

JORNADA SAR SOBRE “EFECTO DE LA RADIACIÓN A BAJAS DOSIS”



SOCIEDAD ARGENTINA
DE RADIOPROTECCION

Atribución de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

ESTUDIO DE CASOS

Lic. Marina Di Giorgio
Autoridad Regulatoria Nuclear

Jueves 16 de agosto de 2018

Salón Dan Beninson

Atribución

- Refiere al conocimiento requerido para asignar un efecto sobre la salud a una situación de exposición a la radiación en el pasado, conectando los efectos de la radiación a una exposición precedente y, por lo tanto, asignando dicho efecto a esa situación
- Es un concepto retrospectivo basado en el concepto de comprobabilidad, que implica demostrabilidad, contrafactualidad, y finalmente, dar testimonio que los efectos han sido realmente incurridos en situaciones de exposiciones pasadas

**CASO I: Efectos deterministas (reacciones tisulares)
SCR después de un procedimiento de cardiología
intervencionista**



Paciente V,C. HC 699996

- **Edad: 50 años**
- **Antecedentes personales: cardiópata, fumador.**
- **Antecedentes de enfermedad:**

Junio de 2003 colocación de un stent; tiempo de fluoroscopia: 34 min. (50 secuencias de cine con un total de aprox. 6200 cuadros). DAP (producto dosis-área: 1631 Gy cm²)

Al 5-9-2003 se observa una lesión en dorso de 15 x 15 cm eritematosa, inflamatoria, con escara necrótica en la zona central de 3 cm de diámetro

Análisis

- **Es posible realizar un diagnóstico anatomopatológico diferencial que permita eliminar causas alternativas? (ocurrencia verificable)**

Aspectos a considerar:

- ✓ **Temporal:** la lesión no estaba presente previamente al PI (contrafactualidad)
- ✓ **Secuencia temporal característica del SCR con alta dosis:** eritema, inflamación seguida de una rápida aparición de flictena (pocas semanas), ulceración y necrosis (3-6 meses)
- ✓ **Sitio de la lesión:** la radiación entra por la espalda y sale por el frente. La mayor dosis absorbida es en la piel de la espalda, consistente con la proyección que debió ser utilizada. La revisión de las imágenes mostró correlación con las estructuras anatómicas que delimitaban la lesión
- ✓ **Tamaño de la lesión:** consistente con el haz de radiación utilizado

Análisis

- **Es posible realizar un diagnóstico anatomopatológico diferencial que permita eliminar causas alternativas?**

Aspectos a considerar:

- ✓ La secuencia temporal de aparición de la lesión es característica de daño radioinducido con una dosis en piel $>15-20$ Gy
- ✓ DAP: 1631 Gy cm^2 ; secuencias de cine > 6000 (literatura: cambios en la piel cuando DAP $>1000 \text{ Gy cm}^2$ y secuencias de cine > 1000 , para angioplastia coronaria)
- ✓ Características del paciente: corpulento. En estos pacientes las dosis pueden ser 4-6 veces mayores que en un paciente normal (atenuación de los fotones por la masa del paciente)
- ✓ Fumador (posible insuficiencia vascular) más proclive a complicaciones

Atribución de los efectos deterministas

- **Un efecto de salud observado en un individuo podría ser inequívocamente atribuido a exposición a la radiación si el individuo sufre reacciones tisulares (efectos "deterministas"), y si es posible realizar un diagnóstico anatomopatológico diferencial que permita eliminar causas alternativas**

Tales efectos deterministas resultan de una alta dosis absorbida en condición aguda (> 1 Gy), como podría surgir por exposiciones en accidentes radiológicos, en radioterapia o procedimientos intervencionistas

CASO II: Cataratas en un técnico de cardiología intervencionista

Paciente C.M.

- **Edad: 55 años**
- **Antecedentes personales: diabético, fumador, trabajó durante 10 años realizando PI**
- **Enfermedad actual: cataratas bilaterales, descritas por 2 oftalmólogos como no específicas (no se pudo establecer si se originaron en el polo anterior o en el posterior)**

Reclama compensación alegando cataratas radioinducidas

Análisis

Aspectos a considerar:

- ✓ **Incidencia normal: 15% - rango etario 52-85 años**
- ✓ **Factores modificadores: diabetes, hipertensión diastólica (asociación con cataratas seniles). Otros factores: medicamentos (antidepresivos, corticoides), trauma, anormalidades sistémicas (hipocalcemia), síndromes genéticos (cataratas congénitas, Marfan, Down)**

