

Ryzyko kancerogenezy w następstwie napromieniania podczas diagnostycznych badań obrazowych

Martha S. Linet, MD, MPH, Thomas L. Slovis, MD, Donald L. Miller, MD, FSIR, Ruth Kleinerman, MPH, Choonsik Lee, PhD, Preetha Rajaraman, PhD, Amy Berrington de Gonzalez, DPhil

CA Cancer J Clin 2012, 62: 75-100.

Od 1980 r. ekspozycja populacji Stanów Zjednoczonych na promieniowanie emitowane przez aparaturę medyczną zwiększyła się o 600%. Przyniosło to istotne korzyści, ale z drugiej strony zwiększyło potencjalne ryzyko rozwoju w przyszłości nowotworów u chorych poddawanych badaniom. Najczęstszą przyczyną zwiększenia tego ryzyka są diagnostyczne badania radiologiczne. Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie danych epidemiologicznych dotyczących zagrożenia rozwojem nowotworów w następstwie badań diagnostycznych, opisanie zależności między dawką promieniowania otrzymaną podczas badania a wystąpieniem nowotworu oraz zaproponowanie zarysów strategii zmierzającej do ograniczenia narażenia chorego podczas diagnostycznych badań obrazowych. Autorzy przedstawili pokrótce definicje dawki promieniowania, mechanizmy kancerogenezy wtórnej do promieniowania, kluczowe badania epidemiologiczne omawiające medyczne i inne źródła promieniowania oraz ryzyko powstawania nowotworów, a także tendencje w określaniu dawki promieniowania emitowanego podczas zabiegów diagnostycznych. Omówiono ryzyko rozwoju nowotworów wykazane w badaniach doświadczalnych, przewidywane przyszłe ryzyko wynikające z poddawania się stosowanym obecnie badaniom obrazowym oraz potencjalne zwiększone ryzyko w populacjach predysponowanych genetycznie. W celu zmniejszenia ryzyka indukowania w przyszłości nowotworów w następstwie wykonywanych obecnie zabiegów diagnostycznych autorzy zalecają powszechne stosowanie opartych na dowodach naukowych kryteriów właściwego decydowania o konieczności przeprowadzenia badań obrazowych, nadzorowanie aparatury w celu zapewnienia emisji minimalnej dawki promieniowania niezbędnej do osiągnięcia celów klinicznych, opracowanie elektronicznych zapisów badań obrazowych udostępnianych chorym i zajmującym się nimi lekarzom, a także uczestnictwo w programach szkoleń, pracy towarzystw naukowych i organizacjach ochrony przed napromienianiem, mających na celu kształcenie osób zainteresowanych ograniczaniem narażenia podczas zabiegów diagnostycznych.

WPROWADZENIE

Od czasu odkrycia w końcu XIX w. promieniowania X, radu oraz zjawiska radioaktywności soli uranu radiologiczne obrazowanie narządów stale rozwija się na poziomie doświadczalnym, klinicznym i technologicznym, zmieniając oblicze medycyny. Osiągnięcia te podsumowano w tabeli 1.^{1,2} Po kilku latach od pierwszego wykorzystania promieniowania X w radiologicznym

Dr Linet,
Chief and Senior Investigator,
Radiation Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology
and Genetics,
National Cancer Institute,
Bethesda, MD,
Stany Zjednoczone.

Dr Slovis,
Chief, Pediatric Radiology,
Department of Radiology,
Children's Hospital of Michigan,
Detroit, MI,
Stany Zjednoczone.

Dr Miller,
Acting Chief,
Diagnostic Devices Branch, Division
of Mammography Quality and
Radiation Program Center
for Devices and Radiological Health,
Food and Drug Administration,
Silver Spring, MD,
Stany Zjednoczone.

Dr Kleinerman,
Epidemiologist,
Radiation Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology
and Genetics,
National Cancer Institute,
Bethesda, MD,
Stany Zjednoczone.

Dr Lee,

Investigator,
Radiation Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology
and Genetics,
National Cancer Institute,
Bethesda, MD,
Stany Zjednoczone.

Dr Rajaraman,

Investigator,
Radiation Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology
and Genetics,
National Cancer Institute,
Bethesda, MD,
Stany Zjednoczone.

Dr Berrington de Gonzalez,

Senior Investigator,
Radiation Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology
and Genetics,
National Cancer Institute,
Bethesda, MD,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Martha S. Linet, MD, MPH,
Radiation Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology
and Genetics,
National Cancer Institute,
6120 Executive Blvd,
EPS 7048, Bethesda,
MD 20892-7238, USA;
e-mail: linetm@mail.nih.gov

Autorzy dziękują Annelie Landgren,
MPH i Stephanie Glagola, BA, za
pomoc techniczną.

Oświadczenie

Opracowanie wspierane przez
Intramural Research Program
National Institutes of Health
i National Cancer Institute.

obrazowaniu narządów u lekarzy i innych pracowników medycznych narażonych na działanie promieniowania zaczęto rozpoznawać nowotwory skóry, białaczki, zapalenia skóry, zaćmę i inne działania niepożądane.⁷⁻¹⁰ Mimo wczesnego zalecenia, sugerującego konieczność zmniejszenia rozproszonego promieniowania i ograniczenia wiązki,^{8,11} upłynęło 25 lat, zanim opracowano¹ i wdrożono zasady ochrony przed napromienianiem.¹² Wraz z wprowadzeniem i rozwojem metod pomiaru dawki, monitorowania indywidualnego narażenia na promieniowanie oraz osobistych (np. fartuchy ochronne) i ogólnych (np. osłony metalowe) środków ochrony,² dawki promieniowania pochłaniane w związku z wykonywaną pracą uległy wyraźnemu zmniejszeniu,^{3,13,14} a zachorowania na białaczki, nowotwory skóry i raki piersi u kobiet, obserwowane wśród narażonych pracowników przed 1950 r., nie były już tak częste w latach późniejszych.³

Od 1956 r. do dnia dzisiejszego prowadzone są też badania epidemiologiczne oceniające związki między wykonywaniem badań diagnostycznych z użyciem promieniowania X a zwiększeniem częstości występowania nowotworów u chorych poddanych takim badaniom. Dzięki temu wykazano m.in. nieznaczne zwiększenie zachorowalności na białaczkę wśród dzieci, których matki były poddawane badaniom radiologicznym w czasie ciąży,¹⁵⁻¹⁹ zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet chorych na gruźlicę i monitorowanych za pomocą fluoroskopii,²⁰⁻²³ a także wśród kobiet z bocznym skrzywieniem kręgosłupa badanych za pomocą powtarzanych rentgenogramów.²⁴ W ostatnim 30-leciu znacząco zwiększyła się liczba wykonywanych nowych badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa (TK), scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego, pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography, PET) i inne badania radiologiczne. Wyniki tych badań są bardzo przydatne w praktyce klinicznej, narażają jednak chorych na działanie promieniowania jonizującego. Napromienianie za pomocą aparatury medycznej odpowiada obecnie za podanie niemal 50% dawki promieniowania przypadającej na osobę w porównaniu z 15% na początku lat 80. ubiegłego wieku (ryc. 1). Choć zagrożenie poszczególnych chorych rozwojem nowotworu w następstwie promieniowania emitowanego podczas pojedynczego badania obrazowego jest niezwykle małe, znaczne zwiększenie efektywnej dawki przypadającej na każdą osobę, obserwowane w latach 1980-2006, a także doniesienia o narażeniu osób poddawanych powtarzanym badaniom z użyciem dużych dawek promieniowania skłoniły do opracowania tego przeglądu.^{25,26}

Celem niniejszego artykułu jest podsumowanie kluczowych danych epidemiologicznych i doświadczalnych dotyczących ryzyka rozwoju nowotworów u osób poddawanych diagnostycznym zabiegom radiologicznym, wykazanie związku ekspozycji na działanie promieniowania podczas poprzednich i obecnych badań obrazowych w relacji do dawki znamiennej statystycznie sprzyjającej ryzyku rozwoju nowotworu, a także zaproponowanie zarysu strategii zmierzającej do ograniczenia takiego ryzyka w przyszłości.

INFORMACJE PODSTAWOWE

Pomiary dawki promieniowania

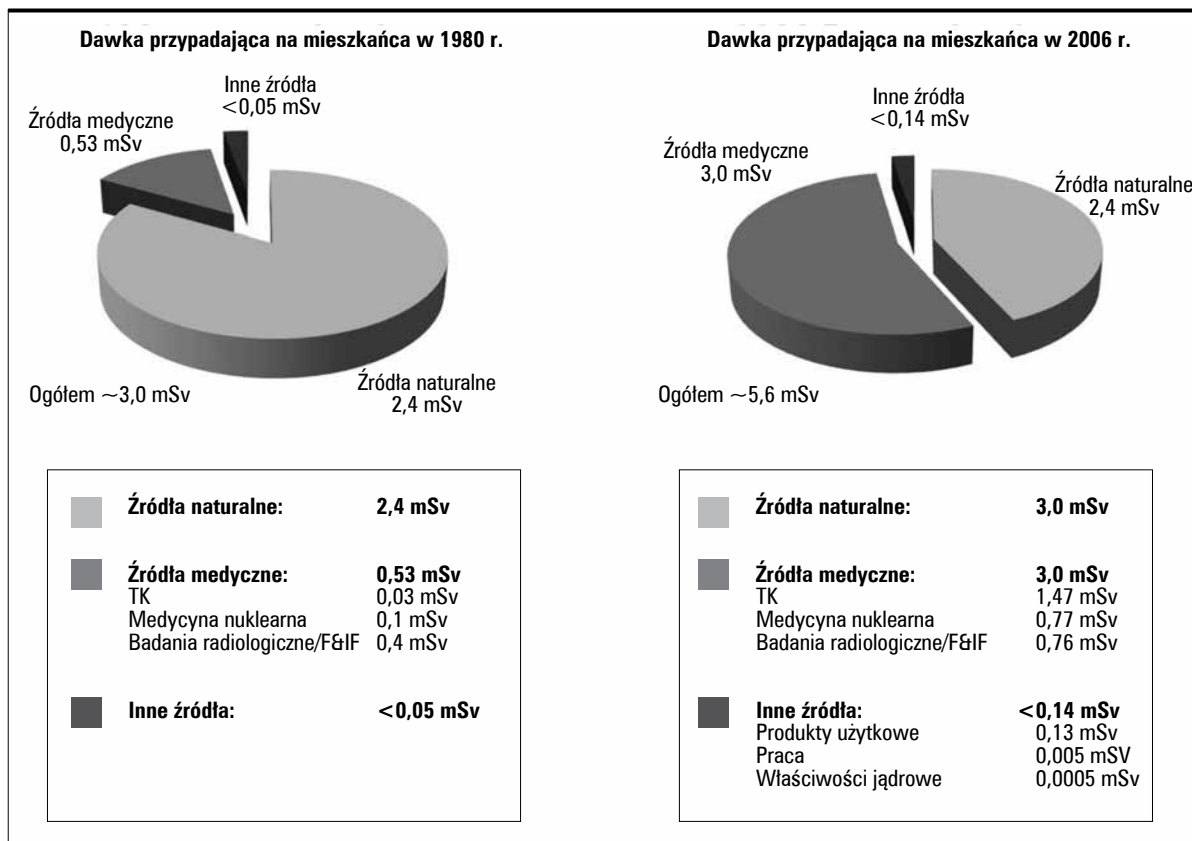
Dawka promieniowania to ilość energii pochłaniana przez organizm w wyniku interakcji z promieniowaniem jonizującym. Dawniej posługiwano się nieilościowymi pomiarami dawki opartymi na nasileniu rumienia skórno. Następnie metodę tę zastąpiono pomiarami ekspozycji (np. zdolnością promieni X do jonizacji powietrza mierzoną w rentgenach [R]) oraz pomiarami dawki pochłoniętej (np. pochłanianie energii mierzone początkowo w jednostkach pochłoniętej dawki promieniowania [radach], potem zaś w grayach [Gy] lub miligrayach [mGy] [1 Gy=100 radów, 1 rad=10 mGy lub 0,01 Gy]). W tabeli 2 przedstawiono definicje kluczowych dawek i jednostek. Różne typy promieniowania mogą wywoływać odmienne następstwa biologiczne, a nasilenie działania zmienia się w zależności od czasu pochłaniania promieniowania (moc dawki). Moc dawki jest głównym czynnikiem określającym biologiczne następstwa pochłoniętej dawki promieniowania. Na przykład jeśli zmniejszono moc dawki i wydłużono czas ekspozycji, biologiczne następstwa pochłoniętej dawki będą na ogół mniejsze. Względna skuteczność biologiczna, oznaczająca zdolność określonego typu promieniowania do wywoływania swoistych następstw biologicznych w porównaniu z promieniowaniem X lub gamma, wyrażana pośrednio w siwertach (Sv), jednostce dawki równoważnej biologicznie, umożliwi uwzględnie-

TABELA 1

| Kluczowe odkrycia i osiągnięcia technologiczne w diagnostyce radiologicznej | |
|---|---|
| Rok | Odkrycia i osiągnięcia technologiczne |
| 1895 | Roentgen: promienie X |
| 1896 | Edison: wolframian wapnia |
| 1904 | Samoregulujące przewody gazowe |
| 1908 | Snook: generator zapewniający dobór kV i Ma |
| 1913 | Coolidge: pierwsza lampa rentgenowska |
| 1914-16 | Patterson: przesiewowe badania fluoroskopowe |
| 1917 | Przesłona Pottera i Bucky'ego: ograniczenie rozproszenia przez wtórne promieniowanie |
| 1917 | Kodak: film pokryty podwójną emulsją acetylocelulozową |
| 1924 | Możliwość zmiany filmu i wykonywania seryjnych rentgenogramów |
| 1928 | Siemens: generatory III fazy |
| 1929 | Hans Bouwers (w laboratorium Philipsa): obrotowa anodowa lampa rentgenowska zintegrowana z osłoną |
| 1934 | Ziedes des Plantes: optyczna subtrakcja błony rentgenowskiej ułatwiająca uwidocznienie drobnych naczyń krwionośnych |
| 1941 | Pierwszy automatyczny procesor filmowy |
| 1942 | Fotometry mierzące natężenie promieniowania X |
| 1947 | Kseroradiografia |
| 1948 | Lampa wzmacniająca obraz fluoroskopowy |
| 1960 | DuPont: zastąpienie błony acetylocelulozowej błoną poliestrową |
| 1964 | Kodak: procesor Xomat wywołujący film w ciągu 90 s |
| 1964-68 | Cormack i Hounsfield: tomograf komputerowy |
| 1969 | Mammograf z lampą molibdenową i stożkiem uciskającym pierś |
| 1971 | System kseroradiograficzny dla mammografii |
| 1972 | System zdjęć przesiewowych dla mammografii |
| 1973 | Buchanan: badania z użyciem pierwiastków ziem rzadkich znakowanych fosforem |
| 1979 | Film Fuji Photo Co.: cyfrowa angiografia subtrakcyjna |
| 1982 | Ultraszybki tomograf komputerowy |
| 1984 | Komputerowe systemy radiografii |
| 1985 | American College of Radiology – powołanie National Electrical Manufacturers Association Digital Imaging and Communication Standard w celu opracowania standardów archiwizowania i przekazywania wyników badań obrazowych (PACS) |
| 1989 | Heiken i wsp.: spiralna tomografia komputerowa |
| 1993 | Półprzewodnikowe cyfrowe detektory promieniowania X |
| 1999 | 4-rzędowy system TK |
| 2000 | System mammografii cyfrowej |
| 2001 | 16-rzędowy system TK z kolimacją poniżej 1 mm |
| 2004 | 64-rzędowy system TK |

kV – kilowolty, mA – miliampery, TK – tomografia komputerowa, PACS – system archiwizowania i przekazywania wyników badań obrazowych. Zmodyfikowano z: Linet MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon SL, de Gonzalez AB. Historical review of occupational exposures and cancer risk in medical radiation workers. *Radiat Res* 2010;174:793-808.³ Źródła: Seibert JA. One hundred years of medical diagnostic imaging technology. *Health Phys* 1995;69:695-720,¹ Hall E, Giaccia AJ. Milestones in the radiation sciences. W: *Radiobiology for the Radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1-4,² Haus AG. Historical Technical Developments in mammography. *Technol Cancer Res Treat* 2002;1:119-126,⁴ Wang Y, Best DE, Hoffman JG, et al. ACR-NEMA digital imaging and communications standards: minimum requirements. *Radiology* 1988;166:529-532,⁵ Flohr TG, Ohnesorge BM. Imaging of the hearth with computed tomography. *Basic Res Cardiol* 2008;103:161-173.⁶

RYCINA 1



Przypadająca na każdego mieszkańca Stanów Zjednoczonych roczna dawka skuteczna pochodząca z różnych źródeł, wyrażona w milisiwertach (mSv). Dane z lat 1980 i 2006. Źródłem, na podstawie którego w obu badanych okresach oszacowano roczną ekspozycję każdego z mieszkańców na promieniowanie naturalne, wynoszącą 2,4 mSv, był raport United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) z 1988 r.²⁷ Źródłem dla oszacowań całkowitej rocznej ekspozycji każdego z mieszkańców i wynoszącej 3,0 mSv był opublikowany w 1987 r. raport nr 93 National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP),²⁸ Źródłem dla oszacowań całkowitej rocznej ekspozycji każdego z mieszkańców, wynoszącej w 2006 r. 5,6 mSv, jest opublikowany w 2009 r. raport nr 160 NCRP.²⁵ TK – tomografia komputerowa, F&IF – fluoroskopia i fluoroskopia interwencyjna. Przedrukowano za zgodą z Mettler FA Jr, Bhargavan M, Faulkner K, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources – 1950-2007. *Radiology* 2009;253:520-531.²⁹

nie różnego typu promieniowania. Dawka skuteczna to suma dawek równoważnych przypadających na każdą tkankę i narząd pomnożona przez odpowiedni dla danej tkanki współczynnik. Innymi słowy jest to przypadająca na całe ciało dawka promieniowania X, którą należałoby podać, by ryzyko nowotworzenia było równe ryzyku przypadającemu na pewien obszar ciała. Wielkość ta pozwala oszacować całkowite ryzyko kancerogenezy i ułatwia porównanie ryzyka dla poszczególnych narządów. Chociaż dawkę efektywną uwzględnia się w wielu badaniach, ponieważ jest związana z ryzykiem nowotworzenia, nie można jej wykorzystać do przewidywania indywidualnego ryzyka. Zagrożenie rozwojem nowo-

tworu można oszacować jedynie na podstawie dawki pochłoniętej przez narząd lub tkankę.^{30,31}

Biologiczne mechanizmy kancerogenezy popromiennej

Promieniowanie jonizujące jest dobrze znanym karcynogenem. Stwierdzono to na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach i badań z udziałem pierwszych radiologów, osób pracujących w środowisku radu (używających lakierów zawierających rad do malowania jarzących się w ciemności tarcz zegarów), górników kopalni uranu, osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej w Japonii, chorych leczonych napromienia-

TABELA 2

| Wielkości i jednostki stosowane w celu ochrony przed promieniowaniem ^a | | | |
|---|---|-------------------------|------------------------|
| Wielkość | Definicja | Jednostka | |
| | | Nowa | Stara |
| Dawka pochłaniana | Energia na jednostkę masy | Gray^b | Rad^b |
| Dla pojedynczych osób | | | |
| Dawka ekwiwalentna (równoważnik dawki pochłoniętej) | Przeciętna pochłonięta dawka promieniowania pomnożona przez współczynnik wagowy promieniowania | Sv ^c | Rem |
| Dawka skuteczna (efektywna) | Suma dawek ekwiwalentnych tkanek i narządów pomnożonych przez współczynnik wagowy każdej z tkanek | Sv | Rem |
| Pełna dawka ekwiwalentna | Dawka ekwiwalentna zgromadzona w ciągu 50 lat, w tym dawka pochłonięta w następstwie napromieniania pochodzącego ze związków promieniotwórczych wszczepionych do tkanek | Sv | Rem |
| Pełna dawka skuteczna | Dawka skuteczna zdeponowana w ciągu 50 lat, w tym dawki ekwiwalentne pochłonięte przez poszczególne tkanki i narządy w następstwie napromieniania pochodzącego ze związków promieniotwórczych wszczepionych do tkanek pomnożone przez współczynnik wagowy każdej z tkanek i zsumowane | Sv | Rem |
| Dla populacji | | | |
| Wspólna dawka ekwiwalentna | Iloczyn średniej dawki ekwiwalentnej dla populacji i liczby osób ekspozycyjnych | Osoba-Sv | Człowiek-rem |
| Wspólna dawka skuteczna | Iloczyn średniej dawki skutecznej dla populacji i liczby osób ekspozycyjnych | Osoba-Sv | Człowiek-rem |
| Wspólna pełna dawka skuteczna | Dawka skuteczna zdeponowana w całej populacji przez 50 lat, w tym dawki skuteczne pochodzące z połączonych lub wdychanych związków promieniotwórczych odkładających się w organizmie przez dłuższy czas | Osoba-Sv | Człowiek-rem |

Rad – pochłonięta dawka promieniowania, Sv – siwert, Rem – jednostka równoważnika dawki promieniowania jonizującego pochłoniętego przez organizm, osoba-Sv, dawniej opisywana jako człowiek-rem – suma wszystkich ekspozycji poszczególnych osób lub dawka wspólna dla populacji (dawka wspólna jest iloczynem średniej dawki dla populacji i liczby osób ekspozycyjnych, np. jeśli średnia dawka ekwiwalentna dla 100 osób wynosi 0,1 Sv [10 Rem], wspólna dawka skuteczna wynosi 10 osoba-Sv [1000 człowiek-rem]).

^a Zastrzeżenie: dawki skuteczne umożliwiają porównanie dawek pochodzących z ekspozycji częściowych (np. z różnych okolic anatomicznych), nie należy ich jednak wykorzystywać do oszacowania dawek promieniowania pochłoniętych przez narządy lub tkanki. Wspólne dawki są przydatne w oszacowywaniu średnich rocznych dawek populacyjnych, trzeba jednak zachować ostrożność, gdy wykorzystuje się je w celu oszacowania wspólnej dawki podczas obliczania prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów w populacji.

^b Gray (Gy) = 100 radów, 1 rad = 10 miliGy lub 0,01 Gy.

^c Sv jest metryczną lub biologiczną dawką ekwiwalentną ekspozycji na działanie różnych typów promieniowania.

