



associazione italiana
radioprotezione medica

ATTI DEL XXV CONGRESSO NAZIONALE AIRM

RADIAZIONI E TUMORI

Verona 22-24 giugno 2017



Con il Patrocinio di



a cura di Valerio Ciuffa e Giuseppe De Luca



ATTI DEL
XXV CONGRESSO NAZIONALE AIRM

RADIAZIONI E TUMORI

Verona, 22-24 giugno 2017

A cura di

Valerio Ciuffa e Giuseppe De Luca

ISBN 9788890937927

Presidente

Roberto Moccaldi

Responsabili scientifici

Valerio Ciuffa e Andrea Princivalle

Comitato scientifico ECM

Roberto Moccaldi (Coordinatore), Giulia Castellani, Valerio Ciuffa, Franco Claudiani, Giuseppe De Luca, Fabriziomaria Gobba, Nicola L'Abbate, Raffaele Pennarola, Benedetta Persechino, Andrea Stanga, Massimo Virgili

Consiglio scientifico

Giuseppe De Luca, Fabriziomaria Gobba, Valerio Ciuffa, Andrea Princivalle, Roberto Moccaldi

Responsabile amministrativo

Andrea Stanga

Con il patrocinio di

CNR, FISM, INFN, ENEA, ISPRA, Università di Verona, FIRR, ANPEQ, AIRP, AIFM.

INDICE

Presentazione	I
I SESSIONE – RELAZIONI MAGISTRALI	
<i>Epidemiologia dei tumori: i numeri del cancro 2017</i> (L. Mangone)	2
<i>Radioepidemiologia dei tumori</i> (G. Trenta)	14
II SESSIONE – LE NEOPLASIE DI MAGGIOR INTERESSE RADIOPROTEZIONISTICO: AGGIORNAMENTI	
<i>Le neoplasie tiroidee: gestione diagnostica iniziale</i> (M. Zicari, R. Valletta, S. Montemezzi)	38
<i>Le neoplasie emolinfopoietiche e la gammopatia monoclonale</i> (V. Meneghini)	54
<i>Il tumore polmonare: la diagnosi precoce, le linee guida e le implicazioni sulle dosi</i> (G. Soardi)	70
<i>Le neoplasie di maggior interesse radioprotezionistico: neoplasie mammarie</i> (S. Montemezzi, L. Camera)	78
<i>Le neoplasie cutanee</i> (P. Rosina)	92
III SESSIONE – MECCANISMI DELLA (RADIO)CANCEROGENESI	
<i>Meccanismi dell'oncogenesi da radiazioni ionizzanti</i> (M. Tanori)	103
<i>La Pubblicazione ICRP n. 131 "Stem cell biology with respect to carcinogenesis aspects of radiological protection"</i> (G. De Luca)	116
IV SESSIONE – NIR E NEOPLASIE	
<i>Meccanismi della cancerogenesi da NIR</i> (C. Marino, S. Leonardi, P. Galloni)	138
<i>Epidemiologia delle neoplasie indotte dall'esposizione a NIR</i> (F. Gobba, A. Modenese)	145
V SESSIONE – SORVEGLIANZA MEDICA	
<i>Criteri generali per la sorveglianza medica</i> (R. Moccaldi)	157
<i>Idoneità all'esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti in fase preventiva</i> (V. Lodi, I. Pipola)	171
<i>La gestione del lavoratore neoplastico</i> (G. Taino)	192
V SESSIONE – LA PROBABILITÀ CAUSALE	
<i>Il metodo della PC</i> (V. Ciuffa)	206
<i>Utilizzo del metodo della PC per gli adempimenti medico-legali</i> (S. Schinella)	223
<i>L'INAIL e la PC</i> (M. Clemente, B. Persechino)	235

SESSIONE POSTER

<i>Il ruolo del microcircolo nella nuova prevenzione radiologica</i> (E. Pennarola et al.)	245
<i>Esperienze di gestione informatica nella radioprotezione medica</i> (E. Pennarola et al.)	249
<i>Differentiated thyroid carcinomas (DTC) in 149 exposed students TSRM under medical surveillance of radiation protection: a case survey</i> (M. Virgili et al.)	253
<i>Gestione dell' idoneità per il lavoratore affetto da patologia neoplastica ed esposto a radiazioni ionizzanti</i> (M. Tavolaro et al.)	256

PRESENTAZIONE

Il tema dell'induzione oncogena da parte delle radiazioni ionizzanti, alla ribalta a partire dagli anni '60 del secolo scorso a seguito delle prime osservazioni sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche giapponesi, è divenuto successivamente centrale nella radioprotezione tanto da determinare la "creazione", a partire dalla ICRP 26/1977, di una grandezza radioprotezionistica specifica (la dose efficace).

Esattamente trenta anni dopo lo "storico" VIII Congresso Nazionale, tenutosi ad Ischia nel 1987 con il medesimo titolo, AIRM ha voluto dedicare il XXV Congresso Nazionale, tenutosi a Verona nel giugno 2017, al tema ormai nodale nelle attività di radioprotezione.

Il programma scientifico del Congresso, ampio ed articolato, ha affrontato così il tema delle neoplasie, partendo dalla descrizione del fenomeno sia da un punto di vista epidemiologico che clinico, con particolare riferimento agli organi ed apparati maggiormente radiosensibili. I relatori hanno poi analizzato i meccanismi biologici elementari alla base dell'insorgenza delle neoplasie. Una sessione specifica è stata dedicata alle neoplasie indotte dall'esposizione a NIR, per fornire ai partecipanti le necessarie ed aggiornate informazioni su un tema spesso oggetto di controversie.

Un argomento cui è stata dedicata particolare attenzione è quello della gestione del lavoratore affetto da neoplasia nell'ambito della sorveglianza medica della radioprotezione, con approfondimenti sui criteri operativi da adottare sia in fase preventiva che di riammissione al lavoro dopo guarigione clinica.

L'ultima sessione ha riguardato il tema della "Probabilità di Causa", illustrando il metodo e i criteri di applicazione non solo ai fini del riconoscimento dell'eventuale origine professionale della patologia neoplastica, ma anche come strumento di cui il medico di radioprotezione può avvalersi ai fini clinico-preventivi per l'espressione del giudizio di idoneità.

Mi auguro che la consultazione di questo volume, per il quale ringrazio ancora una volta il consigliere Giuseppe De Luca per l'impegno e la competenza profusa nella sua realizzazione, possa accrescere nei medici lettori la conoscenza degli elementi scientifici ed operativi indispensabili per poter svolgere in modo qualificato ed efficace l'attività di sorveglianza medica della radioprotezione.

Da queste righe va un sentito ringraziamento a tutti coloro che si sono impegnati per il successo della manifestazione: relatori, componenti del comitato scientifico ed organizzativo, segreteria. Un particolare ringraziamento va ai colleghi Valerio Ciuffa ed Andrea Princivale, che hanno efficacemente collaborato al successo di questo nostro XXV Congresso Nazionale.

Il Presidente AIRM

Roberto Moccaldi

I SESSIONE

Relazioni Magistrali



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI: I NUMERI DEL CANCRO 2017

L. Mangone

Presidente AIRTUM

LA REGISTRAZIONE DEI TUMORI IN ITALIA

L'epidemiologia del cancro in Italia è monitorata dalla costante attività dei Registri Tumori (RT), strutture deputate alla raccolta e all'analisi dei dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori maligni infiltranti che si manifestano in una data popolazione. I dati prodotti dai RT servono per l'epidemiologia descrittiva, valutazione di impatto degli screening oncologici, programmazione sanitaria, supporto alla ricerca e valutazione del rischio in epidemiologia ambientale.

I RT registrano e pubblicano dati di Incidenza (numero di nuovi casi di tumore che si registrano ogni anno in un determinato territorio), Mortalità (numero di decessi per tumore che si verificano ogni anno in un determinato territorio), Sopravvivenza (percentuale di persone vive dopo 5 anni dalla diagnosi di tumore) e Prevalenza (misura dei soggetti con diagnosi di tumore e vivi ad una data di riferimento). L'attività di registrazione avviene in maniera attiva, utilizzando fonti primarie (SDO, anatomia patologica, certificati di decesso, cartelle cliniche,

anagrafica e medici di medicina generale) e fonti accessorie (esenzioni ticket, archivi degli invalidi civili, prestazioni specialistiche ambulatoriali, esami di laboratorio, esami radiologici, lettere di dimissione, cure palliative, assistenza domiciliare e servizi di screening).

Per fare in modo che i dati raccolti dai RT siano attendibili e confrontabili, i RT adottano standard prodotti a livello nazionale (Manuale AIRTUM) ed internazionale (International Agency for Research on Cancer). L'attività di registrazione sottende infatti regole inderogabili che comprendono:

- completezza: eliminazione o minimizzazione della perdita di casi incidenti;
- accuratezza: minimizzazione della presenza di dati scorretti, incongruenti o imprecisi;
- tempestività: garanzia di un tempo minimo di produzione del dato di incidenza e di sopravvivenza;
- confrontabilità: adozione degli standard nazionali e internazionali e aggiornamento continuo;
- formazione: impegno per il consolidamento delle competenze del personale;
- rispetto della privacy: minimizzazione del trattamento e eliminazione dell'uso superfluo del dato sensibile;
- continuità: garanzia di autonomia finanziaria, di risorse e di competenze;
- qualità: impegno a misurare, verificare e migliorare nel tempo il rispetto dei precedenti principi.

In Italia l'istituzione del primo RT risale al 1974 (RT di Varese, localizzato presso l'Istituto Tumori di Milano) mentre nel 1976 ha iniziato la propria attività il RT della provincia di Parma. Ad oggi, sono 49 i RT generali accreditati presso AIRTUM con una copertura nazionale pari al 62% e 7 i RT specializzati.

INCIDENZA DEI TUMORI

Dai dati prodotti dai RT si stima che nel 2017 in Italia sono stati diagnosticati poco più di 369.000 nuovi casi di tumore maligno di cui circa 192.000 negli uomini e 177.000 nelle donne. Complessivamente in Italia ogni giorno circa 1000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno infiltrante.

Escludendo i tumori della cute (non melanomi), negli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 18% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del colon-retto (16%), il tumore del polmone (15%), della vescica (11%) e delle vie urinarie (5%). Tra le donne il tumore della mammella rappresenta il 28% delle neoplasie femminili, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (8%), della tiroide (6%) e del corpo dell'utero (5%) (Tabella 1).

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (28%)	Colon retto (14%)
2°	Colon-retto (16%)	Colon-retto (13%)	Mammella (14%)
3°	Polmone (15%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Rene vie urinarie** (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti ** comprende rene, pelvi e uretere

Tabella 1 – Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2017.

L'incidenza è influenzata, oltre che dal genere, anche dall'età. L'età è un fattore di estrema rilevanza nello sviluppo del cancro: l'incidenza dei tumori aumenta drammaticamente all'aumentare dell'età e, con l'invecchiamento della popolazione italiana, ci aspetteremo un numero sempre crescente di persone con neoplasia.

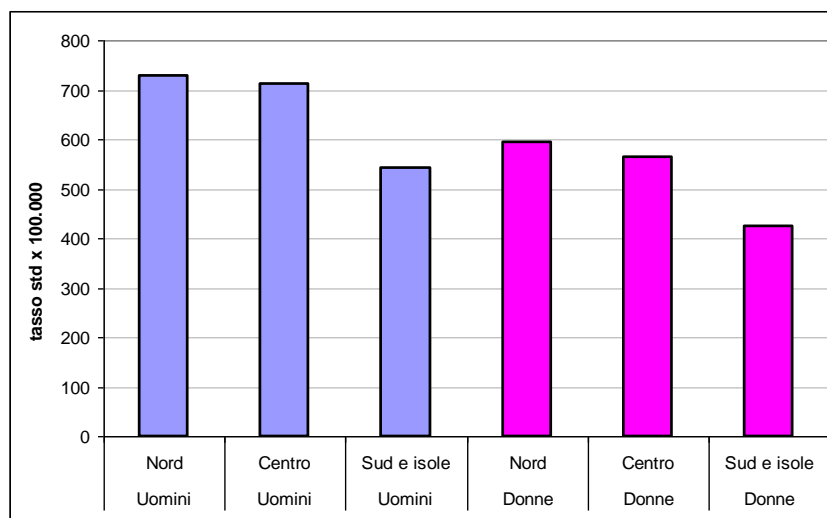
Questa relazione è legata in parte al fatto che con l'avanzare dell'età si accumulano nel nostro organismo i fattori cancerogeni e dall'altra alla diminuzione delle capacità di difesa e dei meccanismi di riparazione del nostro organismo.

L'effetto dell'invecchiamento nel corso del tempo fa sentire i suoi effetti soprattutto per quelle sedi tumorali che hanno picchi di incidenza nelle età più avanzate (ad esempio polmone e stomaco). Per i tumori che invece sono frequenti anche in età più giovanile, come la tiroide, l'invecchiamento della popolazione dovrebbe portare ad una riduzione dei casi.

Nei maschi giovani, il tumore più frequente è rappresentato dal cancro del testicolo, praticamente raro negli anziani; a seguire melanomi, LNH, tumori del colon-retto e della tiroide. Nella classe 50-69 anni e negli ultrasessantenni il tumore più frequente è rappresentato dal carcinoma della prostata, segue il polmone, colon-retto e vescica. Nella classe 50-69 al 5° posto compaiono i tumori della vie aeree digestive superiori mentre il tumore dello stomaco è appannaggio delle persone molto anziane. Nelle femmine, invece, il cancro della mammella rappresenta la neoplasia più frequente in tutte le classi di età, sebbene con percentuali diverse (41% nelle giovani vs 22% nelle molto anziane).

Nelle donne giovani a seguire compaiono i tumori della tiroide, melanomi, colon retto e cervice uterina. Nella classe intermedia seguono i tumori del colon-retto, corpo dell'utero, polmone e tiroide mentre nelle anziane seguono i tumori del colon-retto, polmone, stomaco e pancreas.

Persiste ancora una difformità tra l'incidenza registrata nelle regioni del nord rispetto alle regioni del centro e del sud sia negli uomini sia nelle donne. Infatti, il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) per tutti i tumori è tra gli uomini più basso dell'8% al centro e del 17% al sud rispetto al nord e per le donne del 5% e del 18% rispettivamente (Figura 1).



*Figura 1 – AIRTUM 2008-2013. Tutti i tumori, esclusi i tumori della cute non melanomi
Tassi d'incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso
(Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard Europea)*

MORTALITÀ PER TUMORI

La mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria ed in particolare la lotta al tabagismo, la diffusione degli screening su base nazionale ed il miglioramento diffuso delle terapie in termini di efficacia e di qualità di vita in un ambito sempre più multidisciplinare e integrato.

La frequenza dei decessi causati dai tumori nelle aree italiane coperte dai Registri Tumori è, in media, ogni anno, di circa 3,5 decessi ogni 1000 uomini e di circa 2,5 decessi ogni 1000 donne. In totale quindi, circa 3 decessi ogni 1000 persone. Si può affermare che, mediamente, ogni giorno oltre 485 persone muoiono in Italia a causa di un tumore. I dati riguardanti le aree coperte dai RT indicano come prima causa di morte oncologica nella popolazione il tumore del polmone (20%), che risulta essere anche la prima causa di morte fra gli uomini (27%), mentre fra le donne è il tumore della mammella la causa più frequente (17%), seguiti dai tumori del colon-retto (11% tra gli uomini e 12% tra le donne) e dal tumore della prostata tra gli uomini (8%) e dal tumore del polmone tra le donne (11%) (Tabella 2).

