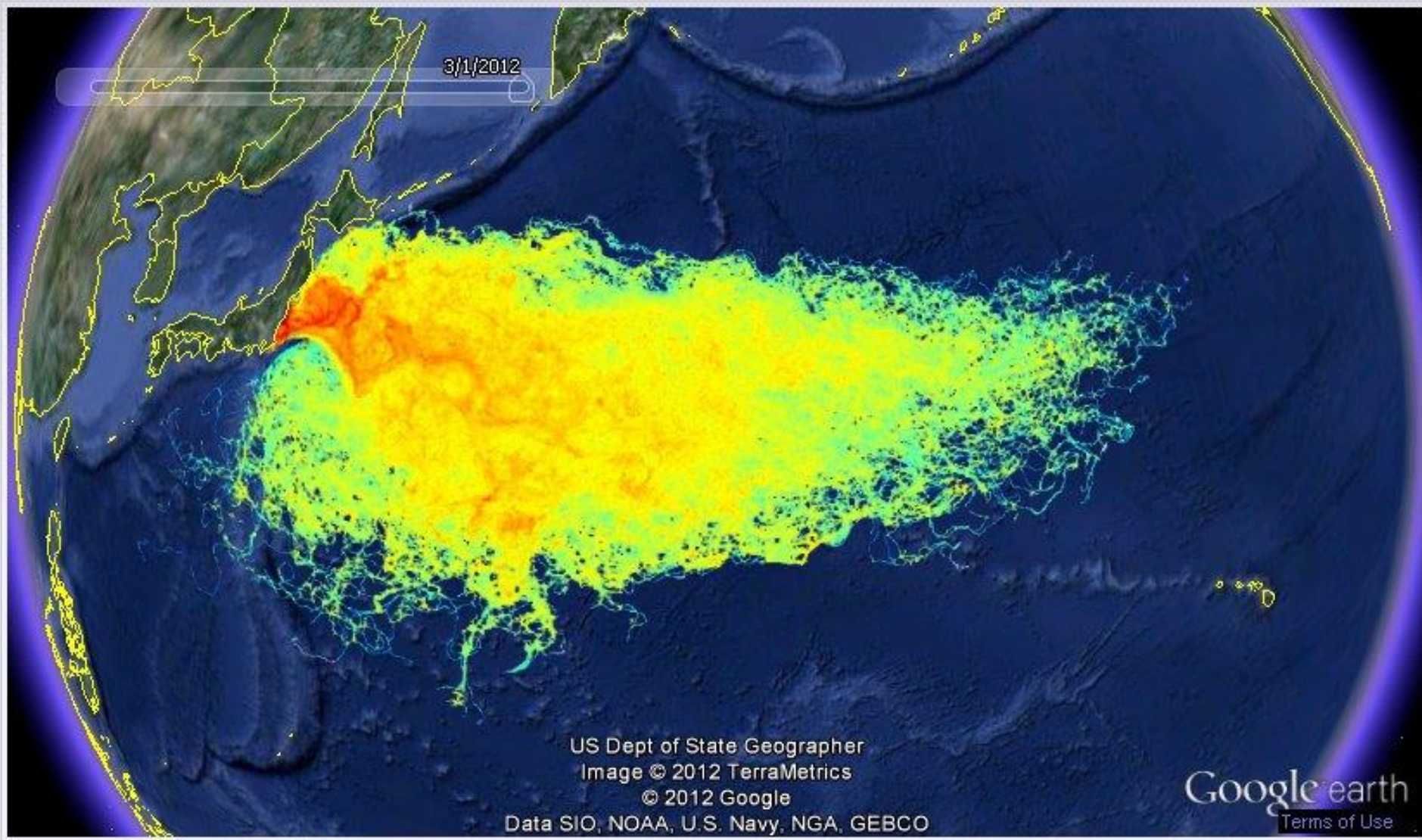
- Dávkový ekvivalent = dávka \* konstanta
- Konstanta
  - $\gamma, \beta, X = 1$
  - neutrony = 10
  - $\alpha = 20$



# Zdroje ionizujícího zařízení?

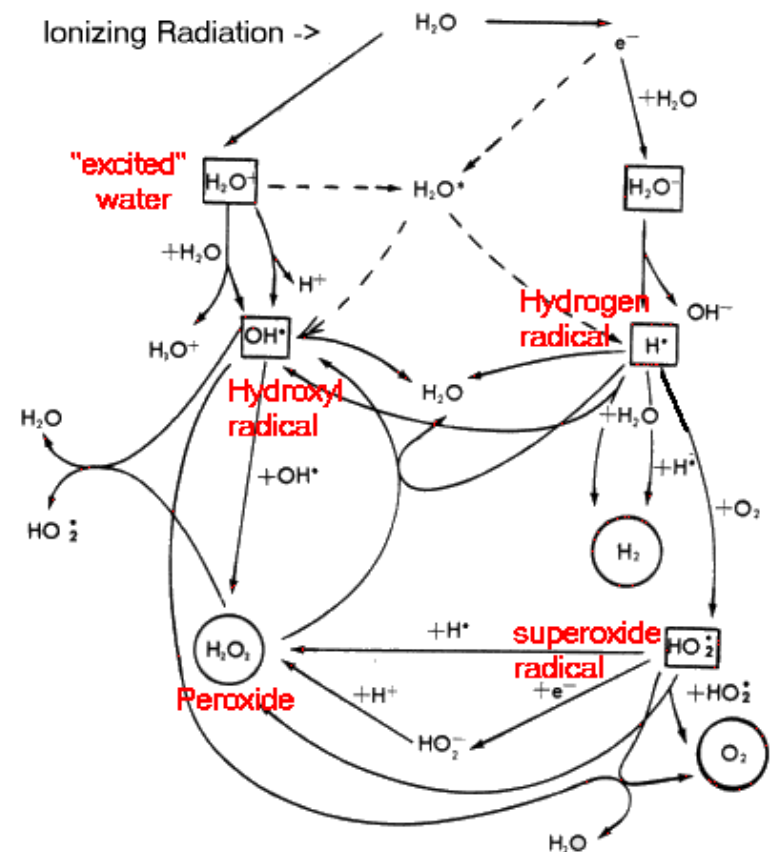
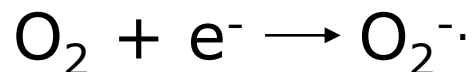
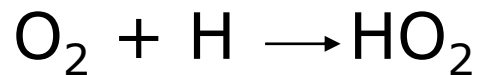
- Přirozené
  - kosmické
    - expozice roste s nadmořskou výškou
  - solární
    - zejm.  $\gamma$ -záření
  - pozemské zdroje
    - radioaktivní rozpad přirozených radioizotopů (půda a skála)
  - Radon
    - plyn, vzniká rozpadem Radia-226 (z uranu)
    - má největší podíl na celk. dávce ionizujícího záření
- Arteficiální
  - medicína
    - diagnostika, terapie, sterilizace
  - průmyslové
    - nukleární energetika
    - zemědělství
    - .....