En este paciente , la historia de diabetes es un factor modificador que aumenta la incidencia no- radiogénica de cataratas en esta persona > 15%

Análisis

Aspectos a considerar:

- ✓ **Dosimetría personal: usó dosímetro de film en cuello. La dosis ocupacional total= 0,2 Sv**
- ✓ **Dosis en cristalino ~ 75%. Uso de lentes normales: factor de atenuación del 50%.**
Dosis en las lentes de los ojos < 0,1 Sv en los 10 años de trabajo

Cataratas radiogénicas

- **Cataratas radiogénicas: lesiones específicas que se inician en el polo posterior de las lentes vs cataratas seniles: se inician en el polo anterior**
En este caso, las cataratas estaban tan avanzadas que no fue posible la diferenciación del inicio de la lesión (no específica)
- **Período de latencia cataratas radiogénicas: meses - años; reacción tisular con manifestación tardía, con dosis umbral (0,5 Gy aguda y fraccionada)**

Resumen

- **Persona con diabetes, la probabilidad normal de desarrollar cataratas es $>15\%$.**
- **Atribución de cataratas radiogénicas, en este caso, difícil.**
- **Discusión si la opacidad de las lentes y cataratas son un fenómeno estocástico o presenta umbral**

En este caso :

- ✓ **Dosis ocupacional en las lentes: 0,1-0,3 Sv (dosimetría personal corregida)**
- ✓ **Chance que la radiación pueda ser atribuida como la causa: 3-12% (riesgo relativo- respuesta lineal, sin umbral)**
- ✓ **Si se considera un umbral (0,5 Gy) $>$ que la dosis estimada por dosimetría personal**

Se concluye: la exposición a la radiación no fue la causa principal de desarrollo de cataratas pero resulta difícil concluir que no juega ningún rol en su inducción

Caso III- Efectos estocásticos

Atribución

- En epidemiología el primer paso de un estudio es establecer asociación entre el riesgo de una enfermedad (cáncer) y su relación con factores causales conocidos o sospechados (exposición a la radiación), cuantificación del riesgo. Pero asociación no implica atribución.
- Atribución es la acción de adscribir un efecto (cáncer) a una causa (exposición a la radiación). Un elemento clave es realizar un análisis de contrafactualidad, es decir, si no ocurrió exposición a la radiación, ¿podría este efecto (cáncer) haber ocurrido en la población analizada? Cuando la respuesta es Sí, esto indica que el efecto observado no puede ser inequívocamente atribuido a la exposición a la radiación ya que existen otros factores, denominados factores confundentes, que compiten con la exposición a la radiación como factor causal.

Artículo publicado en Página 12, el día Miércoles 10 de Julio de 2013

Fallecimiento del Sr. Masao Yoshida, Director de Fukushima Daiichi. El artículo sugiere que la razón del fallecimiento se debió a su exposición a la radiación durante el manejo de la crisis después del accidente nuclear, resultando alarmante para nuestra población e inconsistente con el contenido del reporte, en cuyo desarrollo se menciona que no existiría un vínculo entre la exposición radiactiva y la enfermedad (cáncer de esófago)

La dosis recibida por M. Yoshida fue de 70 mSv

Incidencia normal y radiosensibilidad del cáncer de esófago

- Una mayor incidencia de cáncer en una población podría atribuirse a la exposición a radiaciones mediante un análisis epidemiológico, siempre y cuando, entre otras cosas, la mayor incidencia de casos de efectos estocásticos (cáncer radioinducido) fuera suficiente como para **superar la incertidumbre estadística intrínseca**. Para esta condición, el aumento de la incidencia de efectos estocásticos en la población expuesta podría verificarse adecuadamente y podría atribuirse a la exposición
- Si la **incidencia espontánea** del cáncer en evaluación en una población fuera **baja** y su **radiosensibilidad** (tumores inducibles por la radiación) fuera **alta**, el **aumento de la incidencia** de dicho cáncer **podría relacionarse con la radiación aunque se tratara de un número pequeño de casos**

Incidencia normal y radiosensibilidad del cáncer de esófago

- Para el caso del **cáncer de esófago**, la **incidencia espontánea** de cáncer de esófago en Japón es **alta**, está en tercer lugar luego del cáncer de estómago y el de hígado, siendo además el riesgo mayor en hombres que en mujeres.
- Adicionalmente, respecto a la relación radiación-cáncer, los datos actualizados de los estudios epidemiológicos de los sobrevivientes de las explosiones de Hiroshima y Nagasaki, muestran que si bien hay una asociación, **el cáncer de esófago no pertenece a los tumores que presentan mayor radiosensibilidad.**
- Consecuentemente, **esta alta incidencia espontánea y baja radiosensibilidad determinan que no sea posible discernir un aumento en la incidencia de cáncer de esófago en una población expuesta a 100 mSv.**