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (20%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (8%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

Tabella 2 – Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool Airtum 2008-2013.

SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è il principale outcome in campo oncologico perché permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale ed è condizionata da due aspetti: la fase nella quale viene diagnosticata la malattia e l'efficacia delle terapie intraprese. La sopravvivenza a 5 anni è aumentata rispetto a quella dei casi diagnosticati nei quinquenni precedenti sia per gli uomini sia per le donne. Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti: colon-retto (attualmente 65% per entrambi i sessi), mammella femminile (87%) e prostata (91%). Per alcuni tumori a cattiva prognosi, i miglioramenti della sopravvivenza sono stati contenuti negli anni recenti; è il caso, ad esempio, del tumore del polmone (15% per gli uomini e 19% per le donne), del pancreas (7% e 9%) e colecisti (17% e 15%). Per alcuni tumori per i quali c'è stato un notevole incremento dell'attività diagnostica precoce, la sopravvivenza è notevolmente aumentata, ma su tale incremento influisce, oltre all'anticipazione diagnostica, anche una certa quota di sovra-diagnosi, vale a dire di tumori che sarebbero rimasti "silenziosi" senza l'incremento degli esami diagnostici.

Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte determinata dal tumore della mammella, la neoplasia più frequente nelle donne, caratterizzata da una buona prognosi. Negli uomini le sopravvivenze migliori si registrano per i tumori del testicolo, della prostata e della tiroide; nelle donne per i tumori della tiroide, della mammella e per il melanoma. La sopravvivenza peggiore per entrambi i sessi riguarda ancora il tumore del pancreas (<10%).

Al nord si registrano valori più elevati di sopravvivenza rispetto alle regioni del sud. In particolare al nord si osservano sopravvivenze più alte per i tumori dello stomaco, colon-retto, mammella e prostata mentre il sud mostra valori più elevati per i tumori ematologici (LH in entrambi i sessi). Le percentuali più elevate di sopravvivenza a 5 anni si registrano in Emilia Romagna e Toscana sia negli uomini (56%) che nelle donne (65%).

PREVALENZA

La prevalenza dei pazienti oncologici corrisponde al numero di persone che hanno avuto una pregressa diagnosi di tumore ed è condizionata dalla frequenza della malattia (più casi prevalenti quanto più frequente è la neoplasia) e dalla sopravvivenza (per i tumori a buona prognosi ci saranno più casi prevalenti). L'invecchiamento della popolazione italiana porta con sé un aumento dell'incidenza in numeri assoluti che, a sua volta, induce un aumento della prevalenza dei tumori. Inoltre, il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale, aumenta quanto più alta è stata la sopravvivenza.

Nel 2017, sono oltre 3 milioni e trecentomila (3.304.648) gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore. Un milione e mezzo sono uomini (1.517.713), pari al 46% del totale, e 1.786.935 le donne (54%). Negli uomini, la diagnosi pregressa più frequente riguarda il tumore della prostata che ha interessato 484.170 persone, seguito da quelli del colon-retto (248.852) e della vescica (239.966). Questi tre tipi di

tumore hanno rappresentato quasi i 2/3 (64%) di tutti i casi prevalenti (Figura 2). La diagnosi di tumore della mammella è di gran lunga la più frequente nelle donne prevalenti: sono 766.957 ad aver avuto questa esperienza, quasi la metà (43%) del totale. Gli altri tipi di tumore più frequenti nelle donne sono il tumore del colon-retto (215.621), della tiroide (141.935) e dell'endometrio (corpo dell'utero, 118.807). I primi quattro tipi di tumore rappresentano il 70% di tutte le diagnosi registrate nelle donne in Italia (Figura 2).

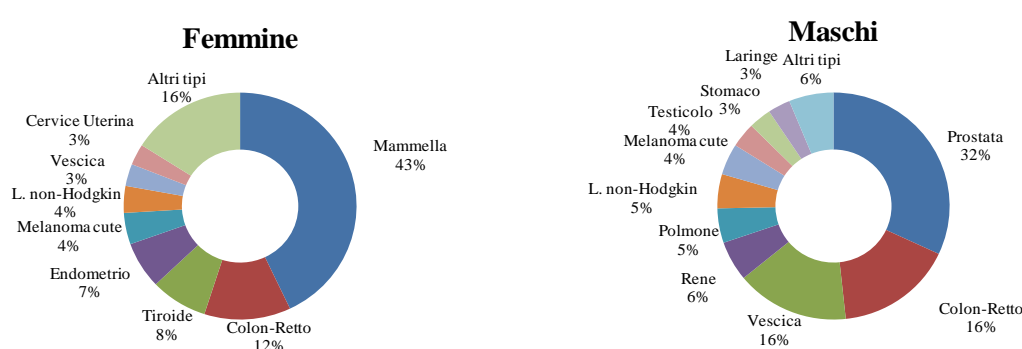


Figura 2 – Distribuzione dei tipi di tumore più frequenti nei casi prevalenti in Italia nel 2017 per sesso.

Questi numeri in continua crescita richiedono una attenta valutazione per l'impatto sanitario e sociale in termini di programmazione, follow-up e riabilitazione. È importante notare che, rispetto ai dati osservati nel 2010, le proiezioni al 2017 mostrano un aumento considerevole, pari al 24%, del numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore (Tabella 3). In particolare, quelli che vivono dopo un tumore della prostata sono aumentati del 67% in 7 anni. Poco meno è aumentato il numero di persone (+52% in entrambi i sessi) che ha ricevuto una diagnosi di tumore della tiroide, di melanoma cutaneo (+43%) e di tumore del testicolo (+41%). Andamenti diversi nei due sessi si prevedono solo per i casi prevalenti di tumore del polmone (+46% nelle donne e +17% nei maschi).

L'unico tipo di tumore di cui si prevede una diminuzione sostanziale dal 2010 al 2017, anche in termini di prevalenza, è quello della cervice uterina (-10%), mentre sostanzialmente stabile (variazioni < 10%) è il numero di persone che vive dopo una

diagnosi di tumore dello stomaco (-1%), della laringe (+6%) e dell'ovaio (+7%). In termini di proporzioni, nel 2017 le persone vive dopo una diagnosi di tumore sono il 5,4% dell'intera popolazione Italiana (uno su 19), il 5,1% dei maschi e il 5,6% delle femmine.

Tipo di neoplasia	Persone			Variazione 2010-2017 (%)		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Tutti i tipi¹	1.517.713	1.786.935	3.304.648	26,2%	22,9%	24,4%
Vie aerodigestive superiori	33.083	19.751	52.834	23,0%	26,8%	24,4%
Stomaco	48.061	33.140	81.201	3,7%	-7,6%	-1,2%
Colon-Retto	248.852	215.621	464.473	33,0%	24,2%	28,8%
Laringe	47.565	5.005	52.570	5,3%	12,3%	5,9%
Polmone	74.255	35.139	109.394	16,8%	46,4%	24,9%
Melanoma Cute	67.264	79.762	147.026	48,9%	37,9%	42,7%
Mammella femminile		766.957	766.957		25,8%	25,8%
Cervice Uterina		53.404	53.404		-9,8%	-9,8%
Endometrio (Corpo dell'Utero)		118.807	118.807		13,9%	13,9%
Ovaio		49.102	49.102		7,0%	7,0%
Prostata	484.170		484.170	56,7%		56,7%
Testicolo	53.269		53.269	40,6%		40,6%
Rene	86.070	43.576	129.646	36,0%	22,2%	31,0%
Vescica	239.966	56.133	296.099	23,8%	16,2%	22,2%
Cervello e Sistema Nervoso Centrale	19.253	24.632	43.885	19,5%	5,9%	11,5%
Tiroide	38.495	141.935	180.430	51,1%	52,1%	51,9%
Linfoma di Hodgkin	33.849	26.012	59.860	21,7%	27,3%	24,1%
Linfoma non-Hodgkin	73.610	67.973	141.584	29,2%	25,2%	27,2%
Leucemie	42.665	36.541	79.207	18,0%	16,8%	17,4%

¹ Tutti i tumori maligni, escluso pelle non melanoma (ICD-10 C00-43. C45-96. D09.0. D30.3. D41.4)

*Tabella 3 – Numero di persone vive nel 2017 dopo una diagnosi di tumore per sesso.
Sono mostrati tipi di tumore che interessano oltre 40.000 persone in Italia.*

Complessivamente circa 2.000.000 di persone, nel 2017, hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni: questi soggetti vengono definiti come lungosopravvissuti. In particolare, degli oltre 2.000.000 di persone vive con pregressa diagnosi di tumore, la maggior parte sono donne con tumore della mammella (circa i 2/3).

È interessante notare che il concetto di “guarito” dipende dalla sede della neoplasia e dall’età del paziente. Per alcune sedi neoplastiche, la maggioranza dei pazienti guarisce, in particolare questo accade per il 94% delle persone con una pregressa diagnosi di tumore ai testicoli, per il 76% di quelli con diagnosi di tumore della tiroide, per il 74% delle donne con tumore della cervice uterina, per il 72% nel caso di linfoma di Hodgkin e per il 67% dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale, quasi tutti, in quest’ultimo caso, diagnosticati in età pediatrica. Va notato, invece, che per le donne che hanno avuto una diagnosi di tumore della mammella, l’eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale diventa trascurabile solo dopo circa 20 anni dalla diagnosi. Di conseguenza, si stima che solo il 16% delle donne vive dopo un tumore della mammella possono considerarsi già guarite.

Il tempo per la guarigione è stato raggiunto in meno di 15 anni dalla diagnosi, in entrambi i sessi e in tutti i gruppi di età, per le persone a cui è stato diagnosticato uno dei seguenti tumori: stomaco e colon-retto (tra 6 e 11 anni, aumenta con l’età alla diagnosi); melanomi cutanei (4-12 anni, aumenta con l’età alla diagnosi); cervice e corpo dell’utero (< 11anni). Il tempo per la guarigione è stato raggiunto in meno di 5 anni dai pazienti sotto i 60 anni, sia uomini sia donne, con tumore della tiroide e dagli uomini con tumore del testicolo, mentre non è stato raggiunto o era maggiore di 20 anni per i pazienti con linfomi non-Hodgkin, mielomi e leucemie, in particolare per le varianti croniche.

CONCLUSIONI

Come per tutte le patologie, anche per i tumori, è importante il concetto di “prevenzione”. La prevenzione è un insieme di attività, azioni ed interventi attuati con il fine prioritario di promuovere e conservare lo stato di salute ed evitare l’insorgenza di malattie. In relazione al diverso tipo e alle finalità perseguibili si distinguono due livelli di prevenzione: primaria e secondaria.

La prevenzione primaria ha il suo campo d'azione sul soggetto sano e si propone di mantenere le condizioni di benessere e di evitare la comparsa di malattie. In particolare, è un insieme di attività, azioni ed interventi che attraverso il potenziamento dei fattori utili alla salute e l'allontanamento o la correzione dei fattori causali delle malattie, tendono al conseguimento di uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale dei singoli e della collettività o quanto meno ad evitare l'insorgenza di condizioni morbose. L'insieme di questi interventi è pertanto finalizzato a ridurre la probabilità che si verifichi un evento avverso non desiderato (riduzione del rischio).

La prevenzione secondaria, attiene a un grado successivo rispetto alla prevenzione primaria, intervenendo su soggetti già ammalati, anche se in uno stadio iniziale. Rappresenta un intervento di secondo livello che mediante la diagnosi precoce di malattie, in fase asintomatica (programmi di screening) mira ad ottenere la guarigione o comunque limitarne la progressione. Consente l'identificazione di una malattia o di una condizione di particolare rischio seguita da un immediato intervento terapeutico efficace, atto a interromperne o rallentarne il decorso. A seguito della prevenzione secondaria si può andare incontro a: guarigione, stabilizzazione o morte.

Bisogna fare anche molta attenzione al linguaggio usato quando si parla di tumori: sono diventati maligni tumori che prima non lo erano (trombocitemia, policitemia, anemia refrattaria). È perciò importante distinguere un tumore benigno da uno maligno. I primi, infatti, sono ben delimitati, hanno una crescita espansiva, sono incapsulati, lasciano intatti i vasi sanguigni, hanno una crescita lenta e non metastatizzano. I secondi, invece, sono mal delimitati, hanno una crescita infiltrativa, non sono incapsulati, infiltrano i vasi sanguigni, hanno una crescita rapida e metastatizzano. Per quanto riguarda la registrazione dei tumori, è importante concentrarsi sul concetto della "confrontabilità". Spesso accade che nella codifica delle neoplasie, clinici e anatomopatologi agiscano in maniera differente.

Così, ad esempio, se alcuni considerano per la sopravvivenza a 5 anni del tumore della vescica solo i tumori infiltranti, altri considerano sia gli infiltranti che gli in situ. È difficile, dunque, definire i criteri di inclusione.

Anche nella rappresentazione dei dati ci sono differenze: i dati sono gli stessi, ma sono utilizzate scale diverse. Tutti i RT stanno lavorando per avere dei dati confrontabili e plausibili. Nel frattempo bisogna sottolineare quanto siano preziosi i dati messi a disposizione dai RT: l'incidenza è lo specchio dei fattori di rischio della nostra popolazione, la sopravvivenza è un buon indicatore della qualità dell'assistenza e la prevalenza rappresenta il "peso" della patologia.

In conclusione: la popolazione italiana sta invecchiando e di conseguenza in futuro ci troveremo un maggior numero di pazienti anziani con tumore. Questo significa affrontare il problema della "fragilità" e della comorbidità, ma costringerà anche gli operatori sanitari a lavorare con il concetto di "cura dei tumori" (che comporta una sorta di cronicizzazione) e non sempre di guarigione. Tutti i dati italiani sono presenti sul portale ITACAN all'indirizzo: www.registri-tumori.it/cms/bancadati.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM, AIRTUM, *I numeri del cancro in Italia 2017*, Il Pensiero Scientifico Editore, Settembre 2017.
2. *Prevalenza e Guarigione da tumore in Italia. Rapporto 2014*, in "Epidemiologia & Prevenzione", Supplemento 1 numero 6. Anno 38, novembre-dicembre 2014.
3. *La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Rapporto 2016*, in "Epidemiologia & Prevenzione", Supplemento 1 numero 2. Anno 41, marzo-aprile 2017.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

RADIOEPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI

G. Trenta

AIRM

RIASSUNTO

Parafrasando la definizione di MacMahon: la Radioepidemiologia è lo studio della distribuzione delle malattie oncologiche e del determinante (la dose da R.I.) nella popolazione umana. Si tratta di una disciplina di natura “osservazionale” e certamente non sperimentale, per la quale si individuano varie metodologie ed approcci operativi anche al fine di evidenziarne le limitazioni e gli errori che possono condurre a errate interpretazioni.

Classicamente gli studi che possono interessare le correlazioni tra malattia e determinante radiologico (non considerando per ovvia evidenza gli studi clinici randomizzati di natura sperimentale) possono essere raggruppati in tre categorie di tipo “osservazionale”: gli studi di coorte, gli studi caso controllo e gli studi di correlazione. Tutti si basano su raffronti di gruppi di persone equiparabili per i vari parametri demografici, anagrafici, ecc. meno che per il determinante in studio. Pertanto le conclusioni degli studi si basano su confronti. Gli organismi scientifici, in primo luogo l'UNSCEAR, mettono in guardia sul fatto che, se si escludono gli studi clinici randomizzati, gli altri soffrono di limitazioni circa l'attendibilità dei risultati a

causa della presenza di elementi confondenti (confondimenti, fallacie o bias) di vario tipo e natura che determinano “distorsioni” della verità. I bias sono definiti come: “qualsiasi effetto che in qualunque stadio del processo investigativo o inferenziale tende a produrre risultati che si spostano in modo sistematico dal valore vero”. Le possibili distorsioni vengono pertanto distinte in relazione allo stadio dello studio in tre raggruppamenti:

- distorsioni nella fase di progetto;
- distorsioni nella fase di raccolta dati;
- distorsioni nella fase di analisi dei dati.