# Radioactive Seawater Impact Map (update: March 2012)



# Chemické účinky ionizujícího záření

- Nejlépe jsou prostudovány radiačně-chemické rce v kapalinách (méně pak v plynech a pevných látkách)
- Pokud voda obsahuje rozpuštěný kyslík, probíhá následující rce:



**Kyslíkový efekt !!**

# Biologické účinky ionizujícího záření

- Přímé účinky = přímá destrukce biomolekul
- Nepřímé účinky = tvorba volných radikálů radiolýzou vody
- Schopnost reparace
- Zásahové teorie matematický vztah mezi dávkou a účinkem

# Poškození DNA

- Velice závažný stav
- Poškození DNA se odrazí v syntéze poškozených proteinů
- Reparační mechanismy DNA
- Rozmnožovací schopnosti buněk

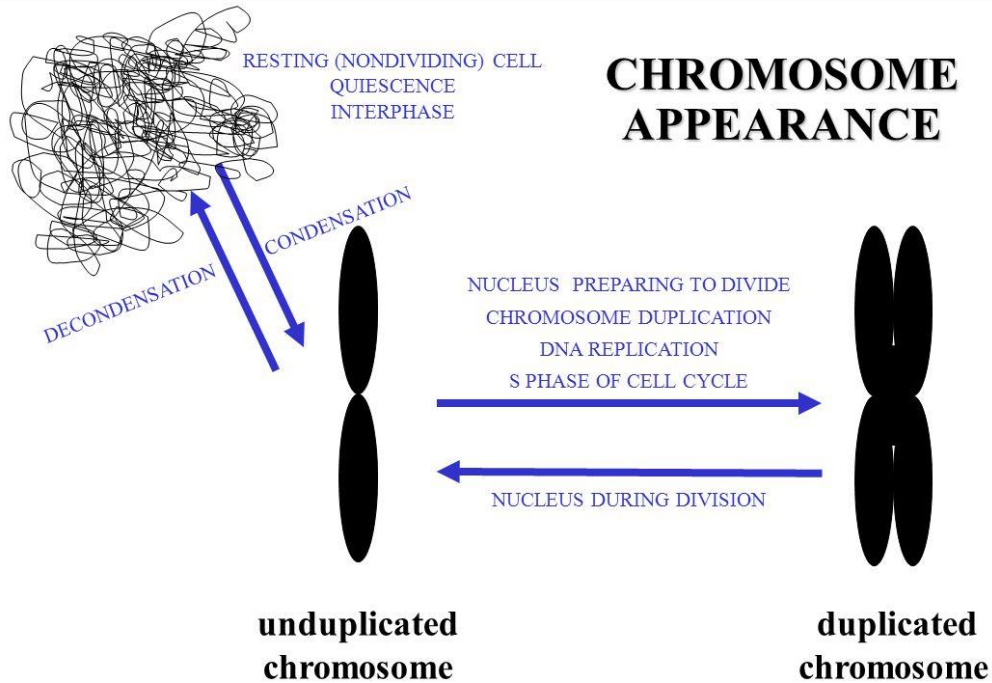
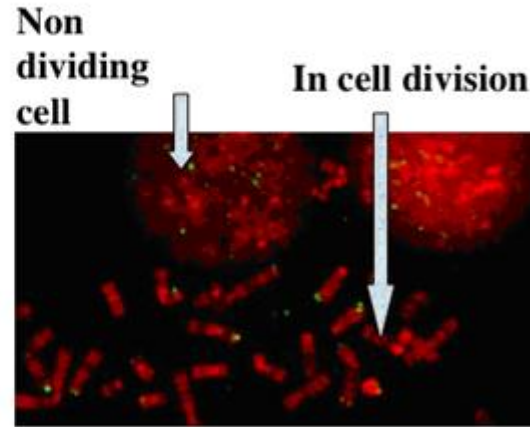
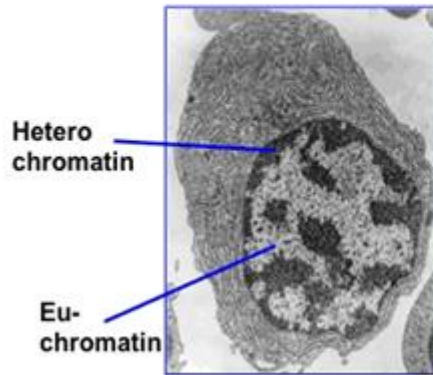


# Eukaryotic Chromosomes

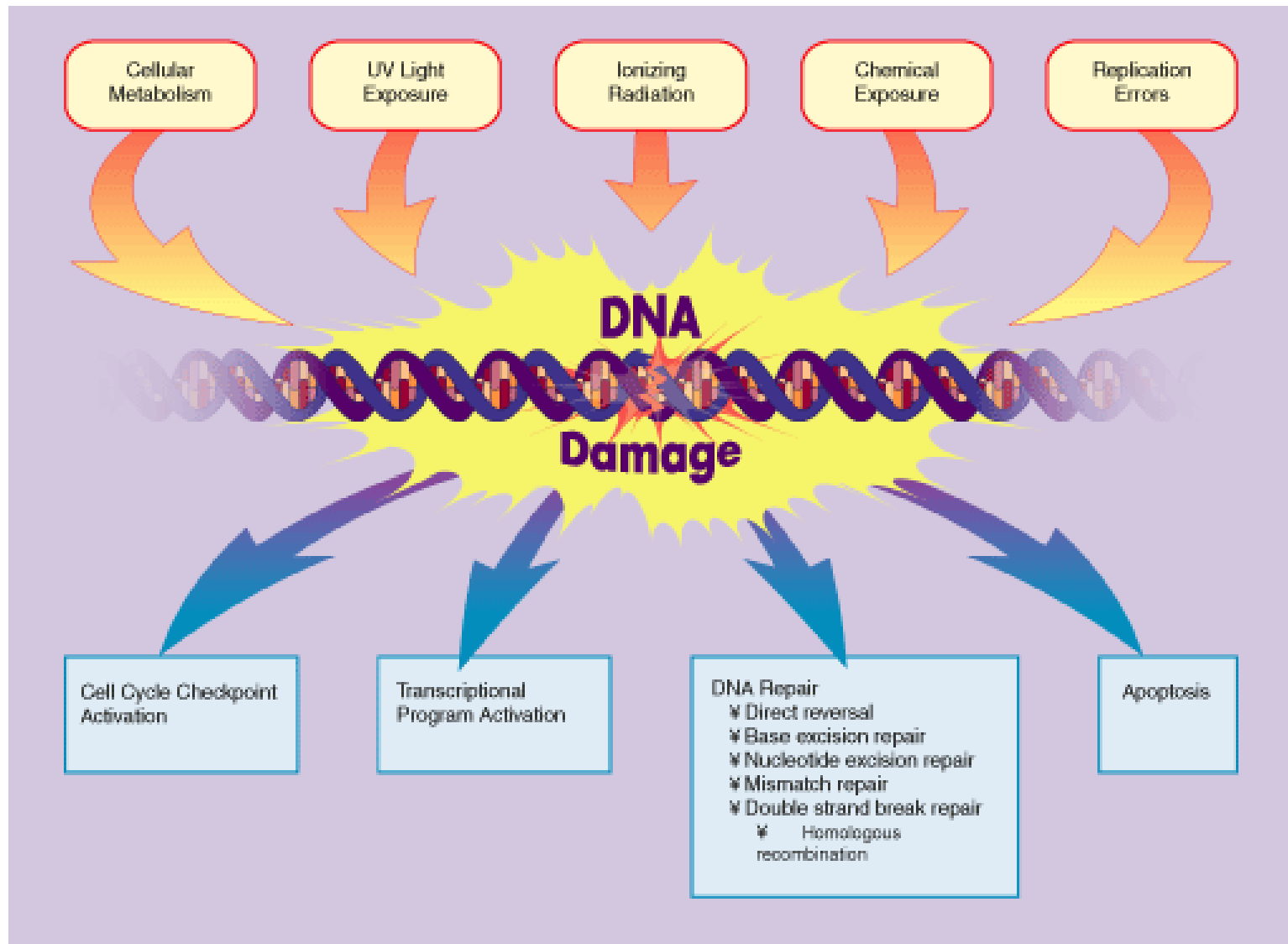
## Eukaryotic chromosomes:

