

616-006.6-001.26/29:312.2

UMRTÍ NA RADIAČNĚ INDUKOVANOU RAKOVINU

Ing. Otakar NERUDA, CSc.
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Kolik nás umírá na radiačně indukovanou rakovinu, jak se na tom podílejí různé zdroje expozic, jaký je vztah mezi dávkou ionizujícího záření a pravděpodobností vzniku **fatální radiačně indukované rakoviny** (FRIR) a na čem všem tento vztah závisí? Odpovědi na tyto otázky jsou předmětem velice intenzivního studia. Jsou důležité především pro pracovníky ochrany před zářením k rozho-

dování o hodnotách radiačních limitů (norem) a k posuzování toho, jaké úsilí a prostředky je rozumné vynakládat na minimalizaci a regulaci expozic obyvatelstva a pracovníků se zářením. Otázky jsou zajímavé i pro veřejnost (černobylská havárie) a k jejich aktualizaci přispívají různé "radiační aféry" prezentované ve sdělovacích prostředcích. Lékař by měl tudíž mít základní

znalosti o této problematice a to jak k osvětě, tak proto, že zdravotnické expozice jsou důležitou složkou ozařování populace.

Koeficient pravděpodobnosti a počty fatálních radiačně indukovaných rakovin (FRIR)

V obecně přijímaných a používaných Doporučeních Mezinárodní komise pro ochranu před zářením (1) byla pro pravděpodobnost vzniku FRIR uvedena hodnota **koeficientu rizika** $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$. V návrhu nových Doporučení (2) jsou uvedeny hodnoty vyšší, a to $r = 2 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ pro tzv. aditivní model a $r = 5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ pro tzv. multiplikativní model. Co tyto hodnoty znamenají a co z nich vyplývá?

Je-li populace s normální věkovou strukturou ozařena efektivním dávkovým ekvivalentem^{x)} H_E/Sv , potom **průměrná pravděpodobnost p**, že člen populace zemře na FRIR, je počítána podle vztahu $p = r \cdot H_E$, a je-li v populaci N osob, potom celkový počet FRIR je roven součinu $p \cdot N$. Např. při $H_E = 1 \text{ mSv} = 0,001 \text{ Sv}$ je dle multiplikativního modelu tato celoživotní pravděpodobnost FRIR rovna $p = 5 \cdot 10^{-2} \cdot 0,001 = 5 \cdot 10^{-5}$, což při expozici např. 10^6 osob vede k počtu $5 \cdot 10^{-5} \cdot 10^6 = 50$ FRIR.

Jak jsme ozařování a z jakých zdrojů? Odpověď podávají materiály Vědecké komise pro účinky ionizujícího záření (3).

Přírodními zdroji jsou kosmické záření a přírodní radionuklidy nalézající se v zemské kůře, ve vzduchu a tím prakticky ve všem, včetně nás. **Zevní ozařování** vedoucí k relativně rovnoměrné distribuci dávky a odpovídající ročnímu efektivnímu dávkovému ekvivalentu **0,8 mSv/rok** je dáno především kosmickým zářením a zářením gama z přírodních radionuklidů reprezentovaných zejména uranem ^{238}U , thoriem ^{232}Th a jejich rozpadovými produkty. K rovnoměrnému ozařování dále významně přispívá **vnitřní ozařování z ^{40}K (0,18 mSv/rok)**.

Podstatná a velmi variabilní část přírodního pozadí vyplývá z **inhalace zejména radonu ^{222}Rn** a v menší míře radonu ^{220}Rn . Přednostně jsou ozařovány plíce, a to zářením alfa. Střední roční dávkový ekvivalent v oblastech s normálním pozadím činí podle (3) **1,3**

^{x)} Charakterizovat jedinou hodnotou dávky D/Gy závažnost ozaření z hlediska výskytu stochastických následků je nepostačující a tudíž zkreslující. Prvním důvodem je to, že při téže dávce mají záření s různými hodnotami lineárního přenosu energie (LPE) různou biologickou účinnost (viz dále). Tato různá účinnost je pro účely ochrany před zářením vyjadřována tzv. jakostním faktorem Q a je zavedena veličina dávkový ekvivalent H s jednotkou sievert (Sv) rovnající se součinu $H = D \cdot Q$. Druhým důvodem je skutečnost, že různé druhy reálné se vyskytující expozice vytváří v organismu vzájemně odlišné distribuce dávky (např. celotělová expozice "tvrdým" zářením gama - relativně rovnoměrná distribuce; vnitřní kontaminace radiojódem, inhalace radonu atd. - výrazně nerovnoměrné distribuce). Snaha vzájemně srovnat, převést na společný jmenovatel a jednou hodnotou kvantifikovat riziko ozaření s navzájem různými distribucemi dávek vedla ke konstrukci tzv. efektivního dávkového ekvivalentu H_E . Jeho hodnota je kalkulována na základě dávkových ekvivalentů v jednotlivých orgánech (tkáních) a tzv. váhových faktorů vyjadřujících rizika ozaření dotčených orgánů. Pro záření beta a gama (záření s nízkými hodnotami LPE) platí $Q = 1$, tzn. číselná rovnost H s D. Při rovnoměrné distribuci dávky v organismu je zase číselná rovnost H_E a H. Ovšem např. při ozaření pouze štítné žlázy dávkovým ekvivalentem 1 Sv činí efektivní dávkový ekvivalent pouze $H_E = 0,03 \text{ Sv}$. V tabulce 1 jsou uváděny hodnoty efektivních dávkových ekvivalentů.