Źródło: Hall E, Giaccia AJ. Milestones in the radiation science. W: Radiobiology for the Radiologist. 6Th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.²

niem oraz chorych poddawanych powtarzanym badaniom fluoroskopowym lub radiologicznym.^{13,23,32-34} Jeśli nie wystąpią odpowiednie mechanizmy naprawcze, dochodzi do uszkodzenia komórki dwójakiego typu: w następstwie efektów deterministycznych lub stochastycznych. Efekty deterministyczne następują po przekroczeniu progowej dawki promieniowania i cechują się zależnym od dawki zwiększeniem ryzyka wystąpienia określonych objawów oraz ich nasilenia. Dobrze znanym deterministycznym działaniem niepożądanym napromieniania jest popromienne zapalenie skóry,³⁵ opisane po raz pierwszy w 1902 r.⁷ Po radioterapii lub zabiegach wykonywanych pod kontrolą fluoroskopową uogólniony rumień może wystąpić już po

kilku godzinach, po czym ustępuje w ciągu kilku godzin lub dni, a po 10-14 dniach od ekspozycji pojawia się rumień drugiej fazy, utrzymujący się dłużej. Uważa się, że rumień wczesny jest ostrą reakcją zapalną cechującą się zwiększoną przepuszczalnością ścian naczyń krwionośnych, zaś rumień długotrwały, któremu nie towarzyszą inne zmiany skórne, powstaje za pośrednictwem działania cytokin.³⁶ Kolejnym klasycznym przykładem późnego efektu deterministycznego jest zaćma popromienna, a zwłaszcza podtorebkowe zmętnienie w tylnej części gałki ocznej. Dawniej za dawki progowe uznawano 2 Gy dla pojedynczej ekspozycji na promieniowanie oraz 4 Gy dla dawkowania frakcjonowanego i nawet większe wartości dla ekspozycji długotrwałej.³¹ Wyniki

przeprowadzonych ostatnio badań z udziałem ludzi i doświadczeń mechanistycznych sugerują jednak konieczność przyjęcia niższego progu (np. około 0,5 Gy) lub niestosowanie progu.³⁷

Efekty stochastyczne, na przykład nowotworowy lub zaburzenia dziedziczne, są spowodowane mutacją lub innymi trwałymi zmianami zachodzącymi w nadal żywej komórce. Prawdopodobieństwo wystąpienia efektu stochastycznego zwiększa się z wielkością dawki promieniowania (prawdopodobnie nie istnieje dawka progowa – założenie to przyjęto na podstawie znanych zaburzeń molekularnych zachodzących w trakcie kancerogenezy, polegających na zmianach zasad DNA pod wpływem działania bardzo niewielkich dawek promieniowania X), natomiast nasilenie zmian nie zależy od dawki.² Przez wiele lat ryzyko rozwoju nowotworów po napromienianiu małymi dawkami szacowano na podstawie wyników badań obserwacyjnych osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej lub chorych leczonych napromienianiem przy użyciu umiarkowanych lub dużych dawek. Narodowe i międzynarodowe komitety gromadzące ekspertów ds. promieniowania opublikowały w latach 2005-2008 wszechstronne opracowania. Uznano w nich, że dostępne dane biologiczne i biofizyczne potwierdzają liniowy i bezprogowy model ryzyka kancerogenezy (np. odpowiedź na działanie małej dawki promieniowania ma charakter liniowy, przy czym nie wykazano wartości progowej dawki^{31,38,39}). Dane te w połączeniu z niepewną wartością czynnika DDREF (dose and dose rate effectiveness factor, tj. stosunku nachylenia prostej z założenia zależności efekt-dawka w zakresie dużych dawek i dużych mocy dawki do nachylenia linii prostej dla dużych dawek, ale o małej mocy – przyp. tłum.) dla przeniesienia założeń przyjętych dla dużych dawek są uznawane za konserwatywną podstawę dla ochrony przed działaniem promieniowania w małych dawkach i o małej mocy. Autorzy niektórych nowszych badań, głównie dotyczących radiobiologii, sugerują bardziej złożone następstwa działania małych dawek o małej mocy na obszary niebędące bezpośrednim celem napromieniania (np. nienapromieniane komórki położone w pobliżu oraz w miejscach odległych od obszaru napromienianego).^{40,41}

Wartość publikacji epidemiologicznych dotyczących następstw działania małych dawek promieniowania o małej mocy jest wątpliwa z uwagi na ograniczoną moc statystyczną na poziomie skumulowanego przez całe życie napromieniania wynoszącego mniej niż 100 milisiwertów (mSv), co dotyczy nawet bardzo dużych badań. Niemniej jednak mimo szerokich zakresów przedziałów ufności wyniki poszczególnych dużych badań oraz łączna analiza wyników badań przeprowadzonych wśród osób pracujących w warunkach narażenia wykazały niewielkie ryzyko rozwoju nowotworów

litych w następstwie ekspozycji na małe dawki promieniowania.^{42,43} Wyjaśnienie zależności między małą dawką promieniowania o małej mocy a odpowiedzią na jej działanie wymaga przeprowadzenia dalszych badań dotyczących następstw radiobiologicznych, a także kontynuowania dotychczasowych i podejmowania nowych badań z udziałem osób pracujących w warunkach narażenia na promieniowanie.⁴¹

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że okres utajenia między ekspozycją na działanie promieniowania a wystąpieniem białaczki trwa co najmniej 2-5 lat, ponadto wiele białaczek ujawnia się w ciągu 20 lat. Ryzyko wystąpienia popromiennej białaczki u osób napromienianych w dzieciństwie kształtuje się odmiennie niż u dorosłych, ponieważ w pierwszej z tych grup rzadziej jest ona rozpoznawana wcześniej i w zaawansowanej postaci. Różnica dotyczy też głównych podtypów białaczki, bowiem zwiększone ryzyko wystąpienia przewlekłej białaczki szpikowej znacznie zmniejsza się po około 10 latach od ekspozycji, podczas gdy ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej zmniejsza się wolniej, a ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfatycznej zmniejsza się dopiero w późniejszym czasie. Dane te pochodzą z badań obserwacyjnych osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej.^{13,44,45} Minimalny okres utajenia nowotworów litych jest dłuższy i waha się od 10 do wielu lat po ekspozycji na działanie promieniowania. Ryzyko rozwoju większości nowotworów litych stale się zwiększa u osób ponownie narażonych na napromienianie w dalszym okresie życia.⁴⁶ Nowotwory powstałe po napromienianiu ujawniają się zwykle u osób w tym samym wieku, w którym są rozpoznawane nowotwory niezależne od promieniowania.

Ryzyko kancerogenezy po napromienianiu wiązkami zewnętrznymi niezwiązanym z diagnostyką radiologiczną: najważniejsze wyniki kluczowych badań epidemiologicznych

Więcej wiadomo o ryzyku rozwoju nowotworów po pojedynczej ekspozycji na działanie dużej dawki promieniowania z zewnątrz. Informacje te pochodzą z badań przeprowadzonych wśród osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej w Japonii,^{44,46,47} chorych leczonych frakcjonowaną wysokodawkową radioterapią wiązkami zewnętrznymi z powodu nowotworów łagodnych lub złośliwych,^{12,22,23} a w mniejszym stopniu również wśród osób przewlekle ekspozowanych na działanie małych dawek promieniowania o małej mocy.^{42,43} Jednym z najbogatszych źródeł informacji jest Life Span Study, w którym uczestniczyło ponad 105 000 osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej (w tym ponad 30 000 dzieci). Wyniki tego badania są cenne m.in. z uwagi na szeroki zakres dawek

promieniowania (od poniżej 0,005 do 2-4 Gy, średnio 0,2 Gy), szeroki zakres wieku osób poddanych ekspozycji oraz długotrwałą obserwację. Udowodniono w nim liniową odpowiedź na dawkę promieniowania dotyczącą wszystkich nowotworów litych, w tym znamiennej statystycznie odpowiedź obserwowaną u osób, u których wielkość pochłoniętej dawki oszacowano na mniej niż 0,15 Gy (tab. 3).⁴⁴⁻⁴⁷ U 17 448 osób pierwszy pierwotny nowotwór rozpoznano w latach 1958-98 (w tym 850 nowotworów lub 11% rozpoznano u osób, u których wielkość dawki promieniowania pochłoniętej po wybuchu bomby atomowej oszacowano na ponad 0,005 Gy). Ryzyko kancerogenezy w następstwie napromieniania było znamienne większe dla większości, choć nie dla wszystkich swoistych typów nowotworów litych.⁴⁶ Zwiększone ryzyko względne (excess relative risk, ERR) przypadające na 1 Gy promieniowania (w porównaniu z ryzykiem w wyjściowej populacji) oraz bezwzględne wskaźniki zwiększenia ryzyka (excess absolute rate, EAR) były odmienne dla różnych tkanek i narządów, różniły się też w zależności od wieku w chwili ekspozycji. Wartości ERR na Sv dla ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki szpikowej wyniosły odpowiednio 9,1, 3,3 i 6,2, zaś wartości EAR na 10 000 osobolat na Sv odpowiednio 0,6, 1,1 i 0,9.⁴⁴ Minimalny okres utajenia wyniósł dla białaczek 2-5 lat (z wyjątkiem przewlekłej białaczki limfatycznej), natomiast w przypadku nowotworów litych był dłuższy. Zwiększone ryzyko zachorowania na większość nowotworów złośliwych utrzymywało się przez całe życie badanych.

Wśród około 2500 uczestników badania, którzy przeżyli wybuch bomby atomowej w życiu płodowym, nie stwierdzono zależnego od dawki promieniowania zwiększenia umieralności z powodu nowotworu do czasu ukończenia 15 roku życia.⁴⁹ W trakcie obserwacji częstości występowania nowotworów w tej populacji w latach 1958-99⁴⁷ porównywano ryzyko ich zachorowania na nowotwory lite (94 nowotwory) z ryzykiem wśród osób napromienionych po urodzeniu, ale przed ukończeniem 6 lat (649 nowotworów). Stwierdzono, że wartości ERR na Sv po osiągnięciu 50 roku życia były większe u osób napromienionych po urodzeniu niż przed urodzeniem (odpowiednio 1,7 na Sv, 95% przedział ufności [PU] 1,1-2,5 Sv i 0,42 na Sv, 95% PU 0,0-2,0 Sv). Wartość EAR na 10 000 osobolat na Sv wyraźnie zwiększała się z wiekiem osób narażonych na działanie promieniowania we wczesnym dzieciństwie (EAR 56, 95% PU 36-79), natomiast wśród napromienionych w życiu płodowym wzrost był mniej znaczący (EAR 6,8, 95% PU 0,002-48). W tym przełomowym badaniu wykazano, że ekspozycja na emitowane przez bombę atomową promieniowanie w życiu płodowym zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów litych po

osiągnięciu dorosłości.⁴⁷ Nie udało się jednak dokładnie oszacować ryzyka zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego z uwagi na brak kompletnych danych z lat 1945-57 (czyli z okresu po wybuchu bomby atomowej, ale przed sporządzeniem nowotworowych rejestrów populacyjnych w Hiroszimie i Nagasaki).

Zależne od dawki ryzyko zachorowania na nowotwór w następstwie wysokodawkowej radioterapii frakcjonowanej jest podobne do obserwowanego wśród osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej, ale wartości ERR na Gy były mniejsze w pierwszej z tych grup, prawdopodobnie z powodu zniszczenia komórek (tab. 3). Po napromienianiu dużymi dawkami komórki nowotworowe giną z powodu nieodwracalnego uszkodzenia DNA. Po uszkodzeniu DNA przez małe dawki promieniowania obserwuje się natomiast znaczny odsetek komórek przeżywających. Podejmowane są wysiłki, aby w trakcie radioterapii ograniczyć narażenie tkanek sąsiadujących z nowotworem na małe dawki rozproszonego promieniowania. W rezultacie jedynie dość ograniczona liczba komórek otrzymuje małe dawki promieniowania.

Wśród osób pracujących w warunkach narażenia na promieniowanie stwierdzono zależne od dawki zwiększenie ryzyka występowania białaczek i zgonu z tego powodu (z wyjątkiem przewlekłej białaczki limfatycznej). W Wielkiej Brytanii częstość zachorowań w tej grupie była nieznacznie większa (ERR na Gy 1,712, 90% PU 0,06-4,29) niż wśród osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej (ERR na Gy 1,4, 90% PU 0,1-3,4). Pracownicy ci znamiennej statystycznie częściej chorowali również na inne nowotwory złośliwe.^{42,43} W badaniu przeprowadzonym w 15 krajach stwierdzono wyraźne częstsze i zależne od dawki promieniowania zachorowania na raka płuca,^{42,43} choć pewien wpływ na to zjawisko może mieć również palenie tytoniu (tab. 3).

WZORCE I TENDENCJE W DIAGNOSTYCE RADIOLOGICZNEJ

Przed 1980 r. ekspozycję populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych na działanie promieniowania jonizującego pochodzącego ze źródeł środowiskowych (np. radonu, naturalnego promieniowania gamma podłoża oraz promieni kosmicznych) oszacowano na około 2,8 mSv na osobę, zaś ekspozycję na promieniowanie z aparatury medycznej na 0,53 mSv (stanowiło ono około 15% ekspozycji ogólnej oszacowanej na 3,6 mSv).²⁵ Od początku lat 80. ubiegłego wieku do 2006 r. oszacowane wartości napromieniania z aparatury medycznej przypadające na każdego mieszkańca Stanów Zjednoczonych zwiększyły się z 0,53 do około 3,0 mSv, a zatem o blisko 600%. Składa się na to promieniowanie podczas badań TK, badań medycyny

TABELA 3

| Podsumowanie wyników najważniejszych badań epidemiologicznych oceniających ryzyko rozwoju nowotworu po napromienieniu wiązkami zewnętrznymi (promieniowanie X lub gamma) niezwiązanymi z diagnostyką radiologiczną | | |
|--|--|--|
| Badanie | Dawka przypadająca na narząd | Godne uwagi |
| Japończycy, którzy przeżyli po wybuchu bomby atomowej Preston 2007 ⁴⁶ Preston 1994 ⁴⁴ | 40% populacji <5 mGy, 3% populacji >1 Gy | <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite ryzyko rozwoju nowotworów litych wykazywało liniową odpowiedź na dawkę • Zależna od dawki odpowiedź w zakresie ryzyka rozwoju nowotworów litych jest znamienne większa po małych dawkach (np. ≤0,15 Gy, dawki podobne do uwalnianych podczas licznych badań TK) • Znamienne zwiększenie częstości występowania większości nowotworów litych po napromienieniu • Zwiększone ryzyko po ekspozycji w młodszym wieku (poza płucem, dla którego ryzyko zwiększa się z wiekiem) • Dane potwierdzają zwiększenie częstości występowania popromiennych nowotworów litych w ciągu życia • Około 11% nowotworów litych było spowodowanych napromienieniem po wybuchu bomby atomowej • Znamienne zwiększenie i wysokie wartości ERR na Gy dla AML, ALL i CML • Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania ALL i CML utrzymywało się przez kilka dziesięcioleci, natomiast szczyt częstości występowania AML miał miejsce 10 lat po wybuchu bomby • Duży odsetek białaczek związanych z napromienieniem po wybuchu bomby atomowej |
| Radioterapia z powodu chorób łagodnych Ron 2003 ²² | Dawki przypadające na narząd z ogniskiem nowotworu wyniosły od 1 do 15 Gy | <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapię przeprowadzono z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łagodnych schorzeń narządu rodnego i wrzodu trawiennego żołądka, a u dzieci i młodzieży z powodu naczynek skóry, grzybicy owłosionej skóry głowy, powiększenia migdałków, trądziku oraz powiększenia grasicy • Napromienianie określonych okolic ciała, frakcjonowanie dawek • ERR na Gy były ogólnie takie, jak u osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej, znamienne różnice stwierdzono natomiast w zależności od umiejscowienia anatomicznego, płci i wieku w trakcie ekspozycji oraz zaawansowania wieku • Część danych świadczy, że frakcjonowanie dawki zmniejsza ryzyko, nie są one jednak jednoznaczne |
| Radioterapia z powodu nowotworu Boice 2006 ²³ | Dawki przypadające na narząd z wtórnym ogniskiem nowotworu wyniosły od 2 do ≥200 Gy | <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotnymi nowotworami były: rak szyjki i trzonu macicy, chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, raki piersi, raki jądra oraz nowotwory wieku dziecięcego • Napromienianie określonych okolic ciała, frakcjonowanie dawek • Niewielka bezwzględna liczba wtórnych ognisk nowotworu • ERR na Gy wyraźnie mniejsze ryzyko wśród rówieśników, którzy przeżyli wybuch bomby atomowej, prawdopodobnie z powodu spowodowania śmierci komórek, ryzyko w zależności od umiejscowienia anatomicznego i wieku w chwili ekspozycji podobne jak wśród osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej |
| Praca w środowisku promieniowania jądrowego Cardis 2005 ⁴⁸ Cardis 2007 ⁴³ Muirhead 2009 ⁴² | Dawka przypadająca na narząd wahała się od 0 do ≥500 mSv, średnia dawka otrzymana w ciągu życia wahała się od 15 do 25 mSv | <ul style="list-style-type: none"> • Znamienne zwiększenie ERR na Sv dla wszystkich nowotworów poza białaczkami^{42,43} • Znamienne zwiększenie ERR na Sv dla białaczek poza przewlekłą białaczką leukocytową⁴² • Znamienne zwiększenie ERR na Sv dla umieralności z powodu raka płuca⁴³ |

mGy – miligray, Gy – gray, TK – tomografia komputerowa, RR – ryzyko względne, ERR – zwiększenie ryzyka względnego, AML – ostra białaczka szpikowa, ALL – ostra białaczka limfocytowa, CML – przewlekła białaczka szpikowa, mSv – milisiwert, Sv – siwert.

nuklearnej, interwencji zabiegowych oraz standardowych badań radiologicznych, a swoiste wartości dla powyższych procedur wyniosły odpowiednio 1,5, 0,8, 0,4 i 0,3 mSv na mieszkańca (ryc. 1). W ciągu 25 lat udział promieniowania pochodzącego z aparatury medycznej w całościowej, indywidualnej ekspozycji zwiększył się z 15 do niemal 50% (ryc. 1).²⁵

Chociaż w Stanach Zjednoczonych od początku lat 50. XX w. okresowo przeprowadza się badania pewnych kategorii zabiegów radiologicznych, wszechstronna ocena całości procedur diagnostycznych zdarza się stosunkowo rzadko. Porównanie oszacowanych rocznych dawek promieniowania podczas różnych procedur przypadających na mieszkańca w latach 1980-82 z podobnymi danymi z 2006 r. wykazało ponad dwukrotne zwiększenie całkowitej liczby wszystkich konwencjonalnych badań radiologicznych, poza rentgenogramami zębów, 20-krotne zwiększenie liczby wykonywanych TK, 5-krotne zwiększenie liczby rentgenogramów zębów oraz zwiększenie liczby badań z zakresu medycyny nuklearnej o 1,5 razy. Wyraźne zmiany dotyczyły też różnych rodzajów badań.^{25,29} Oszacowano, że w latach 1980-82 przeprowadzono 3,3 miliona badań TK, zaś w samym 2010 r. 80 milionów badań.⁵⁰ Niemal 6-krotne zwiększenie oszacowanej rocznej dawki skutecznej promieniowania pochodzącego z wszelkich źródeł medycznych, przypadającej na mieszkańca między latami 1980-82 a 2006 r. było spowodowane głównie niemal 100-krotnym zwiększeniem dawki pochodzącej z wykonanych badań TK oraz zwiększeniem dawki pochodzącej z badań medycyny nuklearnej i interwencji zabiegowych odpowiednio o 5 i 2,5 razy.^{25,29} Wykorzystywanie tych badań zwiększyło się również w innych krajach, jednak przeciętna roczna ekspozycja na promieniowanie każdego z mieszkańców Stanów Zjednoczonych okazała się o 50% większa od ekspozycji mieszkańców innych bogatych krajów (odpowiednio 3 vs 2 mSv na rok).²⁹ Ostatnio jednak wśród ubezpieczonych w Medicare finansującej wykonywanie badań stwierdzono ograniczenie wzrostu częstości badań TK wykonywanych w ciągu roku. W latach 1998-2005 odsetek wzrostu rocznego wyniósł wprawdzie 9,5%, ale w latach 2005-2008 dynamika wzrostu uległa zmniejszeniu do 4,3%.⁵¹ W tej grupie ubezpieczonych dynamika zmniejszania częstości nieinwazyjnych procedur zalecanych przez radiologów była większa niż w przypadku zlecenia badań przez lekarzy innych specjalności (odpowiednio z 3,4% rocznego wzrostu w latach 1998-2005 do 0,8% w latach 2005-2008 i z 6,6% rocznego wzrostu w latach 1998-2005 do 1,8% w latach 2005-2008).

Wyniki ankiet przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych wykazały znaczne różnice w wielkości oszacowanych dawek skutecznych dla różnych badań radiologicznych (tab. 4).^{13,52-55} Dawki

TABELA 4

| Typowe dawki efektywne otrzymywane podczas niektórych badań obrazujących narządy | | |
|--|-----------------------|--|
| Rodzaj badania | Dawka efektywna (mSv) | Liczba RTG kłp powodujących tej samej dawki ^a |
| Rentgenogramy | | |
| Czaszki AP lub PA | 0,015 | 1 |
| Klatki piersiowej PA | 0,013 | 1 |
| Kręgosłupa lędźwiowego AP | 0,44 | 30 |
| Jamy brzusznej AP | 0,46 | 35 |
| Miednicy AP | 0,48 | 35 |
| Mammografia (4 zdjęcia)^b | | |
| Przesiewowa | 0,2 | 15 |
| Rentgenogramy zębów^c | | |
| W jamie ustnej | 0,013 | 1 |
| Panoramyczne | 0,012 | 1 |
| Diagnostyczne badania fluoroskopowe | | |
| Po połknięciu barytu ^d | 1 | 70 |
| Po lewatywie z barytu ^d | 5 | 350 |
| Angiografia: badanie serca ^c | 7 | 500 |
| TK^e | | |
| Głowy | 2 | 150 |
| Klatki piersiowej | 10 | 750 |
| Jamy brzusznej | 10 | 750 |
| Miednicy | 7 | 500 |
| Jamy brzusznej i miednicy | 15 | 1100 |
| Kręgosłupa szyjnego | 5 | 400 |
| Kręgosłupa piersiowego | 8 | 550 |
| Kręgosłupa lędźwiowego | 7 | 500 |

RTG kłp – radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej, mSv – milisiwerty, AP – projekcja przednio-tylna, PA – projekcja tylna-przednia, TK – tomografia komputerowa.