Período de latencia de los cánceres sólidos

- Los estudios respecto de **los períodos de latencia**, es decir el tiempo mínimo necesario para el desarrollo de **tumores sólidos**, tales como el cáncer de esófago, en la población de sobrevivientes de los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki en Japón muestran que oscila entre **10 a 20 años**.
- Particularmente, la asociación entre **cáncer de esófago** y exposición a la radiación comienza a ser **estadísticamente significativa 12-15 años post-exposición** y con dosis medias del orden de 200 mSv.
- En el caso del Sr. Yoshida, el tiempo transcurrido entre la exposición a la radiación (marzo de 2011) y el diagnóstico de su enfermedad (diciembre de 2011) fue menor a un año, razón por la cual no se verifica el tiempo de latencia para incurrir en un cáncer radioinducido

Dosis, exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida y probabilidad de causación

- La dosis informada para el Sr. Yoshida fue de 70 mSv, siendo considerada en el rango de las bajas dosis (< 100 mSv), rango en el cual los tumores malignos inducibles por radiación (efectos estocásticos) no pueden atribuirse inequívocamente a la exposición a radiaciones. Esto se debe:
 - 1) a la incertidumbre asociada a la evaluación de los riesgos a bajas dosis,
 - 2) al hecho que actualmente no existen marcadores biológicos específicos de las radiaciones ionizantes en relación con los efectos estocásticos, y
 - 3) a la insuficiente potencia estadística de los estudios epidemiológicos.

Dosis, exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida y probabilidad de causación

El documento de “Atribución a la exposición a radiaciones de efectos en la salud e inferencia de riesgos” (UNSCEAR 2012) indica que la situación es diferente para dosis superiores a 100 mSv para adultos y superiores a 10 mSv para el feto, dado que para estos niveles de dosis la epidemiología ha provisto evidencia de un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de cáncer

Dosis, exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida y probabilidad de causación

- Tomando en cuenta estas consideraciones, se realizó el análisis del exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida para un individuo de sexo masculino expuesto a una dosis de 100 mSv en marzo de 2011, es decir tomando en cuenta el sexo y edad al momento de la exposición.
- Dicha estimación de riesgo se realizó utilizando un programa RadRAT 3.7 desarrollado por el National Cancer Institute, referenciado en el documento UNSCEAR 2012 “Atribución a la exposición a radiaciones de efectos en la salud e inferencia de riesgos”.

Dosis, **exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida** y probabilidad de causación

- El valor medio obtenido de exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida considerando una exposición crónica fue: **17,4/100.000** con un intervalo de confianza del 90% de [4,53/100.000; 38/100.000].
- Este exceso de riesgo por encima del valor espontáneo (**742/100.000**) sería muy difícil de discernir en una población expuesta a 100 mSv.

Dosis, exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida y **probabilidad de causación**

- **Análisis de probabilidad de causación** (assigned share), concepto aplicado a un individuo con un cáncer diagnosticado para determinar la probabilidad de que ese cáncer haya sido causado por su exposición a la radiación.
- Se aplicó un programa NIOSH-IREP v.5.7, desarrollado por el National Cancer Institute para el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) con miras a la compensar demandas de trabajadores ocupacionalmente expuestos en U.S.

Dosis, exceso de riesgo de cáncer de esófago para toda la vida y **probabilidad de causación**

Análisis de probabilidad de causación (assigned share).

- Asumiendo una dosis de 100 mSv para un trabajador de sexo masculino expuesto a la radiación en marzo de 2011 y con diagnóstico de su enfermedad en diciembre de 2011 (período de latencia menor a un año) **la probabilidad de causación fue 0,0% para el percentilo del 99%**, lo que indica probabilidad “cero” de que la exposición a la radiación haya causado el cáncer de esófago diagnosticado.
- Si se analizara el mismo escenario pero simulando un período de latencia de 13 años, la probabilidad de causación será 10,73% para el percentilo del 99%.
- Este resultado indica el impacto que tiene el período de latencia sobre la expresión del cáncer radioinducido, indicando que el período de latencia referido en el caso del Sr. Yoshida conlleva a determinar que el cáncer de esófago observado no estaría relacionado con su historial de exposición a la radiación.