mSv/rok. Vzhledem k vyššímu výskytu uranu na území ČSFR tato hodnota podceňuje průměrnou hodnotu pro obyvatele ČSFR (4). Nezanedbatelná část populace je ozařována několikanásobně více. Jedná se především o osoby pobývající v tzv. radonových bytech, tedy o expozici, která je spoluvytvářena činností člověka. Nemalý příspěvek tvoří expozice z přírodních radionuklidů uvolňovaných do přírodního prostředí následkem spalování uhlí (0,2 mSv/rok).

Z expozic ze zcela nepřirodních zdrojů jsou naprosto nejdůležitější **zdravotnická ozařování**. Průměrný efektivní dávkový ekvivalent z lékařských diagnostických vyšetření se blíží k 1 mSv/rok (5) a je představován opakovanými expozicemi s vysoce nerovnoměrnou distribucí dávky v organismu. Dávky z terapeutického ozařování je nesmyslné zahrnovat do střední populační dávky ke kalkulaci FRIR. **Jaderná energetika**, využívání radionuklidů a ionizujícího záření, zkoušky jaderných zbraní a profesionální expozice dávají malý vklad, přibližně 0,05 mSv/rok.

Pro celkový **průměrný roční dávkový ekvivalent** obyvatele ČSFR ze všech těchto stávajících expozic tak dospíváme k hodnotě přibližně **3 až 4 mSv/rok**, z níž více než 2/3 jdou na vrub přírodního pozadí.

Velice pečlivě a rozsáhle bylo sledováno (6) celkové ozaření (z inhalace, ze zevního ozařování, z příjmu potravin) následkem **černobylské havárie**. Průměrné hodnoty efektivních dávkových ekvivalentů (přesněji jejich úvazků) v jednotlivých letech 1986 - 1990 jsou 0,26 mSv, 0,072 mSv, 0,032 mSv, 0,024 mSv a 0,018 mSv, tzn. v roce 1986 znamenaly zhruba 10 % ze stávající průměrné roční expozice a v dalších letech je vklad tohoto ozaření zcela zanedbatelný.

V tabulce 1 jsou pro různé hodnoty expozic uvedeny pravděpodobnosti a počty FRIR na 1 milion osob. Hodnoty uvedené pro celoživotní ozařování příkony 2 mSv/rok a 5 mSv/rok představují rozmezí, kterým lze charakterizovat stávající ozařování naprosté většiny současného obyvatelstva. Znamenají výskyt **tisíců FRIR na 1 000 000 osob**. Důležitým ukazatelem je nejen pravděpodobnost a počet FRIR, ale též počet let, které osoba postižená FRIR

Tabulka 1

Hodnoty efektivních dávkových ekvivalentů H_E pro různé expozice a odpovídající pravděpodobnosti p a počty fatálních radiačně indukovaných rakovin (FRIR) na 1 milion osob. Prvá (horní) čísla jsou dle aditivního modelu a druhá dle multiplikativního.

Expozice	H_E	p	FRIR/10 ⁶ osob
celkové celoživotní ozařování	2 mSv/rok	$3 \cdot 10^{-3}$	3 000
		$8 \cdot 10^{-3}$	8 000
	5 mSv/rok	$7,7 \cdot 10^{-3}$	7 700
		$2 \cdot 10^{-2}$	22 000
jednorázové ozaření	1 mSv ¹⁾	$2 \cdot 10^{-5}$	20
		$5 \cdot 10^{-5}$	50
	50 mSv ²⁾	$1 \cdot 10^{-3}$	1 000
		$2,5 \cdot 10^{-3}$	2 500
průměr na jedno rtg vyšetření	0,7 mSv	$1,4 \cdot 10^{-5}$	10
		$2,5 \cdot 10^{-5}$	25
černobylská havárie	0,41 mSv ³⁾	$0,8 \cdot 10^{-5}$	8
		$2 \cdot 10^{-5}$	20

1) roční limit pro jednotlivce z obyvatelstva

2) roční limit pro pracovníka se zářením

3) celková hodnota za roky 1986 až 1990

ztrati ve srovnání se středním věkem úmrtí na jiné příčiny. Podle aditivního poměru je to 23 let a podle multiplikativního 13.