^a Liczby w kolumnie trzeciej podają liczbę radiologicznych zdjęć klatki piersiowej odpowiadającej danemu badaniu.

^b Dawkę efektywną obliczono wykorzystując średnią dawkę gruczołową stwierdzoną podczas kontroli Mammography Quality Standards Act (MQSA) przeprowadzonej w 2006 r. w Stanach Zjednoczonych.⁵⁴

^c Średnia dawka efektywna w krajach, w których opieka zdrowotna jest na poziomie I, na podstawie raportu United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) z 2000 r.¹³

^d Dawkę efektywną obliczono wykorzystując wejściową dawkę powierzchniową, wyniki ogólnokrajowych ankiet (w latach 2001-2006 w Wielkiej Brytanii) oraz czynnik konwersji dawki efektywnej.^{52,53}

^e Średnie dawki efektywne dla obrazów osiowych i spiralnych na podstawie ogólnokrajowych ankiet przeprowadzonych w latach 2000-2001 w Stanach Zjednoczonych.⁵⁵

skuteczne danego badania różniły się też w zależności od ocenianej okolicy anatomicznej (tab. 4), wieku badanego (zwłaszcza dzieci i dorosłych) oraz ośrodka, w którym przeprowadzono badanie (ryc. 2). Od dziesięcioleci wiadomo, że w różnych szpitalach oszacowane dawki skuteczne w poszczególnych badaniach radiologicznych są odmienne,^{60,61} mimo niezmiennego zalecania, by precyzyjnie ograniczać obszar napromieniania do badanej okolicy, redukować ekspozycję na promieniowanie X, postępować zgodnie ze standaryzowanymi protokołami i usprawniać szkolenie lekarzy.⁶¹ Wyraźne różnice w wielkości oszacowanych dawek skutecznych stwierdzono w 1999 r. w odniesieniu do dawek stosowanych podczas badań radiologicznych płodów,⁶² a ostatnio w odniesieniu do badań TK wykonywanych u dorosłych (ryc. 2).⁶³

BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE DOTYCZĄCE RYZYKA KANCEROGENEZY ZALEŻNEJ OD DIAGNOSTYKI RADIOLOGICZNEJ

W tej części zostaną przedstawione kluczowe badania oceniające zależność między wykonywaniem różnych badań diagnostycznych a ryzykiem rozwoju nowotworów w przyszłości, w kolejności zgodnej z wiekiem badanych w chwili ekspozycji. Zagadnienia metodologiczne decydujące o jakości i znaczeniu tych badań to źródło informacji o badaniach radiologicznych (opis podany przez chorego *vs* dokumentacja medyczna), projekt badania (badania kliniczno-kontrolne *vs* kohortowe), metoda oszacowania dawki promieniowania (rekonstrukcja dawek przypadających na poszczególnych chorych *vs* inna metoda), zależność między czasem ekspozycji a rozwojem nowotworu oraz odpowiednia liczba badanych.

Ekspozycja na promieniowanie w życiu płodowym a ryzyko rozwoju nowotworów wieku dziecięcego

Badania kliniczno-kontrolne

Od końca lat 40. do lat 60. XX w. położnicy często oceniali nieprawidłowości za pomocą uwidocznienia całego płodu na radiologicznym zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej. Oceniano też możliwość odbicia porodu drogami natury na podstawie rentgenogramów miednicy matki oraz struktur płodu w obrębie miednicy (pelwimetria). W przeprowadzonym przed ponad 50 laty dużym badaniu kliniczno-kontrolnym Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC) Stewart i wsp.¹⁵ opisali znamienne statystycznie dwukrotnie większe ryzyko ogólnej umieralności z powodu nowotworów wieku dziecięcego wśród potomstwa kobiet, które w ciąży przeżyły radiologiczne badania diagnostyczne w po-

równaniu z obserwowanym u dzieci, których matki nie przeżyły takich badań. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii w latach 50. ubiegłego wieku uznano, że dawki promieniowania przypadające na narządy płciowe matki i płód wahały się od 1,4 do 22 mGy na ekspozycję, w zależności od projekcji i liczby ekspozycji.⁶¹ W różnych krajach¹⁹ i różnym czasie^{64,65} odsetki ciężarnych, u których wykonywano pelwimetrię lub rentgenogramy jamy brzusznej, były bardzo odmienne. Dwukrotne zwiększenie ryzyka kancerogenezy, podane przez Stewarta i wsp. na podstawie danych z wywiadów, początkowo potraktowano sceptycznie. Z większą uwagą potraktowano wyniki badania OSCC, w którym po włączeniu ponad 15 000 dzieci w latach 1953-81 stwierdzono utrzymywanie się znamienne zwiększonego ryzyka (RR 1,39, 95% PU 1,31-1,47),^{66,67} a informacje pochodzące od matek dobrze korelowały z raportami radiologów.⁶⁷ Również w badaniu przeprowadzonym w północno-wschodniej części Stanów Zjednoczonych, opartym na dokumentacji medycznej, wśród potomstwa matek poddawanych radiologicznej diagnostyce prenatalnej łączne ryzyko rozwoju nowotworów wieku dziecięcego było znamienne większe (o 1,4 razy).¹⁷ Podobne wyniki przyniosły badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, Finlandii i Szwecji.^{19,68}

Przeprowadzona w 2008 r. metaanaliza 32 badań kliniczno-kontrolnych oceniających zachorowania dzieci na białaczkę (poza generującym hipotezę badaniem OSCC)¹⁸ ujawniła zbliżone (RR 1,32, 95% PU 1,19-1,46), choć nieznacznie mniejsze ryzyko od obserwowanego w grupie 4052 uczestników badania OSCC (RR 1,49, 95% PU 1,33-1,67).⁶⁶ Ryzyko rozwoju białaczki wieku dziecięcego po ekspozycji na działanie promieniowania X, oceniane w badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych z udziałem bliźniąt,⁶⁹⁻⁷¹ było porównywalne z ryzykiem obserwowanym wśród dzieci niebędących bliźniętami. W badaniu OSCC oszacowane RR rozwoju wszystkich nowotworów litych (1,47, 95% PU 1,34-1,62) było zbliżone do ryzyka rozwoju białaczki (RR 1,49, 95% PU 1,33-1,67). W kilku wcześniejszych badaniach opisano nieznaczne (o 20-30%) zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów ośrodkowego układu nerwowego wśród dzieci, których matki przeżyły w ciąży diagnostyczne badania radiologiczne jamy brzusznej,^{17,66,72} ale w późniejszych badaniach nie potwierdzono tego spostrzeżenia.^{73,74} Ryzyko rozwoju innych nowotworów wieku dziecięcego u osób poddawanych diagnostyce radiologicznej w życiu płodowym oceniano w niewielu badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych w ograniczonych grupach chorych.¹⁹

Dane uzyskane podczas OSCC wykazały bardzo wyraźne zmniejszanie ryzyka łącznego występowania

TABELA 5

| Dawki promieniowania stosowane u dzieci podczas badań diagnostycznych, w zależności od wieku dziecka | | | | | | | |
|--|-----------------------------|--|-------|--------------------|--------|--------|---------|
| Rodzaj badania | Wielkość dawki ^a | Dawka promieniowania (w zależności od wieku w czasie ekspozycji) | | | | | |
| | | 0 lat | Rok | 5 lat | 10 lat | 15 lat | Dorośli |
| Rentgenogramy ^b | | | | | | | |
| Czaszki AP | ED (mSv) | – | 0,037 | 0,058 | – | – | 0,084 |
| Czaszki LAT | ED (mSv) | – | 0,025 | 0,031 | – | – | 0,041 |
| Klatki piersiowej PA | ED (mSv) | 0,023 | 0,024 | 0,037 | 0,025 | 0,026 | 0,051 |
| Jamy brzusznej AP | ED (mSv) | 0,077 | 0,197 | 0,355 | 0,509 | 0,897 | 2,295 |
| Miednicy AP | ED (mSv) | 0,085 | 0,121 | 0,230 | 0,309 | 0,556 | 1,783 |
| Radiologiczne zdjęcia zębów ^c | | | | | | | |
| W jamie ustnej | ED (mSv) | | | 0,008 ^d | | | 0,011 |
| Panoramyczne | ED (mSv) | | | 0,015 ^d | | | 0,015 |
| Diagnostyczne zabiegi fluoroskopowe | | | | | | | |
| MCU ^c | ED (mSv) | 0,807 | 0,763 | 0,688 | 0,640 | 0,677 | 2,789 |
| Po połknięciu barytu ^c | ED (mSv) | 0,645 | 0,589 | 0,303 | 0,760 | 0,581 | 1,632 |
| Po podaniu barytu w pokarmie ^c | ED (mSv) | 2,209 | 2,226 | 1,427 | 2,137 | 2,386 | 5,158 |
| Zamknięcie ASD w sercu ^e | ED (mSv) | | | 3,88 ^d | | | |
| Zamknięcie PDA w sercu ^e | ED (mSv) | | | 3,21 ^d | | | |
| Zamknięcie VSD w sercu ^e | ED (mSv) | | | 12,1 ^d | | | |
| TK ^f | | | | | | | |
| Mózgu | ED (mSv) | 2,3 | 2,2 | 1,9 | 2,0 | 2,2 | 1,9 |
| Kości twarzy/zatok | ED (mSv) | 1,4 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,9 |
| Klatki piersiowej | ED (mSv) | 1,9 | 2,2 | 2,5 | 3,0 | 3,3 | 5,9 |
| Całej jamy brzusznej | ED (mSv) | 3,6 | 4,8 | 5,4 | 5,8 | 6,7 | 10,4 |
| Kręgosłupa | ED (mSv) | 4,4 | 11,4 | 8 | 7,6 | 6,9 | 10,1 |

AP – projekcja przednio-tylna, ED – dawka efektywna, mSv – milisiwerty, LAT – projekcja boczna, PA – projekcja tylna-przednia, MCU – cystourethrografia mikiyjna, ASD – otwór w przegrodzie międzyprzedsionkowej, PDA – niezarośnięty przewód tętniczy, VSD – otwór w przegrodzie międzykomorowej, TK – tomografia komputerowa.

^a Wszystkie wielkości dozymetryczne przedstawiono jako ED.

^b Źródło: Hart D, Hillier MC. Dose to Patients Medical X-Ray Examinations in the UK-200 Review. Chilton, UK, National Radiological Protection Board, 2007,⁵² i Hart D, Hillier MC. Dose to Patients Medical X-Ray Examinations in the UK-2002 Review. Chilton, UK, National Radiological Protection Board, 2002.⁵⁶

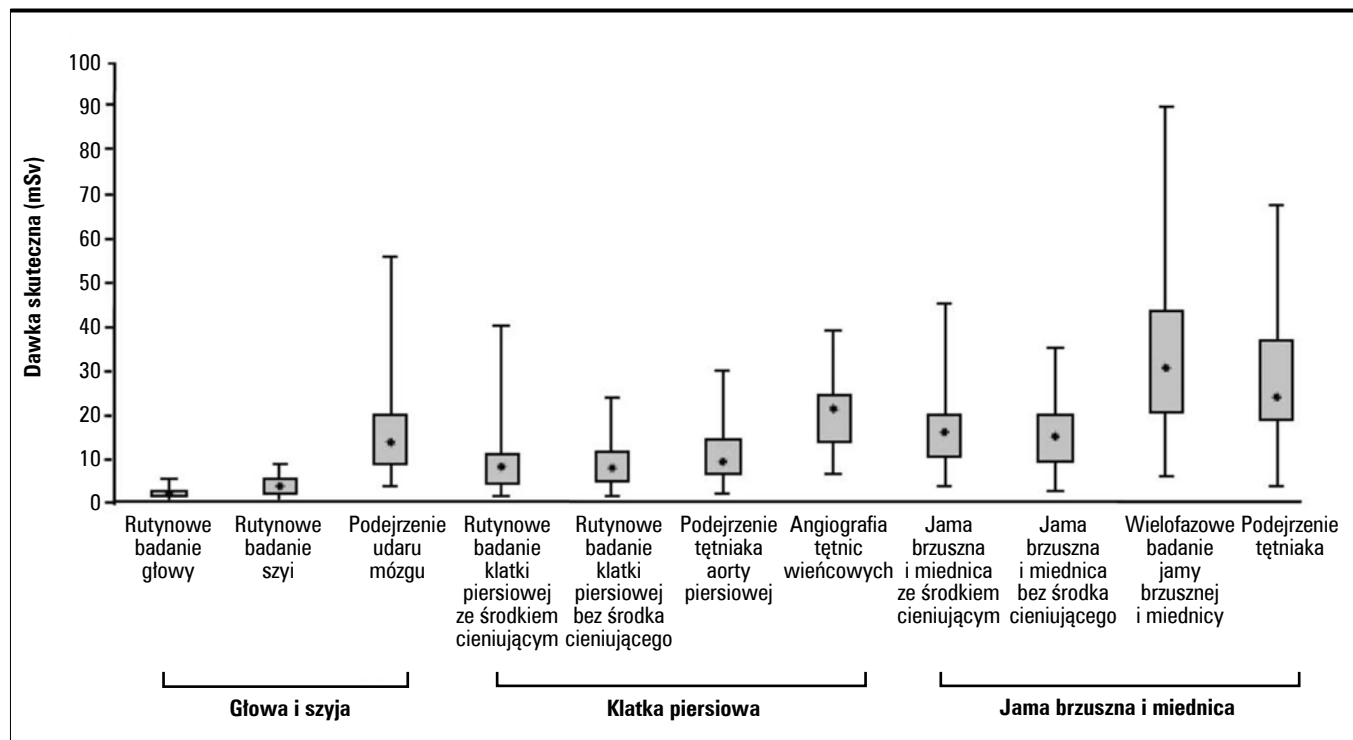
^c Źródło: Hart D, Hillier MC. Dose to Patients From Medical X-Ray Examinations in the UK-2000 Review. Chilton, UK, National Radiological Protection Board, 2007.⁵²

^d Nie podano wieku.

^e Źródło: Onnasch DG, Schroder FK, Fischer G, Kramer HH. Diagnostic reference levels and effective dose in paediatric cardiac catheterization. *Br J Radiol* 2007;80:177-185.⁵⁷ Średni wiek chorych wynosił 2,5 roku.

^f Źródło: Galanski M, Nagel HD, Stamm G. Paediatric CT Exposure Practice in the Federal Republic of Germany – Results of a Nation-Wide Survey in 2005/2006. Hannover, Germany: Hannover Medical School, 2006.⁵⁸ Dawki promieniowania stosowane u dorosłych oparto na wynikach przeprowadzonej w Niemczech krajowej ankiety dotyczącej wielorzędowej TK.⁵⁹ Dawka promieniowania zastosowana u dzieci w każdej z grup wiekowych to dawka stosowana u noworodków (kategoria 0 lat), dzieci w wieku 0-1 rok (kategoria rok), 2-5 lat (kategoria 5 lat), 6-10 lat (kategoria 10 lat) i 11-15 lat (kategoria 15 lat).

RYCINA 2



Zmiany oszacowanej dawki skutecznej wyrażonej w milisiwertach (mSv) występujące podczas 11 powszechnie wykonywanych badań tomografii komputerowej przeprowadzonych u 1119 dorosłych chorych w 4 szpitalach Bay Area w San Francisco. Wykazano mediany wartości, przedziały międzykwartylowe oraz wartości minimalne i maksymalne. Przedrukowano za zgodą z Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-2086.⁶³ ©2009 American Medical Association. Wszelkie prawa zastrzeżone.

nowotworów wieku dziecięcego po napromienianiu w życiu płodowym, następujące w czasie. Wśród dzieci urodzonych w latach 1946-47 ryzyko było 5,4 razy większe niż u nienapromienianych, natomiast wśród dzieci urodzonych w latach 1962-63 ryzyko było już tylko o 1,3 razy większe.⁶⁴ W badaniach przeprowadzonych wcześniej ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej wśród dzieci, których matki przebyły w ciąży radiologiczne badania diagnostyczne jamy brzusznej lub miednicy, było zwiększone o 1,5-2,2 razy.^{66,75,76} W późniejszych badaniach ryzyko to uległo znacznemu zmniejszeniu lub w ogóle nie było większe niż w populacji nienapromienianej,^{65,77-79} prawdopodobnie z powodu zredukowania oszacowanych dawek promieniowania.

Badania kohortowe

W badaniach kohortowych oceniających ryzyko rozwoju nowotworów wieku dziecięcego po diagnostyce radiologicznej wykonywanej w życiu płodowym uczestniczyło od kilkuset do 39 166 eksponowanych

dzieci, a wnioski dotyczyły 13 lub mniej nowotworów wieku dziecięcego łącznie oraz 9 lub mniej typów białaczek dziecięcych w każdej z kohort. Łączne ryzyko względne podali najpierw Doll i Wakeford⁶⁸ (RR 1,2, 95% PU 0,7-2,0), a następnie autorzy opublikowanego w 2003 r. raportu International Commission on Radiological Protection (ICRP)⁸⁰ na podstawie wyników większej liczby badań (RR 1,08, 95% PU 0,78-1,50). Oszacowane wartości RR dla połączonych badań kohortowych nie zwiększyły się znacząco, chociaż przedziały ufności odpowiadały zarówno 40-procentowemu zwiększeniu ryzyka w badaniach kliniczno-kontrolnych, jak i zmniejszeniu ryzyka z powodu ograniczonej mocy badań i znacznej niepewności uzyskanych wyników.^{68,80} W opublikowanym niedawno doniesieniu autorzy z Ontario stwierdzili nieznaczące zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów wieku dziecięcego ogółem (biorąc pod uwagę 4 typy nowotworów) w grupie 5590 dzieci, których matki przebyły w ciąży większe badania radiologiczne, w porównaniu z ryzykiem potomstwa 1,83 miliona matek niepoddanych takiej eks-

pozycji. Zakresy 95-procentowych przedziałów ufności również były szerokie.⁸¹

Ponieważ zależność między ekspozycją na działanie promieniowania X w życiu płodowym a ryzykiem rozwoju nowotworu wieku dziecięcego może być zaburzona przez swoiste uwarunkowania ze strony matki lub dziecka, będące przyczyną wdrożenia pilnej diagnostyki radiologicznej, zaleca się przeprowadzenie badań epidemiologicznych z udziałem bliźniąt, ponieważ w ciążyach bliźniaczych pelwimetria miała zwykle na celu wyłącznie określenie położenia płodów, a nie była wykonywana z innych przyczyn medycznych.⁸² Ryzyko kancerogenezy badano w populacjach liczących od 13 000 do 125 000 bliźniąt, w których rozpoznano od 14 do 166 nowotworów ogółem oraz od 3 do 55 przypadków białaczki.⁸³⁻⁸⁹ Ryzyko względne wahało się od 0,70 do 0,96 dla nowotworów ogółem oraz od 0,7 do 1,14 dla białaczki. Ryzyko rozwoju nowotworów u bliźniąt nie zmieniało się z upływem czasu, mimo zastąpienia pelwimetrii ultrasonografią.⁸⁵ Obserwowane w tej populacji zmniejszenie ryzyka zachorowań na białaczkę może być natomiast skutkiem biologicznych lub klinicznych cech bliźniąt, takich jak nieduża masa urodzeniowa, ograniczenie wzrostu w jamie macicy, 5-krotnie większa umieralność w pierwszym roku życia lub czynniki genetyczne, które mogą przeważać nad ryzykiem kancerogenezy zależnej od ekspozycji na działanie promieniowania w życiu płodowym.^{87,90}

Zakłócenia i wątpliwości

W związku z obawami, że obserwowane związki między ekspozycją na działanie promieniowania X w życiu płodowym a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów wieku dziecięcego mogą być zakłócone przez wskazania medyczne, które były przyczyną wykonania radiologicznych badań diagnostycznych, przeprowadzono dodatkowe analizy. Wykazały one wyraźne korelacje również w takich sytuacjach.⁶⁷ W badaniu przeprowadzonym w północno-wschodniej części Stanów Zjednoczonych, opartym na dokumentacji medycznej, związek ten dotyczył nowotworów wieku dziecięcego, ale nie innych przyczyn zgonów wśród dzieci. Nie udowodniono też wpływu innych czynników.¹⁷ Badania dotyczące diagnostyki radiologicznej w życiu płodowym oraz ryzyka wystąpienia u dzieci białaczki i innych nowotworów budzą kilka wątpliwości, zwłaszcza z powodu braku danych o pomiarach dawek promieniowania.^{18,68}

Podsumowanie wyników badań oceniających działanie promieniowania X w życiu płodowym i ryzyko rozwoju nowotworu u dzieci

Początkowo diagnostykę radiologiczną w życiu płodowym nieodłącznie wiązano z nieznacznym zwiększeniem częstości zachorowań dzieci na białaczkę.

Dyskutowano, czy dawka promieniowania, którą oszacowano na około 10 mGy, może zwiększać liczbę rozpoznanych nowotworów.⁹¹ Doll i Wakeford stwierdzili, że ryzyko rozwoju nowotworu w ciągu życia osób ekspozowanych na działanie promieniowania w życiu płodowym zwiększa się o 6%,⁶⁸ jest zatem 2-3-krotnie większe od oszacowanego w raporcie ICRP.⁸⁰ Najnowsze dane pochodzące z obserwacji osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej, porównujące ERR i EAR dzieci ekspozowanych na promieniowanie w życiu płodowym z ERR i EAR dzieci ekspozowanych we wczesnym dzieciństwie, nie potwierdzają natomiast większego ryzyka zachorowania na nowotwór w ciągu życia w pierwszej z tych grup.⁴⁷ Obliczenie takiego ryzyka dla osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej we wczesnym dzieciństwie, wymaga dodatkowych obserwacji. Choć przed kilkudziesięciu laty ultrasonografia zastąpiła rentgenogramy jamy brzusznej i pelwimetrię, ostatnio doniesienia mówią o częstszym wykonywaniu badań radiologicznych u ciężarnych w Stanach Zjednoczonych. Na podstawie dużego badania ankietowego przeprowadzonego w jednym z ośrodków wykazano, że w latach 1997-2006 liczba wykonywanych rocznie badań TK zwiększyła się o 25%, a liczba wykonywanych rocznie badań z zakresu medycyny nuklearnej o 12%.⁹² Z tego powodu tak ważne jest poznanie zagrożenia rozwojem nowotworu w następstwie ekspozycji na promieniowanie w życiu płodowym.