Un secondo elemento al quale prestare attenzione nella progettazione di uno studio è la potenza statistica, definita come la probabilità (es. 80%) che lo studio possa rilevare un dato livello di rischio con uno specificato livello di significatività statistica (es. 5%).

Un terzo elemento da tenere in considerazione è la “precisione” dell’indagine che, in termini statistici, equivale all’ampiezza dell’intervallo di confidenza. Così al diminuire della dose, diminuisce anche l’eccesso di rischio relativo, il cui intervallo di confidenza si allarga, (diminuisce la differenza dei casi tra il gruppo degli esposti e quello dei non esposti) dando luogo anche a valori dell’eccesso di rischio relativo che, al limite inferiore, divengono negativi, pregiudicando quindi l’attendibilità del rapporto causale.

L’altro elemento rilevante è la “significatività statistica”, che è la misura della probabilità che un risultato epidemiologico sia dovuta al caso. Nei primi studi sulla coorte giapponese esposta si accettava un livello di significatività del 10%; ma la disponibilità di una maggiore numerosità del campione e la maggiore accuratezza delle misure dosimetriche hanno poi portato il livello di significatività a valori più bassi e pari al 5%.

La paura sugli effetti delle radiazioni ha stimolato la ricerca epidemiologica a svolgere un numero di indagini che, c'è da ritenere, non abbia eguale nei confronti di altri determinanti (seguito da quello sulle NIR). Organismi scientifici internazionali e nazionali si sono adoperati per analizzare nel dettaglio le indagini in modo da ricavarne delle plausibili valutazioni di rischio; due di questi organismi: UNSCEAR e BEIR hanno compiuto lo sforzo maggiore di selezione ed analisi al fine di giungere a delle conclusioni numeriche, utilizzabili ai fini della prevenzione del rischio da parte dell'ICRP.

PREMESSA

Tra i vari organismi che supportano le basi della Radioprotezione e che negli anni recenti hanno avanzato le loro posizioni, pubblicandole in documenti formali, l'UNSCEAR (1) è quello che più degli altri sembra mosso essenzialmente da motivi informativi e quindi senza secondi obiettivi. A questo documento verrà fatto particolare riferimento. L'UNSCEAR basa le sue valutazioni su poche ipotesi e molti fatti, risultando quindi come organismo più meritevole di segnalazione per la scientificità ed obiettività dei dati riportati. Tutti i rapporti dei vari organismi interessati alla Radioprotezione cercano di mettere in evidenza la delicatezza delle indagini epidemiologiche e quindi la possibilità di giungere a risultati fallaci, tuttavia si avverte il secondo obiettivo che li anima nelle loro valutazioni e conclusioni:

- l'NCRP (Report n. 136) (2) già nel titolo *Evaluation of the linear-nonthreshold dose-response model for ionizing radiation* sembra avere l'obiettivo di dimostrare la veridicità dell'ipotesi lineare senza soglia;
- il BEIR (BEIR VII Phase 2) (3) già nel titolo *Health risk from exposure to low levels of ionizing radiation* sembra voler indicare come obiettivo quello di valutare il rischio dell'impiego a basse dosi delle radiazioni e quindi l'esigenza di arrivare ad una modellazione per valutare gli effetti sanitari nella popolazione (americana);

- l'ICRP (Publication 103) (4) dal titolo *Recommendations* dimostra di avere come obiettivo quello di fornire strumenti utili per la normativa e per la protezione e quindi la costruzione di un impianto dottrinario e l'affinamento degli strumenti attuativi (in particolare i coefficienti w_T e w_R);
- l'UNSCEAR (*Effects of ionizing radiation* (1 e 5) ha come solo obiettivo quello di fornire periodicamente le informazioni acquisite dalla ricerca ai membri delle Nazioni Unite (e quindi a tutto il mondo) con spirito scientifico; si muove pertanto con più circospezione e prudenza.

Sembra importante aver fatto questa precisazione, anche se personale, per chiarire eventuali discordanze che si possono rilevare esaminando in modo comparativo i vari testi prodotti dagli organismi sopra ricordanti.

GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI E LA LORO QUALITÀ

L'epidemiologia secondo la definizione di MacMahon è lo studio della distribuzione e dei determinanti delle malattie nella popolazione umana; si può aggiungere, che è di natura "osservazionale" (piuttosto che sperimentale). Non c'è dubbio che per il passato i dati osservazionali, le ipotesi e in particolar modo le intuizioni erano i principali strumenti epidemiologici. Quattro esempi: B. Ramazzini e malattie professionali; J. Snow e colera di Londra; I. F. Semmelweis e febbre puerperale; Florence Nightingale, infermiera nella guerra di Crimea e igiene nelle corsie ospedaliere.

Oggi l'epidemiologia è una disciplina socio-igienico-sanitaria che raccoglie, ordina e interpreta i dati relativi alla distribuzione delle malattie nelle popolazioni e ne ricava inferenze sui possibili determinanti servendosi della Statistica. Nel caso della Radioepidemiologia il determinante è evidentemente rappresentato dalla dose di radiazioni ionizzanti.

Da questo presupposto, l'UNSCEAR (1) individua le varie metodologie ed i vari approcci operativi della radioepidemiologia anche al fine di evidenziarne le limitazioni e gli errori che possono condurre a errate interpretazioni.

Sostanzialmente gli studi che possono interessare le correlazioni tra malattia e determinante possono essere raggruppati in tre categorie: gli studi clinici randomizzati, gli studi epidemiologici e gli studi di correlazione. Tutti comunque si basano su raffronti di gruppi di persone equiparabili per i vari parametri demografici, anagrafici, ecc. meno che per il determinante in studio. Pertanto le conclusioni degli studi si basano su confronti.

Il gold standard epidemiologico è indubbiamente rappresentato dagli studi clinici randomizzati che sono di tipo sperimentale, che poco o nulla soffrono di errori di confondimento. In questo caso i pazienti sono assegnati in modo "casuale" ai vari gruppi prima di intraprendere, in "doppio cieco", l'esperimento. Criterio che evidentemente non può essere applicato nel caso specifico delle radiazioni ionizzanti come confronto di pazienti di radioterapia (e quindi a dosi molto elevate) nei quali si ricerca un secondo tumore probabilmente radioindotto in un soggetto già defedato.

Il secondo raggruppamento comprende gli studi epidemiologici che sono di tipo "osservazionale", che riguardano lo studio di gruppi di individui e che possono essere condotti con criteri, modalità e tempi diversi e quindi variamente suddivisibili:

- in relazione agli aspetti temporali della ricerca; in tal caso in relazione alle modalità temporali che caratterizzano il rilevamento della noxa e della diagnosi si possono avere gli studi longitudinali, a loro volta distinti in: retrospettivi (diagnosi oggi e ricerca dell'esposizione nel passato) e prospettici (esposizione oggi o a data nota e osservazione nel tempo successivo per rilevare la malattia) e studi trasversali (detti anche di "survey" o "cross sectional") nei quali vengono osservati in contemporanea sia i determinanti che le malattie;

- in relazione alle situazioni e modalità di esposizione; si avranno pertanto studi sulle esposizioni mediche, su quelle lavorative (studi “occupazionali”), quelle per eventi bellici (Life Span Study), quelle per incidenti nucleari, quelle per residenza particolare, ecc... , a loro volta suddivisibili in relazione alle esposizioni: esposti in modo acuto o cronico per esposizione esterna o interna, [...];
- in relazione alle modalità di raccolta e di acquisizione dei dati di interesse; in tal caso si potrà osservare un gruppo di persone per ciascuna delle quali è nota la dose (entro un certo intervallo), e un gruppo di individui non esposti che vengono seguiti retrospettivamente, o per lo più prospetticamente, per rilevarne e raffrontarne l’incidenza di malattia: “studi di coorte”, oppure si potranno raccogliere dati anamnestici per lo più tramite questionario in persone a patologia ed esposizione nota (o valutabile) (casi) da raffrontare con persone sane (controlli) ma simili a quelle del precedente gruppo: “studi caso-controllo”.

Il terzo raggruppamento, che è anche di tipo osservazionale, comprende quegli studi nei quali i dati dosimetrici non sono individuali, ma sono mediati sul gruppo. Per quello che può interessare le radiazioni, sono denominati “studi di correlazione geografica”, oppure anche “studi ecologici”, e sono anche quelli ai quali viene associata la maggiore incertezza e che quindi sono tenuti in minore considerazione. L’UNSCEAR, come del resto gli altri organismi citati più sopra, mette in guardia sul fatto che, se si escludono gli studi clinici randomizzati, gli altri soffrono di limitazioni circa l’attendibilità dei risultati a causa della presenza di elementi confondenti (confondimenti o bias) di vario tipo e natura che determinano “distorsioni” (“errori sistematici”) della verità. L’UNSCEAR definisce il bias come: *“qualsiasi effetto che in qualunque stadio del processo investigativo o inferenziale tende a produrre risultati che si spostano in modo sistematico dal valore vero”*.

Le possibili distorsioni vengono pertanto distinte in relazione allo stadio dello studio in tre raggruppamenti:

- distorsioni nella fase di progetto, rappresentati principalmente dall'errore di selezione ("selection" o "ascertainment bias"); sono quegli elementi che inficiano i risultati per un modo non corretto di selezionare i campioni come nel caso che il campionamento non sia casuale o nel caso che una popolazione riceva una maggiore attenzione diagnostica (e ad esempio viene citato il caso dell'incremento di leucemia nei "liquidatori" di Chernobyl ai quali appunto è stata dedicata una maggiore attenzione clinica rispetto alla comune "popolazione di controllo");
- distorsioni della fase di raccolta dati; si tratta essenzialmente di errori di informazione (information bias) che possono essere imputabili a varie cause, come la perdita di soggetti nel corso dello studio ("follow-up bias"), o quando le informazioni sono affidate al ricordo della persona ("recall bias"), o quando il ricercatore esegue accertamenti più accurati sui casi che sui controlli ("investigation bias");
- distorsioni nella fase di analisi dei dati, dovute alla presenza di elementi confondenti ("confounding bias"); si tratta in questi casi di errori dovuti al non tener in conto la presenza di una terza variabile alla quale sono associate sia l'esposizione che il suo effetto, ad esempio il fumo di sigaretta nel caso di tumore al polmone. Poiché si tratta di confondenti molto spesso presenti nell'ambiente si parla anche di confondenti (o fallacie) ecologici ("ecological bias").

In ogni caso gli studi radioepidemiologici richiedono il confronto tra gruppi (o popolazioni) di esposti e di non esposti. Seguendo la statistica, i due gruppi sono rappresentati da due gaussiane che vanno poste a confronto. In questo confronto si richiede che l'individuazione e scelta del gruppo di riferimento (i non esposti) venga effettuato secondo criteri di casualità, numerosità e rappresentatività che

garantiscono la minimizzazione dei possibili bias nell'alterazione dei risultati. Tuttavia l'esperienza mostra che, nonostante il perseguimento dei criteri più stringenti di campionamento, nella realtà, si commette un errore di valutazione, denominato errore di campionamento o errore standard, dato dall'espressione:

$$ES = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

con σ deviazione standard e N numerosità del campione. Quest'ultimo parametro è pure quello che determina, anche se non in modo esclusivo, un altro rilevante elemento nell'indagine epidemiologica: la potenza dello studio.

LA POTENZA

È stata definita dallo stesso Comitato UNSCEAR come la probabilità (es. 80%) che essa possa rilevare un dato livello di rischio con uno specificato livello di significatività statistica (es. 5%). La potenza dipende da vari parametri statistici, e in particolare:

- dalla dimensione della coorte;
- dalla durata del follow-up;
- dal livello di significatività (α);
- dall'incidenza (o mortalità) oncogena di base;
- dalla dose e dalla sua distribuzione D;
- dal coefficiente di rischio (θ).

Quando si sia stabilita la potenza che si vuole ottenere per lo studio (in genere 0,8 (80%), se si accetta una significatività con $p=0,05$ ad una coda) può essere calcolata la dimensione della coorte. Ovviamente questo numero varierà con la dose e, con il variare della dose, varierà anche il rischio.

Dal grafico che segue, tratto dal testo dell'UNSCEAR, si vede ad esempio che, se con la distribuzione di dose del Lss, si vuole rilevare un eccesso di rischio relativo

di 2 per cento per Sv con la potenza dell'80% e con significatività del 5%, si devono rilevare almeno circa 100 casi.

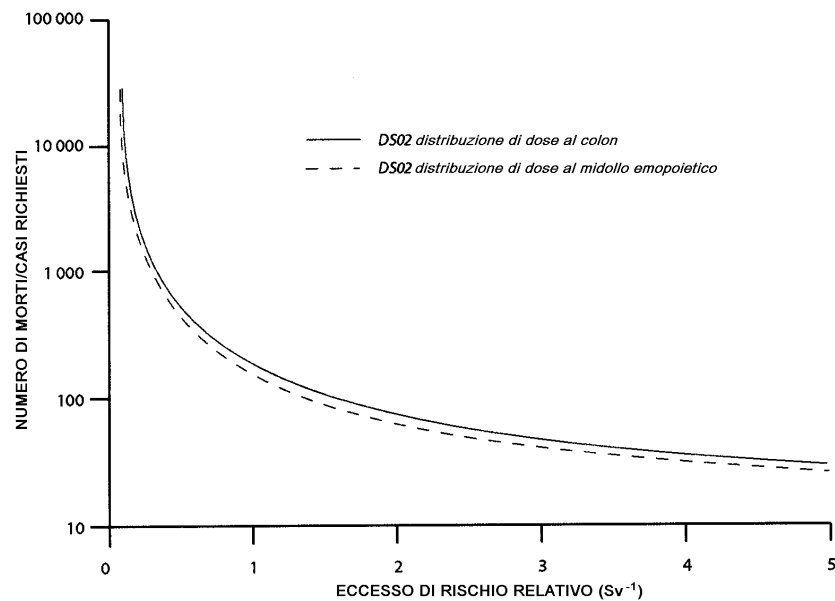


Figura 1 – Andamento del numero di casi necessari in funzione dell'eccesso di rischio relativo (alla dose di 1 Sv) che si vuole rilevare con una potenza dell'80% e con significatività del 5% (a una coda).

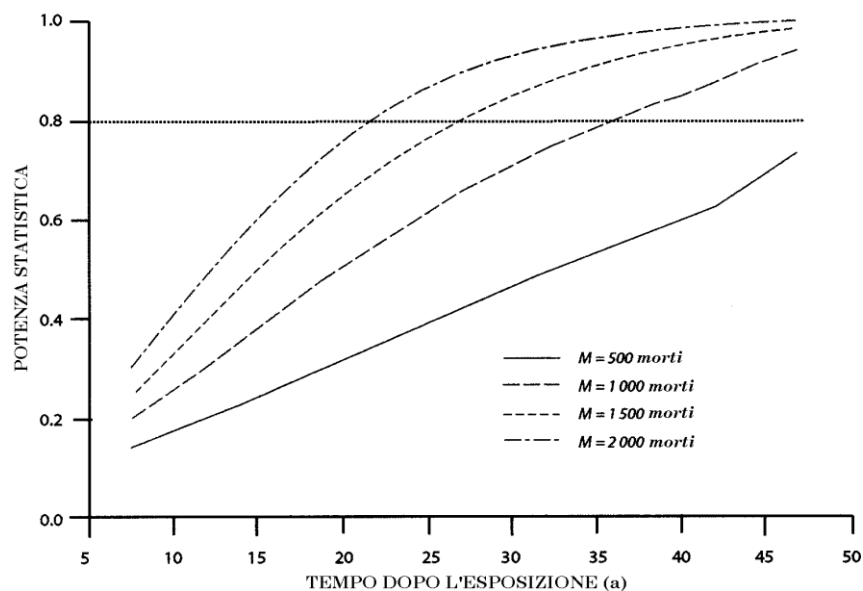


Figura 2 – Andamento della potenza statistica in funzione del periodo di follow-up per un diverso numero di morti per tumore.