Přijmeme-li jako výsledek celoživotního ozařování hodnoty počtu FRIR pro 5 mSv/rok, potom ozařování snižuje střední délku života vztahenou na celou populaci o 0,17 roku (aditivní model), resp. 0,27 roku (multiplikativní model), představuje 110, resp. 280 FRIR na milión osob za rok, což znamená přibližně 4%, resp. 11% zastoupení FRIR na celkovém počtu ročních úmrtí na rakovinu.

Jednorázové expozice jsou uvedeny proto, že 1 mSv je doporučený roční limit pro jednotlivce z obyvatelstva z "umělých" zdrojů a za "nehavarijních situací" a 50 mSv je roční limit pracovníků z profesionálních expozic. Následky z ozaření vyplývající z černobylské havárie jsou vůči stávajícímu průběžnému ozařování **zanedbatelné** a jsou menší než z jednoho průměrného diagnostického vyšetření.

Otázky z úvodu byly v zásadě zodpovězeny. Objevují se další. Co je to aditivní a multiplikativní model, jak byly koeficienty stanoveny, jak jsou věrohodné, je oprávněná přímá úměrnost mezi H_E a pravděpodobností FRIR?

Zdůrazněme na tomto místě, že cílem tohoto článku je posoudit karcinogenitu relativně **malých dávek** realizovaných **nízkými dávkovými příkony**, neboť právě ony představují zcela převažující vklad do celoživotní populační, kolektivní dávky. Mimo obor malých dávek a dávkových příkonů patří pouze ozaření radio-terapeutická, na jejichž nesmyslnost zařazovat je do kolektivní dávky jsme již poukázali, a dále vzácná ozaření z radiačních nehod a jistým způsobem též ozaření diagnostická, tzn. opakovaná ozaření sice malými dávkami ovšem s poměrně vysokými dávkovými příkony.

Stochastické a nestochastické účinky

K zasazení tématu tohoto článku do širšího, uceleného kontextu je nutné vymezit účinky stochastické a nestochastické.

Ionizující částice ionizují podél své dráhy atomy a molekuly. Tím vytvářejí změny v buňkách, jejichž citlivé struktury byly zasaženy. Nejdůležitější roli mají **zasažení DNK**. Naprostá většina primárních změn je reparována. Nestane-li se tomu tak dostatečně adekvátně, dochází k buněčné smrti nebo k cytogenetické transformaci se zachováním proliferačních schopností.

Výsledkem buněčných smrtí jsou **nestochastická** (deterministická, polycelulární) **poškození**. Jelikož manifestace poškození většiny orgánů či tkání nastává až po podstatném snížení příslušné buněčné populace, nestochastická poškození nutně vyžadují expozici dávkou vyšší, než je jistá **prahová dávka**, a vzhledem k regeneračním schopnostem buněčných populací i expozici s nadprahovým dávkovým příkonem. V tabulce 2 jsou uvedeny prahové dávkové ekvivalenty a příkony dávkového ekvivalentu pro některé typy poškození. Nejnížší prahy má přechodná sterilita mužů. Zdůrazněme, že některá nestochastická poškození mohou být "pozdní", např. katarakta.

Poškození vyplývající z cytogeneticky pozmeněných buněk se zachovanou schopností dělení jsou nazývány

Tabulka 2
Prahové dávky a dávkové příkony pro některé orgány a jejich poškození

Orgán a efekt	dávka (Sv)	dávkový příkon (Sv rok ⁻¹)
varle přechodná sterilita	0,15	0,4
trvalá sterilita	3,5	2,0
vaječníky sterilita	2,5 - 6	0,2
oční čočka detekovatelný zákal	0,5 - 2	0,1
katarakta	5	0,15
kostní dřev detekovatelná deprese	0,5	0,4
smrt	2	

stochastické (unicelulární) a jsou povahy **somatické** (rakovina) a **genetické**, jež se projevují u dalších generací. Jelikož obsahem tohoto článku není zabývat se genetickými následky, poznamenejme pouze bez dalšího komentáře, že pro koeficient pravděpodobnosti genetických následků (vážnější dědičné defekty, včetně multifaktoriálních, v průběhu prvních dvou generací) je v Doporučeních (1, 2) uvedena hodnota $r = 0,4 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$.

Aditivní a multiplikativní model

Ozaření znamená, že pro další léta přijímáme jisté pravděpodobnosti FRIR. To lze vyjádřit pomocí řady hodnot pravděpodobností úmrtí na FRIR v jistém věku života za podmínky dožití do tohoto věku (specifická úmrtnost). Označme tyto hodnoty $G(v_e, D, v_u) / \text{rok}^{-1}$ jako závislé na věku v_e v době expozice, na dávce D a na věku v_u při úmrtí. Např. $G(20 \text{ let}, 1 \text{ Gy}, 50 \text{ let}) = 0,001 \text{ rok}^{-1}$ znamená, že při ozaření ve věku 20 let dávkou 1 Gy a dožití 50 let zemřeme v dalším roce na FRIR s pravděpodobností 0,001.