- linear chromosomes;
- every species has a different number of chromosomes;
- composed of **chromatin** – a complex of DNA and proteins
  - heterochromatin** – not expressed
  - euchromatin** – expressed regions

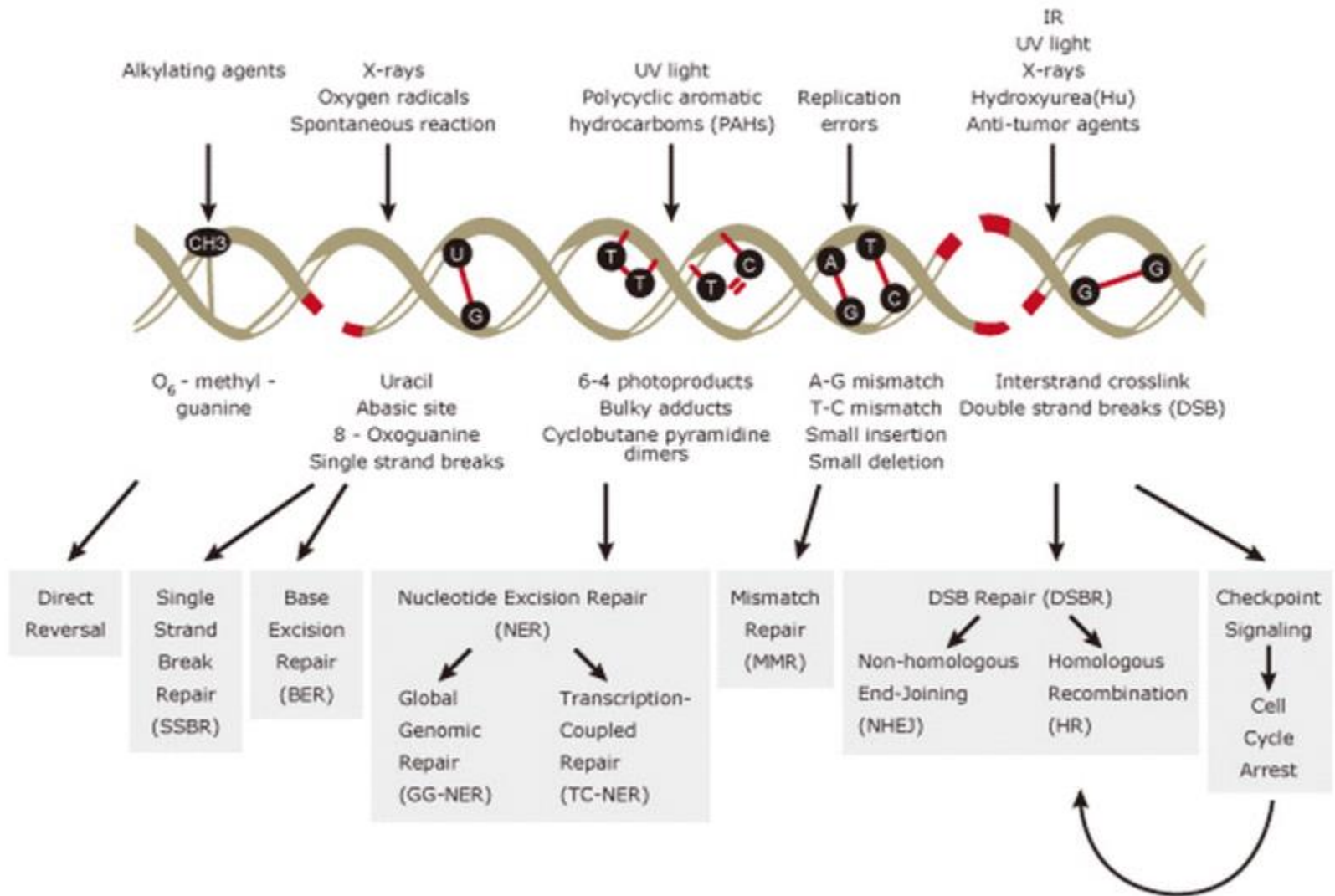
# Cell and Chromatin



# Mechanisms of DNA Damage

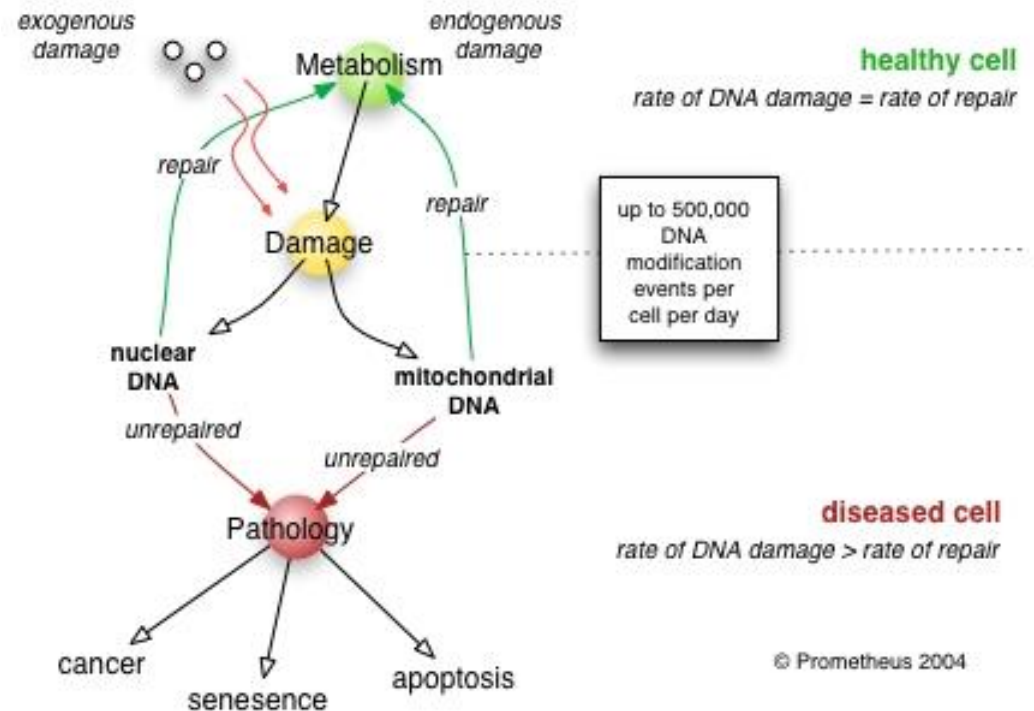






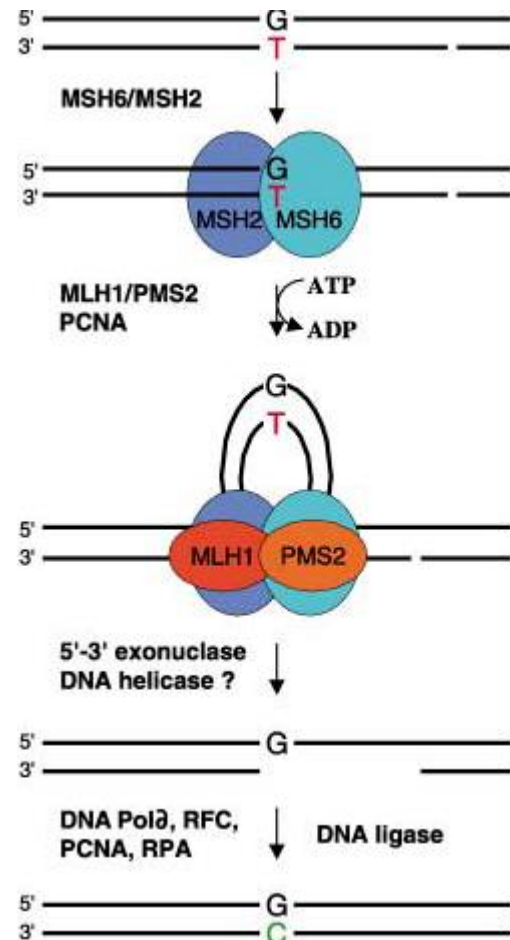
# Reparační mechanismy DNA

- Přímá reparace
- Excisní reparace
- Mismatch reparace
- SSB reparace
- (DSB reparace)



# System oprav chybného párování bází u savců

- Poškozený řetězec DNA obsahuje nesprávně párovanou bázi (T).
- Toto nesprávné párování je rozpoznáno proteinovým heterodimerem MSH6-MSH2 (MutS  $\alpha$ ).
- Proteiny MLH1/PMS2 (MutL  $\alpha$ ) a PCNA (proliferační jaderný antigen) vytvoří na DNA strukturu smyčky (angl. loop structure).
- Enzymy DNA exonukleáza a DNA helikáza degradují tu část řetězce DNA, která obsahuje chybné párování.
- Vzniklá mezera je poté doplněna díky replikačnímu aparátu správnou sekvencí bází.



# Závislost IZ na řadě faktorů

- Dávka záření
- Dávkový příkon
- Druh IZ



# Účinky ionizujícího záření na lidský organismus

- **Stochastické účinky (prahová hodnota)**
- **Deterministické účinky**

# Deterministické účinky

- Jsou takové, které se projeví po ozáření celého těla, nebo určité tkáně jednorázově
- Závislost pravděpodobnosti výskytu určitého poškození na ekvivalentní dávce má esovitý charakter

# K deterministickým účinkům řadíme:

- Akutní nemoc z ozáření (radiační syndrom)