Un altro importante parametro ai fini della capacità di rilevazione di una indagine epidemiologica per quanto riguarda i tumori è il tempo di osservazione dopo l'esposizione. Dalla Figura 2, supponendo che i tumori solidi si accumulino nel tempo come nel caso del LSS¹, è possibile dedurre il trend della potenza statistica in funzione del tempo trascorso entro i 50 anni dopo l'esposizione per 500, 1000, 1500 e 2000 casi.

Si vede così che se si assume il caso estremo di 2000 tumori, si raggiunge una potenza statistica dell'80% o più solo dopo 25 anni di follow-up.

Analogamente L'UNSCEAR rileva che la potenza statistica è influenzata *"drammatically"* dalla dose ed è per questo che molti studi epidemiologici a basse dosi non hanno una potenza statistica sufficiente.

Dalla seguente Figura 3 si può rilevare che per avere con una potenza adeguata (0,8) tra gli esposti alla dose di 0,1 Sv (assumendo un ERR² di 0,467 Sv⁻¹ per tutti i tumori e un ERR di 3,968 Sv⁻¹ per la leucemia come nel caso del LSS), sono necessari circa 700 casi per i tumori solidi e 43 per la leucemia.

I valori si abbassano notevolmente per dosi più alte ad esempio per 1 Sv è necessario riscontrare 10 o 40 casi circa rispettivamente per leucemia o per tumori solidi.

¹ LSS è l'acronimo per Life Span Study: lo studio epidemiologico della coorte degli esposti alle esplosioni di Hiroshima e Nagasaki condotto congiuntamente da gli americani e dai giapponesi il cui obiettivo è quello di valutare gli effetti sanitari a lungo termine in particolare della mortalità e dell'incidenza oncogenica. Questo studio è condotto dal RERF (Radiation Effect Research Foundation) organismo nippo-americano con lo scopo di interpretare i vari risultati e contribuire alla comprensione dei meccanismi della induzione delle malattie per fini essenzialmente di pace.

² ERR è l'acronimo per indicare l'eccesso di rischio relativo. Poiché il rischio relativo è dato dal rapporto tra il rischio assoluto (T_0) in una popolazione esposta e il rischio assoluto atteso (T_E) in una popolazione perfettamente raffrontabile con la prima, ma non esposta a radiazioni, l'eccesso di rischio relativo è dato da: $ERR = T_0/T_E - 1$.

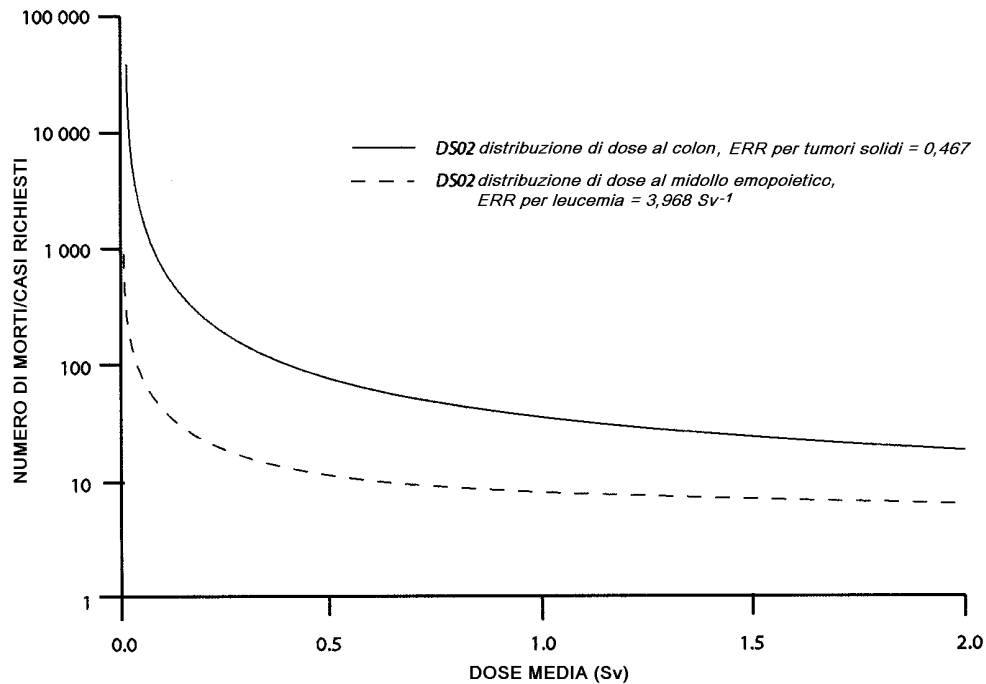


Figura 3 – Andamento del numero di casi che si devono rilevare con una potenza dell'80% e con significatività al 5% (a una coda) in funzione della dose media.

Va osservato infine che le stesse formule che permettono di stabilire quanti casi occorrono per raggiungere una voluta potenza, valgono anche a valutare quale potenza si sia raggiunta con i casi effettivamente raccolti. In vari studi radioepidemiologici la potenza purtroppo è bassa, a volte anche molto bassa, ben inferiore all'80%.

Insomma vi è una serie di elementi che concorrono ad abbassare la potenza dello studio e pertanto l'affidabilità dei risultati e, quando le dosi sono basse, i risultati vanno presi con maggiore cautela. Tra l'altro a dosi basse hanno importanza maggiore nel "confondere" l'esito dello studio: la variabilità delle persone del gruppo in esame dal punto di vista genetico, dietetico, di stile di vita che possono contribuire in maniera positiva o negativa sul risultato, così come a basse dosi può influire anche il mascheramento che deriva dalla presenza del fondo "naturale" di tumori e dal loro fluttuare nel tempo.

PRECISIONE

Altro aspetto su cui l'UNSCEAR richiama l'attenzione, è quello della precisione delle indagini epidemiologiche che, in termini statistici, equivale a far riferimento alla ampiezza dell'intervallo di confidenza della gaussiana degli esposti. Si può quindi vedere come al diminuire della dose, diminuisce anche l'eccesso di rischio relativo, il cui intervallo di confidenza si allarga, coinvolgendo al limite inferiore, anche a valori dell'ERR che divengono negativi, pregiudicando quindi l'attendibilità del rapporto causale (si avrebbe una maggiore dispersione dei dati; vedi Figura 4).

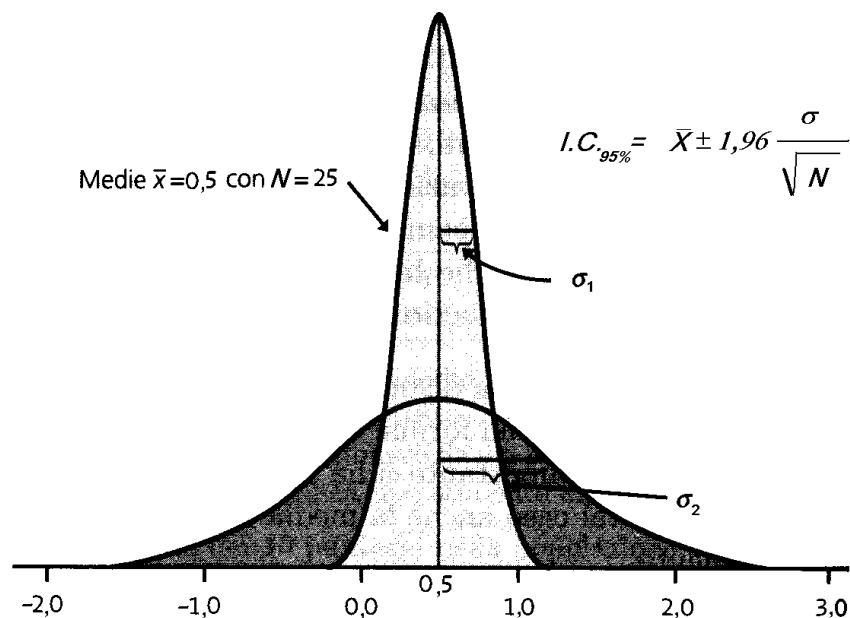


Figura 4 – Ampiezza dell'intervallo di confidenza e dispersione dei dati

Ma oltre alla dose, l'UNSCEAR suggerisce la presenza di altri fattori che hanno la loro rilevanza. Questi, in relazione alla loro natura possono essere raggruppati come indicato di seguito:

- 1) **fattori biologici:** sede e istotipo; periodo minimo di latenza, età all'esposizione, età alla diagnosi, sesso, incidenza di base;
- 2) **fattori fisici:** entità della dose, frazionamento della dose, intensità o rateo di dose, qualità della radiazione;

- 3) **fattori statistici:** modelli proiettivi, modelli di trasferimento, incertezza stime, modelli dose-risposta;
- 4) **altri fattori:** altri carcinogeni, situazione ormonale, suscettibilità genetica, stato sistema immunitario, biodosimetria.

In sostanza, anche per quanto riguarda la precisione, sembra di capire che i dati, pur mirando al centro del bersaglio, sono in realtà molto dispersi attorno al valore che si accetta come vero per l'eccesso di rischio e quindi è un po' difficile riuscire a trarre conclusioni di certezza sul reale valore. Per migliorare la precisione e ridurre il problema degli errori commessi nelle misure, vengono adottati vari metodi: Monte Carlo, catene di Markov o approcci Bayesiani.

SIGNIFICATIVITÀ

Non è del tutto vera la convinzione per la quale un test statistico su 20, quindi con livello di confidenza del 5%, sia solo per caso statisticamente significativo. Commettiamo un errore cosiddetto del primo tipo nell'affermare che c'è una differenza quando in realtà non c'è. Quando diciamo "C'è una differenza significativa con $p = 0,05$ " abbiamo in realtà 5 % di probabilità di sbagliare. Cioè, la significatività statistica, che è appunto la misura della probabilità che un risultato epidemiologico sia dovuta al caso, porta facilmente a concludere che il risultato osservato possa essere casuale. Nella realtà, ed in particolare negli studi epidemiologici, sono necessari altri criteri per valutare se una particolare associazione rilevata con lo studio statistico-epidemiologico è di tipo "causale" o "casuale". È necessaria infatti anche un altro tipo di significatività che fa capo a conoscenze scientifiche (o biologiche), cioè è necessario che ci sia un certo grado di correlabilità biologica tra il fatto in studio e il determinante considerato. A tal riguardo va fatto riferimento ai criteri di plausibilità a suo tempo suggeriti da Sir Austin Bradford Hill (1965), ai quali si rinvia.

C'è ormai unanime consenso che questi criteri sono soddisfatti per quanto riguarda le radiazioni ionizzanti e che quindi esse sono associabili causalmente alla induzione di tumori ed è anche per questo che lo IARC ha inserito le radiazioni ionizzanti nel gruppo 1A di cancerogenicità. Permane però a questo punto ancora il dubbio se ciò sia vero anche a dosi basse, che, per l'UNSCEAR e per la radioprotezione in genere, sono quelle al di sotto dei 200-100 mSv.

LA QUESTIONE DELLA SOGLIA

Ancorché la stessa UNSCEAR nella pubblicazione del 1993 avesse messo in dubbio i possibili effetti benefici delle basse dosi (la cosiddetta ormesi), tuttavia ciò che si verifica alle basse e bassissime dosi non è ancora chiarito.

Sono stati presentati elementi che farebbero propendere verso un effetto benefico delle basse dosi. Ad esempio, dalla figura che segue (Figura 5), ripresa dalla stessa UNSCEAR sia nella pubblicazione del 2000 che nella pubblicazione del 2006, sembra di rilevare che a dosi inferiori a 200 mSv il rischio relativo per gli effetti stocastici (in particolare leucemia) sia inferiore a 1.

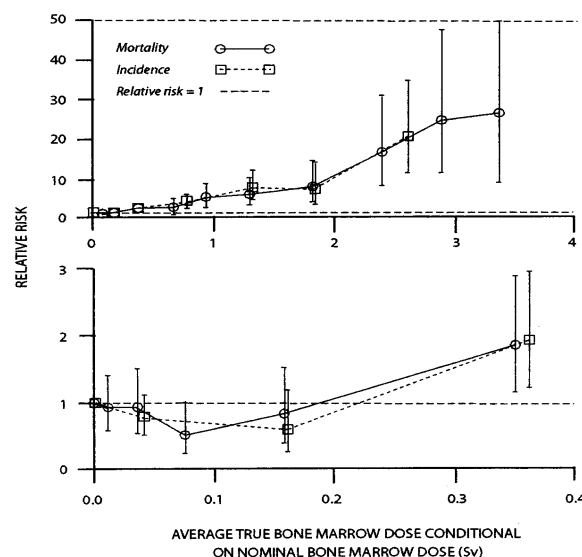


Figura 5 – Andamento del rischio relativo di mortalità e di incidenza della leucemia in funzione della dose.

Modelli interpretativi dei dati indicherebbero che la soglia, se c'è, è compresa entro margini piuttosto ristretti di dose. Nonostante le difficoltà della ricerca di una soglia, il Comitato UNSCEAR ha cercato di valutare la dose più bassa alla quale si osserva un eccesso di rischio relativo restringendo in modo particolare l'attenzione al LSS, sia per la mortalità che per l'incidenza.

Il modello impiegato è quello lineare riferito al gruppo di esposti con dose media D (dose ottenuta dalle valutazioni del Dosimetry System del 2002, il DS02), compresa entro un certo intervallo, raggruppando i sessi e considerando vari siti oncologici. I risultati sono riportati nella Tabella 1 (Table XIV dell'UNSCEAR).

Va premesso che i dati degli eccessi di rischio vengono considerati statisticamente non significativi qualora l'intervallo di confidenza contenga lo zero. Si può allora rilevare che la tabella mostra, per tutti i tumori solidi, un trend statisticamente significativo al di sopra dell'intervallo di dose 0-0,2 Sv per la mortalità e di 0-0,25 Sv per l'incidenza. Per i singoli tumori solidi gli intervalli di dose per i quali esiste un trend statisticamente significativo sono generalmente più alti dell'intervallo 0-0,25 Sv.

Nella Pubblicazione 99, l'ICRP rileva che l'incertezza statistica è accompagnata da altre incertezze sulle assunzioni del modello richiesto per stimare il rischio di cancro dovuto alle basse dosi di radiazioni. Queste ipotesi possono influire profondamente sul rischio stimato e sui suoi limiti probabilistici d'incertezza.

L'UNSCEAR rafforza questa incertezza sulla presenza di una soglia, rilevando che essendo una incertezza la sua reale presenza o assenza, la presenza della soglia va trattata in modo probabilistico come molti altri elementi che sottendono la radioprotezione.