Průběhy $G(v_e, D, v_u)$ jsou znázorněny na obrázku 1. Křivka 1 vyjadřuje, že FRIR se začnou vyskytovat po jistém období latence L a po dosažení maxima pravděpodobnosti klesají k hodnotám blízkým nule. Křivka 2 představuje **aditivní (absolutní) model**, kdy opět po jistém období latence nastoupí FRIR a to tak, že jejich specifická úmrtnost zůstává konstantní vzhledem k věku v_u při úmrtí a je závislá pouze na dávce D a věku v_e při expozici: $G(v_e, D, v_u) = K(v_e, D)$. Křivka 3 odpovídá **multiplikativnímu (relativnímu) modelu**. Ten vyjadřuje, že ozaření jistým násobkem zvyšuje specifickou mortalitu $G_0(v_u)$ na přirozenou rakovinu, přičemž tento násobek $h(D, v_e) > 1$ je závislý na dávce a věku v_e : $G(v_e, D, v_u) = h(v_e, D) \cdot G_0(v_u)$. Při multiplikativním modelu tedy časové rozdělení FRIR vzhledem k věku při úmrtí sleduje vzrůstající pravděpodobnost $G_0(v_u)$ úmrtí na "přirozenou" rakovinu.

Plochy pod křivkami vypovídají o celoživotní pravděpodobnosti FRIR při ozaření dávkou D ve věku v_e . Je zřejmé, že při stejné celoživotní pravděpodobnosti a zvláště při ozaření v nízkém věku bude střední ztráta života následkem FRIR největší při platnosti křivky 1 a nejmenší při platnosti křivky 3. Multiplikativní model vede k největším hodnotám celoživotních pravděpodobností FRIR, protože kalkuluje s vysokými hodno-

tami pravděpodobností $G(v_e, D, v_u)$ pro vysoká stáří, což je ovšem spojeno s malou ztrátou délky života.

Stanovení $G(v_e, D, v_u)$ pro jednotlivé druhy rakovin umožňuje vypočítávat v tzv. **projekčních studiích** řadu charakteristik, které pro předpokládané či stávající expozice mnohostranně a obsáhle vyjadřují radiační karcinogenitu. Příkladem jsou právě počty FRIR v tabulce 1 a uvedené ztráty délky života následkem FRIR platné při ozáření populace s normálním věkovým složením. Obdobné hodnoty lze však kalkulovat i pro jednotlivé věkové skupiny, zastoupení jednotlivých druhů nádorů atd.

Centrální roli v získávání informací o $G(v_e, D, v_u)$ má japonská studie.

Hirošima a Nagasaki

Je sporné, zda oběti a škody v Hirošimě a Nagasaki vyvážily případné oběti a škody bez použití jaderných zbraní. Je nesporné, že ozáření z těchto jaderných výbuchů představují největší zdroj poznání účinků ionizujícího záření na člověka, a to především z hlediska stochastických účinků. Skupina ozářených a přeživších osob čítá téměř 100 000 osob. Celkem 76 000 osob bylo zařazeno do tzv. Life Span Study. Byly u nich stanoveny (zrekonstruovány) osobní dávky. Je sledována jejich mortalita, v menší skupině i morbidita. Stejně tak u rozsáhlé a adekvátně zvolené kontrolní skupiny. V době posledního zpracování ještě přežívala více než polovina exponovaných osob. Chybí proto údaje zejména pro nižší v_e a vyšší v_u .

Stručně o některých výsledcích. Výskyt leukémií odpovídá křivce 1 s poměrně krátkou latencí (2 roky), maximem výskytu po 10 letech a s dalším poklesem na nízké hodnoty. Leukémie při ozáření v mladším věku se vyskytovaly dříve než při ozáření ve věku starším. **Solidní nádory** mají dobu latence vyšší, 10 až 25 let, celková specifická mortalita na FRIR neklesá, některým druhům nádorů spíše vyhovuje aditivní, jiným multiplikativní model. V zásadě platí, že **celoživotní pravděpodobnost FRIR** je vyšší při ozáření v mladším věku než ve starším.

Blíže o tom informuje tabulka 3 zpracovaná dle studie (7), která je založena především na datech o ozářených z Hirošimy a Nagasaki. V tabulce jsou uvedeny celoživotní pravděpodobnosti FRIR po jednorázovém uniformním ozáření dávkou 1 Gy záření s nízkým LPE, a to v závislosti na věku v_e při ozáření a pro různé druhy rakovin. Studie využívá poněkud upravený multiplikativní model a $G_0(v_u)$ populace USA. Je patrné, že pro leukémie a plicní nádory celoživotní pravděpodobnosti neklesají monotónně s věkem ozáření, že radiačně indukované leukémie nepředstavují nejčtenější FRIR (mají ovšem největší násobek vzhledem k přirozenému výskytu, tedy největší tzv. relativní riziko), že ženy mají větší celkovou pravděpodobnost FRIR, což není dáno jen karcinomem prsu (v jiných studiích se uvádí až o 20 % vyšší výskyt FRIR u žen).