- Lokální akutní poškození kůže
- Poškození plodu
- Poruchy plodnosti
- Zákal oční čočky

# Stochastické účinky

- Jsou důsledkem poškození malého počtu buněk
- Mohou se projevit po jednorázovém ozáření podprahovou dávkou, nebo při chronickém ozařování tkáně nebo celého těla



# Charakter biologického účinku

## • Deterministický

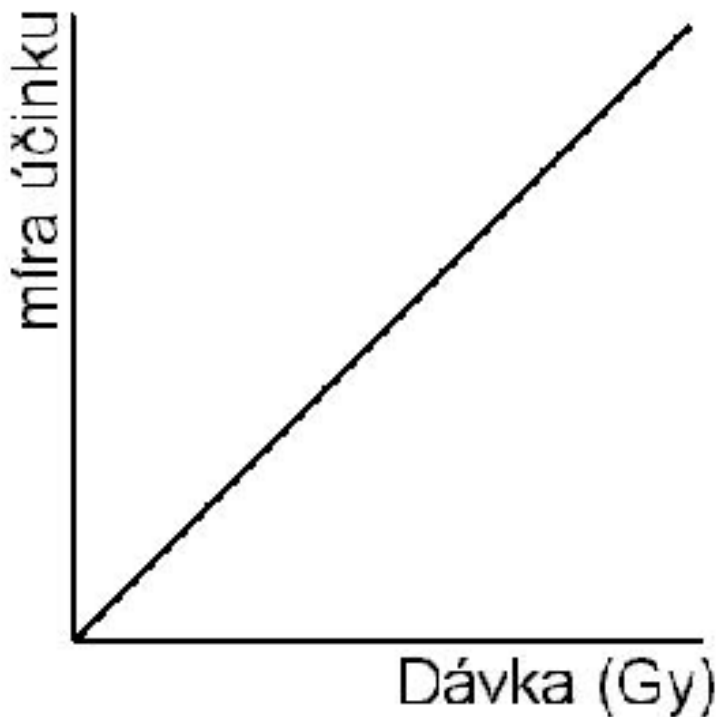
- **závažnost závisí** ("je determinována") **na dávce**
- manifestace **specifická**
  - poškození typických tkání a orgánů
- efekt se objevuje jen při překročení **prahové dávky**
- poškození je důsledkem zániku **velkého množství buněk**
- nástup příznaků brzy po expozici (**krátká latence**)
- typy:
  - akutní radiační syndrom (ak. nemoc z ozáření)
    - celotělové ozáření dávkou >1Gy
  - chronický post-radiační syndrom (celkově nebo lokálně)
    - sterilita, katarakta, radiační dermatitida, alopecie, endarteritis obliterans, pneumonitis, ...
  - poškození plodu *in utero*

## • Stochastický

- **pravděpodobnost roste s dávkou** (ne závažnost!)
- manifestace **nespecifická**
  - poškození různých tkání a orgánů
- plynulý nárůst rizika **bez "bezpečné" prahové dávky**
- k efektu stačí poškození **jediné buňky**
- manifestace opožděná (**dlouhá latence**, typicky roky)
- typy:
  - somatické mutace - nádory
    - leukemie, št. žláza, plíce, ml. žláza, skelet
  - germinativní mutace (oocyt, spermie) – vrozený genetický defekt

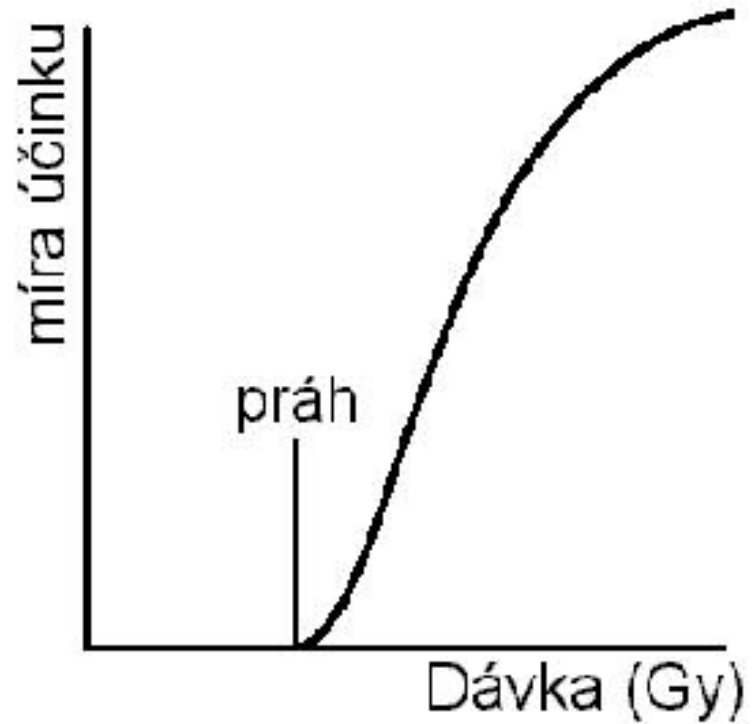
# Stochastické vs. Deterministické účinky – grafické znázornění