Table 14 Excess relative risk (and 95% CI) per unit dose (Sv⁻¹) as a function of dose range fitted to the DS02 LSS cancer mortality and incidence data
 The lowest dose range with a statistically significant trend (lower 97.5 centile for ERR > 0) is highlighted in boldface for each site^a

Colon dose range (Sv)	DS02 mortality		DS02 incidence												Thyroid cancer (ICD9 193)
	All solid cancer ^b	Leukaemia ^c	All solid cancer ^b	Desophageal cancer (ICD9 150) ^d	Stomach cancer (ICD9 151)	Colon cancer (ICD9 153)	Liver cancer (ICD9 155)	Lung cancer (ICD9 152)	Bone cancer (ICD9 170) ^e	Non-melanoma skin cancer (ICD9 173)	Female breast cancer (ICD9 174)	Urinary bladder cancer (ICD9 188)	CNS cancer (ICD9 191-192) ^f		
D-0.02	1.45 (-4.14, 7.38)	-12.01 (-36.51, 24.25)	-0.71 (-5.69, 4.53)	0.47 (-29.33, 42.57)	6.22 (-3.41, 16.82)	0.06 (-18.15, 19.35)	-8.05 (-22.02, 8.50)	-0.75 (-14.81, 15.86)	-20.91 (-70.91, 153.10)	-18.96 (-61.96, 5.08)	-5.47 (-20.86, 13.51)	11.76 (-19.21, 54.61)	-25.58 (-75.58, 3.59)	9.49 (-15.81, 43.78)	
D-0.04	0.61 (-1.94, 3.33)	2.34 (-10.40, 21.39)	-2.13 (-4.37, 0.22)	-7.14 (-18.81, 10.26)	-1.15 (-5.31, 3.46)	-4.62 (-11.40, 3.58)	-7.08 (-13.00, 0.09)	2.63 (-4.02, 10.55)	-19.66 (-69.66, 20.23)	1.13 (-8.85, 15.67)	-2.97 (-9.95, 5.81)	10.14 (-5.18, 31.56)	-8.81 (-17.57, 5.01)	-11.08 (-21.08, 1.28)	
D-0.06	0.45 (-1.14, 2.14)	-6.68 (-12.77, 2.88)	-0.53 (-1.94, 0.86)	-5.24 (-12.08, 4.95)	-1.26 (-3.78, 1.52)	-2.76 (-6.97, 2.30)	-2.87 (-6.76, 1.58)	2.36 (-1.85, 7.33)	-14.08 (-44.08, 6.56)	0.41 (-5.87, 9.52)	-4.61 (-8.59, 0.44)	5.62 (-3.75, 18.61)	-4.01 (-10.17, 5.33)	2.77 (-4.27, 12.53)	
D-0.08	0.58 (-0.62, 1.87)	-3.44 (-8.08, 3.82)	-0.34 (-1.40, 0.78)	-2.48 (-7.93, 5.50)	-0.23 (-2.15, 1.88)	-0.85 (-4.14, 3.09)	-3.33 (-8.04, -0.07)	0.99 (-2.12, 4.65)	-10.12 (-40.12, 4.77)	1.00 (-3.91, 8.11)	-2.90 (-5.89, 0.88)	3.10 (-3.74, 12.58)	0.14 (-5.32, 8.12)	0.70 (-4.44, 7.76)	
D-0.10	0.52 (-0.44, 1.55)	-2.49 (-6.22, 3.28)	0.26 (-0.80, 1.16)	0.07 (-4.69, 6.93)	-0.54 (-2.03, 1.10)	0.03 (-2.67, 3.25)	-1.07 (-3.35, 1.86)	1.55 (-0.98, 4.53)	-7.81 (-27.81, 3.90)	2.19 (-2.02, 8.24)	-1.50 (-3.96, 1.80)	1.46 (-3.72, 8.86)	2.30 (-2.63, 9.38)	3.83 (-0.84, 10.17)	
D-0.125	0.11 (-0.65, 0.93)	-0.09 (-3.80, 5.12)	0.22 (-0.48, 0.95)	-0.58 (-4.37, 4.86)	-0.55 (-1.75, 0.77)	0.96 (-1.33, 3.88)	-0.87 (-2.74, 1.37)	0.46 (-1.51, 2.78)	-5.55 (-15.56, 4.11)	3.23 (-0.47, 8.49)	-0.43 (-2.54, 2.19)	0.67 (-3.38, 6.30)	1.56 (-2.49, 7.36)	3.57 (-0.33, 8.83)	
D-0.15	0.48 (-0.18, 1.18)	-0.55 (-3.48, 3.79)	0.36 (-0.23, 0.88)	0.15 (-3.21, 4.91)	-0.14 (-1.15, 0.98)	0.36 (-1.55, 2.62)	-0.26 (-1.91, 1.70)	0.66 (-1.00, 2.62)	-5.41 (-15.41, 2.48)	1.20 (-1.64, 5.23)	-0.11 (-1.91, 2.13)	0.35 (-2.98, 4.97)	0.50 (-2.76, 5.18)	2.23 (-0.93, 8.48)	
D-0.175	0.28 (-0.27, 0.87)	-1.65 (-3.93, 1.80)	0.29 (-0.21, 0.81)	-0.05 (-2.91, 4.00)	-0.17 (-1.03, 0.77)	0.84 (-0.82, 2.80)	-0.49 (-1.88, 1.17)	0.30 (-1.08, 1.92)	-3.95 (-13.95, 2.95)	1.00 (-3.36, 4.34)	0.36 (-1.21, 2.30)	0.50 (-2.38, 4.46)	-0.12 (-2.73, 3.69)	1.79 (-0.87, 5.38)	
D-0.20	0.53 (-0.02, 1.07)	-0.72 (-2.48, 3.14)	0.43 (-0.03, 0.90)	0.13 (-2.47, 3.82)	-0.43 (-1.19, 0.40)	0.91 (-0.80, 2.69)	0.36 (-0.97, 1.94)	0.87 (-0.43, 2.40)	-3.50 (-13.50, 2.62)	-0.13 (-2.06, 2.65)	1.35 (-0.18, 3.22)	2.63 (-0.30, 6.61)	-0.35 (-2.62, 2.98)	0.90 (-1.38, 3.95)	
D-0.25	0.41 (-0.01, 0.86)	0.82 (-1.29, 3.88)	0.59 (-0.20, 0.98)	-0.89 (-2.83, 1.94)	0.10 (-0.54, 0.80)	1.46 (-0.17, 3.05)	-0.09 (-1.17, 1.19)	1.06 (-0.04, 2.35)	-2.79 (-7.93, 2.25)	-0.55 (-1.99, 1.59)	1.55 (-0.22, 3.17)	1.92 (-0.49, 5.17)	0.07 (-1.85, 2.87)	1.12 (-0.79, 3.70)	
D-0.30	0.53 (-0.18, 0.91)	0.88 (-0.94, 3.51)	0.69 (-0.37, 1.03)	0.10 (-1.65, 2.59)	0.19 (-0.34, 0.78)	1.24 (-0.13, 2.55)	0.19 (-0.72, 1.28)	1.33 (-0.38, 2.44)	-2.31 (-7.31, 3.13)	0.25 (-1.03, 2.11)	1.30 (-0.17, 2.68)	1.44 (-0.55, 4.12)	1.59 (-0.32, 4.29)	2.23 (-0.46, 4.61)	
D-0.50	0.36 (-0.13, 0.60)	1.37 (-0.02, 3.29)	0.52 (-0.31, 0.74)	0.32 (-0.86, 1.97)	0.22 (-0.14, 0.80)	0.81 (-0.09, 1.65)	0.60 (-0.05, 1.35)	0.56 (-0.02, 1.24)	-1.30 (-6.30, 1.54)	-0.01 (-0.78, 1.11)	1.65 (-0.84, 2.62)	1.51 (-0.13, 3.35)	0.06 (-1.00, 1.57)	2.18 (-0.89, 3.84)	
D-0.75	0.31 (-0.14, 0.48)	2.29 (1.03, 4.06)	0.47 (-0.32, 0.63)	-0.05 (-0.84, 1.09)	0.12 (-0.13, 0.40)	0.53 (-0.02, 1.13)	0.51 (-0.04, 1.06)	0.44 (-0.02, 0.93)	-1.09 (-6.09, 0.92)	0.21 (-0.37, 1.05)	1.46 (-0.85, 2.19)	1.61 (-0.52, 3.02)	0.71 (-0.15, 1.92)	2.21 (-1.18, 3.53)	
D-1.00	0.40 (-0.26, 0.54)	2.45 (1.31, 3.99)	0.55 (-0.42, 0.69)	0.22 (-0.44, 1.16)	0.25 (-0.04, 0.48)	0.48 (-0.07, 0.97)	0.63 (-0.23, 1.10)	0.61 (-0.25, 1.02)	-0.78 (-2.78, 0.92)	0.48 (-0.06, 1.24)	1.61 (-0.72, 2.25)	1.08 (-0.24, 2.19)	0.98 (-0.26, 2.07)	1.86 (-0.26, 2.96)	
D-1.25	0.41 (-0.29, 0.54)	3.16 (1.99, 4.72)	0.59 (-0.48, 0.71)	0.31 (-0.27, 1.13)	0.30 (-0.12, 0.50)	0.52 (-0.16, 0.95)	0.44 (-0.11, 0.84)	0.71 (-0.38, 1.08)	-0.19 (-0.94, 2.46)	0.63 (-0.13, 1.32)	1.85 (-0.15, 2.25)	1.19 (-0.43, 2.18)	0.90 (-0.19, 1.86)	2.05 (-0.24, 3.09)	
D-1.50	0.39 (-0.28, 0.50)	3.27 (2.13, 4.76)	0.57 (-0.46, 0.67)	0.09 (-0.40, 0.79)	0.33 (-0.16, 0.51)	0.63 (-0.29, 1.02)	0.35 (-0.06, 0.70)	0.65 (-0.37, 0.99)	-0.28 (-0.78, 2.11)	0.93 (-0.41, 1.63)	1.52 (-0.06, 2.06)	1.09 (-0.41, 1.98)	0.86 (-0.22, 1.74)	1.77 (-0.05, 2.89)	
D-1.75	0.46 (-0.36, 0.57)	3.45 (2.32, 4.94)	0.59 (-0.49, 0.69)	0.11 (-0.34, 0.77)	0.34 (-0.19, 0.52)	0.54 (-0.23, 0.91)	0.46 (-0.18, 0.80)	0.80 (-0.52, 1.13)	0.48 (-0.3, 3.51)	1.13 (-0.59, 1.85)	1.50 (-0.07, 2.02)	1.05 (-0.41, 1.89)	0.87 (-0.26, 1.72)	1.54 (-0.87, 2.39)	
D-2.00	0.46 (-0.37, 0.57)	4.02 (2.43, 5.03)	0.61 (-0.50, 0.70)	0.57 (-0.13, 1.00)	0.33 (-0.19, 0.51)	0.56 (-0.19, 0.83)	0.45 (-0.22, 0.81)	0.74 (-0.51, 1.10)	1.64 (-0.18, 4.72)	1.31 (-0.65, 1.90)	1.49 (-0.01, 1.92)	0.78 (-0.30, 1.89)	0.55 (-0.19, 1.58)	1.84 (-0.95, 2.43)	
D-2.50	0.47 (-0.37, 0.58)	3.96 (2.88, 5.55)	0.61 (-0.53, 0.70)	0.55 (-0.11, 1.22)	0.37 (-0.19, 0.48)	0.58 (-0.29, 0.88)	0.41 (-0.21, 0.74)	0.68 (-0.49, 1.03)	1.55 (-0.19, 5.58)	1.33 (-0.79, 2.01)	1.50 (-0.09, 1.95)	0.85 (-0.24, 1.48)	0.54 (-0.04, 1.24)	1.65 (-1.20, 2.65)	
D-3.00	0.47 (-0.38, 0.58)	3.96 (2.81, 5.47)	0.61 (-0.53, 0.70)	0.55 (-0.11, 1.17)	0.37 (-0.24, 0.51)	0.58 (-0.32, 0.88)	0.41 (-0.19, 0.88)	0.68 (-0.45, 0.95)	1.55 (-0.08, 5.31)	1.33 (-0.82, 2.00)	1.50 (-0.12, 1.95)	0.85 (-0.33, 1.53)	0.54 (-0.06, 1.19)	1.65 (-1.06, 2.40)	

^a Relative risks and profile likelihood CIs obtained by fitting a linear relative risk model, stratifying on city, sex, age at exposure and attained age, using data from Preston et al. [10]. All analyses use the relevant organ dose (except where indicated), adjusted for dosimetric errors (assumed 35% (GSD), neutron RBE of 1.0. Those survivors "not in city" (>10 km from either hypocentre) were excluded from the incidence data; survivors with shielded kerma dose > 4 Gy were excluded from the mortality data.

^b Using colon dose.
^c Using red bone marrow dose.
^d Using stomach dose.
^e Using skeletal dose.
^f Using brain dose.

Tabella 1 – ERR per intervalli dosimetrici negli esposti del LSS

A tal fine fa riferimento ad una impostazione probabilistica circa la presenza di una soglia adottando il criterio proposto in una pubblicazione di Land (6), nella quale, a chiarimento, è riportato un grafico, sul quale (vedi figura 6) si può fare il seguente ragionamento, supportato naturalmente dai numeri:

Figure VIII. Effect on the probability distribution of excess lifetime risk per unit dose of assuming the possible existence of a low-dose threshold, with probability $p = 0.2, 0.5$ or 0.8 (reproduced from Land [L99])

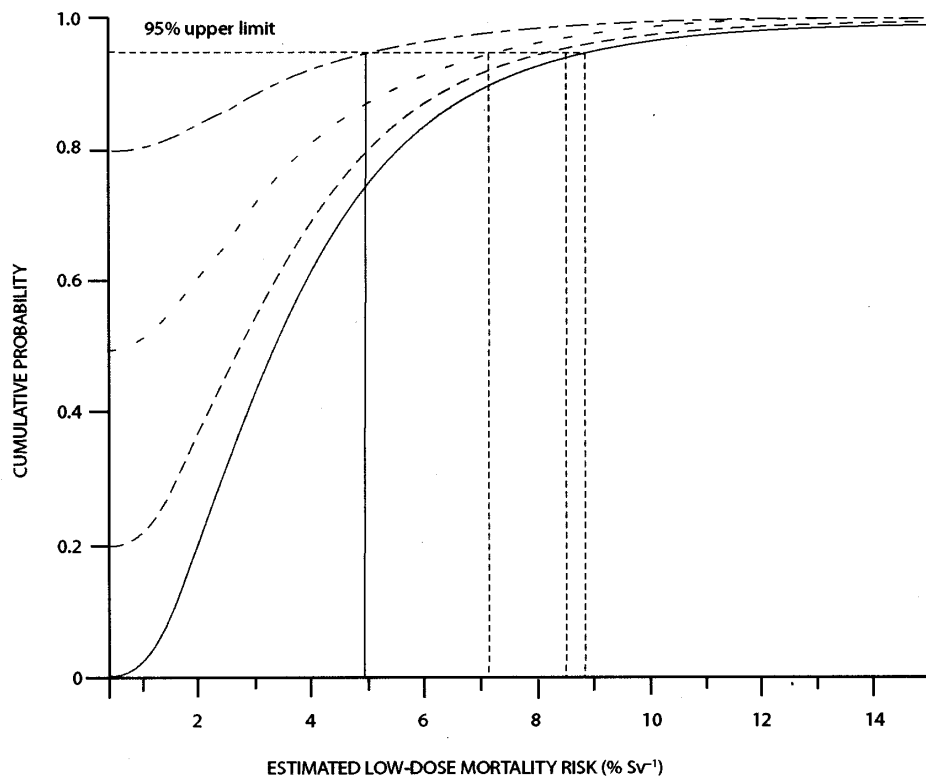


Figura 6 – Valori del rischio relativo di mortalità per sievert in riferimento all'ipotetica probabilità di presenza di una soglia.