Ekspozycja na promieniowanie dzieci i młodzieży a ryzyko rozwoju nowotworów w dzieciństwie i w dalszym życiu

Ekspozycja na promieniowanie wcześniej po urodzeniu a ryzyko rozwoju nowotworu w dzieciństwie

Opierając się na opiniach ankietowanych matek, autorzy badania OSCC nie stwierdzili związku między wykonywaniem diagnostycznych badań radiologicznych wcześniej po urodzeniu a ogólnym ryzykiem zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego.¹⁶ W Wielkiej Brytanii wykonywaniu badań radiologicznych w tej grupie dzieci w latach 1980-83 towarzyszyło nieznamienne, 2-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór wieku dziecięcego (95% PU 0,32-12,51), co stwierdzono na podstawie analizy informacji uzyskanych od matek. Zależność ta okazała się jednak znacznie mniej wyraźna (RR 1,11, 95% PU 0,32-3,63), gdy opisane przez matki wyniki badań radiologicznych skonfrontowano z dokumentacją medyczną.⁹³ Podczas badania brytyjskiego, przeprowadzonego wśród 2690 chorych na nowotwór wieku dziecięcego urodzonych w latach 1976-96 i opartego na dokumentacji medycznej, stwierdzono nieznaczące i nieznamienne zwiększenie ryzyka zachorowania na wszystkie nowotwory

wieku dziecięcego (RR 1,19, 95% PU 0,82-1,74).⁷⁹ W Kanadzie analizowano grupę 4891 dzieci, które w latach 1946-68 przebyły cewnikowanie serca z powodu wady wrodzonej. Stwierdzono wśród nich nieznaczne zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwory. Dodatkowa analiza podgrup wykazała nieznamiennie, 60-procentowe zwiększenie ryzyka zachorowania na białaczkę (90% PU 0,43-4,14, na podstawie 3 przypadków w grupie ogółem 5 dzieci chorych na nowotwory).⁹⁴ Wśród 675 dzieci izraelskich poddanych cewnikowaniu serca z powodu wady wrodzonej w latach 1950-70 stwierdzono znamienne statystycznie wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór (nowotwory rozpoznane *vs* spodziewane 2,3, 95% PU 1,2-4,1) spowodowany zwiększeniem ryzyka występowania chłoniaków i czerniaków. Wyniki te oparto jednak na bardzo niewielkiej liczbie tych nowotworów.⁹⁵

W dwóch opartych na danych z wywiadu badaniach oceniających następstwa działania promieniowania X wcześniej po urodzeniu wykazano znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia białaczki,^{96,97} natomiast w trzecim badaniu znamienne zwiększenie ryzyka zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ale nie ostrą białaczkę szpikową).⁹⁸ W innych badaniach opierających się na ocenie dokumentacji medycznej nie stwierdzono znamiennego zwiększenia takiego ryzyka.^{17,79} W kilku badaniach oceniano, czy ekspozycja na promieniowanie X podczas badań diagnostycznych wykonywanych wcześniej po urodzeniu zwiększa ryzyko wystąpienia swoistych podtypów ostrej białaczki limfatycznej wieku dziecięcego. Shu i wsp.⁶⁵ stwierdzili znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia białaczki z prekursorowych komórek B, zaś Bartley i wsp.⁹⁸ wykazali je dla ostrej białaczki limfatycznej z komórek B. Ekspozycja na promieniowanie wkrótce po urodzeniu na ogół nie zwiększa częstości rozwoju nowotworów mózgu u dzieci.^{19,99} Przeprowadzono stosunkowo niewiele badań oceniających występowanie wśród dzieci napromienianych wcześniej po urodzeniu nowotworów innych niż białaczki i guzy mózgu. W większości z nich uczestniczyły nieliczne grupy dzieci. W dwóch takich badaniach stwierdzono zwiększone ryzyko zachorowań na chłoniaki.^{79,100}

Ekspozycja dzieci i młodzieży na działanie promieniowania podczas badań diagnostycznych i w innych sytuacjach a ryzyko zachorowania na nowotwór w ciągu życia

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych wśród osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej w dzieciństwie,⁴⁷ a także wśród dzieci otrzymujących radioterapię z powodu chorób łagodnych²² lub nowotworów złośliwych,¹⁰¹ ujawniły, że ekspozycja na promieniowanie jonizujące we wczesnym dzieciństwie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów popromiennych

w późniejszym życiu. Udowodniono też, że ekspozycja na diagnostyczne badania radiologiczne w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym może stwarzać ryzyko późniejszego zachorowania na nowotwór. Powtarzanie badań radiologicznych u nastolatków i młodych kobiet w celu monitorowania przebiegu skrzywienia bocznego kręgosłupa¹⁰² lub gruźlicy²⁰ zwiększa ryzyko późniejszego zachorowania na raka piersi. Wartość ERR na Gy dla wystąpienia raka piersi wyniosła 2,86 ($p=0,058$) u monitorowanych z powodu skrzywienia bocznego kręgosłupa (średnia dawka przypadająca na pierś wyniosła 120 mGy), a zwiększone ryzyko utrzymywało się przez co najmniej 50 lat po ekspozycji. W obu tych grupach chorych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca lub białaczkę.^{103,104}

Podsumowanie wyników badań oceniających ryzyko kancerogenezy po ekspozycji na promieniowanie wcześniej po urodzeniu

Badania oceniające ryzyko rozwoju nowotworów wieku dziecięcego po przebyciu badań radiologicznych po urodzeniu przyniosły różne wyniki.^{18,19,105} Jednym z powodów tego zjawiska mogły być ograniczenia lub różnice metodologiczne (np. niedostateczne dostosowanie wieku, stronniczość, uwzględnianie różnych okresów utajenia, ocena różnych rodzajów badań radiologicznych oraz następujące z czasem ograniczenia dawek promieniowania uwalnianych podczas standardowych badań radiologicznych). Ponadto jeśli ekspozycja na działanie promieniowania podczas badania diagnostycznego zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór tylko nieznacznie, w wielu badaniach epidemiologicznych uczestniczyło zbyt mało osób, by możliwe było wykrycie tego zjawiska. Okres obserwacji był wystarczająco długi zaledwie w kilku badaniach epidemiologicznych oceniających wpływ wykonywania diagnostycznych badań radiologicznych u małych dzieci na ryzyko zachorowania na nowotwór w młodości.^{20,47,102} Obecnie podejmuje się wiele inicjatyw mających na celu ocenę takiego ryzyka u osób poddawanych TK w dzieciństwie. Zwrócono w nich uwagę na wyjaśnienie wielu wątpliwości opisanych powyżej.¹⁰⁶

Ekspozycja dorosłych na promieniowanie X a ryzyko rozwoju nowotworów

Powtarzane badania fluoroskopowe a ryzyko rozwoju nowotworu

Przeprowadzono dwa duże retrospektywne badania kohortowe z udziałem chorych na gruźlicę często monitorowanych za pomocą fluoroskopii.^{20,21} Liczba wykonywanych badań fluoroskopowych była bardzo różna. Średnia dawka przypadająca na narządy najbar-

dziei eksponowane na działanie promieniowania (pierś i płuco) była zbliżona do 1 Gy. Stwierdzono znamienne i zależny od dawki związek z zachorowaniami na raka piersi (RR 1,29, 95% PU 1,1-1,5), nie obserwowano natomiast zwiększenia częstości zachorowań na raka płuca. Nie przeprowadzono innych badań epidemiologicznych oceniających ryzyko kancerogenezy wśród chorych poddawanych powtarzanym badaniom fluoroskopowym. Badania epidemiologiczne z udziałem osób, u których stosowano inne metody obrazowania narządów, przyniosły mniej informacji, głównie z powodu ograniczonej liczby uczestników, mniejszej podatności dorosłych na kancerogenne działanie promieniowania jonizującego, braku oceny dozymetrycznej w indywidualnych przypadkach oraz potencjalnej stronniczości w powtarzaniu badań. Poniżej podsumowano wyniki większych badań, cechujących się bardziej poprawną metodologią i działaniami mającymi na celu minimalizowanie błędów wynikających ze stronniczości.

Diagnostyczne badania radiologiczne u dorosłych a ryzyko zachorowania na białaczkę

W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym przez organizację nadzorującą opiekę zdrowotną przeanalizowano dokumentację ponad 25 000 badań radiologicznych i każdemu z nich przypisano oszacowaną na podstawie skali punktowej dawkę przypadającą na szpik kostny. Posłużono się trwającym różnie długo okresem opóźnienia i stwierdzono niewielkie i nieznamienne zwiększenie ryzyka zachorowania na białaczkę, z wyjątkiem przewlekłej białaczki limfatycznej (opóźnienie 3-miesięczne: RR 1,17, 95% PU 0,8-1,8, opóźnienie 2-letnie: RR 1,42, 95% PU 0,9-2,2, opóźnienie 5-letnie: RR 1,04, 95% PU 0,6-1,8). Nie udowodniono natomiast zależności zachorowania od dawki promieniowania.¹⁰⁹ Preston-Martin i Pogoda przeprowadzili oparte na danych pochodzących z dokumentacji medycznej badanie kliniczno-kontrolne, oceniające występowanie ostrej białaczki szpikowej wśród dorosłych mieszkańców Los Angeles. Na podstawie piśmiennictwa dotyczącego dozymetrii i opinii poproszonych o konsultację ekspertów w dziedzinie radiologii opracowano wyjątkową bazę danych oszacowanych dawek i zakresów dawkowania promieniowania. Wykazano, że ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę szpikową wzrasta wraz ze zwiększeniem oszacowanej dawki przypadającej na szpik kostny i jest 2,4 razy większe od ryzyka powstałego po zastosowaniu dawki szacowanej na 20 mGy w ciągu 3-20 lat.¹⁰⁷ W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Los Angeles wykonywanie badań radiologicznych przewodu pokarmowego i licznych rentgenogramów kręgosłupa wiązało się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na

przewlekłą białaczkę szpikową.¹⁰⁸ W 3 spośród 4 badań kliniczno-kontrolnych oceniających związki między badaniami radiologicznymi a zachorowaniem na przewlekłą białaczkę szpikową (w 2 oparto się na danych pochodzących z dokumentacji medycznej) stwierdzono niewielkie ryzyko zachorowania, a w jednym zależny od dawki związek między zachorowaniem a zwiększającą się liczbą rentgenogramów wykonywanych w ciągu 20 lat przed ustaleniem rozpoznania.¹⁰⁸

Diagnostyczne badania radiologiczne u dorosłych a rozwój nowotworów innych niż białaczki

W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym Boice i wsp. wykazali niewielkie nieznamienne zwiększenie częstości występowania szpiczaka mnogiego we wszystkich ocenianych punktach czasowych, a także tendencję do uzależnienia częstości zachorowań od dawki promieniowania bliską znamienności statystycznej dzięki dużemu RR u chorych narażonych na największą ekspozycję. Nie stwierdzono znamiennej zależności między dawką promieniowania a zachorowaniami na chłoniaki nieziarnicze.¹⁰⁹ W badaniu szwedzkim skumulowana liczba badań radiologicznych (uzyskana na podstawie analizy dokumentacji medycznej) nie wykazywała związku z ryzykiem wystąpienia raka tarczycy.¹¹⁰ Zachorowania na oponiaki^{111,112} i nowotwory ślinianki przyusznej u dorosłych mieszkańców Los Angeles¹¹³ były częstsze wśród osób poddanych badaniom radiologicznym całej jamy ustnej lub wielokrotnym rentgenogramom zębów przed ukończeniem 20 r.ż. albo przed 1945 r. Porównanie danych uzyskanych z wywiadów z dokumentacją rentgenogramów zębów ujawniło podobną zgodność dla badanych i grupy kontrolnej, co sugeruje, że na uzyskane wyniki nie wpływała stronniczość w ponownym doborze chorych.¹¹⁴

Podsumowanie wyników badań oceniających ryzyko kancerogenezy po badaniach radiologicznych wykonywanych u dorosłych

Wyniki większości istotnych badań świadczą o znamienym i zależnym od dawki promieniowania związku badań radiologicznych z rozwojem raka piersi u chorych poddawanych powtarzanym badaniom fluoroskopowym z powodu gruźlicy. Takiej zależności nie wykazano jednak dla raka płuca. Niespójne wyniki, ograniczona liczba badań epidemiologicznych oraz stosunkowo niewiele rozpoznań postaci białaczki innych niż przewlekła białaczka limfatyczna utrudniają ujawnienie wyraźnej zależności między diagnostycznymi badaniami radiologicznymi a ryzykiem zachorowania na białaczki, poza przewlekłą białaczką limfatyczną. Niewiele danych przemawia za zwiększeniem ryzyka zachorowania na przewlekłą białaczkę szpikową. Zbyt mało jest też badań oceniających ryzyko rozwoju chłoniaków

nieziarniczych, szpiczaka mnogiego, raka tarczycy, nowotworów ślinianki przyusznej lub oponiaków. Ostatnio opisano znamiennej statystycznie zależność między zwiększającą się dawką pochłoniętego promieniowania, obliczoną na podstawie liczby i rodzajów badań radiologicznych przeprowadzonych przez grupę techników radiologii w Stanach Zjednoczonych, a częstością występowania translokacji chromosomalnych w hodowlach pobranych od nich limfocytów krwi obwodowej.^{115,116} Skojarzenie metod mechanistycznych z badaniami epidemiologicznymi i genetycznymi przeprowadzonymi w wybranej populacji może wyjaśnić rolę napromieniania małymi dawkami oraz genetycznej podatności na zachorowanie na raka piersi, raka tarczycy i inne nowotwory popromienne.

BADANIA NA ZWIERZĘTACH

Wyniki najważniejszych badań

Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów wątroby, przysadki mózgowej i jajnika opisano u potomstwa myszy napromienianych w ciąży dawką 0,3-2,7 Gy podawaną na całe ciało w 16-18 dniu po zapłodnieniu.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Natomiast u potomstwa myszy napromienianych dawką 1,0 Gy każdego dnia ciąży nie obserwowano częstszego występowania nowotworów w dojrzałym wieku.¹²⁰ Wśród potomstwa 1343 suk rasy beagle napromienianych pojedynczą dawką 0,16-0,81 Gy w dniach 8, 28 lub 55 po zapłodnieniu oraz poddanego napromienianiu w 2, 70 i 365 dniu po porodzie (po 120 suk w każdej z grup różniących się dawką i dniem napromieniania) stwierdzono znamienne częstsze występowanie nowotworów łagodnych i złośliwych, w tym nowotworów powodujących śmierć, zarówno w młodym wieku, jak i w późniejszym okresie życia.¹²¹ Znamienne statystycznie częstsze ryzyko zachorowania na chłoniaka obserwowano też u suk rasy beagle napromienianych po 55 dniach od zapłodnienia, a zachorowania na naczyniakomięsaki u napromienianych po 8 i 55 dniach od zapłodnienia. Znamienne statystycznie tendencja do częstszych zachorowań w zależności od dawki dotyczyła jedynie występowania naczyniakomięsaków u suk napromienianych w 8 dniu po zapłodnieniu.¹²¹

Badania oceniające wpływ ekspozycji ciężarnych myszy na napromienianie dawką 0,5-3 Gy wykazały różne następstwa, odpowiadające popromiennej niestabilności genomu komórek układu krwiotwórczego płodów mysich. Po urodzeniu myszy komórki te są przenoszone drogą migracji komórkowej do szpiku kostnego, a następnie wykrywane w szpiku dorosłych myszy jako komórki z nieprawidłowościami chromosomalnymi. Wyniki dotychczasowych badań nie wy-

kazały jednak indukowania rozwoju białaczki przez napromienianie płodu.¹²² Próby śledzenia aberracji chromosomalnych od okresu życia płodowego do osiągnięcia dorosłości ujawniły, że komórki te są eliminowane we wczesnym okresie po urodzeniu.¹²³ Nakano i wsp.¹²⁴ stwierdzili, że średnia częstość translokacji w komórkach T krwi obwodowej, komórkach śledziony i komórkach szpiku kostnego u 20-tygodniowych myszy jest bardzo niewielka, jeśli w życiu płodowym lub wkrótce po urodzeniu napromieniano je dawką 1 lub 2 Gy promieniowania X. Częstość translokacji wzrastała jednak z wiekiem w chwili napromieniania i osiągała wartość stałą u myszy napromienianych w wieku 6 tygodni lub później. Przedstawione wyniki uzyskane u myszy były zgodne ze spostrzeżeniami u osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej w życiu płodowym, po czym oceniano je w wieku 40 lat. Nie stwierdzono u nich zależnego od dawki promieniowania zwiększenia częstości występowania translokacji chromosomalnych. Zjawisko to obserwowano natomiast u ich matek.¹²⁵

Podsumowanie badań na zwierzętach i dalsze kierunki doświadczeń

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wytyczyły kształt zależnych od dawki krzywych odpowiedzi na napromienianie dla szerokiego zakresu dawek promieniowania. Poznano kancerogenny wpływ dawki pojedynczej w porównaniu z działaniem dawki frakcjonowanej lub podawanej przewlekle, zależną od dawki odpowiedź kancerogenną uzależnioną od wieku w chwili ekspozycji, płci, napromienianego narządu, uwarunkowań genetycznych, rodzaju zwierząt oraz komórkowych i molekularnych mechanizmów nowotworzenia.³⁹ Niestety, tylko w kilku badaniach napromieniano zwierzęta dawkami stosowanymi podczas badań diagnostycznych (mniejszymi niż 0,10 Gy). Nieco później opracowano doświadczalny model wykorzystywany w badaniach nad następstwami napromieniania, interakcjami komórkowymi oraz mechanizmami działania na poziomie prekursorowych komórek nowotworowych, zmierzając do poznania inicjacji nowotworzenia. Dane zgromadzone w tych badaniach sugerują znaczenie procesów innych niż indukcja mutacji w swoistym locus. Procesy te mogą polegać na nasilonej transkrypcji pewnych genów, odmiennej metylacji DNA, opóźnieniu niestabilności genomu (np. popromiennych zmianach w chromosomach, zmianach ploidii, niestabilności mini- i mikrosatelitarnej lub innych zjawiskach ujawniających się w odległym czasie po napromienianiu w komórkach, będących potomkami komórek napromienianych), a także na przypadkowych zdarzeniach (np. zachodzących w komórkach niebędących celem napromieniania, ale podlegających jego działaniu).³⁹

TABELA 6

| Oszacowane ryzyko rozwoju popromiennych nowotworów w następstwie powtarzanych badań przesiewowych | | | | |
|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Badanie | Badanie przesiewowe | Częstość wykonywania | Wiek, lata | Nowotwory popromienne (na 100 000 badanych) |
| Brenner 2004 ¹³⁰ | TK płuc (palacze tytoniu) | Co roku | 50-70 | 230 (mężczyźni) 850 (kobiety) |
| Kim 2009 ¹³¹ | TK zwapnień w tętnicy wieńcowej | Co roku | 45-70 (mężczyźni) 55-70 (kobiety) | 40 (mężczyźni) 60 (kobiety) |
| Berrington de Gonzalez 2011 ¹³² | Kolonografia TK | Co 5 lat | 50-70 | 150 |
| Brenner & Elliston 2004 ¹³³ | TK całego ciała | Co roku | 45-70 | 1900 |
| Yaffe & Mainprize 2011 ¹³⁴ | Mammografia | Co roku w wieku <55 lat Co 2 lata w wieku ≥55 lat | 45-74 | 90 (kobiety) |

TK – tomografia komputerowa.

BADANIA PROJEKCJI RYZYKA

Powody i metody badania projekcji ryzyka

Ponieważ, jak już wspomniano, ryzyko poszczególnych osób narażonych na napromienianie podczas badań diagnostycznych jest stosunkowo niewielkie, prowadzenie badań dotyczących tego zagadnienia sprawia trudności. Co roku jednak na działanie promieniowania narażonych jest wiele osób, dlatego nawet niewielkie ryzyko może być w przyszłości przyczyną częstych zachorowań na nowotwór. Modele projekcji ryzyka, wykorzystujące bogactwo zgromadzonych dotąd informacji o zagrożeniu kancerogenezą w odległym czasie po napromienianiu, pozwalają na ocenę ryzyka w czasie. Wiele organizacji złożonych z ekspertów opracowało metodologie, oceniające ryzyko rozwoju nowotworu po latach od napromieniania niewielkimi dawkami. Najnowszy model dla populacji Stanów Zjednoczonych opracował komitet BEIR VII National Academy of Science,³⁸ a United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation¹³ opublikował modele dla różnych populacji. Doniesienia te wykorzystano w większości przykładów opisanych niżej.

Uwzględniając częstość stosowania promieniowania X w Stanach Zjednoczonych na początku lat 90. XX w., Berrington de Gonzalez i Darby¹²⁶ oszacowali, że około 1% zachorowań na nowotwory w tym kraju może być następstwem wykonywania rentgenogramów i badań TK. W tym czasie w Stanach Zjednoczonych były dostępne jedynie wyniki podstawowych badań ankietowych. Na podstawie nowych, starannych oszacowań częstości ekspozycji na promieniowanie podczas badań diagnostycznych wykonywanych w Stanach Zjednoczonych²⁵ i aktualnych modeli projekcji ryzyka wystąpienia nowotworu w populacji Amerykanów po

napromienianiu małą dawką³⁸ opublikowano ostatnio uaktualnione projekcje ryzyka zależnego od ekspozycji na promieniowanie w trakcie badań diagnostycznych wykonywanych w Stanach Zjednoczonych.^{127,128} Przewidywany poziom ryzyka i granice ufności pozwalają założyć zależne od dawki prawdopodobieństwo rozwoju nowotworów litych, choć ryzyko ich powstania po napromienianiu małymi dawkami jest niepewne.⁴¹

Diagnostyczne badania radiologiczne

Ostatnie oszacowania wskazują, że wykonanych w Stanach Zjednoczonych w 2007 r. 70 milionów badań TK może spowodować w przyszłości rozwój 29 000 nowotworów (95% granice niepewności 15 000-45 000).¹²⁸ Jedna trzecia przewidywanych nowotworów ma być następstwem badań wykonanych u osób między 35 a 54 r.ż., natomiast 15% nowotworów dotyczyć będzie osób badanych przed ukończeniem 18 lat. Ponad połowę całkowitego ryzyka stwarzają wykonywane u dorosłych badania jamy brzusznej i miednicy. Jeśli liczba wykonywanych badań TK utrzyma się na dotychczasowym poziomie, badanie to stanie się przyczyną około 2% (95% granice niepewności 1-3%) spośród 1,4 miliona nowotworów rozpoznawanych co roku w Stanach Zjednoczonych.^{128,129} Najczęstsze nowotwory to kolejno rak płuca, rak jelita grubego i białaczki.