účinky stochastické



a

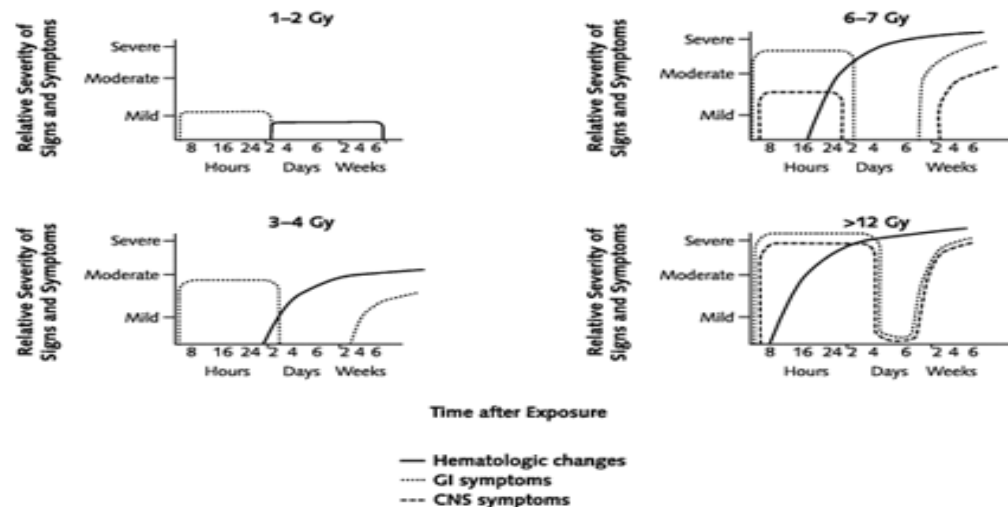
účinky deterministické



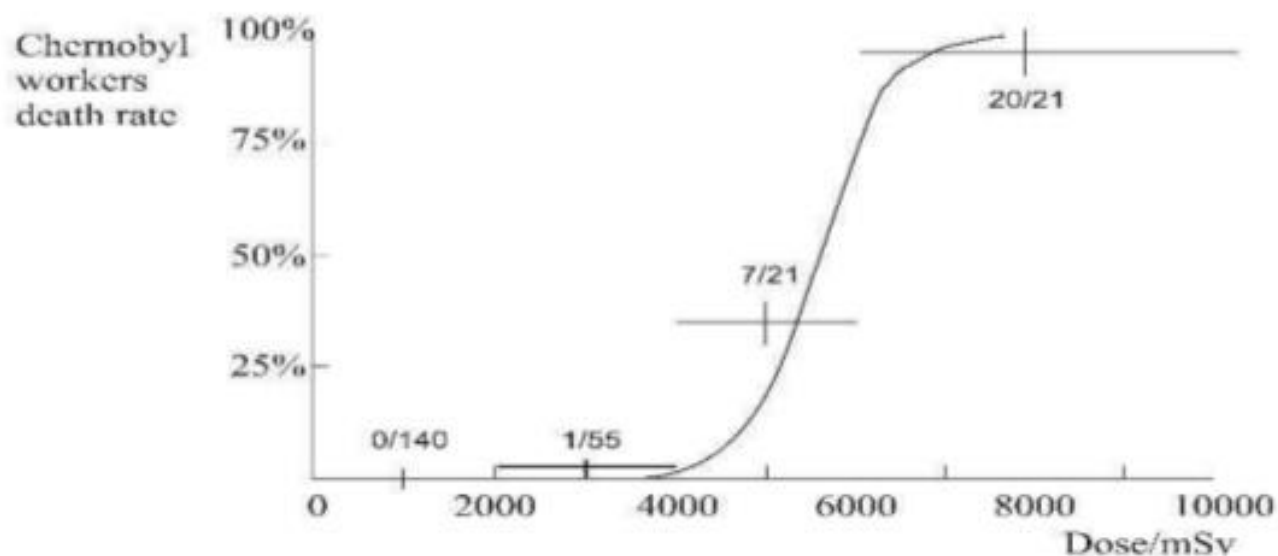
b

# Akutní radiační syndrom

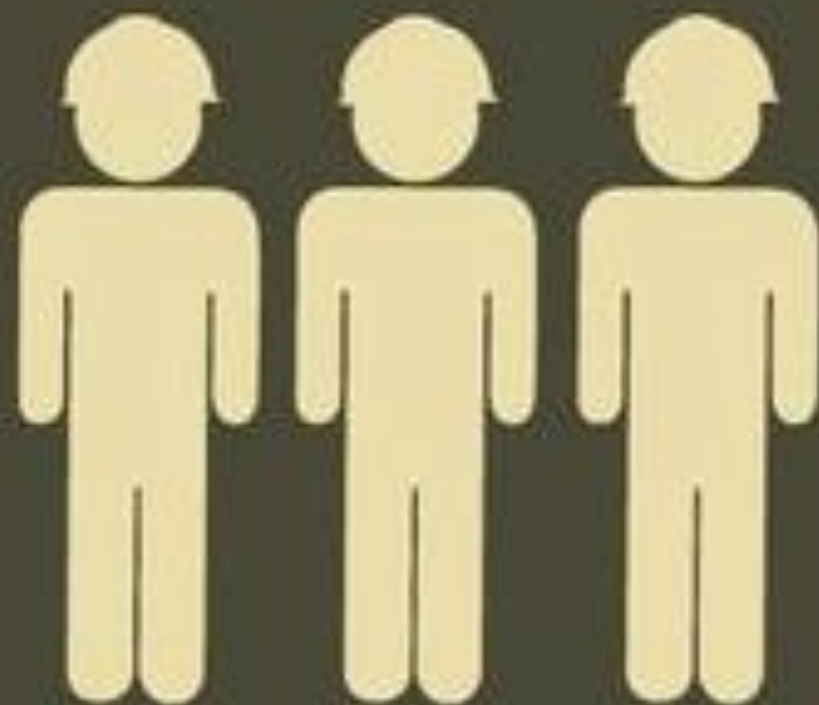
- postihuje **hematopoetický, gastrointestinální a cerebrovaskulární** systém
  - časový průběh, rozsah a závažnost odstupňovaná podle dávky → **deterministický** efekt!!!
- od několika hodin do několika měsíců po expozici



# Mortality of Chernobyl firefighters



above 4,000 mSv 27/42 died in a few weeks Acute Radiation Syndrome  
below 4,000 mSv 1/195 died.  
(the curve is for laboratory rats, shifted a little)