- se non c'è soglia, la probabilità integrata è la linea continua che, all'intersezione con il limite superiore di confidenza al 95%, indica un rischio di mortalità (cioè un coefficiente di rischio) di circa il 9% per 1 Sv;
- se si accetta che la soglia abbia una probabilità del 20%, la probabilità integrata è la curva a tratti fissi che incontra il limite superiore di confidenza al 95% in corrispondenza ad un rischio di 8,5% per 1 Sv;

- se si accetta che la soglia abbia una probabilità del 80%, la probabilità integrata è la curva a tratti e punti che incontra il limite superiore di confidenza al 95% in corrispondenza ad un rischio di 5% per 1 Sv.

Il calcolo ed il grafico ci fanno quindi vedere che sostanzialmente il coefficiente di rischio del 5% che si ottiene con l'ipotesi che la presenza di soglia abbia una validità dell'80%, non è molto dissimile dal 9% che si avrebbe nell'ipotesi di assenza di soglia. Ciò indurrebbe a concludere che se la presenza o l'assenza di una soglia comporta solo una differenza di rischio per Sv da 5% a 9% la questione della soglia non sembrerebbe poi così importante.

Nella realtà con poca pazienza ed acume si può rilevare dalla Fig. 6 che quello che è vero a 1 Sv non lo è affatto a 100-200 mSv, livelli ai quali la differenza di probabilità cumulativa (ordinata) è enorme. Il problema è ovviamente cruciale per chi impiega radiazioni in campo medico: se c'è una soglia e le dosi erogate sono al di sotto di essa la differenza nel rischio è del 100% perché il rischio non c'è.

Non si può non rilevare a questo punto che voci autorevoli si sono levate per evidenziare l'assenza di precise indicazioni epidemiologiche al di sotto di esposizioni a basso livello di dose. Tra queste voci pare opportuno citare quella dell'Accademia delle Scienze Francese ed in particolare quella di Medicina, la quale rileva che: "Studi epidemiologici condotti per determinare il possibile rischio cancerogeno per dosi più basse di 100 mSv (acuti) non sono stati in grado di rilevare un rischio statisticamente significativo neanche su coorti molto ampie di popolazioni; e che questi dati dimostrano che non è giustificato utilizzare la relazione lineare senza soglia per valutare il rischio cancerogeno per osservazioni a basse dosi fra 0,2 e 0,5 mSv (8). Sulla base di queste valutazioni e considerazioni l'Accademia di Francia suggerisce una soglia pratica intorno a 20 mSv.

GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI ESAMINATI

Rispetto al precedente Rapporto del 2000 (5), nuove acquisizioni sono maturate a seguito del follow-up delle serie epidemiologiche precedenti e a seguito della possibilità di studiare alcune serie epidemiologiche per le quali solo recentemente si è aperta la possibilità di studio.

L'indagine più importante è il LSS per la quale si è avuto un allungamento di circa 10 anni del follow-up rispetto a quanto analizzato nel Rapporto del 2000. La revisione dei dati, anche alla luce della dosimetria DS02, ha consentito la riduzione di circa l'8% delle stime di mortalità per leucemia e tumori solidi. L'effetto si può rilevare dall'esame della figura che segue (Figura 7).

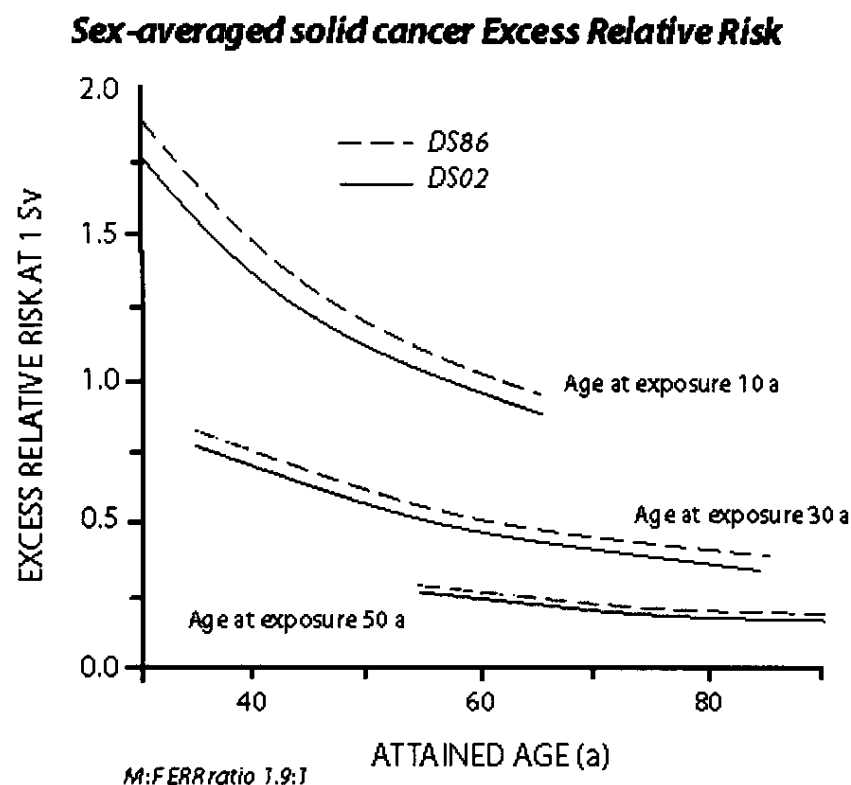


Figura 7 – Andamento dell'ERR nel LSS in funzione dell'età all'esposizione, dell'età alla morte e della dosimetria

Con la dosimetria dell'86 (DS86) erano stati ricavati i valori di ERR riportati nella figura 8 (7).

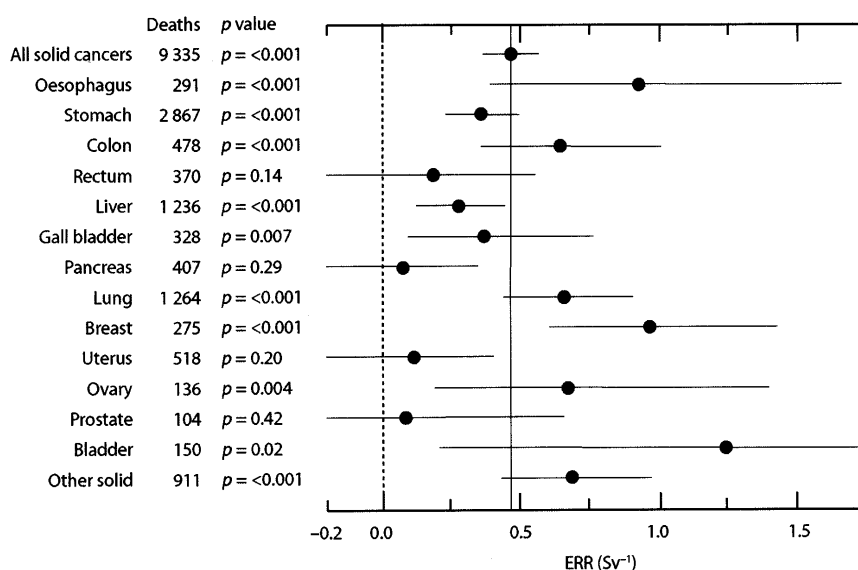


Figura 8 – ERR per varie sedi oncologiche e relativo livello di significatività statistica p

Cominciano ad essere disponibili i risultati di tre studi riguardanti popolazioni coinvolte in attività o incidenti della ex Unione Sovietica.

Tra questi:

- lo studio sui lavoratori di Mayak, sito militare nel quale erano presenti: vari reattori, un impianto di riprocessamento e impianti per la produzione di plutonio;
- lo studio sulla popolazione che abita vicino al Techa, il fiume nel quale venivano rilasciati gli scarichi radioattivi degli impianti che operavano nel sito di Mayak, popolazione che è stata anche interessata da un incidente (noto come incidente di Kyshtym) che ha diffuso in aria e sul terreno grandi quantità di stronzio 90;
- lo studio sulle popolazioni esposte alle esplosioni nucleari sperimentali di Semipalatinsk, in base al quale le prime valutazioni indicherebbero un ERR per tutti i tumori solidi di 0,81 per Sv, di 0,95 per lo stomaco e di 1,76 per il polmone.

Altri studi ai quali l'UNSCEAR fa riferimento sono:

- l'International Worker study, uno studio di "tendenza" promosso dallo IARC (dose media 19,4 mSv) molto contestato;
- l'US Medical Radiologic technologists per il periodo 1926-1982;
- il Chinese radiologists & technologists per il periodo 1950-1995;
- quello sui pazienti post-radioterapia per lo studio dei secondi tumori;
- quello sugli equipaggi di aerei per il melanoma e i tumori della pelle;
- quelli su lavoratori e popolazioni esposte a uranio (anche depleto) : 40 studi, nessuno dei quali però ha dimostrato un incremento di rischio;
- l'analisi aggregata di studi residenziali europei, nord-americani e cinesi sul rischio da radon.

Non è certo il caso di riferire qui l'esito dei singoli studi, che in ogni caso sono riportati in una copiosa raccolta di tabelle, suddivisi in relazione alle loro caratteristiche qualitative (tipologiche, espositive), quantitative (in termini di numerosità e di periodo di follow-up), e soprattutto di specifica correlazione con organi e tessuti. In particolare per tutti gli organi sono esaminati i risultati del LSS e valutati l'ERR (eccesso di rischio relativo) e l'ERA³ (eccesso di rischio assoluto) con i corrispondenti modelli di interpolazione; inoltre sono esaminate le altre serie epidemiologiche per le quali è possibile effettuare delle valutazioni di rischio per quel sito oncologico specifico, sia per l'incidenza che per la mortalità.

Questo ultimo aspetto, la valutazione del rischio per organo, è certamente quello più interessante per l'attività di sorveglianza medica sugli esposti a radiazioni e, ad oggi, le valutazioni dell'UNSCEAR costituiscono la migliore, più obiettiva e

³ ERA è l'acronimo per indicare l'eccesso di rischio assoluto. Poiché il rischio relativo è dato dal rapporto tra il rischio assoluto (T_0) in una popolazione esposta e il rischio assoluto atteso (T_E) in una popolazione perfettamente raffrontabile con la prima, ma non esposta a radiazioni, l'eccesso di rischio assoluto è dato da: $ERA = T_0 - T_E$.

affidabile scala di oncosensibilità degli organi e/o tessuti all'effetto delle radiazioni ionizzanti.

CONCLUSIONI

Se allora si esaminano sinteticamente i risultati delle valutazioni di rischio per i vari organi, si rileva che ci sono posizioni non sempre univoche tra i tre principali organismi (ICRP, BEIR, UNSCEAR). Si possono così rilevare discordanze sul grado di radioinducibilità oncogena per alcuni organi tra le valutazioni avanzate. Comunque accettando le più ampie valutazioni dell'UNSCEAR, pur in raffronto con le valutazioni degli altri due organismi indicati, si può formulare una classificazione quali-quantitativa della radiosuscettibilità di organi e tessuti come indicato nella seguente tabella.

Organo/tessuto	Radioinducibilità	Forza dell'associazione
Leucemia	l'evidenza di associazione è forte	+++++
Trachea, bronchi, polmoni	c'è associazione	++++
Mammella	c'è evidente associazione	++++
Tiroide	altamente suscettibile	++++
Colon	è inducibile	++++
Stomaco	evidenza di positività associativa	++++
Pelle (Non melanoma)	forte evidenza con basalioma	++++
Fegato	forte correlazione	+++
Esofago	c'è associazione	+++
Vescica	c'è associazione	++
Ovaio	l'evidenza non è forte, ma c'è	++
Ghiandole salivari	sono suscettibili all'induzione	++
Duodeno e tenue	non sono fortemente inducibili	++
Pancreas	ammesso che ci sia, l'evidenza è minima	+
Reni	l'evidenza è debole	+
Mieloma multiplo	l'evidenza di associazione è debole	+
SNC	l'evidenza non è forte	+
NHL	L'evidenza è molto scarsa	+
Osso e connettivo	sarcoma in bambini irradiati	+
Prostata	c'è una debole indicazione	-
Retto	poca o assenza di effetti sotto decine di Gy	-
Melanoma	assente o debole evidenza, molto più con UVR	-
Utero	non c'è una evidenza chiara	-
HL	Non ci sono chiare indicazioni	-

Tabella 2 – Livello di correlabilità tra esposizione e radiosensibilità tissutale

La sintesi indicata in tabella, pur con tutte le limitazione delle valutazioni epidemiologiche (molte delle quali effettuate a basse dosi e con potenza statistica limitata), può tornare utile nelle attività di radioprotezione, in quanto costituisce un rapido elemento di riferimento per valutare l'opportunità di una più attenta sorveglianza medica per organi specifici e la necessità di un più puntuale approfondimento medico-forense nel caso di coinvolgimento in contesti giuridici.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nation Scientific Committee on Effect of Atomic Radiation, *Effects of Ionizing Radiation* – UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific Annexes. United Nations, New York, 2008.
2. National Council on Radiation Protection and Measurements, *Evaluation of the Linear-Non Threshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation* – NRC Report 136, Bethesda Maryland, June 2001.
3. Biological Effects of Ionizing Radiation Committee, *Health Risks from Exposure to low Levels of Ionizing Radiation* – BEIR VII Phase 2; National Academies Press, Washington, D.C. , 2006.
4. International Commission on Radiological Protection, *2007 Recommendations* – Traduzione italiana a cura di AIFM, AIRM, AIRP; Milano, giugno 2008.
5. United Nation Scientific Committee on Effect of Atomic Radiation, *Effects of Ionizing Radiation* – UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific Annexes. United Nations, New York, 2000.
6. C. E. Land, *Uncertainty, low-dose extrapolation and the threshold hypothesis*. J. Radiol. Prot. 22 (2002) A129–A135.
7. D.L. Preston, et al. *Studies of mortality of atomic bomb survivors*. Report 13: solid cancer and non cancer disease mortality: 1950-1997. Radiat. Res. 160(4):381-407 (2003).
8. Institut de France, Académie des Sciences – Académie de Médecine: *La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants*. Rapport adopté à l'unanimité par l'Académie des Sciences, Paris (1er mars 2005).

II SESSIONE

Le neoplasie di maggiore interesse radioprotezionistico: aggiornamenti



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

LE NEOPLASIE TIROIDEE: GESTIONE DIAGNOSTICA INIZIALE

M. Zicari, R. Valletta, S. Montemezzi

UOC Radiologia BT AOUI Verona

INTRODUZIONE

Gli effetti negativi sulla tiroide delle radiazioni ionizzanti sono da tempo noti (reazioni tissutali avverse – immediate o ritardate – effetti stocastici).

Circa i 2/3 dei tumori radioindotti sono di natura benigna, mentre 1/3 è di natura maligna (K) e quasi esclusivamente rappresentati dall'istotipo papillare. Il carcinoma radioindotto si manifesta tipicamente con una latenza dai 5 ai 40 anni dall'esposizione, con un picco tra i 15-19 anni.