Předností japonské studie je právě to, že mezi ozářenými jsou zastoupeny veškeré věkové kategorie a jednalo se o zdravé osoby. Vedle značně komplikované proble-

Tabulka 3
Celoživotní pravděpodobnosti (v procentech) úmrtí na radiačně indukované rakoviny různých orgánů po jednorázovém, uniformním ozáření dávkou 1 Gy záření s nízkým LPE v závislosti na věku v_e při expozici

v_e (roky)	celkem	leukémie	plicní	GIT	mléč. žl.	ostatní
MUŽI						
5	12,8	1,1	0,17	3,6	-	7,9
15	11,4	1,1	0,54	3,7	-	6,1
25	9,2	0,36	1,2	3,9	-	3,7
35	5,7	0,62	2,4	0,3	-	2,3
45	6,0	1,1	3,5	0,2	-	1,2
55	6,2	1,7	3,9	0,15	-	0,4
65	4,8	1,9	2,7	0,1	-	0,07
75	2,6	1,6	0,9	0,05	-	-
85	1,1	1,0	0,17	-	-	-
průměr	7,7	1,1	1,9	1,7	-	3,0
ŽENY						
5	15,3	0,75	0,5	6,5	1,3	6,25
15	15,7	0,7	0,7	6,5	3,0	4,8
25	11,8	0,3	1,3	6,8	0,5	2,9
35	5,6	0,5	2,1	0,7	0,4	1,9
45	5,4	0,7	2,8	0,7	0,2	1,0
55	5,1	1,2	2,7	0,6	0,06	0,45
65	3,9	1,5	1,7	0,5	-	0,16
75	2,3	1,3	0,7	0,26	-	0,03
85	0,9	0,7	0,15	0,04	-	-
průměr	8,1	0,8	1,5	2,9	0,7	2,2

matiky rekonstrukce dávek je největší nevýhodou japonské studie to, že jde o skupinu se stejnými genetickými dispozicemi i stejnými mnoha dalšími činiteli, které určují jak celoživotní pravděpodobnosti úmrtí na rakovinu vůbec, tak na jednotlivé druhy rakovin. A je dobře známo, že výskyt rakoviny vůbec i jednotlivých druhů se v jednotlivých zemích podstatně liší. Pro Japonsko je např. typický vysoký výskyt rakoviny žaludku, nízký rakoviny prsu, žádný lymfatické leukémie. Vzniká otázka, zda na základě japonských studií stanovené hodnoty $G(v_e, D, v_u)$ pro jednotlivé druhy nádorů lze používat i pro populace, jejichž $G_0(v_u)$ pro jednotlivé nádory se od japonských liší.

K řešení tohoto problému přispívají **desítky obsáhlých studií** prováděných v různých státech sledováním mortality osob ozářených především terapeuticky, včetně za účelem analgetickým i dalším (sterilizace). Charakteristickým rysem je zde parciální, neuniformní ozáření, tzn. studie jsou obvykle zaměřeny pouze na jisté tkáně a orgány. Je možno volit z mnoha hledisek dobré a početné kontrolní skupiny. Úskalím těchto studií je, že se obvykle jedná o pacienty, jejichž nemoc, která je důvodem ozáření, může ovlivnit výskyt nádorů. Studie jsou však důležité tím, že poskytují obsáhlý materiál pro korekci, verifikaci i inspiraci.

Společným rysem popsaných studií je, že ozáření byla provedena **vysokými dávkovými příkony**, v Hirošimě a Nagasaki prakticky celá dávka byla předána ve zlomku sekundy. Jedná se též o ozařování záření s nízkými hodnotami LPE, i když v Hirošimě a Nagasaki malá část dávky byla předána neutrony, tzn. záření s vyššími hodnotami LPE. A především jde o **vysoké dávky** (radio-terapie), resp. i při tak rozsáhlém souboru osob, jaký je v japonské studii, byly dostatečně spolehlivé kvantitativní údaje o zvýšené karcinogenitě získány pouze u osob

s dávkami nad 0,2 Gy. Vzniká problém, zda koeficienty pravděpodobnosti FRIR odvozené z těchto studií je možno vztahovat i pro malé dávky, malé dávkové příkony a pro záření s vysokým LPE.

Existence prahu, linearita, nízké a vysoké LPE, nízké a vysoké dávkové příkony

K řešení těchto otázek přichází na pomoc komplex prací v rovině **teoretické i experimentální** (biofyzikální, biochemické, ozářování buněčných kultur, sledování výskytu malignit u různých laboratorních zvířat po nejrozličnějších ozářeních). Co z nich vyplývá?