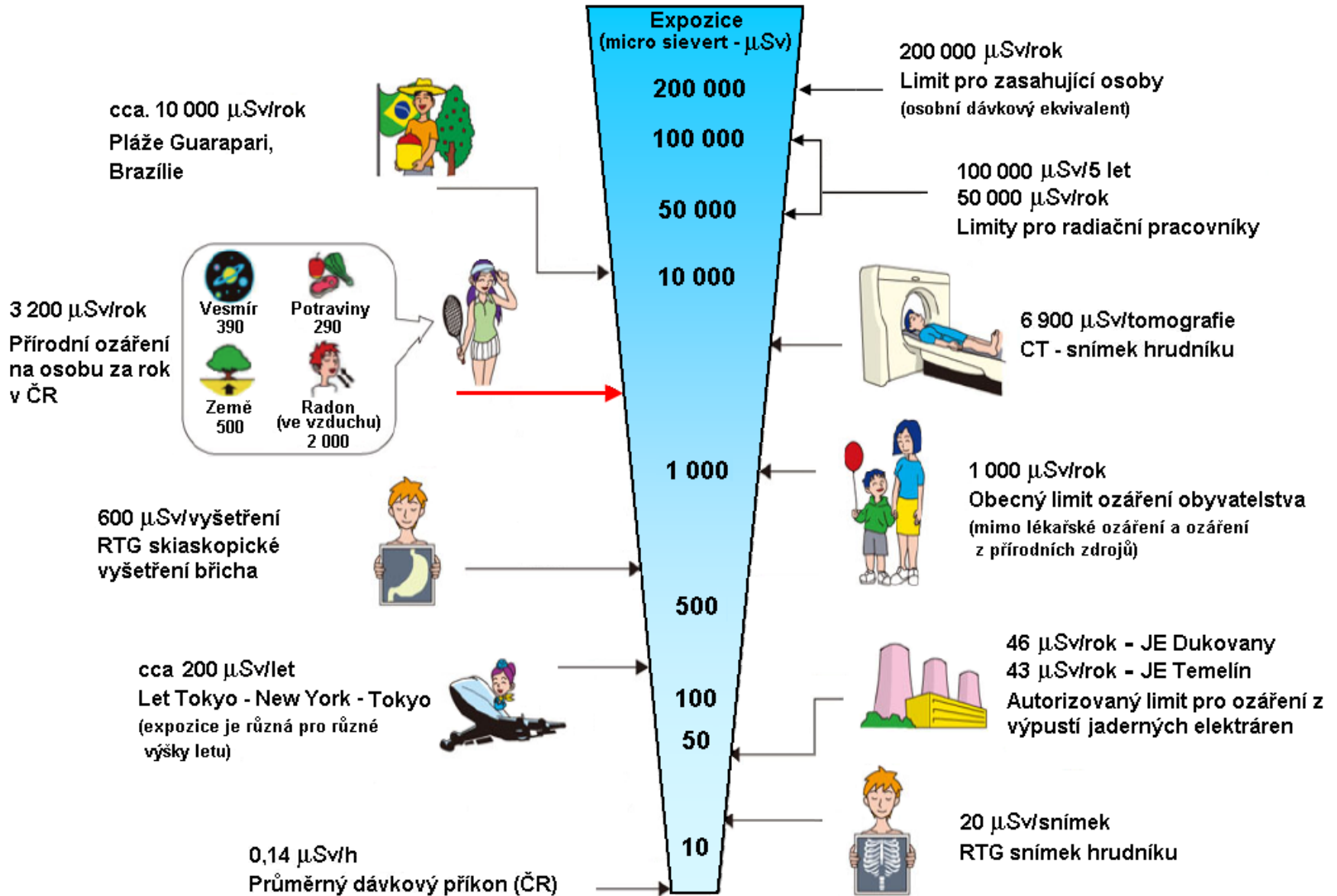
**3 PLANT WORKERS SUFFERED FROM  
ACUTE RADIATION SICKNESS**

# Akutní radiační syndrom

- Haematopoetický syndrom ( $>1\text{Gy}$ )
  - 1) retikulocytopenie, lymfopenie + granulocytóza
  - 2) granulocytopenie ( $\rightarrow$  imunodeficience)
  - 3) trombocytopenie ( $\rightarrow$  krvácivost)
  - 4) anemie ( $\rightarrow$  hypoxie)
- GIT syndrom ( $>10\text{Gy}$ )
  - časný (hodiny) – nevolnost, zvracení, diarrhea
  - pozdní (dny) – ztráta intestinální integrity
    - malabsorpce, dehydratace, toxemie/sepse, ileus, krvácení
- Cerebrovaskulární syndrom (desítky Gy)
  - bolest hlavy, porucha kognitivních funkcí, dezorientace, ataxie, křeče, vyčerpání a hypotenze
- Kožní
  - erytém, popáleniny, edém, porucha hojení ran
  - epilace

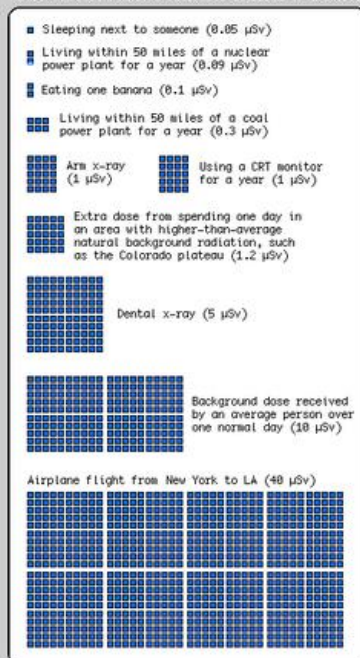
# Příklady některých expozic ionizujícímu záření včetně limitů platných v ČR

Jednotky :  $\mu\text{Sv}$

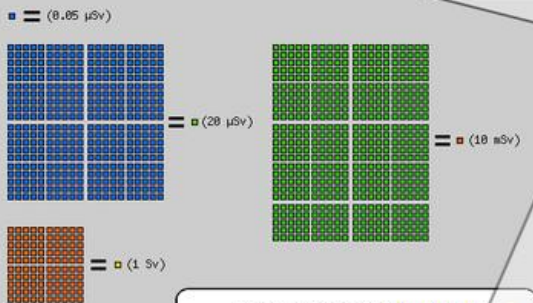


# Radiation Dose Chart

This is a chart of the ionizing radiation dose a person can absorb from various sources. The unit for absorbed dose is "sievert" (Sv), and measures the effect a dose of radiation will have on the cells of the body. One sievert (all at once) will make you sick, and too many more will kill you, but we safely absorb small amounts of natural radiation daily. Note: The same number of sieverts absorbed in a shorter time will generally cause more damage, but your cumulative long-term dose plays a big role in things like cancer risk.



Using a cell phone (0  $\mu$ Sv)—a cell phone's transmitter does not produce ionizing radiation\* and does not cause cancer.  
\* Unless it's a bi-cellphone.



Ten minutes next to the Chernobyl reactor core after explosion and meltdown (50 Sv)

Sources:

- <http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cr/part020/>
- <http://www.nrc.gov/technology/dose-biotech.html>
- [http://www.dqsdaho.gov/ins/oversight/radiation/dose\\_calculator.htm](http://www.dqsdaho.gov/ins/oversight/radiation/dose_calculator.htm)
- [http://www.dqsdaho.gov/ins/oversight/radiation/dose\\_guidance.htm](http://www.dqsdaho.gov/ins/oversight/radiation/dose_guidance.htm)
- <http://nrcnsa.com/>
- [http://www.bnl.gov/bnlweb/SD/03SD/Chapter\\_3.pdf](http://www.bnl.gov/bnlweb/SD/03SD/Chapter_3.pdf)
- [http://dele-old.nas.edu/dele/rpt\\_briefs/rrcr\\_rind.pdf](http://dele-old.nas.edu/dele/rpt_briefs/rrcr_rind.pdf)
- <http://people.reed.edu/~ecmccana/radiation.html>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Sievert>
- <http://blog.msnbc.com/2006/07/16/into-the-zone-chernobyl-prigyat/>
- <http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/reat-04e42/rctm-radiation-fa.html>
- [http://www.eert.gov/component/option,com\\_content/View,all/Itemid,2015/03/16/100727-17M.pdf](http://www.eert.gov/component/option,com_content/View,all/Itemid,2015/03/16/100727-17M.pdf)
- <http://radiologyrena.org/content/248/1/234>