Il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di un K tiroideo è rappresentato dall'età al momento dell'esposizione, oltre che dalla dose. L'effetto delle radiazioni, infatti, è massimo in periodi di rapida proliferazione cellulare, come in epoca evolutiva (un individuo di età inferiore ai 5 anni presenta un rischio 5 volte maggiore rispetto ai soggetti tra i 10 e i 14 anni), mentre negli adulti, sebbene i dati disponibili siano scarsi, il rischio di K tiroideo radioindotto è basso (1). Oltre all'irradiazione esterna o interna per motivi medici, negli studi epidemiologici sono stati evidenziati altri fattori di rischio per lo sviluppo di un K della tiroide:

- l'anamnesi familiare positiva per K della tiroide (anomalie genetiche che determinano l'attivazione di un oncogene o l'inattivazione di un antioncogene: mutazioni su geni RAS; GSP; p53; oncogeni RET-PTC-TRK o mutazioni del gene dei recettori del TSH);
- l'anamnesi familiare di poliposi adenomatosa gastrointestinale (sindrome di Gardner);
- l'apporto alimentare di iodio e altri fattori legati all'alimentazione/ambiente;
- preesistente malattia tiroidea (gozzo congenito da disormonogenesi, morbo di Graves, tiroidite di Hashimoto);
- sesso (F>M);
- età (IV - V decennio di vita, <15 anni, >65 anni);
- fattori ormonali e gravidanze.

Sul piano istologico, un nodulo tiroideo può corrispondere a diverse patologie benigne e maligne: cisti, nodulo colloidale, adenoma, carcinoma (papillare – il più frequente – follicolare, medullare, anaplastico), linfoma e metastasi. Può essere espressione di processi infiammatori focali, anche granulomatosi (Tabella 1).

PSEUDONODULI	INVOLUTIVI E/O IPERPLASTICI	SPONTANEI O COMPENSATORI
	INFIAMMATORI	TIROIDITE BATTERICA ACUTA, TIROIDITE SUB-ACUTA TIROIDITE DI HASHIMOTO
NODULI BENIGNI	CISTICI	
	MISTI	
	SOLIDI	
NODULI MALIGNI	CARCINOMI	CA DIFFERENZIATO (PAPILLARE 80% FOLLICOLARE 10%) A CELLULE DI HURTLER (1%) MIDOLLARE (5%) ANAPLASTICO (4%)
	LINFOMA	
	METASTASI DA ALTRI TUMORI	

Tabella 1

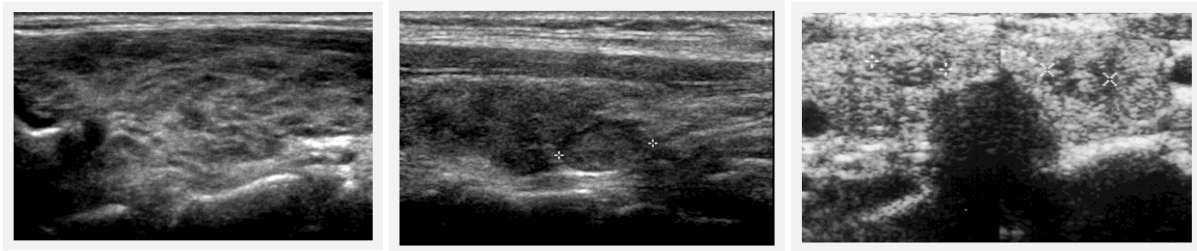


Figura 1 – Pseudonoduli in tiroidite di Hashimoto

Figura 2a – Piccolo k papillare in tiroidite di Hashimoto

Figura 2b – Noduli multipli benigni struma

Vari studi negli ultimi anni hanno evidenziato un aumento dell'incidenza del tumore tiroideo sulla popolazione, tale dato potrebbe essere tuttavia, solo apparente: non ci sarebbero oggi più persone malate di tumore tiroideo rispetto a 30 anni fa, ma solo più persone con diagnosi di tumore.

La migliore educazione sanitaria, l'utilizzo diffuso dell'esame ecografico e il miglioramento della tecnica citologica hanno certamente avuto come risultato una maggiore accuratezza e precocità diagnostica.

L'APPROCCIO DIAGNOSTICO

Clinico-laboratoristico

La diagnosi di patologia tiroidea può essere clinica (anamnesi personale, sintomatologia, palpazione), affiancata da esami di laboratorio (funzione tiroidea; ricerca di fenomeni autoimmuni; Calcitonina: nel tumore midollare; Tireoglobulina: nel follow-up post tiroidectomia).

La patologia nodulare è molto diffusa, tuttavia, moltissimi noduli non sono palpabili per le dimensioni o la sede profonda e la maggior parte dei pazienti con nodularità tiroidee, benigne o maligne, è spesso asintomatica. Il riscontro di noduli, soprattutto se di piccole dimensioni, è spesso occasionale, nel corso di esami eseguiti per altra patologia che evidenziano la tiroide (Ecocolor Doppler TSA; Tac torace; PET-TC).

Diagnostica strumentale

- Esami FONDAMENTALI: Ecografia tiroidea, Esame citologico mediante agoaspirato (FNAB);
- Esami COMPLEMENTARI: Scintigrafia tiroidea, Rx, Tac, RM.

La Scintigrafia tiroidea è necessaria quando il TSH è basso o soppresso. Nelle patologie multinodulari con TSA entro i limiti di norma, affiancata all'ecografia, può essere utile nella scelta dei noduli da sottoporre a FNAB.

Le metodiche di imaging

L'Rx collo con mdc per os, serve solo a rilevare impronte o dislocazioni anomale della trachea o dell'esofago cervicale. La Tac e la RM sono entrambe utili nei gozzi plongeant, quando la barriera ossea dello sterno impedisce l'intera visualizzazione ecografica della ghiandola, per valutare la posizione (pre o post vascolare) dei noduli nel mediastino superiore o nel sospetto di invasione di strutture mediastiniche. La Tac è superiore all'RM nell'individuare piccole lesioni secondarie polmonari, qualora sia necessaria la stadiazione della malattia oncologica tiroidea.

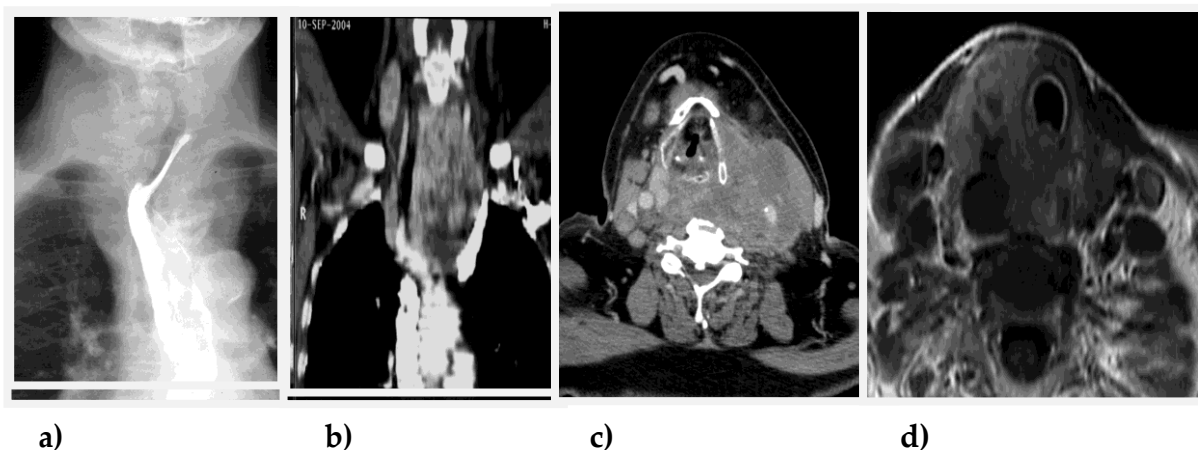


Figura 3: a) Rx con mdc per os; b) TC collo ricostruzione 3D in gozzo plongeant; c, d) TC e RM collo di voluminosi k infiltranti

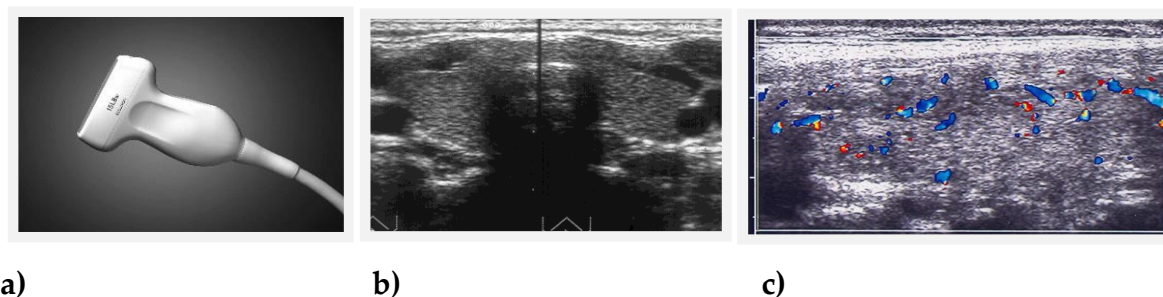


Figura 4: a) sonda lineare ad alta risoluzione; b) scansione trasversale di tiroide normale; c) scansione longitudinale di tiroide con normale vascolarizzazione

L'Ecografia, grazie anche al recente sviluppo tecnologico delle apparecchiature e delle sonde ecografiche (Figura 4), ha permesso una migliore valutazione dei piccoli organi superficiali come la tiroide e delle strutture limitrofe del collo. Affiancata ad altre metodiche come l'Ecocolor Doppler e, in taluni casi, alla più recente Elastosonografia, in mano ad un operatore esperto, è la metodica di imaging più importante ed efficace nell'evidenziazione di patologie diffuse e focali della tiroide. Utile per definire numero, dimensioni e caratteristiche dei noduli, non consente, eccetto che nelle forme più avanzate con segni di chiara infiltrazione delle strutture adiacenti o con grossolani coinvolgimenti adenopatici (che comunque vanno citologicamente tipizzati), di porre con certezza diagnosi di benignità e di malignità. Può tuttavia, attraverso un'attenta analisi strutturale, rilevare forme nodulari con caratteri "sospetti" di malignità da indirizzare all'esame citologico (FNAB).

ESAME CITOLOGICO: QUANDO

È noto che l'affinamento della tecnica ecografica ha permesso il rilievo nella popolazione di una notevole quantità di noduli di piccole dimensioni < 1 cm (70-83% dei casi); la loro possibile malignità è del 5-13% (2). Dal punto di vista operativo è comprensibile l'impossibilità di sottoporre a FNAB tutti i noduli riscontrati, soprattutto quelli molto piccoli o quelli presenti nelle patologie multinodulari (le recenti linee guida raccomandano l'agoaspirato al massimo di 2 noduli per volta, da

scegliere accuratamente). Sappiamo del resto che i microcarcinomi tiroidei, in assenza di metastasi linfonodali, generalmente papilliferi inferiori ai 5 mm, hanno un decorso indolente e un ritardo nella diagnosi non modifica la prognosi. Sono stati così stabiliti dei cut-off operativi per l'esecuzione della FNAB che tengono conto di:

- dati anamnestici (familiarità per K tiroideo e altri fattori di rischio; esposizione a radiazioni ionizzanti, soprattutto in giovane età, altri fattori di rischio);
- criteri dimensionali;
- caratteristiche ecografiche del nodulo.

Vanno sempre sottoposti ad agoaspirato i noduli captanti > 1 cm identificati alla FDG TC-PET, eseguita per altra patologia oncologica (alta possibilità di malignità riportata del 35% in alcune casistiche). Quelli < 1 cm possono essere indirizzati al follow-up ecografico.

APPROCCIO ALLA CARATTERIZZAZIONE ECOGRAFICA

Importante è l'accurata conoscenza da parte dell'ecografista dei parametri di valutazione del nodulo (dimensioni e numero, struttura, ecogenicità, morfologia, aspetto dei margini e alone periferico, tipo di calcificazioni, caratteri vascolari all'Ecocolor Doppler ed eventuali aspetti elastosonografici). Fra questi ci sono elementi cui va data più importanza nel sospetto di malignità, rispetto ad altri, ampiamente valutati da studiosi di autorevoli scuole in vari paesi del mondo.

Tutti i seguenti parametri devono comunque essere oggetto di una attenta valutazione:

- Il NUMERO: un nodulo singolo ha maggiori probabilità di essere maligno? È ormai dimostrato che il rischio di malignità nel nodulo tiroideo singolo è quasi pari a quello della patologia multinodulare. Il criterio è stato inoltre

ridimensionato per la possibile presentazione multifocale del K papillare e per l'insorgenza di K sia nelle iperplasie multinodulari che nelle tiroiditi.

- Le DIMENSIONI: il rischio di malignità non cambia molto con le dimensioni del nodulo. È più importante valutare le modificazioni delle dimensioni nel tempo. Nei noduli di grosse dimensioni (> 4 cm) è più alto il tasso di falsi negativi (~20%) all'esame citologico. Da qui l'importanza del follow-up, nel quale vanno correttamente misurati i 3 diametri. Per essere sospetto, l'aumento dei diametri o del volume deve essere significativo (il 20% di un suo diametro con un aumento minimo di 2 mm in due diametri, o il 50% del volume) poiché, sebbene sia opinione comune che le lesioni neoplastiche crescano più frequentemente, anche i noduli benigni talvolta crescono nel tempo. Viceversa, un K tiroideo ben differenziato può anche presentare dimensioni stabili o ridursi nel tempo. Esistono microcarcinomi (< 5 mm) indifferenziati, biologicamente aggressivi (possono presentare segni d'infiltrazione capsulare fin dall'origine e/o metastasi linfonodali).
- La STRUTTURA (cistici, solidi, misti). I noduli cistici o prevalentemente cistici sono quasi sempre benigni. All'interno di essi possono formarsi detriti o coaguli che danno esito a un aspetto spongiforme. In alcuni studi si è dimostrato che tale aspetto è caratteristico di benignità con una specificità di quasi il 100% (3). I noduli misti sono più frequentemente benigni se la quota liquida è $> 50\%$. Alcuni K papillari tuttavia hanno talvolta una presentazione cistica ma complessa (con setti grossolani, spesso vascolarizzati e con piccole calcificazioni) (Figura 8).
- L'ECOGENICITÀ viene definita dal confronto con il parenchima tiroideo (marcatamente ipoecogena, ipo-iso-iper o anecogena (completamente transonica o con fini spot ed aspetto "a tempesta di neve" nei noduli con colloide densa).
- I PROFILI: netti e regolari. Irregolari, sfumati o lobulati (nei sospetti).

- Le **CALCIFICAZIONI**: sospette quelle puntiformi per le quali è riportata una specificità fino al 97% (4) in alcune casistiche. Per essere definite tali devono essere senza il cono d'ombra posteriore delle macrocalcificazioni e non vanno confuse con i cristalli di colloide che hanno riverbero posteriore "a coda di cometa". Sono stati riscontrati K papillari con calcificazioni a guscio, completo o parziale, anche nella nostra personale esperienza.
- La **MORFOLOGIA**: elemento di sospetto asse A-P > del TR (taller-than-wide) a causa della crescita spesso anarchica dei K rispetto alla posizione longitudinale delle cellule tiroidee.

Vanno inoltre valutate:

- La **POSIZIONE**: nel contesto del lobo interessato (anteriore, intermedia, posteriore, para-tracheale, paracarotidea, para o sottoistmica, lobo piramidale).
- I **RAPPORTI** con la capsula tiroidea (deformazione, superamento) (Figura 5) e strutture limitrofe (dislocazione, infiltrazione).
- La **PRESENZA** e le **CARATTERISTICHE** di eventuali adenopatie (Figura 6).