Badania przesiewowe

Modele projekcji ryzyka wykorzystano w wielu badaniach w celu oszacowania potencjalnego ryzyka, jakie stwarza napromienianie podczas powtarzanych badań przesiewowych. Wyniki tych badań (w tym częstość wykonywania badań przesiewowych oraz zakresy wieku) przedstawiono w tabeli 6.¹³⁰⁻¹³⁴ Zakres ryzyka

waha się od około 40 nowotworów popromiennych na 100 000 osób w wieku 45-70 lat poddawanych co roku przesiewowej ocenie zwąpnień w tętnicach wieńcowych¹³¹ do około 1900 nowotworów na 100 000 osób w wieku 45-70 lat poddawanych co roku przesiewowemu badaniu TK całego ciała.¹³³

Decydowanie o ekspozycji wielu niewykazujących objawów osób na działanie promieniowania podczas badań przesiewowych, takich jak kolonografia TK, wymaga starannego rozważenia, ponieważ w wielu przypadkach poszukiwana choroba nigdy się nie rozwinie. Należy przeciwstawić dobrze znane korzyści wszelkim zagrożeniom, w tym ryzyku związanemu z napromienianiem podczas przesiewowych badań radiologicznych. Na przykład zmniejszenie umieralności dzięki regularnemu wykonywaniu przesiewowej mammografii u kobiet w wieku 50 lat i starszych przeważa nad oszacowanym ryzykiem rozwoju popromiennego raka piersi.¹³⁴ Inaczej bywa z niektórymi innymi badaniami przesiewowymi lub przeprowadzaniem ich u osób w wieku młodszym od zalecanego, ponieważ ryzyko związane z napromienianiem jest większe, a bezwzględna korzyść wynikająca z poddawania się badaniom przesiewowym zwykle mniejsza.¹³⁵ Obecnie nie zaleca się przesiewowego wykonywania badania TK całego ciała, ponieważ nie przynosi to wyraźnych korzyści.

PODATNOŚĆ GENETYCZNA I RYZYKO ROZWOJU NOWOTWORÓW POPROMIENNYCH

Chorzy z niestabilnością chromosomalną

Zależność między napromienianiem a rozwojem nowotworów w populacjach podatnych genetycznie i wrażliwych na działanie promieniowania udowodniono przede wszystkim w badaniach z udziałem osób z zaburzeniami powstałymi w następstwie niestabilności chromosomalnej, takimi jak zespół ataksja-teleangiektazja (ataxia teleangiectasia, AT) i zespół Nijmegen (Nijmegen breakage syndrome, NBS).¹³⁶⁻¹³⁸ Te rzadko występujące choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie sprzyjają rozwojowi nowotworów złośliwych (białaczkom i chłoniakom w przebiegu AT oraz chłoniakowi z komórek B u chorych na NBS przed ukończeniem 15 lat). W badaniach *in vitro* wykazano wyjątkową wrażliwość tych osób na działanie promieniowania jonizującego.^{139,140} W praktyce klinicznej wrażliwość tę obserwowano po zastosowaniu radioterapii,¹⁴¹ nie wiadomo jednak, czy chorzy ci są równie wrażliwi na działanie małych dawek promieniowania emitowanych podczas badań diagnostycznych. Zaburzenia genów naprawy DNA mogą w tych przypadkach sprzyjać powstawaniu nowotworów popromiennych lub obniżać

wartość progową dla wystąpienia działań uszkadzających.^{34,142} Chorzy, u których doszło do powstania ciężkich i niespodziewanych następstw popromiennych, mogą należeć do 1% populacji heterozygotycznej dla zmutowanego genu AT (*ATM*), czyli autosomalnego recesywnego genu odpowiadającego za rozwój AT, albo są nosicielami pewnego zaburzenia w *ATM*.^{34,142} Nadwrażliwość na działanie promieniowania występuje również w przebiegu innych chorób wywołanych genetycznym uszkodzeniem DNA lub jego naprawy, takich jak niedokrwiłość Fanciniego, zespół Blooma lub skóra barwnikowa (*xeroderma pigmentosum*).^{34,142,143} Nadwrażliwość tę można też obserwować u osób dotkniętych polipowatością rodzinną, zespołem Gardnera, dziedzicznym czerniakiem złośliwym oraz zespołem znamion dysplastycznych.¹⁴²

Chorzy na zespoły dziedziczne

Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu po radioterapii odnotowano u osób dotkniętych dziedzicznymi zespołami nowotworowymi, takimi jak retinoblastoma (Rb), nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1), zespół Li-Fraumeni (LFS) oraz zespół nabłoniaków znamionowych (nevroid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS).¹⁴⁴ Predyspozycje genetyczne znacząco wpływają na powstawanie nowotworów w tej populacji, a radioterapia dodatkowo zwiększa ryzyko. W badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych na dziedziczny zespół Rb stwierdzono silną i znamioną statystycznie zależność od dawki promieniowania odpowiedź w odniesieniu do mięsaków kości i tkanek miękkich.¹⁴⁵ Chorzy na NF1 napromieniani z powodu glejaków nerwu wzrokowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem rozwoju innych nowotworów, takich jak glejaki, mięsaki tkanek miękkich, białaczki i nowotwory złośliwe osłonek nerwów obwodowych.¹⁴⁶ Zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych i trzeciorzędowych nowotworów obserwowano w populacji 200 członków rodzin dotkniętych LFS, zwłaszcza u dzieci. Prawdopodobnie było ono związane z radioterapią.¹⁴⁷ Dzieci chore na NBCCS są bardzo wrażliwe na działanie promieniowania, a na napromienianych obszarach rozwijają się u nich liczne raki podstawnokomórkowe skóry.¹⁴⁸ Przeżycie chorych na te zespoły wydłuża się, są więc oni narażeni na powstawanie nowotworów wtórnych i trzeciorzędowych, a w celu ich wykrycia są poddawani okresowym badaniom obrazowym. Chociaż w tej populacji nie badano zależności między napromienianiem diagnostycznym a kancerogenezą, zamiast badań obrazowych z użyciem promieniowania jonizującego zaleca się wykonywanie rezonansu magnetycznego (MR) w celu obserwacji przebiegu choroby, oceny nieprawidłowości stwierdzonych podczas badania przedmiotowego oraz oceny wyniku

leczenia. Dotyczy to zwłaszcza chorych na Rb¹⁴⁹ i dzieci dotkniętych NBCCS, zwłaszcza tych, u których rozpoznano nabłoniaka rdzeniowego (medulloblastoma).¹⁵⁰ U chorych na LFS¹⁵¹ lub NF1¹⁵² zaleca się natomiast wykrywanie nowotworów za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem 18-fluorodeoksyglukozy ([F-18]-fluorodeoxyglucose-PET [¹⁸FDG]-PET).

Słaba penetracja alleli genetycznych, ekspozycja na promieniowanie a ryzyko kancerogenezy

Mimo dużego zainteresowania zależnością między występowaniem częstych zmian genetycznych a zwiększeniem ryzyka powstawania nowotworów¹⁴² zgromadzono dotąd niewiele empirycznych dowodów takiej korelacji, zwłaszcza w odniesieniu do ekspozycji na promieniowanie podczas badań diagnostycznych. W badaniu dotyczącym białaczek u dzieci opisano możliwość modyfikacji związku między wykorzystywanym w diagnostyce promieniowaniem X a ryzykiem rozwoju białaczki przez homolog 3 ludzkich niesparowanych genów naprawy DNA mutS (*hMSH3*) (odmiana eksonu 23) i ludzki homolog 1 MutL (*hMLH1*) (odmiana eksonu 8). Wyniki tego badania były jednak zależne od płci, stwierdzono też różnice między wynikami uzyskanymi w I i II fazie doświadczenia.^{96,153} W badaniu populacyjnym dotyczącym raka piersi¹⁵⁴ i serii badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych wśród techników radiologii w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że powszechnym zaburzeniem molekularnym jest uszkodzenie genów uczestniczących w naprawie DNA,^{155,156} procesie apoptozy i proliferacji.¹⁵⁷ Mogą one modyfikować ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie napromieniania podczas badań diagnostycznych. Wyniki te wymagają jednak powtórzenia. Pewne przesłanki wskazują również, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genach naprawy DNA O 6-metyloguaninowej metylotransferazie DNA (*MGMT*) oraz polimerazie 1 poli(ADP-rybozy) (poly [ADP-ribose] polymerase, *PARP1*) może zmieniać zależność między ekspozycją na promieniowanie podczas badań diagnostycznych a ryzykiem rozwoju glejaka.¹⁵⁸ Wyników tych nie potwierdzono jednak w innych badaniach.

Podsumowanie wyników dotyczących podatności genetycznej i ryzyka kancerogenezy

Kilka rzadkich zaburzeń genetycznych sprzyjających zachorowaniom na nowotwory wydaje się nasilać podatność na działanie promieniowania osób z niestabilnością chromosomalną i chorych na niektóre dziedziczne zespoły nowotworowe. Chociaż zespoły te występują zaledwie w niewielkim odsetku populacji ogólnej, ważne jest wyłonienie takich osób i możliwe

jak największe ograniczenie ich ekspozycji na działanie promieniowania. W badaniach promieniowrażliwości komórek, tkanek i genów wykazano udział szlaków przemian dotyczących naprawy DNA, włóknienia popromiennego, stresu oksydacyjnego i uszkodzenia komórek śródbłonna.¹⁵⁹ Świadczy to o przynajmniej częściowym wpływie zaburzeń molekularnych. Podatność na działanie promieniowania ma prawdopodobnie charakter poligeniczny, a ryzyko kancerogenezy zwiększa się w następstwie dziedziczenia kilku alleli o słabej penetracji (model częste zaburzenie, częsta choroba). Prawdopodobne jest wprawdzie, że za taką podatność odpowiada często spotykana zmiana genetyczna, jednak identyfikacja tej zmiany nie jest prosta. W dalszych badaniach dotyczących tego zagadnienia zasadnicze znaczenie będzie miało zgromadzenie wystarczająco dużej liczby uczestników i zapewnienie odpowiedniej mocy badania, aby właściwie wskazać zmiany wśród czynników demograficznych, a także uwzględnienie dobrej jakości informacji o ekspozycji na działanie promieniowania.

Jak porównać ekspozycję na promieniowanie podczas badań obrazowych z poziomem napromieniania stwarzającym ryzyko kancerogenezy?

Dawki promieniowania znamienne zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów przedstawiono w tabeli 7.^{18,20,42-44,46,66,102,160-162} Dane te pochodzą z badań epidemiologicznych, w których oceniano ryzyko kancerogenezy po napromienianiu małymi dawkami. Na ich podstawie międzynarodowa wielospecjalistyczna grupa ekspertów w dziedzinie radiologii uznała, że najmniejsza dawka promieniowania X lub gamma, dla której uzyskano pewne dowody na zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów u ludzi, wynosi około 10-50 mSv przy nagłej ekspozycji i około 50-100 mSv przy ekspozycji przewlekłej. Eksperci są jednak świadomi niepewności tych oszacowań i trudności w dokładniejszym szacowaniu dawek wywołujących taką odpowiedź.⁹¹ Najnowsze dane o częstości występowania nowotworów litych u osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej, wykazały znamiennej statystycznie odpowiedź na dawki w zakresie 0-150 mGy, a tendencje do reakcji na małe dawki promieniowania są zgodne z obserwowanymi w pełnym zakresie dawek.⁴⁶ Chociaż najrozsądniejszą hipotezą wydaje się liniowe przeniesienie ryzyka kancerogenezy z odnotowanego dla dawek umiarkowanych na spodziewane po podaniu dawek małych, w rzeczywistości zależność taka jest niepewna.⁴¹ W tabeli 4 podano, że zakres oszacowanej dawki skutecznej promieniowania emitowanego podczas pojedynczego zdjęcia TK wynosi 2-15 mSv. Mettler i wsp. donieśli, że u 30% chorych poddanych badaniu TK wykonuje się co najmniej 3 zdjęcia, u 7% co najmniej 5 zdjęć, a u 4%

TABELA 7

| Wielkość dawki promieniowania zwiększająca ryzyko rozwoju nowotworu w badaniach epidemiologicznych oceniających napromienianie niskodawkowe i ryzyko kancerogenezy | | | | |
|--|--|--------------------------------|--|--|
| Badanie | Wielkość populacji | Dawka średnia, mGy | Wyniki dotyczące nowotworu | ERR/Gy (90% PU) |
| Preston 2007 ⁴⁶ | Osoby, które przeżyły wybuch bomby atomowej Wszyscy – 105 427 | 30,8 zrównoważona dla okężnicy | Wszystkie nowotwory lite, zachorowalność wśród dorosłych | 0,47 (0,40-0,54) dla populacji ogólnej Znamienna statystycznie zależność od dawki, gdy analizy ograniczone do kohorty napromienianych dawkami 0-150 mGy |
| Cardis 2007 ⁴³ | Pracujący w środowisku promieniowania jądrowego w 15 krajach – 407 391 | 20 zrównoważona dla okężnicy | Wszystkie nowotwory lite, umieralność | 0,87 (0,03-1,9) |
| Muirhead 2009 ⁴² | Pracownicy zarejestrowani w NRRW – 174 541 | 24,9 zrównoważona dla okężnicy | Wszystkie nowotwory lite, umieralność | 0,275 (0,02-0,56) |
| Krestinina 2005 ¹⁶⁰ | Populacja stykająca się z odpadami radioaktywnymi – 29 873 | 30 żołądek | Wszystkie nowotwory lite, umieralność | 0,92 (0,2-1,7) |
| Krestinina 2007 ¹⁶¹ | Populacja stykająca się z odpadami radioaktywnymi – 17 433 | 40 żołądek | Wszystkie nowotwory lite, zachorowalność | 1,0 (0,3-1,9) |
| Preston 1994 ⁴⁴ | Osoby, które przeżyły wybuch bomby atomowej | 30,5 szpik kostny | Białaczki poza CLL, umieralność (n=261) | 1,4 (0,1-3,4) |
| Cardis 2007 ⁴³ | Pracujący w środowisku promieniowania jądrowego w 15 krajach | 15 mSv całe ciało | Białaczki poza CLL, umieralność (n=196) | 1,93 (<0-7,14) |
| Muirhead 2009 ⁴² | Pracownicy zarejestrowani w NRRW – 174 541 | 24,9 mSv całe ciało | Białaczki poza CLL, zachorowalność (n=177) | 1,782 (0,17-4,36) |
| Krestinina 2005 ¹⁶⁰ | Populacja stykająca się z odpadami radioaktywnymi – 29 756 | 300 szpik kostny | Białaczki poza CLL, zachorowalność (n=70) | 4,9 (1,6-14,3) |
| Bithell i Stewart 1975 ⁶⁶ | Badanie kliniczno-kontrolne z OSCC, oceniające wpływ wewnątrzmacicznej diagnostyki radiologicznej na ryzyko rozwoju nowotworów wieku dziecięcego | Okolo 10 szpik kostny | Wszystkie białaczki, umieralność (n=4052) | RR 1,49 (1,33-1,67) |
| Wakeford 2008 ¹⁸ | Metaanaliza badań epidemiologicznych, oceniających wpływ wewnątrzmacicznej diagnostyki radiologicznej na rozwój białaczek u dzieci, 32 badania (wykluczono badanie OSCC) | Niezdana | Wszystkie białaczki, umieralność i zachorowalność | RR 1,32 (1,19-1,46) |
| Preston 2007 ⁴⁶ | Osoby, które przeżyły wybuch bomby atomowej – 105 427 | 30,8 piersi | Rak piersi, zachorowalność (n=527) | 0,87 (0,55-1,3) |
| Ostroumova 2008 ¹⁶² | Populacja stykająca się z odpadami radioaktywnymi – 9908 | 40 dawka na żołądek | Rak piersi, zachorowalność (n=131) | 13,5 (2,5-27,8) |
| Rockers 2008 ¹⁰² | Chorzy, u których monitorowano skrzywienie boczne kręgosłupa za pomocą zdjęć radiologicznych | 121 piersi | Rak piersi, zachorowalność (n=78) | 2,86 (-0,07-8,62) |

mGy – miligray, ERR – zwiększenie ryzyka względnego, Gy – gray, PU – przedział ufności, NRRW – National Registry for Radiation Workers, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, mSv – milisiwerty, OSCC – Oxford Survey of Childhood Cancers, RR – ryzyko względne.

co najmniej 9 zdjęć.²⁶ Podczas badań, w których oceniano stosowanie TK u osób z różnymi problemami medycznymi,¹⁶³⁻¹⁶⁶ chorzy, u których wykonywano wiele zdjęć, mogli być ekspozowani na dawki promieniowania zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów. Na pojedyncze badanie TK składa się niekiedy wiele zdjęć. Dane pochodzące z roszczeń zgłoszonych do Medicare w 2008 r. ujawniły, że w niektórych szpitalach wykonanie 2-zdjęciowej sekwencji badania TK klatki piersiowej zajmuje ponad 80% czasu, podczas gdy średnia krajowa to 5,4%. Dane Medicare pochodzące z 2009 r. tylko nieznacznie różnią się od danych z 2008 r.¹⁶⁷

STRATEGIE ZMNIEJSZANIA EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE PODCZAS BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH

Założenia kluczowe

Uzasadnione wskazania

Lekarz kierujący na badanie diagnostyczne związane z użyciem promieniowania jonizującego musi być pewien, że jego wykonanie jest dla chorego niezbędne, a dawka promieniowania, na którą będzie on narażony, przyniesie więcej cennych informacji, niż spowoduje zagrożenia. ICRP nazywa to założenie uzasadnionymi wskazaniem.³¹

Optymalizacja

Osoba wykonująca badanie radiologiczne (nie zawsze jest nią radiolog) odpowiada za przeprowadzenie go tak, aby miało wartość diagnostyczną i leczniczą przy użyciu możliwie jak najmniejszej dawki promieniowania (as low as reasonably achievable, ALARA). Według ICRP jest to optymalizacja.³¹ Wymaga ona doboru odpowiednich parametrów wizualizacji oraz przestrzegania procedur i protokołów w celu dostarczenia ważnych klinicznie informacji przy jak najmniejszym ekspozowaniu badanego na promieniowanie.

Aparatura do badań radiologicznych musi być odpowiednio przygotowana i utrzymywana. W celu zapewnienia optymalizacji radiolodzy i technicy radiologiczni, a w dużej mierze również producenci sprzętu, muszą ściśle współpracować z fizykami medycznymi w celu zapewnienia rygorystycznego przestrzegania zasad wykonywania badania. Działania te polegają na dokładnym ustawieniu parametrów, osłon, kalibracji oraz utrzymania tych warunków, na co zwrócono uwagę w doniesieniach o intensywnym napromienianiu podczas badań TK oceniających przepływ mózgowy.^{168,169} W Stanach Zjednoczonych opracowano 2 główne metody optymalizacji działań pracowni TK. Jedną z nich jest coroczna ocena emitowanej dawki promieniowania przez fizyka

i inspektorów. Uzyskanie akredytacji przez techników wykonujących TK jest niezbędne, natomiast akredytacja pracowni TK pozostaje obecnie dobrowolna, ale w 2014 r. stanie się obowiązkowa, co będzie warunkiem uzyskania zwrotu kosztów badania od Medicare.

Realizacja uzasadnionych wskazań i optymalizacji

Lekarz kierujący potrzebuje wytycznych określających wskazania do wykonania badania obrazowego, a jeśli jest ono konieczne, musi wiedzieć, które z badań przyniesie niezbędne informacje kliniczne przy użyciu jak najmniejszej dawki promieniowania. Niestety, dobrze wiadomo, że wielu praktykujących lekarzy niezbyt dobrze zna zalety i wady poszczególnych badań obrazowych, a także nie wie, które z nich wymagają zastosowania promieniowania jonizującego i jakie dawki promieniowania są wykorzystywane podczas różnych procedur.¹⁷⁰⁻¹⁷² Z tego powodu jednym z najważniejszych zadań stojących przed radiologami jest udzielanie porad lekarzowi prowadzącemu, które z badań obrazowych są najwłaściwsze dla danego chorego. Porad tych można udzielać w różny sposób. Skuteczną metodą jest przesiewowa ocena przez radiologa wskazań do wykonywania tzw. badań wysokodawkowych, np. TK. Jeśli chory został skierowany z niewłaściwych wskazań lub niedawno przebył takie badanie, należy skontaktować się z lekarzem kierującym i omówić przypadek.

Za ograniczenie ekspozycji na dawkę promieniowania otrzymywaną podczas zabiegów diagnostycznych odpowiadają lekarz kierujący i radiolog.¹⁷³ W celu ułatwienia lekarzom prowadzącym decyzji o kierowaniu chorych na badania obrazowe American College of Radiology (ACR)^{174,175} i American College of Radiologists¹⁷⁸ w Wielkiej Brytanii opracowały wytyczne oparte na dowodach naukowych lub przyjętym wspólnym stanowisku. Wytyczne te, ustalone przez panel ekspertów, określają ogólnie, które z badań jest w danej sytuacji najwłaściwsze. W dalszej części tego artykułu zostaną podsumowane kluczowe elementy strategii ułatwiającej lekarzom kierującym dobór optymalnego badania obrazowego umożliwiającego ustalenie rozpoznania i wybór metody leczenia, zapewniającego przy tym napromienianie możliwie najmniejszą dawką. Przedstawiono kilka przykładów z piśmiennictwa, ale wszechstronne omówienie zagadnienia przekracza ramy tego opracowania.

Dowody na stosowanie uzasadnionych wskazań podczas wyboru badania obrazowego: dane ograniczone

Ustalenie uzasadnionych wskazań na podstawie dowodów

Dane dostarczające silnych dowodów jednoznacznie wskazujących, który chory wymaga wykonania badań

narażających na działanie promieniowania jonizującego, a u którego można wykonać inne badanie niezwiązane z napromienianiem, są skąpe. Nie jest właściwe kierowanie na badanie obrazowe jedynie po starannym zgromadzeniu danych z wywiadu i przeprowadzeniu dokładnego badania przedmiotowego (z wyjątkiem chorych po rozległym urazie lub będących w stanie bardzo ciężkim). Podstawą do ustalenia wskazań powinno być określenie stosunku korzyści do ryzyka związanego z badaniem. Jeśli spodziewane korzyści z wykonania dwóch lub więcej badań są zbliżone, należy wybrać mniej inwazyjne badanie obrazowe (lub procedurę niewymagającą napromieniania). Powinno się też unikać powtarzania tego samego badania u chorego z określonymi znanymi objawami i uznawania za konieczne wykonywania badania obrazowego w trybie pilnym (np. badania, które można wykonać natychmiast, zwykle TK) zamiast badania niewymagającego napromieniania, jeśli jest dostępne (np. ultrasonografii), lub badania, które można przeprowadzić po kilku dniach (np. MR niewymagający napromieniania).