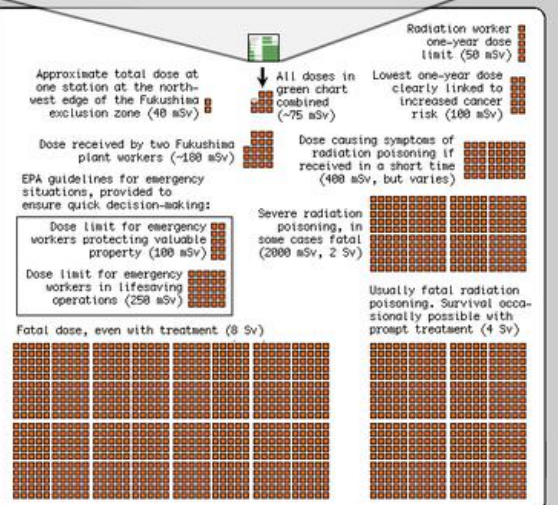
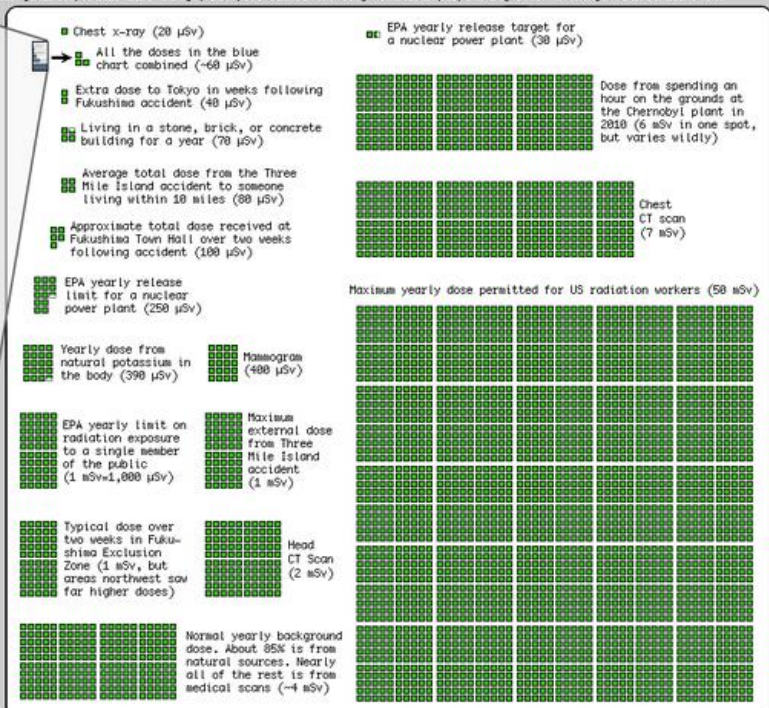


Chart by Randall Munroe, with help from Ellen, Senior Reactor Operator at the Reed Research Reactor, who suggested the idea and provided a lot of the sources. I'm sure I've added in lots of mistakes; it's for general education only. If you're basing radiation safety procedures on an internet PNG image and things go wrong, you have no one to blame but yourself.



Phase	Symptom	Whole-body absorbed dose (Gy)				
		1–2 Gy	2–6 Gy	6–8 Gy	8–30 Gy	> 30 Gy
Immediate	Nausea and vomiting	5–50%	50–100%	75–100%	90–100%	100%
	Time of onset	2–6 h	1–2 h	10–60 min	< 10 min	Minutes
	Duration	< 24 h	24–48 h	< 48 h	< 48 h	N/A (patients die in < 48 h)
	Diarrhea	None	None to mild (< 10%)	Heavy (> 10%)	Heavy (> 95%)	Heavy (100%)
	Time of onset	—	3–8 h	1–3 h	< 1 h	< 1 h
	Headache	Slight	Mild to moderate (50%)	Moderate (80%)	Severe (80–90%)	Severe (100%)
	Time of onset	—	4–24 h	3–4 h	1–2 h	< 1 h
	Fever	None	Moderate increase (10–100%)	Moderate to severe (100%)	Severe (100%)	Severe (100%)
	Time of onset	—	1–3 h	< 1 h	< 1 h	< 1 h
CNS function	No impairment	Cognitive impairment 6–20 h	Cognitive impairment > 24 h	Rapid incapacitation	Seizures, Tremor, Ataxia, Lethargy	
Latent period		28–31 days	7–28 days	< 7 days	None	None
Illness		Mild to moderate Leukopenia Fatigue Weakness	Moderate to severe Leukopenia Purpura Hemorrhage Infections Alopecia after 3 Gy	Severe leukopenia High fever Diarrhea Vomiting Dizziness and disorientation Hypotension Electrolyte disturbance	Nausea Vomiting Severe diarrhea High fever Electrolyte disturbance Shock	N/A (patients die in < 48h)
Mortality	Without care	0–5%	5–95%	95–100%	100%	100%
	With care	0–5%	5–50%	50–100%	99–100%	100%
	Death	6–8 weeks	4–6 weeks	2–4 weeks	2 days–2 weeks	1–2 days

Table Source<sup>[6]</sup>

# Cancer Incidence Among 10,211 Airline Pilots:

## CANCER INCIDENCE AMONG PILOTS—PUKKALA ET AL.

TABLE II. OBSERVED (OBS) AND EXPECTED (EXP) NUMBERS OF CANCER CASES AND STANDARDIZED INCIDENCE RATIOS (SIR) WITH 95% CONFIDENCE INTERVALS (CI) AMONG MALE AIRLINE PILOTS IN THE NORDIC COUNTRIES, BY CANCER SITE AND TIME SINCE FIRST EMPLOYMENT.