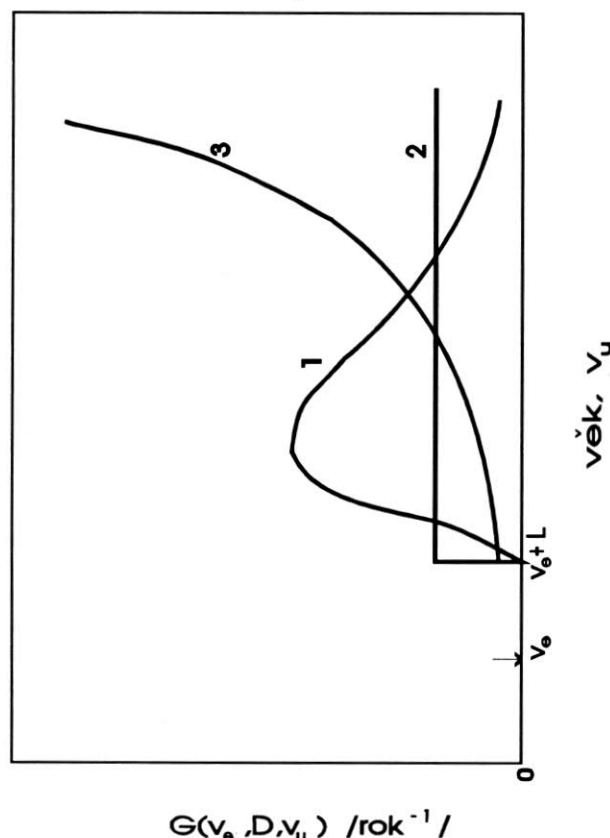
Cytogenetická změna vedoucí ke stochastickému poškození musí představovat taková primární poškození DNK, která vyžadují, aby se odehrála jistá **nadprahová radiační událost**, např. dostatečný počet ionizací v jistém malém citlivém objemu. Současná teorie v zásadě připouští, že takovou událost je schopna vyvolat téměř každá ionizující částice, třeba právě ta první. To je ve shodě s hypotézou o **bezprahovém vztahu** mezi dávkou a pravděpodobností stochastického poškození.

O tom, jakou část své energie sděluje ionizující záření v nadprahových událostech, rozhoduje prostorová distribuce ionizací. Elektrony, tudíž záření gama a beta (záření s nízkým LPE), ionizují podél své dráhy řídko, rozptýleně. Průlet částice citlivým objemem s velmi malou pravděpodobností představuje nadprahovou událost a předpokládá se, že patřičná cytogenetická změna vyžaduje opakovaný zásah další částicí, a to v době před skutečným oprávněním. Jelikož pravděpodobnost dvojnásobného zásahu je úměrná druhé mocnině dávky, vede tato představa k **lineární kvadratickému vztahu** mezi dávkou a efektem (křivka 1 na obrázku 2) a i k tomu, že efekt závisí na dávkovém příkonu. Je větší při vysokých dávkových příkonech a naopak. Poměr mezi efektem vysokých a nízkých dávkových příkonů je nazýván **účinnostním faktorem dávkového příkonu**. Z experimentů na laboratorních zvířatech jsou odvozovány hodnoty tohoto faktoru v rozmezí 2 až 10.

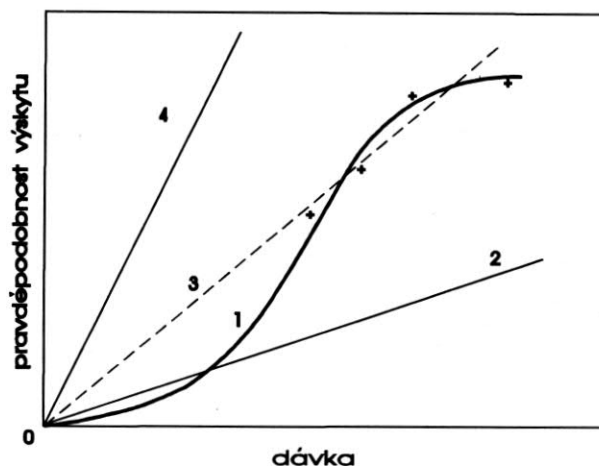
K získání koeficientu pravděpodobnosti FRIR pro malé dávky a dávkové příkony záření s nízkými hodnotami LPE pro účely projekčních studií a radiační ochrany se sice **neopouští linearita**, ovšem dvojnásobně, což je konzervativní odhad, se snižují koeficienty odvozené pro vysoké dávky a dávkové příkony, to znamená snižuje se strmost křivky (křivka 2 na obrázku 2). Malým dávkám a dávkovým příkonům je přiřazeno nižší riziko, než odpovídá lineárnímu proložení pravděpodobností (body označené křížky) FRIR zjištěných ve studiích pro velké dávky a dávkové příkony (křivka 3).

Pro hustě ionizující záření (záření s vysokým LPE, tj. protony, částice alfa, tudíž i neutrony) má zásah citlivého objemu vyšší pravděpodobnost uskutečnit nadprahovou událost. Vztah mezi dávkou a efektem je lineární a téměř nezávislý na dávkovém příkonu (křivka 4).