Dzieci i młodzież są bardziej narażeni na ryzyko rozwoju nowotworów niż osoby starsze,⁴⁶ trwa zatem ważna dyskusja dotycząca optymalnego w tej populacji obrazowania z powodu określonych wskazań (np. TK w porównaniu z ultrasonografią u chorych z podejrzeniem zapalenia wyrostka robaczkowego).¹⁷⁹ Świadomość, że ryzyko rozwoju nowotworu po ekspozycji na działanie promieniowania jest u dziecka większe niż u dorosłego, powinna skłonić do przywiązywania większej wagi do wywiadu chorobowego i wyniku badania przedmiotowego, a badania laboratoryjne i obrazowe należy przeprowadzać w celu potwierdzenia rozpoznania tylko, gdy jest to konieczne.¹⁸⁰⁻¹⁸²

Przykłady ważnych aspektów podczas ustalania wskazań

Ważne aspekty podczas ustalania wskazań do wykonania badań ilustrują dwa przykłady: 1) konieczność przeprowadzenia badania narażającego na duże dawki promieniowania (np. u niektórych dzieci po urazie głowy) lub 2) konieczność wykonania w tym samym czasie dwóch lub więcej badań narażających na duże dawki promieniowania (np. w celu oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe u dziecka). Trzeci przykład, wytyczne wykonywania przesiewowej mammografii w kierunku wczesnego rozpoznania raka piersi, obrazuje złożoność ustalania wskazań w obliczu niepełnej wiedzy.

Jednym z najczęstszych wskazań do wykonania TK są obrażenia urazowe głowy. Niewiele argumentów przemawia za niewykonaniem takiego badania u chorego z ciężkimi obrażeniami (mniej niż 13 punktów w skali Glasgow), ponieważ wynikające z niego korzyści będą większe niż zagrożenie rozwojem nowotworu

w przyszłości. Dyskutuje się natomiast zasadność rutynowego przeprowadzania TK u dziecka z lżejszymi obrażeniami głowy (ponad 14 punktów w skali Glasgow). W prospektywnym badaniu kohortowym, do którego włączono 42 412 dzieci ocenionych przy przyjęciu do szpitala na 14-15 punktów w skali Glasgow, odnotowywano wywiad chorobowy, mechanizm urazu oraz objawy stwierdzone przed uzyskaniem wyników badań obrazowych, a także przebieg choroby (w tym zgon, konieczność wykonania operacji neurochirurgicznej, intubacja trwająca ponad dobę i pobyt w szpitalu przez co najmniej 2 doby).¹⁸³ O skierowaniu na badanie TK decydował lekarz oddziału ratunkowego ($n=14\ 969$ chorych), a jego wyniki interpretowano na miejscu (w TK uwidoczniło się pourazowe obrażenia mózgu u 780 chorych). Autorzy badania określili i uwiarygodnili swoje dla wieku chorych zasady przewidywania ważnych klinicznie pourazowych obrażeń mózgu. Na tej podstawie wyodrębniono grupę dzieci obciążonych bardzo małym ryzykiem, u których wykonywanie TK uznano za niewskazane.¹⁸³

U dzieci chorych na nowotwory często stosuje się radioterapię, w zależności od rozpoznania i przyjętego protokołu leczenia. Niezależnie od metody leczenia dzieci chore na nowotwory są poddawane intensywnej diagnostyce obrazowej w celu ustalenia rozpoznania i stopnia zaawansowania choroby, a następnie oceny odpowiedzi terapeutycznej i monitorowania w okresie obserwacji. Powoduje to znaczne kumulowanie otrzymanej dawki promieniowania. Opracowanie opartych na dowodach naukowych metod rozpoznawania i monitorowania przebiegu nowotworów u dzieci ma zasadnicze znaczenie dla ograniczenia skumulowanej dawki promieniowania, a jest też przedmiotem burzliwej dyskusji.¹⁸⁴ Znana jest wprawdzie przydatność badań TK i PET/TK w diagnostyce i wczesnym okresie leczenia, nie zawsze jednak jest konieczne wykonywanie TK z podaniem środka cieniującego w tym samym czasie, co obrazowanie metodą PET.¹⁸⁴ Jak już wspomniano, bardzo ważne jest rozważenie możliwości przeprowadzenia alternatywnych badań obrazowych u chorych na nowotwory obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju wtórnych nowotworów w przyszłości. Częste występowanie wtórnych nowotworów popromiennych u chorych na dziedziczny zespół Rb skłoniło okulistów i radiologów dziecięcych do zaproponowania wytycznych, w których opowiadają się za wykonywaniem MR zamiast TK w tej grupie dzieci.¹⁴⁹

Dowody o dużej wiarygodności pochodzące z badań randomizowanych świadczą o tym, że wykonywanie przesiewowej mammografii między 40 a 69 r.ż. znacznie zmniejsza umieralność z powodu raka piersi.¹⁸⁵ Wytyczne dotyczące przerw między kolejnymi badaniami oraz wieku, w którym należy rozpoczynać i kończyć

ocenę przesiewową, nieco się różnią. Zgodzono się jednak, że badaniami przesiewowymi należy objąć kobiety w wieku od 50 do 74 lat.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Przyczyna różnic to przede wszystkim brak danych pochodzących z wielu dużych randomizowanych badań, dotyczących takich niedostatecznie wyjaśnionych dotąd zagadnień jak: brak dokładnych i powtarzalnych metod oceny czułości przesiewowej mammografii w rozpoznawaniu raka piersi, zwłaszcza u kobiet z gęstym utkaniem gruczołowym piersi, a także niedostateczne dowody przemawiające za korzyścią lub szkodliwością wykonywania tego badania u kobiet w wieku 75 lat i starszych, powtarzaniem badania co rok lub co 2 lata i następstwami fałszywie dodatniego rozpoznania (np. niewiele wiadomo o tym, jak szybko następuje rozsiew inwazyjnych raków piersi ani który z raków przewodowych *in situ* stanie się inwazyjny). Z tego powodu zaproponowane wytyczne dotyczące badań przesiewowych oparto na wspólnym stanowisku ekspertów przyjętym po krytycznej ocenie piśmiennictwa¹⁸⁶ lub przy uwzględnieniu modeli statystycznych.^{187,189} Oszacowana dawka promieniowania emitowana podczas pojedynczej ekspozycji wynosi obecnie około 2 mGy.¹⁹⁰ Jak już wspomniano, ryzyko rozwoju popromiennego raka piersi u kobiet w wieku 50-74 lat poddawanych rutynowo przesiewowej mammografii jest niewielkie w porównaniu ze spodziewanym zmniejszeniem umieralności dzięki wykonywaniu badań przesiewowych w populacji ogólnej.^{134,135} Dodatkowo korzyści płynące z wykonywania takich badań u nosicielek mutacji genu *BRCA* będących w wieku poniżej 35 lat przeważają nad ryzykiem.¹⁹¹

Optymalizacja dawki promieniowania

Konieczność opracowania protokołów dostosowanych do charakterystyki chorych

Po ustaleniu właściwych wskazań do wykonania TK radiolog musi dostosować parametry badania (miliampery, szczytową wartość kilowoltażu, automatyczną kontrolę ekspozycji i inne cechy) oraz protokół (uwidocznienie tylko niezbędnego obszaru) do masy ciała, wzrostu i wieku chorego. Powinno się stosować jak najmniej faz badania (najlepiej jedną), ponieważ każda z nich (faza bez podawania środka cieniującego, faza podaniu środka cieniującego, faza opóźniona) zwiększa dawkę promieniowania. Dotyczy to wszystkich chorych, ale optymalizacja dawki u małych dzieci, kobiet w ciąży oraz chorych otyłych wymaga dalszych modyfikacji protokołu.¹⁹² Postęp technologiczny, w tym automatyczna modulacja natężenia prądu w lampie (zmiana dawki w zależności od grubości badanego obszaru anatomicznego) oraz filtry ograniczające,¹⁹³⁻¹⁹⁵ jeszcze bardziej zmniejsza promieniowanie emitowane podczas TK, przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości obrazu.

Ważne jest odnotowanie dawki emitowanej podczas TK i innych badań obrazowych z użyciem promieniowania. Ponieważ dawki nie można określić na podstawie wyglądu obrazu, jest to jedyna metoda weryfikująca zastosowanie właściwego protokołu. Dla TK całkowitą dawkę ekspozycyjną określa się obecnie za pomocą objętościowego tomograficznego wskaźnika dawki (volume-weighted CT dose, $CTDI_{vol}$). Zgodnie z propozycją American Association of Physicists in Medicine w przyszłości lepszą miarą będzie oszacowanie $CTDI_{vol}$ dawki przypadającej na określony obszar napromieniania,¹⁹⁶ co prawdopodobnie stanie się normą.

Przykłady skutecznego zmniejszania dawki

Do prospektywnego nierandomizowanego badania z grupą kontrolną włączono 4995 kolejnych chorych poddanych angiografii TK naczyń wieńcowych (cardiac CT angiography, CCTA) w 15 szpitalnych pracowniach diagnostyki obrazowej w ciągu 2-miesięcznego okresu kontroli. Następnie chorych obserwowano w ciągu trwającego 8 miesięcy okresu interwencji, wykorzystując najlepszy model CCTA (umożliwiający minimalizację zakresu obszaru badania, zwolnienie czynności serca, modulowanie natężenia prądu w lampie w zależności od zapisu EKG i ograniczenie woltażu lampy), po czym obserwacja trwała kolejne 2 miesiące. W porównaniu ze wstępnym okresem kontrolnym oszacowana skuteczna dawka podana chorym została ograniczona z 21 do 10 mSv, co jest największym ograniczeniem dawki przypadającej na niewielki obszar obrazowania.¹⁹⁷

Poziomy referencji diagnostycznej

W 1990 r. w Wielkiej Brytanii wprowadzono normatywne wartości dawek promieniowania otrzymywanych przez chorego podczas poszczególnych badań diagnostycznych. Normy te zostały następnie zalecone przez ICRP.¹⁹⁸ Te tzw. diagnostyczne poziomy referencji odpowiadają 75 percentylowi dystrybucji zmierzonych wartości dawek promieniowania podanych w trakcie poszczególnych badań obrazowych.¹⁹⁹ Diagnostyczne poziomy referencji odgrywają rolę punktów odniesienia w porównywaniu poziomów dawek emitowanych podczas badań obrazowych i ułatwiają poznanie szerokiego zakresu poziomów dawek stosowanych w innych ośrodkach. Te punkty odniesienia wymagają regularnej oceny, a jeśli ich wartości zostaną przekroczone, należy zgłosić to fizykom medycznym i radiologom w ramach ułatwiania realizacji programu zapewnającego jakość ochrony przed promieniowaniem.²⁰⁰ Punkty odniesienia muszą być wielokrotnie oceniane i zmniejszane, ponieważ dawka 75 percentyla zostanie z pewnością zredukowana.

Właściwe kryteria radiologii opartej na dowodach naukowych

Historia

Zauważono wyraźne różnice regionalne (również na niewielkich obszarach) dotyczące stosowania procedur medycznych,²⁰¹ analizowano też ich nadmierne lub niedostateczne wykorzystywanie oraz właściwe stosowanie.²⁰² Doprowadziło to do opracowania koncepcji właściwego stosowania procedur medycznych. Polega ona na tym, że spodziewane korzyści wynikające z wykonania procedur powinny przekraczać z wystarczająco szerokim marginesem przypuszczalne niekorzystne następstwa przeprowadzenia tych procedur.²⁰³ Korporacja RAND oraz Uniwersytet Kalifornijski w Los Angeles opracowały koncepcję właściwego stosowania procedur medycznych, opierając się na ilościowej skali zaprojektowanej przez panel ekspertów (w którego skład weszli specjaliści w różnych dziedzinach medycyny, w tym zarówno lekarze wykonujący dane procedury, jak i lekarze niewykonyjący ich) na podstawie analizy piśmiennictwa. Wskazania do wykonania każdej z procedur ustalono dla jednorodnej grupy chorych spełniających kryteria kwalifikacji do badania. Wskazań do wykonania konkretnego badania może być wiele. W celu przyjęcia zatwierdzonej przez wszystkich punktacji w skali porządkowej posłużono się rygorystycznymi i powtarzalnymi metodami statystycznymi. Strategia ta okazała się rzetelna, wiarygodna i cechująca się mocą przepowiadającą, potwierdziła też skuteczność metod oszacowania właściwego wykorzystania różnych swoistych procedur w praktyce medycznej.²⁰⁴ Wyniki randomizowanych badań, porównujących przydatność wytycznych ogólnych z przydatnością swoistych kryteriów określających właściwe wskazania do przeprowadzenia procedury podczas decydowania o postępowaniu, wykazały skuteczność kryteriów w doborze najwłaściwszego badania.²⁰⁵

Opis kryteriów ACR odnośnie do właściwego wyboru badania

W 1993 r. ACR opracowało oparte na dowodach naukowych kryteria wyboru właściwego badania, mające ułatwić podejmowanie decyzji o rodzaju zalecanych badań. Są to wszechstronne wytyczne, odnoszące się do ponad 175 problemów z ponad 850 odmianami, opracowane po przyjęciu wspólnego stanowiska przez panel uznanych ekspertów. Kryteria są regularnie uaktualniane i zostały włączone do wytycznych praktyki medycznej wykorzystywanych przez Agency for Healthcare Research and Quality i zaprojektowanych przez Institute of Medicine. Metoda ta pozwala na ocenę danych na podstawie dowodów naukowych, a także na przyjęcie wspólnego stanowiska przez ekspertów, gdy dane pochodzące z badań oceniających wyniki postępowania i technologii są niewystarczające.²⁰⁶

Ograniczenia

Kryteria ACR krytykowano za niezastosowanie rygorystycznej metodologii wykorzystywanej w radiologii opartej na dowodach naukowych.²⁰⁷ Chociaż ich przydatność potwierdzono wraz z opracowaniem systematycznej, opartej na dowodach naukowych metody oceny każdego z badań radiologicznych i wskazań do ich wykonania, trzeba przyznać, że dla niektórych badań nie określono nawet czułości i swoistości. Wymagają one zatem bardziej rygorystycznej oceny, np. w badaniach randomizowanych. Ograniczenia te w połączeniu z szybkim przyswajaniem i stosowaniem nowych technologii obrazowania narządów utrudniają bardziej wszechstronne wykorzystanie metod opartych na dowodach naukowych.^{208,209} Podobne ograniczenia dotyczą *Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography* opracowanych przez ACC i inne organizacje. W trakcie badań wyłoniono wiele wskazań klinicznych, których dostosowania do różnych sytuacji klinicznych nie ujęto w kryteriach właściwego doboru opracowanych przez ACR lub ACC.^{210,211} Kolejnym problemem jest rzadkie posługiwanie się kryteriami ACR, a także kryteriami ACC, prawdopodobnie z powodu niedostatecznej ich znajomości.²¹²

Przykłady ilustrujące ważne aspekty kryteriów właściwego doboru badania

Podczas oceny niezwiązanego z gorączką napadu drgawek, nieobciążonego zwiększonym ryzykiem (napady te występują u 1-2% dzieci i zwykle są idiopatyczne) nie ma wskazań do wykonywania TK w trybie pilnym, a dzieci będące w dobrym stanie i spełniające kryteria niewielkiego ryzyka mogą być wypisane do domu, jeśli jest zapewniona możliwość ich obserwacji.²¹³ Uzyskano dowody naukowe na to, że ocena takich dzieci za pomocą MR jest czułą metodą wykrywania zaburzeń rozwojowych układu nerwowego (m.in. heterotopowej substancji szarej, dysplazji kory mózgowej, polimikrogyrii i innych). Niektóre z wymienionych patologii trudno uwidocznic w badaniu TK.^{214,215} Ponieważ wielu przyczyn napadów drgawek nie można wykryć w TK, wykonywanie tego badania stwarza ryzyko dla dziecka, nie przynosi natomiast wymiernych korzyści, nie jest zatem uzasadnione. Również u dzieci, u których nagle pojawiły się napady bólu głowy, Quality Standards Subcommittee działający przy American Academy of Neurology oraz Practice Committee of the Child Neurology Society nie zaleca rutynowego wykonywania badań obrazowych układu nerwowego, jeśli dolegliwości te nawracają, a wynik badania neurologicznego jest prawidłowy.²¹⁶ Przeprowadzenie takich badań jest uzasadnione u dzieci, u których nieprawidłowości stwierdzone podczas badania neurologicznego lub ogólnego albo objawy mogą świadczyć o chorobie ośro-

kowego układu nerwowego. Wykorzystanie w tym celu MR dostarcza więcej informacji niż TK i nie naraża przy tym na działanie promieniowania.

Badania opisujące niewłaściwe kierowanie na badania TK

Analiza danych National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (1998-2007) dostarcza pośrednich dowodów na niewłaściwe zalecanie wykonania TK lub MR u chorych zgłaszających się na oddział ratunkowy. Na ich podstawie nie stwierdzono zmian w częstości przyjmowania chorych z oddziałów ratunkowych do szpitala lub na oddział intensywnej opieki, natomiast częstość wykonywania TK lub MR na oddziałach ratunkowych zwiększyła się z 6 do 15%.²¹⁷ Analiza danych oceniających wykonywanie przesiewowych badań TK kręgosłupa szyjnego u chorych po urazach wykazała, że blisko 24% badań, w których nie uwidoczniiono cech uszkodzenia, przeprowadzono u chorych, którzy nie spełniali żadnego z 5 kryteriów opracowanych przez National Emergency X-Radiography Utilization Study w celu wyłonienia chorych, u których uszkodzenie kręgosłupa szyjnego jest mało prawdopodobne i nie wymaga obrazowania.²¹⁸ W stanie Washington przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 459 chorych, u których w warunkach ambulatoryjnych wykonano badania TK lub MR na zlecenie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Zwrócono uwagę na spełnianie kryteriów właściwego kierowania na te badania, podobnych do kryteriów ACR. Okazało się, że wykonanie badań obrazowych było wskazane u 74% chorych, natomiast u 26% kryteria kwalifikujące do badania uznano za niewłaściwą (były to m.in. TK mózgu z powodu przewlekłego bólu głowy, MR kręgosłupa lędźwiowego z powodu nagłego bólu w tej okolicy, MR kolana lub barku chorych na zapalenie ścięgna i stawów oraz TK z powodu krwiomoczu w przebiegu zakażenia układu moczowego).²¹⁹ Obserwacja dalszych losów osób poddanych tym badaniom wykazała, że ich wyniki miały znaczenie diagnostyczne, a wpłynęły na dalsze postępowanie u 58% chorych skierowanych właściwie i tylko u 24% skierowanych niewłaściwie.

Badania alternatywne i zaostrenie kryteriów właściwego kierowania na badanie

U niektórych chorych z rozpoznanymi przewlekłymi i nawracającymi chorobami, np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wymagających wykonywania wielu badań obrazowych, spełnianie kryteriów właściwego kierowania na badanie może być mniej ważne niż rozważenie zastosowania badania alternatywnego, dostarczającego równie cennych informacji ułatwiających podejmowanie decyzji terapeutycznych, a przy tym stwarzającego mniejsze ryzyko powikłań popromiennych.²²⁰ Mimo ustalonych kryteriów ACR stale zwiększanie się liczby

wykonywanych badań obrazowych skłania do rozważań nad opracowaniem autoryzowanych wcześniej programów opartych na kryteriach właściwego kierowania na badanie. Przeanalizowano wykonywanie badań TK i MR przed i po włączeniu takiego programu opartego na kryteriach ACR i wytycznych brytyjskiego Royal College of Radiology. Stwierdzono, że roczna częstość wykonywania TK i MR zmniejszyła się odpowiednio z 25,9 i 7 badań na 1000 w 2000 r. do odpowiednio 17,3 i 5,6 badań na 1000 w 2003 r., a zatem odpowiednio o 33 i 9%.²²¹ Oprogramowanie wykorzystujące kryteria ACR stało się nieodłącznym elementem systemu kierowania na skomputeryzowane badania radiologiczne, co wpłynęło na poprawę natychmiastowej dostępności diagnostyki obrazowej.^{222,223} Wykazano też skuteczność tej metody w zmniejszaniu częstości korzystania z badań obrazowych.²²³ Ważne jest również, aby wszystkie wyniki badań TK i innych badań radiologicznych od razu wprowadzać do dokumentacji medycznej w celu ograniczenia częstości nieuzasadnionego powtarzania tych samych badań.

Inne strategie ograniczania dawek promieniowania podczas badań diagnostycznych

Stowarzyszenia nadzorujące bezpieczeństwo radiologiczne i kampanie organizowane przez profesjonalne stowarzyszenia

Society for Pediatric Radiology było sponsorem zorganizowanej w 2001 r. pierwszej konferencji poświęconej zmniejszaniu dawki promieniowania uwalnianej podczas badania TK. Uczestniczyli w niej fizycy, radiobiolodzy, producenci aparatury, członkowie amerykańskiej Food and Drug Administration (FDA), National Cancer Institute oraz National Council on Radiation Protection and Measurements, a także praktykujący lekarze kierujący na badania i radiolodzy. Towarzystwo nadal sponsoruje odbywające się co 2 lata konferencje dotyczące różnych zagadnień związanych z ograniczaniem wykonywania niepotrzebnych badań i zmniejszaniem dawki promieniowania podczas TK.²²⁴⁻²²⁷

Ważnym następstwem takich działań było utworzenie w 2007 r. Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging. W 2008 r. grupa ta przybrała oficjalną formę i związała się z takimi organizacjami, jak Society of Pediatric Radiology, American Society of Radiologic Technologists, ACR oraz American Association of Physicists in Medicine. Ta federacja profesjonalnych organizacji zajmujących się opieką zdrowotną podjęła współpracę z producentami aparatury do badań radiologicznych, z intencją optymalizowania właściwego obrazowania narządów oraz zmniejszania dawki promieniowania podczas tych badań. Zespół stale się powiększa i obecnie w jego skład wchodzi ponad 65 or-

ganizacji działających w kierunku ograniczania dawki promieniowania.^{228,229} Jedną z podjętych przez tę federację inicjatyw jest kampania Image Gently (informacje dostępne na stronie www.imagegently.org).