Primary Site	Whole Cohort				Time Since First Employment							
	Obs	Exp	SIR	95% CI	10–19.9 years				20+ Years			
					Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI
ALL SITES <sup>a</sup>	466	455.6	1.02	0.93–1.12	67	69.1	0.97	0.75–1.23	363	338.8	1.07	0.96–1.19
Stomach	21	21.8	0.96	0.59–1.47	3	3.6	0.83	0.17–2.43	16	16.7	0.96	0.55–1.56
Colon	31	32.9	0.94	0.64–1.34	5	4.4	1.14	0.37–2.66	25	26.5	0.94	0.61–1.39
Larynx	9	7.59	1.19	0.56–2.29	2	1.2	1.68	0.20–6.06	6	6.0	1.00	0.37–2.17
Lung	51	66.5	0.77	0.57–1.01	1	8.1	<b>0.12</b>	<b>0.00–0.68</b>	50	55.9	0.89	0.66–1.18
Prostate	64	52.9	1.21	0.93–1.54	3	1.9	1.60	0.33–4.67	60	50.4	1.19	0.91–1.53
Testis	10	10.6	0.94	0.45–1.73	8	5.5	1.46	0.63–2.87	3	2.7	1.09	0.23–3.19
Kidney	14	18.5	0.76	0.41–1.27	3	3.0	0.99	0.20–2.88	11	14.3	0.77	0.38–1.37
Bladder	29	33.8	0.86	0.57–1.23	3	4.1	0.73	0.15–2.13	26	27.9	0.93	0.61–1.37
Skin melanoma	56	24.4	<b>2.29</b>	<b>1.73–2.98</b>	15	6.1	<b>2.45</b>	<b>1.37–4.04</b>	35	13.4	<b>2.60</b>	<b>1.81–3.62</b>
Head and neck <sup>b</sup>	7	2.81	<b>2.49</b>	<b>1.00–5.14</b>	3	0.6	4.68	0.96–13.7	3	1.7	1.82	0.38–5.32
Trunk <sup>b</sup>	32	13.7	<b>2.33</b>	<b>1.60–3.30</b>	8	3.4	<b>2.32</b>	<b>1.00–4.58</b>	21	7.7	<b>2.72</b>	<b>1.69–4.16</b>
Limbs <sup>b</sup>	14	6.12	<b>2.29</b>	<b>1.25–3.84</b>	3	1.6	1.85	0.38–5.42	10	3.0	<b>3.29</b>	<b>1.58–6.05</b>
Other skin <sup>a</sup>	27	13.0	<b>2.08</b>	<b>1.74–2.79</b>	2	1.5	1.37	0.17–4.96	24	10.6	<b>2.26</b>	<b>1.45–3.36</b>
Brain/nervous system	18	21.4	0.84	0.50–1.33	4	5.4	0.74	0.20–1.90	12	11.0	1.09	0.56–1.90
Thyroid	3	3.40	0.88	0.18–2.58	—	0.8	—	0.00–4.53	3	1.7	1.73	0.36–5.05
Leukemia	15	12.3	1.21	0.68–2.00	3	2.3	1.28	0.26–3.74	11	7.9	1.39	0.70–2.49
Chronic lymphatic (CLL) <sup>b</sup>	4	3.88	1.03	0.28–2.64	—	0.5	—	0.00–5.77	4	3.2	1.31	0.36–3.36
Non-CLL <sup>b</sup>	11	8.46	1.30	0.65–2.33	3	1.9	1.62	0.33–4.72	7	4.7	1.50	0.60–3.08
Acute myeloid (AML) <sup>b</sup>	6	4.27	1.41	0.52–3.06	2	0.9	2.29	0.28–8.27	4	2.6	1.56	0.43–4.01
<i>Not included above:</i>												
Basal cell carcinoma of the skin <sup>c</sup>	61	24.8	<b>2.46</b>	<b>1.88–3.16</b>	14	4.4	<b>3.19</b>	<b>1.74–5.34</b>	44	18.5	<b>2.37</b>	<b>1.72–3.18</b>

Statistically significant SIRs are bolded. For additional cancer categories, see Table A online at [www.asma.org](http://www.asma.org).

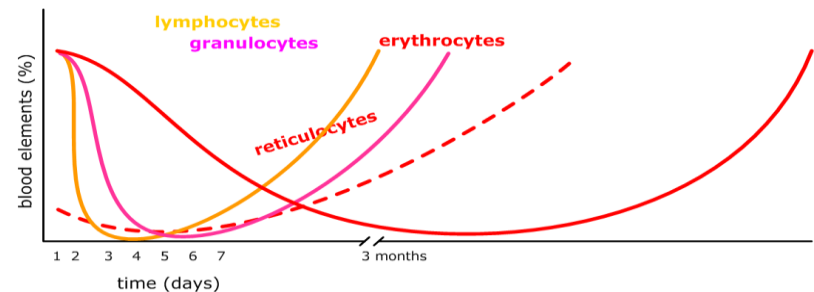
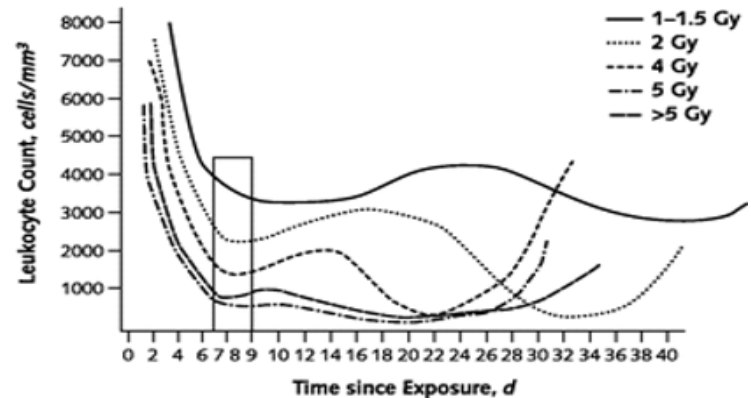
<sup>a</sup> Excludes basal cell carcinoma, and in Denmark all non-melanoma skin cancers diagnosed before 1979.

<sup>b</sup> Subcategory also included in the main category.

<sup>c</sup> Only Denmark (1979–1996) and Finland (1953–1997).

# Hematopoetický syndrom

- ozáření kostní dřeně (>1Gy) vede k exponenciálnímu zániku buněk - **hematologická krize**
  - hypoplazie až aplazie dřeně + periferní pancytopenie (infekce, krvácení)
- subpopulace **kmenových bb** je selektivně více **radiorezistentní**, (pravděpodobně díky převaze bb. v G<sub>0</sub> fázi)
  - nezbytné pro regeneraci
- anemie je pozdním důsledkem (erytrocyty ~120 dní)!
- masivní **stresová reakce** (glukokortikoidy) přispívají k lymfopenii (cytolytický efekt) a paradoxně oddalují nástup granulocytopenie (uvolnění zásob. granulocytů ze sleziny)



# Embryo, fetus, germinativní bb.

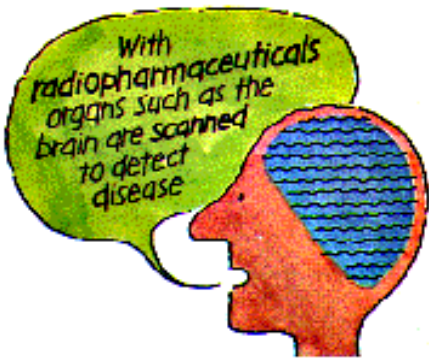
- Těhotenství – poškození plodu *in utero*
  - <3 týdny (blastogeneze)
    - “vše nebo nic”
      - genové a chromozomové mutace zpravidla vedou k abortu
  - 3. – 8. týden (organogeneze)
    - růstová retardace
    - teratogenní - kongenitální deformity
      - mikrocefalie, mikroftalmie, spina bifida, rozštěpy, ...
  - 8. – 15. týden (časně fetální období)
    - mentální retardace
    - zvýš. náchylnost k nádorovým onem. u dětí (leukemie)
  - později
    - značná rezistence
- Sterilita
  - spermatogeneze – dočasná sterilita u mužů
  - ovaria – nutná velká dávka k vyvolání sterility u žen
- Germinativní mutace
  - vrozené abnormality

# Léčebné účinky ionizujícího záření

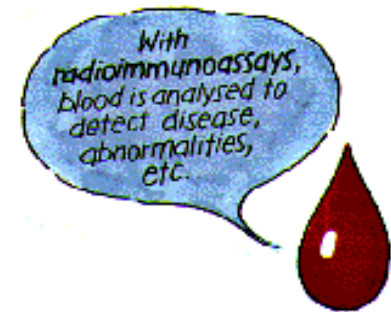
- Telet terapie ( $^{60}\text{Co}$ )
- Kontaktní terapie ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ )
- Brachyterapie ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ )
- Endoterapie ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ )
- Radioimunoterapie

# Ionizující záření a medicína

## Diagnostika



## RIA



## Terapie