Z uvedeného vyplývá, že dávka záření s vysokým LPE vykazuje větší efekt, má vyšší **radiobiologickou účinnost RBU** než stejná dávka záření s nízkým LPE, a to zvláště



Obr. 1 Průběhy pravděpodobnosti $G(v_e, D, v_u) / \text{rok}^{-1} /$ úmrtí na FRIR ve věku v_u , za podmínky jeho dožití, po ozáření dávkou D ve věku v_e . Křivka 1 schematicky znázorňuje průběh zjišťovaný pro leukémie, křivka 2 odpovídá aditivnímu a křivka 3 multiplikativnímu modelu.



Obr. 2 Závislost mezi dávkou a pravděpodobností výskytu radiačně indukované rakoviny: křivka 1 lineárně-kvadratické proložení body získanými ve studiích vyjadřující též omezení výskytu pro velmi vysoké dávky křivka 2 lineární a bezprahové proložení získaných bodů křivka 3 používaná, lineární aproximace pro malé dávky a dávkové příkony záření s nízkým LPE křivka 4 lineární průběh pro záření s vysokým LPE

tehdy, srovnáváme-li malé dávky a malé dávkové příkony. Hodnoty RBU zjišťované v experimentech na zvířatech jsou jedním z podkladů pro stanovení faktoru kvality Q v závislosti na LPE.

Jelikož s pokračujícím růstem dávky se začíná uplatňovat buněčná smrt, nestochastická poškození včetně smrti organismu, pravděpodobnost výskytu stochastických

poškození po dosažení maxima klesá, jak znázorňuje křivka 3.

Závěr

Jaká je tedy cesta vyúsťující v současně doporučené hodnoty koeficientů pravděpodobnosti FRIR? Základním zdrojem jsou hodnoty zvýšeného výskytu jednotlivých druhů rakovin u ozářených v Hirošimě a Nagasaki. Tyto hodnoty jsou verifikovány a korigovány pomocí výsledků desítek obsáhlých studií především na skupinách radio-terapeuticky ozářených osob. Transformace takto získaných údajů v oblasti velkých dávek a dávkových příkonů na malé dávky a dávkové příkony je prováděna jejich dvojnásobným snížením, a to na základě biofyzikálních modelů a experimentálních výsledků z ozářování laboratorních zvířat i s přihlédnutím k některým studiím na lidech (frakcionovaná ozářování).

Jelikož většina studií, zvláště japonská, není ukončená, ozáření ještě žijí, jsou uplatňovány modely (aditivní, multiplikativní) postihující časová rozdělení úmrtnosti pro veškeré věkové kategorie. Jsou též prováděny korekce a ušřednění beroucí v úvahu rozdílný výskyt rakovin pro různé státy, etnické skupiny atd.

Výsledky tohoto postupu, který je v každém kroku veden konzervativně, jsou v tabulce 3. Jsou zde uvedeny celoživotní pravděpodobnosti r FRIR pro jednotlivé orgány, resp. tkáně, zprůměrované přes normální věkovou strukturu a světovou populaci, platné pro malé dávky a dávkové příkony a stanovené pomocí multiplikativního modelu. Jejich součet se rovná $5 \cdot 10^{-2} \text{ Gy}^{-1}$. Jejich vzájemné relace vypovídají o relativním výskytu nádorů dotyčných orgánů při uniformní distribuci dávky v organismu. Při ozáření pouze některých orgánů lze použít příslušné jednotlivé hodnoty pro ozářené orgány.

Prozatím jsme stále hovořili o mortalitě. **Radiačně indukovaná nemocnost na rakovinu** je přirozeně větší. Předpokládá se, že tolikrát, kolik činí reciproká hodnota pravděpodobnosti f úmrtí při vzniku rakovin jednotlivých orgánů. Tyto hodnoty, dané mezi jiným i diagnostickými a terapeutickými možnostmi, jsou uvedeny též v tabulce 4.

Tabulka 4
Koeficient r/Gy^{-1} celoživotní pravděpodobnosti FRIR jednotlivých orgánů a pravděpodobnost f úmrtí při výskytu rakoviny dotyčného orgánu (2)

Orgán (tkáň)	r	f
žaludek	$1,1 \cdot 10^{-2}$	0,9
tlusté střevo	$0,95 \cdot 10^{-2}$	0,55
plic	$0,9 \cdot 10^{-2}$	0,95
kostní dřev	$0,45 \cdot 10^{-2}$	0,99
jícen	$0,35 \cdot 10^{-2}$	0,95
mléčná žláza	$0,25 \cdot 10^{-2}$	0,5
močový měchýř	$0,2 \cdot 10^{-2}$	0,5
játra	$0,2 \cdot 10^{-2}$	0,95
štítná žláza	$0,08 \cdot 10^{-2}$	0,1
kost	$0,05 \cdot 10^{-2}$	0,7
kůže	$0,02 \cdot 10^{-2}$	0,01
zbytek	$0,45 \cdot 10^{-2}$	0,08
celkem	$5,0 \cdot 10^{-2}$	0,66

S jejich uvážením má pravděpodobnost vzniku radiačně indukované rakoviny vůbec hodnotu $7,5 \cdot 10^{-2} \text{ Gy}^{-1}$.