Consideraciones finales

Tomando en cuenta que el único dato dado a conocer de la historia clínica del paciente es que la enfermedad fue diagnosticada en diciembre de 2011, sería relevante considerar datos tales como:

- el grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico,
- antecedentes familiares,
- tipo histológico del cáncer que padecía,
- factores de riesgo asociados a la enfermedad tales como el hábito de fumar,

a fin de vincular su enfermedad con este conjunto de información y no restringirla a su asociación con la dosis recibida al momento del accidente

Caso General Roca- Provincia de Río Negro

- Cardiólogo intervencionista
- 18 años de actividad profesional
- Desarrolla Linfoma de Hodgkin, diagnosticado en julio de 2013
- Dosis evaluada por dosimetría biológica (05/08/2013):
330 mGy, en una exposición crónica a todo el cuerpo (período 2003-2012)

Análisis

- Dosis evaluada por dosimetría biológica:

330 mGy, IC 95% [130; 530] mGy, asumiendo una exposición crónica por tratarse de una exposición ocupacional (más de 18 años de trabajo en el área de la cardiología intervencionista).

- **Análisis del exceso de riesgo de linfoma** para para toda la vida para un individuo de sexo masculino expuesto a una dosis de 330 mGy, asumiendo exposición crónica a todo el cuerpo y adoptando un modelo de valor fijo.

Se aplicó un programa RadRAT 4.1.1 desarrollado por el National Cancer Institute.- Division of cancer epidemiology and genetics.

- **Análisis de probabilidad de causación** (assigned share), concepto aplicado a un individuo con un cáncer diagnosticado para determinar la probabilidad de que ese cáncer haya sido causado por su exposición a la radiación.

Se aplicó un programa Interactive RadioEpidemiological Program NIOSH-IREP v.5.8, desarrollado por el National Cancer Institute para el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) con miras a la compensar demandas de trabajadores ocupacionalmente expuestos en U.S.

Análisis

Exceso de riesgo de cáncer

- El valor medio obtenido de **exceso de riesgo de cáncer para toda la vida** (desde la exposición hasta la expectativa de vida) fue:
- **3.130/100.000**,
 - IC 90% [1.640/100.000; 5.470/100.000].

Este exceso de riesgo futuro por encima del valor espontáneo futuro (46.810/100.000) representa un **6,6%** de dicho valor espontáneo.

Análisis

Probabilidad de causación

- Asumiendo una dosis de 330 mGy para un trabajador de sexo masculino expuesto a la radiación entre 2003-2012 y con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en julio de 2013, **la probabilidad de causación fue 14,7%** para el percentilo del 99%.

Conclusión

- La dosimetría biológica (dosis media absorbida: 330 mGy, IC 95% [130; 530] mGy) indica que **hubo exposición a las RI** y que puede ser detectada por este método biológico, cuyo límite de detección para radiación de baja LET es 100 mGy.
- No se observa correlación entre la dosis física informada ($H_p(10) = 9,7$ mSv, durante el período 2006-2013) y la dosimetría biológica (330 mSv).
- Para el escenario de exposición analizado, **existe un exceso de riesgo de cáncer futuro (atribuible a la exposición a la radiación) que es prácticamente no discernible** de su valor espontáneo futuro.
- El análisis de probabilidad de causación indicaría una baja probabilidad de que el linfoma observado estuviera relacionado con su historial de exposición a la radiación aunque no puede descartarse su contribución.

Conclusiones generales

- ✓ La atribución de efectos en la salud de la radiación debe ser siempre retrospectiva; el riesgo de la radiación se puede inferir de forma prospectiva
- ✓ Efectos deterministas en la salud individual son atribuibles a las situaciones de exposición que implican altas dosis
- ✓ Los efectos estocásticos de cánceres inducidos por la radiación son colectivamente (no individualmente) atribuibles, y sólo en el caso de que las dosis de radiación sean lo suficientemente alta como para permitir el discernimiento epidemiológico (> 100 mSv)

Conclusiones generales

- ✓ Los efectos estocásticos de cánceres inducidos por la radiación no son atribuibles a las situaciones de exposición de radiación que impliquen dosis de radiación típicas del promedio mundial de radiación de fondo (2,4 mSv/a)
- ✓ La presencia de indicadores biológicos de la exposición a la radiación no es sinónimo de efectos de la radiación nocivos para la salud de una persona

Muchas Gracias

mdigiorg@arn.gob.ar



SOCIEDAD ARGENTINA
DE RADIOPROTECCION