Society of Pediatric Radiology opracowało program informujący studentów 2 i 3 roku medycyny o badaniach obrazowych i innych procedurach, podczas których jest uwalniane promieniowanie. Towarzystwo to współpracuje również z krajową Children's Oncology Group w zakresie opracowywania protokołów ograniczających dawkę promieniowania podczas badań, leczenia i obserwacji dzieci chorych na nowotwory.

ACR, Radiological Society of North America, American Association of Physicists in Medicine oraz American Society of Radiologic Technologists współpracują z kampanią Image Gently podjętą przez Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging w zorganizowaniu kampanii Image Wisely. Celem tej kampanii jest wykorzystywanie tych samych zasad właściwego kierowania na badania obrazowe i ograniczania dawek promieniowania podczas badań wykonywanych u dorosłych.

Konferencja 60 organizacji omawiająca przyczyny i skutki nadmiernego wykorzystywania badań obrazowych

W 2009 r. odbyła się konferencja na szczycie sponsorowana przez American Board of Radiology Foundation, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering oraz American Board of Radiology. Określono w jej trakcie wiele czynników odpowiadających za nadmierne wykorzystywanie badań obrazowych. Wśród nich znalazły się: system opłacania i zwrotu kosztów badań uzależniony od rodzaju procedury, niedostateczna kontrola nad liczbą aparatów do badań obrazowych przypadających na daną populację, znaczący zwrot kosztów za wykonywanie badań obrazowych, zachęcający lekarzy niebędących radiologami do ich stosowania w diagnostyce, niewłaściwa kontrola prawna lub organów nadzorczych motywująca finansowo lekarzy do częstszego korzystania z badań obrazowych,²³⁰ praktykowanie medycyny defensywnej (43% spośród 824 ankietowanych lekarzy przyznało się do skierowania na badania obrazowe chorych, u których nie były one konieczne),²³¹ a w jednym ze stanów w ramach praktykowania medycyny defensywnej (czyli podejmowania pewnych działań na wyrost z obawy przed roszczeniami zgłaszanymi do sądu – przyp. tłum.) zalecono wykonanie 28% badań TK,²³² niedostateczna edukacja w zakresie zasad kierowania na badania radiologiczne, trwająca od studiów medycznych przez szkolenie rezydentów, praktykę kliniczną i spotkania naukowe, brak szkoleń dla lekarzy kierujących chorych na niewłaściwe badania, nieanalizowanie przez radiologów zasadności kierowania na badania obrazowe, nieuświadamianie chorym wymagającym badań

obrazowych korzyści i zagrożeń wynikających z podania się takim badaniom, a także niezamierzone lub zamierzone powtarzanie badań obrazowych (powtórzono je u 20% spośród wszystkich chorych ankietowanych w 2007 r.).^{233,234} Zdaniem uczestników konferencji sytuację tę można poprawić dzięki poprawie edukacji i szkoleń dla lekarzy kierujących na badania, współpracy ośrodków krajowych w opracowaniu wszechstronnych i opartych na dowodach naukowych kryteriów właściwego kierowania na badania, większemu wykorzystaniu praktycznych wytycznych podczas kierowania na badania i ich wykonywania, właściwemu postępowaniu w ośrodkach opieki zdrowotnej, edukacji chorych oraz opinii publicznej,²³⁵ akredytacji ośrodków badań obrazowych, ograniczeniu zgłaszania się chorych z własnej inicjatywy lub kierowania na badania przez lekarzy praktykujących medycynę defensywną dzięki działaniu społeczności lekarskiej lub podejmowaniu działalności legislacyjnej zapobiegającej takiemu postępowaniu, wreszcie dzięki reformie systemu odpłatności za badania.²³⁴

Ośrodki FDA kontrolujące urządzenia oraz inicjatywa podjęta w celu ograniczenia zbędnej ekspozycji na promieniowanie podczas badań obrazowych

W lutym 2010 r. FDA zapoczątkowała Initiative to Reduce Unnecessary Radiation Exposure. Nadrzędnymi celami inicjatywy są: promocja bezpiecznego wykorzystywania urządzeń służących wykonywaniu badań obrazowych, ułatwienie podejmowania decyzji klinicznych oraz lepsze uświadomienie chorych. W ramach promowania bezpiecznego wykorzystywania aparatury radiologicznej FDA opracuje wymagania stawiane przed producentami tomografów komputerowych i fluoroskopów nakazujące stosowanie osłon bezpieczeństwa, odpowiednie oznakowanie oraz szkolenia w obsłudze aparatów. Wraz z Center for Medicare i Medicaid Services włączy działania zapewniające poprawę jakości usług do kryteriów akredytacji opracowanych dla ośrodków badań obrazowych i szpitali. Środowisko lekarskie we współpracy z FDA pracuje nad ustaleniem diagnostycznych poziomów referencyjnych dla TK, fluoroskopii i badań medycyny nuklearnej dla poszczególnych ośrodków oraz za pomocą krajowych ośrodków rejestracji dawkowania. W celu ułatwienia podejmowania decyzji w praktyce klinicznej FDA określi wymagania dla producentów tomografów komputerowych i fluoroskopów, nakazujące zapisywanie podanych chorym dawek promieniowania w ich dokumentacji medycznej lub rejestrze dawkowania. Zaleci też środowisku medycznemu stałe doksztalcanie i postępowanie zgodnie z kryteriami właściwego wykorzystywania TK, fluoroskopii i badań medycyny nuklearnej. W celu pogłębienia świadomości

ci chorych FDA zapewni im narzędzia umożliwiające śledzenie historii badań obrazowych, którym są poddawani.

Podsumowanie strategii zmierzających do ograniczenia ekspozycji na promieniowanie podczas diagnostycznych badań obrazowych

Kluczową rolę w prawidłowym wykorzystywaniu badań obrazowych odgrywają lekarze kierujący na te badania. Muszą oni być pewni, że chory wymaga wykonania badania z użyciem promieniowania jonizującego, a procedura ta przyniesie więcej korzyści niż zagrożeń (uzasadnione wskazania). Duże znaczenie ma też praca radiologów, którzy – wraz z wykwalifikowanymi fizykami medycznymi i producentami aparatury – muszą zapewnić otrzymywanie obrazów ułatwiających diagnostykę i leczenie, a przy tym narażających na działanie jak najmniejszych dawek promieniowania (optymalizacja). Zgromadzono niewiele mocnych dowodów odnośnie do zagadnienia, których chorych należy oceniać za pomocą badań obrazowych wykorzystujących promieniowanie jonizujące, a których za pomocą badań alternatywnych. Metody optymalizacji dawkowania promieniowania podczas badań obrazowych nie zostały jeszcze dostatecznie ocenione. Diagnostyczne poziomy referencyjne (odpowiadające 75 percentylowi rozkładu dawki pochodzącej z wszystkich takich badań) podają wartości norm i są punktami odniesienia dla porównania dawkowania, ale służą też ocenie sposobu przeprowadzania badań obrazowych, jeśli przekroczono prawidłowe dawkowanie. Opisano historię powstawania, metodologię i ograniczenia programu kryteriów ACR, ułatwiających właściwe kierowanie chorych na badania obrazowe. Pojawia się coraz więcej dowodów świadczących, że znaczną część badań obrazowych niewłaściwie zaplanowano i przeprowadzono. Jeśli tylko to możliwe, u przewlekłe chorych, wymagających powtarzania badań obrazowych w celach diagnostycznych i leczniczych należy preferować badania niewykorzystujące promieniowania jonizującego. Strategie ograniczające niepotrzebne wykonywanie badań obrazowych polegają na wcześniejszej autoryzacji i stosowaniu programów komputerowych ułatwiających podejmowanie decyzji. Wysiłki zmierzające do ograniczenia dawki promieniowania emitowanej podczas badań diagnostycznych podejmują stowarzyszenia złożone z radiologów, fizyków, radiobiologów, praktykujących lekarzy i producentów aparatury. Na kluczowej konferencji 60 organizacji omawiano przyczyny i skutki nadmiernego wykorzystywania badań obrazowych oraz wskazano sposoby poprawienia tej sytuacji. FDA

Center for Devices and Radiological Health Initiative promuje bezpieczne stosowanie medycznej aparatury do badań obrazowych, wspiera działania ułatwiające podejmowanie decyzji oraz zwraca uwagę na pogłębienie świadomości chorych w zakresie następstw ekspozycji na promieniowanie jonizujące podczas badań diagnostycznych.

ZALECENIA DLA PRAKTYKUJĄCYCH LEKARZY

1. Poznaj dawki promieniowania emitowane podczas badań obrazowych.
2. Rozważ, czy nie byłoby właściwe wykonanie badań alternatywnych, takich jak ultrasonografia lub MR, które nie narażają chorych na działanie promieniowania jonizującego.
3. Nie zlecaj wykonywania badania z użyciem większej dawki promieniowania, jeśli niezbędne informacje kliniczne możesz uzyskać po przeprowadzeniu badania z użyciem mniejszej dawki promieniowania (lub badania niewykorzystującego promieniowania jonizującego).
4. Wszystkie skierowania na badania obrazowe powinny być uzasadnione (np. po rozważeniu korzyści i ryzyka należy się spodziewać, że wykonanie badania przyniesie więcej dobrego niż złego).
5. Podczas decydowania o tym, które z badań obrazowych byłoby najwłaściwsze dla chorego, należy wykorzystywać wszystkie dostępne środki ułatwiające uzasadnienie wskazań do wykonania tego badania, takie jak ACR Appropriateness Criteria i ACC's Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography.
6. Nie należy wykonywać niepotrzebnych badań (czyli ponownie tych samych badań ani badań, które nie są niezbędne).
7. U ciężarnych nie powinno się wykonywać przesiewowych ani planowych badań z użyciem promieni X.
8. Kieruj chorych wymagających przeprowadzenia badań obrazowych do ośrodka, w którym stosuje się optymalizację dawki promieniowania, aby uzyskać wynik odpowiedniej jakości po zastosowaniu możliwie najmniejszej dawki.

©Copyright 2012 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2012; 62: 75-100 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

1. Seibert JA. One hundred years of medical diagnostic imaging technology. *Health Phys* 1995;69:695-720.
2. Hall E, Giaccia AJ. Milestones in the radiation sciences. In: *Radiobiology for the Radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1-4.
3. Linet MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon SL, de Gonzalez AB. Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. *Radiat Res* 2010;174:793-808.
4. Haus AG. Historical technical developments in mammography. *Technol Cancer Res Treat* 2002;1:119-126.
5. Wang Y, Best DE, Hoffman JG, et al. ACRNEMA digital imaging and communications standards: minimum requirements. *Radiology* 1988;166:529-532.
6. Flohr TG, Ohnesorge BM. Imaging of the heart with computed tomography. *Basic Res Cardiol* 2008;103:161-173.
7. Friebe A. Demonstration eines Cancroids des rechten Handrucksens, das sich nach langdauernder Einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hatte. *Fortsch Roentgenstr* 1902;6:106-111.
8. Rollins W. *Notes on X-Light*. Cambridge, MA: University Press; 1904.
9. Scott SG. Notes on a case of x-ray dermatitis with fatal termination. *Arch Roentgen Ray* 1911;15:443-444.
10. Von Jagic N, Schwartz G, Siebenrock L. Blutbefunde bei Röntgenologen. *Berl Klin Wchnschr*. 1911;48:1220.
11. Kathren RL, William H. Rollins (1852-1929): x-ray protection pioneer. *J Hist Med Allied Sci* 1964;19:287-294.
12. Walker JS. The controversy over radiation safety. A historical overview. *JAMA* 1989;262:664-668.
13. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. Vol I. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2000.
14. Simon SL, Weinstock RM, Doody MM, et al. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2006;166(1 pt 2):174-192.
15. Stewart AM, Webb J, Giles D, Hewitt D. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 1956;ii:447.
16. Stewart A, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies. *Br Med J* 1958;1:1495-1508.
17. MacMahon B. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1962;28:1173-1191.
18. Wakeford R. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:166-174.
19. Linet MS, Kim KP, Rajaraman P. Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol* 2009;39(suppl 1):S4-S26.
20. Boice JD Jr, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991;125:214-222.
21. Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 1996;145:694-707.
22. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;85:47-59.
23. Boice JD Jr. Ionizing radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006:259-293.
24. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:2052-2063.
25. National Council on Radiation Protection and Measurements. *Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States*. NCRP Report No. 160. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements; 2009.
26. Mettler FA Jr, Wiest PW, Locken JA, Kelsey CA. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot* 2000;20:353-359.
27. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. Vol I. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 1988.
28. National Council on Radiation Protection and Measurements. *Ionizing radiation exposure of the population of the United States*. NCRP Report No. 93. Bethesda, MD: National Council on Radiation protection and Measurements, 1987.
29. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Faulkner K, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950-2007. *Radiology* 2009;253:520-531.
30. International Commission on Radiation Protection. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Pub. No. 60. Ann ICRP 1991;60:1-193.
31. International Commission on Radiation Protection. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Pub. No. 103. Ann ICRP 2007;37:1-332.
32. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: ionizing radiation, Part I, X- and gamma- radiation and neutrons. Lyon, France, 26 May-2 June 1999. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2000;75(pt 1):1-448.
33. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: ionizing radiation, Part 2, some internally deposited radionuclides. Views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 14-21 June 2000. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2001;78:1-559.
34. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. Annex A Epidemiological Studies of Radiation Carcinogenesis. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 1994:11-183.
35. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28-46.
36. Balter S, Hopewell JW, Miller DL, Wagner LK, Zellefsky MJ. Fluoroscopically guided interventional procedures: a review of radiation effects on patients' skin and hair. *Radiology* 2010;254:326-341.
37. Ainsbury EA, Bouffler SD, Dorr W, et al. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat Res* 2009;172:1-9.
38. BEIR VII. *Committee to Assess Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII. Washington, DC: National Research Council; 2006.
39. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. Vol I. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2008.
40. Tubiana M. The report of the French Academy of Science: 'Problems associated with the effects of low doses of ionising radiation'. *J Radiol Prot* 1998;18:243-248.
41. Dauer LT, Brooks AL, Hoel DG, Morgan WF, Stram D, Tran P. Review and evaluation of updated research on the health effects associated with low-dose ionising radiation. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;140:103-136.
42. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 2009;100:206-212.
43. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007;167:396-416.
44. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137(suppl 2):S68-S97.
45. Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. *Radiat Res* 2009;172:368-382.
46. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168:1-64.
47. Preston DL, Cullings H, Suyama A, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:428-436.
48. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005;331:77.
49. Kato H. Mortality in children exposed to the A-bombs while in utero, 1945-1969. *Am J Epidemiol* 1971;93:435-442.
50. Brenner DJ, Hricak H. Radiation exposure from medical imaging: time to regulate? *JAMA* 2010;304:208-209.
51. Levin DC, Rao VM, Parker L, Frangos AJ, Sunshine JH. Bending the curve: the recent marked slowdown in growth of noninvasive diagnostic imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:W25-W29.
52. Hart D, Hillier MC. *Dose to Patients From Medical X-Ray Examinations in the UK-2000 Review*. Chilton, UK: National Radiological Protection Board; 2007.
53. Hart D, Jones DG. *Normalised Organ Doses for Medical X-Ray Examinations Calculated Using Monte Carlo Techniques*. Chilton, UK: National Radiological Protection Board; 1994.

54. Spelic DC. Dose and Image Quality in Mammography: Trends During the First Decade of MQSA. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2006.
55. Conference of Radiation Control Program Directors. Nationwide Evaluation of X-Ray Trends (NEXT): Tabulation and Graphical Summary of 2000 Survey of Computed Tomography. Frankfort, KY: Conference of Radiation Control Program Directors, Inc.; 2007:154.
56. Hart D, Hillier MC. Dose to Patients From Medical X-Ray Examinations in the UK-2002 Review. Chilton, UK: National Radiological Protection Board; 2002.
57. Onnasch DG, Schroder FK, Fischer G, Kramer HH. Diagnostic reference levels and effective dose in paediatric cardiac catheterization. *Br J Radiol* 2007;80:177-185.
58. Galanski M, Nagel HD, Stamm G. Paediatric CT Exposure Practice in the Federal Republic of Germany—Results of a Nation-Wide Survey in 2005/2006. Hannover, Germany: Hannover Medical School; 2006. Available at <http://ikrweb.unimuenster.de>. Accessed December 17, 2011.
59. Brix G, Nagel HD, Stamm G, et al. Radiation exposure in multi-slice *versus* single-slice spiral CT: results of nationwide survey. *Eur Radiol* 2003;13:1979-1991.
60. Matthews JC, Miller H. Radiation hazards from diagnostic Radiology A repeat survey over a small area. *Br J Radiol* 1969;42:814-817.
61. Mole RH. Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-ray examinations in Britain. *Br J Cancer* 1990;62:152-168.
62. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol* 1999;72:773-780.
63. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-2086.
64. Totter JR, MacPherson HG. Do childhood cancers result from prenatal x-rays? *Health Phys* 1981;40:511-524.
65. Shu XO, Potter JD, Linet MS, et al. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:177-185.
66. Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* 1975;31:271-287.
67. Knox EG, Stewart AM, Kneale GW, Gilman EA. Prenatal irradiation and childhood cancer. *J Soc Radiol Prot* 1987;7:177-189.
68. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-139.
69. Mole RH. Antenatal irradiation and childhood cancer: causation or coincidence? *Br J Cancer* 1974;30:199-208.
70. Harvey EB, Boice JD Jr, Honeyman M, Flannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985;312:541-545.
71. Rodvall Y, Pershagen G, Hrubec Z, Ahlbom A, Pedersen NL, Boice JD. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *Int J Cancer* 1990;46:362-365.
72. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 1982;42:5240-5245.
73. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:197-204.
74. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:274-282.
75. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, van Zanen GE. Childhood leukemia and parental occupation. A register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1985;121:216-224.
76. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988;62:635-644.
77. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990;76:413-419.
78. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD Jr, Ekblom A. Intrauterine exposure to diagnostic X rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Radiat Res* 2001;156:718-723.
79. Rajaraman P, Simpson J, Neta G, et al. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ* 2011;342:d472.
80. International Commission on Radiation Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Pub. No. 90. *Ann ICRP* 2003;167-170.
81. Ray JG, Schull MJ, Urquia ML, You JJ, Guttmann A, Vermeulen MJ. Major radiodiagnostic imaging in pregnancy and the risk of childhood malignancy: a population-based cohort study in Ontario. *PLoS Med* 2010;7:e1000337.
82. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation Low Levels of Ionizing Radiation. The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: 1980. Washington, DC: National Research Council; 1980.
83. Hewitt D, Lashof JC, Stewart AM. Childhood cancer in twins. *Cancer* 1966;19:157-161.
84. Norris FD, Jackson EW. Childhood cancer deaths in California-born twins. A further report on types of cancer found. *Cancer* 1970;25:212-218.
85. Inskip PD, Harvey EB, Boice JD Jr, et al. Incidence of childhood cancer in twins. *Cancer Causes Control* 1991;2:315-324.
86. Rodvall Y, Hrubec Z, Pershagen G, Ahlbom A, Bjurman A, Boice JD Jr. Childhood cancer among Swedish twins. *Cancer Causes Control* 1992;3:527-532.
87. Murphy MF, Whiteman D, Hey K, et al. Childhood cancer incidence in a cohort of twin babies. *Br J Cancer* 2001;84:1460-1462.
88. Neale RE, Mineau G, Whiteman DC, Brownbill PA, Murphy MF. Childhood and adult cancer in twins: evidence from the Utah genealogy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1236-1240.
89. Murphy MF, Bunch KJ, Chen B, Hemminki K. Reduced occurrence of childhood cancer in twins compared to singletons: protection but by what mechanism? *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:62-65.
90. Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, et al. Childhood cancer among twins and higher order multiples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:162-168.
91. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13761-13766.
92. Lazarus E, Debenedectis C, North D, Spencer PK, Mayo-Smith WW. Utilization of imaging in pregnant patients: 10-year review of 5270 examinations in 3285 patients—1997-2006. *Radiology* 2009;251:517-524.
93. Hartley AL, Birch JM, McKinney PA, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:235-242.
94. Spengler RF, Cook DH, Clarke EA, Olley PM, Newman AM. Cancer mortality following cardiac catheterization: a preliminary follow-up study on 4,891 irradiated children. *Pediatrics* 1983;71:235-239.
95. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol* 2000;29:424-428.
96. Infante-Rivard C. Diagnostic x rays, DNA repair genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Phys* 2003;85:60-64.
97. Polhemus DW, Koch R. Leukemia and medical radiation. *Pediatrics* 1959;23:453-461.
98. Bartley K, Metayer C, Selvin S, Ducore J, Buffler P. Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol* 2010;39:1628-1637.
99. Little J. Epidemiology of Childhood Cancer IARC Scientific Pub. No. 149. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1999.
100. Shu XO, Jin F, Linet MS, et al. Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 1994;70:531-536.
101. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1083-1095.
102. Ronckers CM, Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Land CE. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:605-613.
103. Davis FG, Boice JD Jr, Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 1989;49:6130-6136.
104. Ronckers CM, Land CE, Miller JS, Stovall M, Lonstein JE, Doody MM. Cancer mortality among women frequently exposed to radiographic examinations for spinal disorders. *Radiat Res* 2010;174:83-90.
105. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys* 2008;47:301-312.
106. National Cancer Institute. Radiation Epidemiology Branch. Pediatric CT Scans. Cancer Incidence Among Children Undergoing Computed Tomography (CT) Scans. Available at: <http://dceg.cancer.gov/reb/research/ionizing/medical/4>. Accessed April 19, 2011.
107. Preston-Martin S, Pogoda JM. Estimation of radiographic doses in a case-control study of acute myelogenous leukemia. *Health Phys* 2003;84:245-259.
108. Preston-Martin S, Thomas DC, Yu MC, Henderson BE. Diagnostic radiography as a risk factor for chronic myeloid and monocytic leukaemia (CML). *Br J Cancer* 1989;59:639-644.
109. Boice JD Jr, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA* 1991;265:1290-1294.