Načrtli jsme zdroje a postupy odvozování koeficientu pravděpodobnosti FRIR. Snad toto pojednání i přes svou stručnost a zjednodušenost přesvědčí čtenáře, že i přes řadu otazníků je současný stav poznání rizik stochastických účinků dostatečný pro základní kvantifikaci a že znalost vztahů dávka-efekt je zde větší než pro řadu chemických nox, které též na populaci dlouhodobě působí.

Zopakujeme, že hlavním důvodem, pro který jsou koeficienty rizika stanoveny, a prostorem, kde jsou využívány, je **racionální stanovení radiačních limitů** (norem), jak pro ozáření větších populačních celků, tak jednotlivců, a to pro ozáření ze zdrojů vytvářených lidskou činností. Především takových zdrojů, kdy ozáření nepředstavuje profit pro ozařovaného jednotlivce. (Nepatří sem proto expozice pacientů při zdravotnických ozařováních.) Takové limity, jež jsou na jedné straně přijatelné, představují dostatečně zanedbatelný vklad do komplexu běžně přijímaných rizik a přitom jsou ekonomicky ospravedlnitelné. Společnost i jednotlivci musí preferovat takové vynakládání prostředků, které maximalizuje jejich efekt, přínos, ať již v rovině hodnot materiálních, zdravotních či duchovních. Koeficienty rizika pro tato používání jsou stanoveny tak, aby byly konzervativní, aby spíše rizika přeceňovaly, než podceňovaly.

Z přehledu zdrojů expozic obyvatel vyplývá, že naprosto převažující část dávky je z přírodního pozadí - neoddelitelné součástí našeho života, a dále ze zdravotnických diagnostických expozic, kde právě pracovníci ochrany před zářením poukazováním na jejich riziko vytvářejí tlak na minimalizaci: oprávněné indikace, správné postupy, modernizace přístrojů a prostředků atd. Další expozice ze zdrojů vytvářených lidskou činností, včetně Černobyli, tvoří velmi malou část FRIR.

Kolik nás tedy umírá na FRIR? Číslo v tabulce 1 lze považovat za konzervativní, maximální odhady. Jsou zneprávněny též tím, že podstatná část dávky do efektivního dávkového ekvivalentu jde na vrub radonu s rizikem plicních karcinomů. Této specifické problematice, řešené v mnoha studiích (horníci uranových dolů), jsme se v tomto článku nevěnovali.

Radiace je bezesporu karcinogenní faktor. Genetické dispozice, další karcinogenní činitelé, strava a životní podmínky ve svém komplexu však natolik určují úmrtnost lidí na rakovinu i její rozptýl u jednotlivých ras, národů a skupin, že dosud žádná prováděná studie osob žijících v **několikanásobně zvýšeném přírodním pozadí neprokázala významné rozdíly**. Na věrohodnější odpověď na otázku kolik nás umírá na FRIR si musíme počkat. Přispějí k tomu nejen stále pokračující a stále kvalitnější a širší prováděná sledování úmrtnosti zvýšeně ozářených skupin osob, ale jistě i pokroky ve studiu karcinogeneze vůbec.

Souhrn

Jsou uvedeny pravděpodobnosti a počty fatálních radiačně indukovaných rakovin vypočtené pomocí koeficientů pravděpodobnosti úmrtí na radiačně indukovanou rakovinu a pro různé hodnoty efektivních dávkových

ekvivalentů, které charakterizují především ozařování obyvatel ČSFR. Jsou popsány informační zdroje a postupy odvození koeficientů a posouzena věrohodnost z nich odvozovaných výsledků.

Literatura

1. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION: Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. Publication 26, Pergamon Press, Oxford, New York 1977.
2. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION: Recommendation of the International Commission on Radiological Protection (Draft). ICRP/90/G-01 1990.
3. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION: Sources, Effects and Risk of Ionizing Radiation. United Nations, New York 1988.
4. THOMAS, J.: Osobní sdělení. Centrum hygieny záření, Institut hygieny a epidemiologie, Praha 1991.
5. KODL, O.- ŠNOBR, J.- KUNZ, E. aj.: Expozice pacientů ionizujícímu záření při radiodiagnostice. Československá radiologie, 42, 1988, č.1, s. 54-63.
6. CENTRUM HYGIENY ZÁŘENÍ: Zpráva o radiační situaci na území ČSFR v roce 1990. Centrum hygieny záření, Institut hygieny a epidemiologie, Praha 1991.
7. COMMITTEE ON BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION: BEIR V Report. National Academy of Sciences, National Research Council, National Academy Press, Washington DC 1988.

Klíčová slova: Ionizující záření; Rakovina.