110. Inskip PD, Ekblom A, Galanti MR, Grimelius L, Boice JD Jr. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1613-1621.
111. Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, Pike MC, Wood C. Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:67-73.
112. Preston-Martin S, Yu MC, Henderson BE, Roberts C. Risk factors for meningiomas in men in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:863-866.
113. Preston-Martin S, Henderson BE, Bernstein L. Medical and dental x rays as risk factors for recently diagnosed tumors of the head. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:175-179.
114. Preston-Martin S, Bernstein L, Maldonado AA, Henderson BE, White SC. A dental x-ray validation study. Comparison of information from patient interviews and dental charts. *Am J Epidemiol* 1985;121:430-439.
115. Sigurdson AJ, Bhatti P, Preston DL, et al. Routine diagnostic X-ray examinations and increased frequency of chromosome translocations among U.S. radiologic technologists. *Cancer Res* 2008;68:8825-8831.
116. Bhatti P, Doody MM, Rajaraman P, et al. Novel breast cancer risk alleles and interaction with ionizing radiation among U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2010;173:214-224.
117. Di Majo V, Coppola M, Rebessi S, Covelli V. Age-related susceptibility of mouse liver to induction of tumors by neutrons. *Radiat Res* 1990;124:227-234.
118. Sasaki S. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortening and carcinogenesis. *J Radiat Res (Tokyo)* 1991;32(suppl 2):73-85.
119. Nitta Y, Kamiya K, Yokoro K. Carcinogenic effect of in utero ²⁵²Cf and ⁶⁰Co irradiation in C57BL/6N x C3H/He F1 (B6C3F1) mice. *J Radiat Res (Tokyo)*. 1992;33:319-333.
120. Rugh R, Duhamel L, Skaredoff L. Relation of embryonic and fetal x-irradiation to life time average weights and tumor incidence in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;121:714-718.
121. Benjamin SA, Lee AC, Angleton GM, Saunders WJ, Keefe TJ, Mallinckrodt CH. Mortality in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. II. Contribution of benign and malignant neoplasia. *Radiat Res* 1998;150:330-348.
122. Uma Devi P. Radiosensitivity of the developing haemopoietic system in mammals and its adult consequences: animal studies. *Br J Radiol* 2003;76:366-372.
123. Uma Devi P, Hossain M, Satyamitra M. Low Dose Fetal Irradiation, Chromosomal Instability and Carcinogenesis in the Mouse. Radiation and Homeostasis, International Congress Series No. 1236. 2002:123-126.
124. Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, et al. Chromosome aberrations do not persist in the lymphocytes or bone marrow cells of mice irradiated in utero or soon after birth. *Radiat Res* 2007;167:693-702.
125. Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, et al. Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses. *Radiat Res* 2004;161:373-379.
126. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-351.
127. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Yee J. CT colonography: perforation rates and potential radiation risks. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20:279-291.
128. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med* 2009;169:2071-2077.
129. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2010. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2010.
130. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231:440-445.
131. Kim KP, Einstein AJ, Berrington de Gonzalez A. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1188-1194.
132. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Knudsen AB, et al. Radiation-related cancer risks from CT colonography screening: a risk-benefit analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:816-823.
133. Brenner DJ, Elliston CD. Estimated radiation risks potentially associated with fullbody CT screening. *Radiology* 2004;232:735-738.
134. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology* 2011;258:98-105.
135. Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005;93:590-596.
136. Concannon P, Gatti R. Nijmegen breakage syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *Gene Reviews* [internet]. 2010/03/20 ed. Seattle, WA: University of Washington at Seattle; 1993.
137. Gatti R. Candidates for the molecular defect in ataxia telangiectasia. *Adv Neurol* 1993;61:127-132.
138. International Commission on Radiological Protection. Genetic Susceptibility to Cancer ICRP Pub. No. 79. *Ann ICRP* 1998;28:1-157.
139. Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, et al. Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975;258:427-429.
140. Bakshshi S, Cerosaletti KM, Concannon P, et al. Medulloblastoma with adverse reaction to radiation therapy in nijmegen breakage syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:248-251.
141. Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1323-1331.
142. Allan JM. Genetic susceptibility to radiogenic cancer in humans. *Health Phys* 2008;95:677-686.
143. Alter BP. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiother Oncol* 2002;62:345-347.
144. Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric sub-populations. *Pediatr Radiol* 2009;39(suppl 1):S27-S31.
145. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278:1262-1267.
146. Evans DG, Baser ME, McLaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311-314.
147. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:606-611.
148. Strong LC. Genetic and environmental interactions. *Cancer* 1977;40:1861-1866.
149. de Graaf P, Goricke S, Rodjan F, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization [published online ahead of print August 18, 2011]. *Pediatr Radiol*.
150. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:431-436.
151. Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. *JAMA* 2008;299:1315-1319.
152. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:353-357.
153. Infante-Rivard C, Mathonnet G, Sinnott D. Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 2000;108:495-498.
154. Millikan RC, Player JS, Decotret AR, Tse CK, Keku T. Polymorphisms in DNA repair genes, medical exposure to ionizing radiation, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2326-2334.
155. Bhatti P, Struwing JP, Alexander BH, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer* 2008;122:177-182.
156. Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, et al. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists. *Int J Cancer* 2008;123:2713-2716.
157. Sigurdson AJ, Bhatti P, Doody MM, et al. Polymorphisms in apoptosis and proliferation-related genes, ionizing radiation exposure, and risk of breast cancer among U.S. radiologic technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2000-2007.
158. Liu Y, Scheurer ME, El-Zein R, et al. Association and interactions between DNA repair gene polymorphisms and adult glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:204-214.
159. Barnett GC, West CM, Dunning AM, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009;9:134-142.
160. Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, et al. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res* 2005;164:602-611.
161. Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, et al. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol* 2007;36:1038-1046.
162. Ostroumova E, Preston DL, Ron E, et al. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956-2004. *Br J Cancer* 2008;99:1940-1945.
163. Pelloquin JM, Pardi DS, Sandborn WJ, et al. Diagnostic ionizing radiation exposure in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2015-2022.
164. Palmer L, Herfarth H, Porter CQ, Fordham LA, Sandler RS, Kappelman MD. Diagnostic ionizing radia-

- tion exposure in a population-based sample of children with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2816-2823.
165. Loftus ML, Minkowitz S, Tsiouris AJ, Min RJ, Sannelli PC. Utilization guidelines for reducing radiation exposure in the evaluation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a practice quality improvement project. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:176-180.
166. Eisenberg MJ, Afilalo J, Lawler PR, Abrahamowicz M, Richard H, Pilote L. Cancer risk related to low-dose ionizing radiation from cardiac imaging in patients after acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011;183:430-436.
167. Bogdanich W, Craven McGinty J. Medicare claims show overuse for CT scanning. *New York Times*. June 18, 2011:A1. Available at: <http://www.nytimes.com/2011/06/18/health/18radiation.html>. Accessed December 20, 2011.
168. Bogdanich W. After stroke scans, patients face serious health risks. *New York Times*. August 1, 2010:A1. Available at: <http://www.nytimes.com/2010/08/01/health/01radiation.html>. Accessed December 20, 2011.
169. US Food and Drug Administration. Safety Investigation of CT Brain Perfusion Scans: Update 11/9/2010. Available at: www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm185898.htm. Accessed December 20, 2011.
170. Lee CI, Haims AH, Monico EP, Brink JA, Forman HP. Diagnostic CT scans: assessment of patient, physician, and radiologist awareness of radiation dose and possible risks. *Radiology* 2004;231:393-398.
171. Thomas KE, Parnell-Parmley JE, Haidar S, et al. Assessment of radiation dose awareness among pediatricians. *Pediatr Radiol* 2006;36:823-832.
172. Krille L, Hammer GP, Merzenich H, Zeeb H. Systematic review on physician's knowledge about radiation doses and radiation risks of computed tomography. *Eur J Radiol* 2010;76:36-41.
173. Holmberg O, Czarwinski R, Mettler F. The importance and unique aspects of radiation protection in medicine. *Eur J Radiol* 2010;76:6-10.
174. Siström CL. The ACR appropriateness criteria: translation to practice and research. *J Am Coll Radiol* 2005;2:61-67.
175. Schueler BA. Incorporating radiation dose assessments into the ACR appropriateness criteria. *J Am Coll Radiol* 2008;5:775-776.
176. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American College of Radiology; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiac Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497.
177. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-1894.
178. The Royal College of Radiologists. RCR Referral Guidelines. Available at: <http://www.rcr.ac.uk/content.aspx?PageID=995>. Accessed December 20, 2011.
179. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, Thiessen ME, Weingart SD, Decker WW; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2010;55:71-116.
180. Raja AS, Wright C, Sodickson AD, et al. Negative appendectomy rate in the era of CT: an 18-year perspective. *Radiology* 2010;256:460-465.
181. Klein MD. Clinical approach to a child with abdominal pain who might have appendicitis. *Pediatr Radiol* 2007;37:11-14.
182. Lander A. The role of imaging in children with suspected appendicitis: the UK perspective. *Pediatr Radiol* 2007;37:5-9.
183. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet* 2009;374:1160-1170.
184. Voss SD, Reaman GH, Kaste SC, Slovis TL. The ALARA concept in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 2009;39:1142-1146.
185. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737, W237-W242.
186. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al; Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1060-1096.
187. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-726, W-236.
188. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010;60:99-119.
189. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al; Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-747.
190. Thierry-Chef I, Simon SL, Weinstock RM, Kwon D, Linet MS. Reconstruction of absorbed doses to fibroglandular tissue of the breast of women undergoing mammography (1960 to the present) [published online ahead of print October 12, 2011]. *Radiat Res*
191. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Viswanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:205-209.
192. McCollough CH, Primak AN, Braun N, Kofler J, Yu L, Christner J. Strategies for reducing radiation dose in CT. *Radiol Clin North Am* 2009;47:27-40.
193. Hara AK, Paden RG, Silva AC, Kujak JL, Lawder HJ, Pavlicek W. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: feasibility study. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:764-771.
194. Fink C, Krissak R, Henzler T, et al. Radiation dose at coronary CT angiography: second-generation dual-source CT versus single-source 64-MDCT and first-generation dual-source CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W550-W557.
195. Neeffes LA, Dharampal AS, Rossi A, et al. Image quality and radiation exposure using different low-dose scan protocols in dual-source CT coronary angiography: randomized study. *Radiology* 2011;261:779-786.
196. Strauss KJ, Goske MJ. Estimated pediatric radiation dose during CT. *Pediatr Radiol* 2011;41(suppl 2):472-482.
197. Raff GL, Chinnaiyan KM, Share DA, et al; Advanced Cardiovascular Imaging Consortium Co-Investigators. Radiation dose from cardiac computed tomography before and after implementation of radiation dose-reduction techniques. *JAMA* 2009;301:2340-2348.
198. International Commission on Radiation Protection. Radiological Protection and Safety in Medicine. ICRP Pub. No. 73. *Ann ICRP* 1996;26:1-47.
199. Wall BF, Shrimpton PC. The historical development of reference doses in diagnostic radiology. *Radiat Prot Dosimetry* 1998;80:15-20.
200. American College of Radiology ACR Practice Guideline for Diagnostic Reference Levels in Medical X-Ray Imaging. Available at: http://www.acr.org/Secondary/Main_MenuCategories/quality_safety/guidelines/med_phys/reference_levels.aspx. Accessed December 20, 2011.
201. Wennberg J, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery. *Science* 1973;182:1102-1108.
202. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979-983.
203. Kahn KL, Kosecoff J, Chassin MR, et al. Measuring the clinical appropriateness of the use of a procedure. Can we do it? *Med Care* 1988;26:415-422.
204. Ayanian JZ, Landrum MB, Normand SL, Guadagnoli E, McNeil BJ. Rating the appropriateness of coronary angiography: do practicing physicians agree with an expert panel and with each other? *N Engl J Med* 1998;338:1896-1904.
205. Junghans C, Feder G, Timmis AD, et al. Effect of patient-specific ratings vs conventional guidelines on investigation decisions in angina: Appropriateness of Referral and Investigation in Angina (ARIA) Trial. *Arch Intern Med* 2007;167:195-202.
206. Cascade PN. The American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria project. *Radiology* 2000;214(suppl):3-46.

207. Blackmore CC, Medina LS. Evidence-based radiology and the ACR Appropriateness Criteria. *J Am Coll Radiol* 2006;3:505-509.
208. Bettmann MA. The ACR Appropriateness Criteria: view from the committee chair. *J Am Coll Radiol* 2006;3:510-512.
209. Siström CL; American College of Radiology In support of the ACR Appropriateness Criteria. *J Am Coll Radiol* 2008;5:630-635; discussion 636-637.
210. Levy G, Blachar A, Goldstein L, et al. Nonradiologist utilization of American College of Radiology Appropriateness Criteria in a preauthorization center for MRI requests: applicability and effects. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:855-858.
211. Miller JA, Raichlin E, Williamson EE, et al. Evaluation of coronary CTA Appropriateness Criteria in an academic medical center. *J Am Coll Radiol* 2010;7:125-131.
212. Bautista AB, Burgos A, Nickel BJ, Yoon JJ, Tilara AA, Amorosa JK; American College of Radiology Appropriateness. Do clinicians use the American College of Radiology Appropriateness Criteria in the management of their patients? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1581-1585.
213. Sharma S, Rivello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 2003;111:1-5.
214. Heinz ER, Heinz TR, Radtke R, et al. Efficacy of MR vs CT in epilepsy. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:347-352.
215. Bernal B, Altman NR. Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:211-224.
216. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;59:490-498.
217. Korley FK, Pham JC, Kirsch TD. Use of advanced radiology during visits to US emergency departments for injury-related conditions, 1998-2007. *JAMA* 2010;304:1465-1471.
218. Griffith B, Bolton C, Goyal N, Brown ML, Jain R. Screening cervical spine CT in a level I trauma center: overutilization? *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:463-467.
219. Lehnert BE, Bree RL. Analysis of appropriateness of outpatient CT and MRI referred from primary care clinics at an academic medical center: how critical is the need for improved decision support? *J Am Coll Radiol* 2010;7:192-197.
220. Guimaraes LS, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Assessment of appropriateness of indications for CT enterography in younger patients. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:226-232.
221. Blachar A, Tal S, Mandel A, et al. Preauthorization of CT and MRI examinations: assessment of a managed care preauthorization program based on the ACR Appropriateness Criteria and the Royal College of Radiology guidelines. *J Am Coll Radiol* 2006;3:851-859.
222. Siström CL, Dang PA, Weilburg JB, Rosenthal DI, Thrall JH. Effect of computerized order entry with integrated decision support on the growth of outpatient procedure volumes: seven-year time series analysis. *Radiology* 2009;251:147-155.
223. Vartanians VM, Siström CL, Weilburg JB, Rosenthal DI, Thrall JH. Increasing the appropriateness of outpatient imaging: effects of a barrier to ordering low-yield examinations. *Radiology* 2010;255:842-849.
224. Slovis TL, Berdon WE. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. *Pediatr Radiol* 2001;32:217-317.
225. Strauss KJ, Kaste SC. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric interventional and fluoroscopic imaging: striving to keep radiation doses as low as possible during fluoroscopy of pediatric patients—a white paper executive summary. *Pediatr Radiol* 2006;36(suppl 2):110-112.
226. Frush DP, Frush KS. The ALARA concept in pediatric imaging: building bridges between radiology and emergency medicine: consensus conference on imaging safety and quality for children in the emergency setting, Feb. 23-24, 2008, Orlando, FL—Executive Summary. *Pediatr Radiol* 2008;38(suppl 4):S629-S632.
227. Kaste SC. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric imaging: oncology. *Pediatr Radiol* 2009;39(suppl 1):S1-S81.
228. Goske M, Applegate K, Bulas D, et al. Image Gently: progress and challenges in CT education and advocacy. *Pediatr Radiol* 2011;41:461-466.
229. The Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging. Image Gently. Available at: <http://www.pedrad.org/associations/5364/ig/>. Accessed December 20, 2011.
230. Levin DC, Rao VM. The effect of self-referral on utilization of advanced diagnostic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:848-852.
231. Studdert DM, Mello MM, Sage WM, et al. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *JAMA* 2005;293:2609-2617.
232. Massachusetts Medical Society. Investigation of Defensive Medicine in Massachusetts, November 2008. Available at: <http://www.massmed.org/AM/Template.cfm?Section¼Search&CONTENTID¼27797 &TEMPLATE¼/CM/ContentDisplay.cfm>. Accessed December 20, 2011.
233. The Commonwealth Fund Commission on a High Performance Health System. Why Not the Best? Results from a National Scorecard on U.S. Health System Performance. New York: The Commonwealth Fund; 2006. Available at: http://www.commonwealthfund.org/usr_doc/Commission_why_notthebest_951.pdf. Accessed December 20, 2011.
234. Hendee WR, Becker GJ, Borgstede JP, et al. Addressing overutilization in medical imaging. *Radiology* 2010;257:240-245.
235. Dauer LT, Thornton RH, Hay JL, Balter R, Williamson MJ, St Germain J. Fears, feelings, and facts: interactively communicating benefits and risks of medical radiation with patients. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:756-761.
236. Chun-Sing W, Bingsheng H, Ho-Kwan S, Wai-Lam W, Ka-Ling Y, Tiffany CY. A questionnaire study assessing local physicians, radiologists and interns' knowledge and practice pertaining to radiation exposure related to radiological imaging [published online ahead of print March 23, 2011]. *Eur J Radiol*

KOMENTARZ

*Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Tacikowska,
specjalista radiologii,
Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*

Autorzy podsumowują toczącą się dyskusję dotyczącą redukcji dawki promieniowania jonizującego otrzymywanej przez chorych oraz osoby zdrowe podczas procedur diagnostycznych, przesiewowych i leczniczych wykorzystujących promieniowanie jonizujące. Analizując procentowy udział procedur medycznych w całościowej dawce promieniowania jonizującego przypadającej na każdego człowieka w ciągu roku, porównują dane z 1980 r. i 2006 r., które

wskazują na znacząco większy udział tych procedur w ostatnim okresie. Średnie dawki roczne wyniosły w tych latach odpowiednio 0,53 i 3,0 mSv, a więc proporcje udziału różnych źródeł napromieniania wyraźnie się zmieniły. Biorąc pod uwagę wpływ biologiczny promieniowania jonizującego na zmiany somatyczne, a zwłaszcza następstwa genetyczne, np. kancerogenezę, tak znaczne zwiększenie udziału procedur medycznych w całkowitej dawce pochłanianej przez człowieka wzbudziło uzasadniony niepokój. Zwiększyła się zatem liczba opracowań naukowych skierowanych na analizę biologicznych następstw procedur medycznych wykorzystujących promieniowanie jonizujące, jak też aktywność rozmaitych gremiów, zmierzająca do opracowa-

nia środków zapobiegania ujemnym skutkom działalności medycznej.

Badania diagnostyczne i lecznicze, w tym konwencjonalne badania RTG (zwłaszcza fluoroskopia), TK, scyntygrafia i stomatologiczne badania RTG, są głównym źródłem promieniowania jonizującego wśród procedur medycznych. Najbardziej niekorzystny wpływ tych procedur odnotowano wśród dzieci i młodzieży oraz ciężarnych. Ograniczenie liczby badań diagnostycznych z użyciem promieniowania jonizującego w tych grupach jest absolutnie konieczne, co nie oznacza, że badani należący do innych grup wiekowych mogą być pozbawieni ochrony. Głównym zagrożeniem są nowotwory, w tym białaczka, nowotwory OUN, rak piersi, złośliwe nowotwory tkanek miękkich i inne. Precyzyjne opracowanie przyczyn, wielkości granicznych dawek pochłoniętych i bezpośrednich następstw, tzn. korelacji między dawką, rejonem napromienianym i konkretnym skutkiem w postaci nowotworu złośliwego (częstości jego występowania w zależności od dawki) oraz udowodnienie znamiennej statystycznie wpływu napromieniania na rozwój konkretnego nowotworu, napotyka na trudności metodologiczne. Badania w tym zakresie są trudne, m.in. z powodu konieczności doboru odpowiedniej liczebności badanych grup, randomizacji i długotrwałego powstawania późnych skutków napromieniania. Dlatego publikowane wyniki są niejednokrotnie sprzeczne. Absolutnie pilną koniecznością jest jednak zmniejszenie udziału procedur medycznych w całkowitej dawce promieniowania otrzymywanej przez ludzi. Powstają rekomendacje dotyczące algorytmów badań diagnostycznych u ciężarnych, małych dzieci i młodzieży, które polecają stosowanie przede wszystkim badań bez użycia promieniowania jonizującego, tzn. USG i MR. Zalecenia te dotyczą również dorosłych. Wykonywanie badań takich jak TK i RTG (często obecnie nadużywanych) trzeba ograniczyć do niezbędnego minimum. Jeśli są one konieczne, należy ograniczyć dawkę ekspozycyjną przez zminimalizowanie badanego obszaru i liczby powtórzeń faz badania (zaleca się jedną fazę po podaniu środka kontrastującego), chyba że

ustalenie rozpoznania wymaga szerszego protokołu badania. Podobne zalecenia obowiązują u dzieci po urazach, a nawet (mniej restrykcyjnie) u dorosłych po urazach wielonarządowych. Niezwykle pieczołowicie należy dobierać techniczne parametry badań, zwłaszcza TK, z uwzględnieniem wszystkich zaleceń ochrony radiologicznej chorego. Każdy sprzęt diagnostyczny wykorzystujący promieniowanie jonizujące, a zwłaszcza tomograf komputerowy, powinien być wyposażony w aparaturę pomiarową umożliwiającą monitorowanie wielkości dawek.

Autorzy zwracają uwagę na toczącą się dyskusję nad koniecznością szkoleń lekarzy kierujących chorych na badania diagnostyczne, ponieważ to oni powinni precyzyjnie i rozważnie dobierać rodzaj badań. Niezbędna jest ścisła współpraca między nimi a radiologami, którzy powinni uczestniczyć w opracowywaniu algorytmów postępowania diagnostycznego w razie podejrzenia konkretnych chorób.

Odrębnym problemem są programy badań profilaktycznych prowadzonych w określonych populacjach, w tym najbardziej rozpowszechnione badania przesiewowe w kierunku raka piersi. Wynikających z nich korzyści odnoszonych przez kobiety nie mogą niwelować takie następstwa, jak rozwój nowotworów popromiennych. Dlatego ostatnio zawężono granice wieku kobiet poddawanych mammografii. Zaleca się wykonywanie jej >50 r.z., najlepiej nie częściej niż co 2 lata. Rodzinne obciążenie rakiem piersi u kobiet młodszych jest wskazaniem do włączenia MR w badaniach przesiewowych.

Ograniczanie dawek promieniowania jonizującego wytwarzanych podczas procedur medycznych jest ważne, ale nadal lekceważone przez niektórych lekarzy, w tym radiologów. Ostatnio dostrzeżono lawinowy wzrost procentowego udziału tych procedur w ogólnej dawce przypadającego na osobę promieniowania, a także konieczność jego zmniejszenia. Taki cel przyświeca autorom artykułu, omawiającym zarówno opracowania statystyczne dotyczące wpływu promieniowania jonizującego na organizm ludzki, jak i aktualny stan środków zaradczych i perspektywy dalszych działań zmierzających do zahamowania tego procesu.