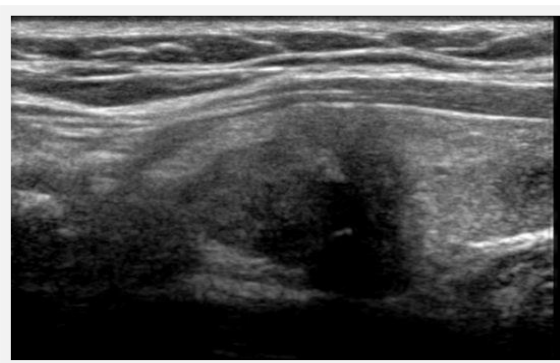


Figura 5 – K con invasione della capsula posteriore

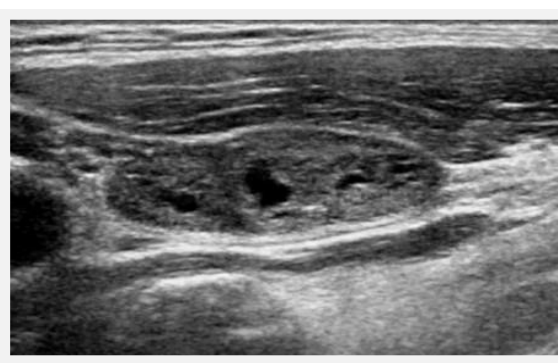


Figura 6 – Adenopatia da K papillare con aree di micronecrosi

Allo studio tradizionale in scala dei grigi si sono poi affiancate nel tempo altre metodiche per un'analisi completa, come l'Ecocolor e il power Doppler (la presenza

di segnali di flusso all'interno del nodulo è considerato il carattere più sospetto secondo la classificazione di Lagalla) (5) (Tabella 2) e metodiche di supporto, come la più recente Elastosonografia, il cui uso non è attualmente costante nella pratica clinica.

Aspetti eco-color-doppler del nodulo tiroideo

PATTERN I	Assenza di segnale colore apprezzabile
PATTERN II	Presenza di segnale colore perifericamente al nodulo
PATTERN III (il più sospetto)	Presenza di segnale colore marginalmente ed all'interno del nodulo
PATTERN IV	Segnale colore presente e diffuso in tutta la ghiandola

Tabella 2

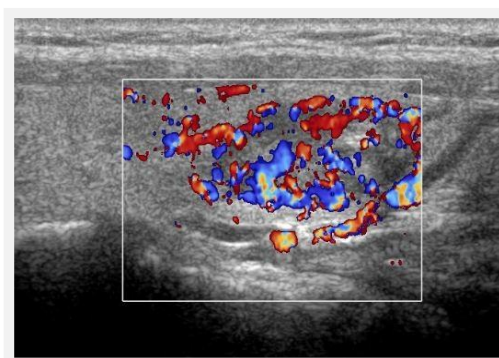


Figura 7 – Eco-color-doppler:
pattern III in nodulo solido

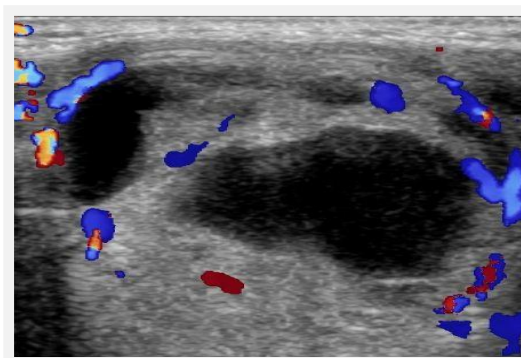


Figura 8 – Eco-color-doppler:
pattern III in nodulo misto complesso

ASPETTI US PIÙ IMPORTANTI

Ci sono, fra quelli elencati, elementi che hanno più peso nel sospetto di malignità? In letteratura, sono moltissimi gli studi di comparazione fra ognuno dei caratteri elencati e i risultati della citologia.

Secondo alcuni autori coreani la marcata ipoecogenicità e i margini irregolari sono elementi di sospetto che hanno un alto peso (Tabella 3; Figura 9) (6).

Risk score ⁽⁶⁾ ⁽¹⁰⁾

MARCATA IPOECOGENICITA'	6
MARGINI IRREGOLARI	5
MICROCALCIFICAZIONI	2
IPOECOGENICITA'	2
MORFOLOGIA IRREGOLARE (taller than wide)	1

Tabella 3



Figura 9 – Piccolo nodulo fortemente ipoecogeno con microcalcificazioni

Ma a questa conclusione possiamo aggiungere le valutazioni di tanti altri studiosi che talora approdano a risultati discordanti nei loro lavori. In una recente metaanalisi del 2014, apparsa su J Clinic Endocrinol Medicine, l'aspetto ecografico più sospetto è considerato la morfologia "più alta che larga" (Figura 10) (7).

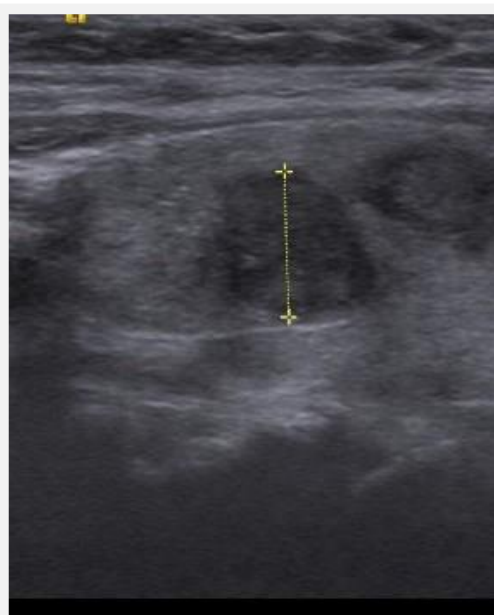


Figura 10 – Nodulo con morfologia "taller than wide"



Figura 11 – Nodulo ipoecogeno con margini irregolari emicrocalcificazioni

Certo, se ognuno di questi segni presi singolarmente rende sospetto un nodulo, le "associazioni" di due o più elementi (Figura 11) aumentano significativamente la

specificità dell'ecografia nell'individuare i noduli sospetti, come dimostrava Papini già nel 2002 (Tabella 4) (2).

TABLE 3. Sensitivity, specificity, and predictive values of US and CFD features

	Solitary nodule	Hypoechoic nodule	Nodule > 10 mm	Blurred margins	Intranodular vascularization	Microcalcifications
<i>Individual features</i>						
No.	195	237	271	80	94	27
Sensitivity	58.0%	87.1%	61.3%	77.5%	74.2%	29.0%
Specificity	52.3%	43.4%	32.0%	85.0%	80.8%	95.0%
Predictive value for malignancy	10.0%	11.4%	7.0%	30.0%	24.0%	33.0%
<i>In conjunction with hypoechoic appearance</i>						
No.	119		136	68	73	22
Sensitivity	45.1%		54.8%	74.2%	61.0%	26.0%
Specificity	71.7%		68.0%	87.8%	85.5%	96.3%
Predictive value for malignancy	11.7%		12.5%	39.0%	26.0%	36.0%

Tabella 4

Anche G. Russ, come scrive in un recente lavoro pubblicato su Ultrasonography nel 2016 (8), identifica cinque caratteristiche altamente sospette che permettono di diagnosticare il 74% delle lesioni maligne:

- forma irregolare («taller-than-wide»);
- margini irregolari;
- marcata ipoecogenicità;
- microcalcificazioni;
- nodulo duro in elastosonografia (high stiffness).

Aggiungendo anche la modesta ipoecogenicità riporta una sensibilità che sale al 98,5%.

IL CONCETTO DI STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Per rendere sistematica la valutazione dell'operatore e standardizzare le indicazioni dell'ago-aspirato, si è pensato anche ad una "gradazione" del rischio di malignità in 3 classi di noduli in rapporto all'aspetto ecografico.

Il concetto, nato già nel 2007 (2), è stato più recentemente aggiornato da un team internazionale di ricercatori e definito nelle recenti linee guida AACE/ACE/AME, pubblicate nel 2016.

Secondo le nuove linee guida di queste importanti società, l'ecografia di fronte a un nodulo con uno o più caratteri "sospetti", può consentire la stratificazione del potenziale rischio di malignità. Ciò permette di supportare il clinico nel selezionare i casi da indirizzare allo studio citologico e ridurre il numero di procedure invasive inutili. Queste prevedono la suddivisione dei noduli in una delle tre seguenti categorie con diverse percentuali di attesa malignità:

1. A basso rischio (1%):

- nodulo prevalentemente cistico (> 50%) non associato ad altri segni di sospetto;
- noduli solidi iso-iper-ecogeni (confluenti, alone regolare);
- pattern omogeneo o spongiforme;
- margini netti e regolari;
- calcificazioni (se presenti) grossolane.

2. A rischio intermedio (5-15%):

- noduli modicamente ipo-ecogeni o iso-iperecogeni;
- forma ovalare, rotonda, margini lisci o mal definiti;
- vascolarizzazione intranodulare;
- calcificazioni ad anello completo (eggshell) o spot iperecogeni di incerto significato;
- elevata rigidità elastosonografica.

3. Ad alto rischio (50-90%)

- marcata ipoecogenità;
- morfologia (taller-than-wide);
- margini irregolari o mal definiti;
- microcalcificazioni (puntate);

- ipervascolarizzazione (pattern III);
- elastosonografia positiva;
- evidenza di estensione extratiroidea o metastasi linfonodali.

CORRETTA STESURA DEL REFERTO

Bisogna però essere in grado anche di informare e trasmettere al Clinico gli elementi acquisiti al termine di un accurato esame ecografico. È di uso validato la classificazione TI-RADS come modello di refertazione che consente ai vari specialisti di parlare un linguaggio comune standardizzato (Tabella 5).

È un modello analogo al BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Proposto fin dal 2009 (9) il sistema è stato più volte ripreso (10) e si è andato sempre più affermando, con piccole modifiche, entrando attualmente nell'uso corrente in molti centri (11). Il modello di refertazione TI-RADS, introdotto da G. Russ nel 2013 è un TI-RADS semplificato, nel quale viene compresa anche l'elastosonografia (12).

Il modello, su scala di valori da 5 a 1 fornisce una gradazione di sospetto di carcinoma (massimo in 5) in grado di segnalare i noduli da inviare direttamente alla FNAB e indica il comportamento più idoneo da adottare nei casi dubbi.

Se l'elastosonografia è positiva per una elevata durezza del nodulo ("stiffness") (Figura 12) costituisce un ulteriore segno di elevato sospetto per malignità nei noduli di tipo 4 e 5.

Secondo alcuni autori (2), la classificazione di G. Russ permette di aumentare la sensibilità della metodica ecografica nel sospettare la malignità di un nodulo in maniera statisticamente significativa. Sommando anche i dati della semeiotica elastosonografica, si riducono i casi da inviare inutilmente alla FNAB (15).

Secondo altri autori la metodica va ancora valutata su più ampie casistiche.

		Rischio di malignità	Raccomandazione
TI-RADS 1	Tiroide eco normale	0	Nessuna
TI-RADS 2	Cisti semplice, nodulo spongioso, macrocalcificazioni isolate	0	Sorveglianza
TI-RADS 3	Nodulo iso-iperecogeno	0,25%	Sorveglianza o FNA
TI-RADS 4a	Nodulo moderatamente ipoecogeno o 1 altro segno di sospetto	6,00%	FNA
TI-RADS 4b	2 segni ecografici sospetti	69%	FNA
TI-RADS 4c	3 segni ecografici sospetti	85%	FNA
TI-RADS 5	4 o più segni sospetti e/o adenopatia	100%	FNA

Tabella 5

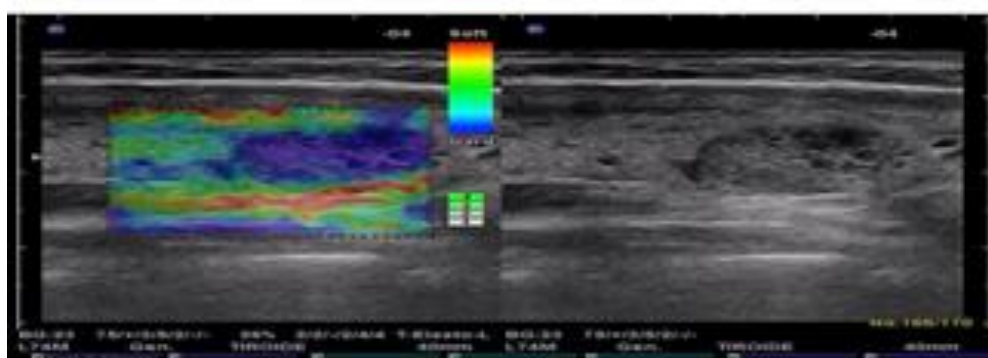


Figura 12 – Nodulo TI-RADS 4a con elastosonografia positiva (aumento della % di attesa malignità)

FNAB QUANDO: IL CRITERIO DIMENSIONALE

Nelle ultime linee guida di autorevoli società (2016) (13) si tiene conto delle caratteristiche ecografiche e cliniche ed anche delle dimensioni del nodulo nella scelta di quelli da inviare alla FNAB e a tal proposito sono state date delle precise indicazioni (Tabella 6). Ciò perché ultimamente si propone per i microcarcinomi, tumori piccoli e circoscritti con comportamento spesso indolente, un approccio meno aggressivo di quello tradizionale, allo scopo di evitare la over-diagnosis e conseguentemente l'over-treatment.

NODULI < 5 mm	No FNAB a prescindere dall'aspetto US, solo monitoraggio, a meno che presentino segni d'infiltrazione capsulare fin dall'origine e/o metastasi linfonodali.
NODULI DA 5 A 10 mm	FNAB se caratteri US alto rischio di malignità o familiarità. Sospetto clinico (es. disfonia). Altrimenti solo monitoraggio.
NODULI > 10 cm	FNAB se caratteri US alto rischio di malignità o superiori a 20 mm.
NODULI > 2 cm a basso rischio di malignità	FNAB se in progressivo aumento volumetrico, familiarità e/o in vista di intervento di termoablazione.

Tabella 6

L'esame citologico sul materiale prelevato classifica a sua volta i noduli in cinque categorie, da TIR 1 a TIR 5, con TIR 3 ulteriormente divisa in due sottoclassi, (TIR 3A e TIR 3B) per meglio stratificare il rischio di neoplasia (14), per le quali si ha una certa percentuale di noduli indeterminati.

Nessun marcatore immunoistochimico né genetico è attualmente in grado di valutare con certezza la malignità di noduli indeterminati, perciò l'ecografia e la FNAB sono metodiche ancillari.

CONCLUSIONI

L'ecografia è un valido strumento di diagnosi preclinica della lesione nodulare. È insostituibile come probabilità pre-test per l'esame citologico. Può guidare il prelievo, riducendo significativamente il numero dei falsi negativi citologici. Può valutare modificazioni strutturali e dimensionali nel tempo di noduli inizialmente non sospetti o con esame citologico indeterminato, così da minimizzare i casi di malignità sfuggiti all'esame ecografico o alla citologia (in caso di significative modificazioni, la FNAB va ripetuta). Permette la stadiazione locoregionale, soprattutto attraverso lo studio delle stazioni linfonodali con l'individuazione dei linfonodi sospetti (alta sensibilità e specificità), prima della chirurgia soprattutto

nelle stazioni laterocervicali (più difficoltoso lo studio del compartimento centrale). Consente di sorvegliare i pazienti nel decorso postoperatorio e nel follow-up della malattia già sottoposta a trattamenti, per lungo tempo e con costi contenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Virgili M, Sindici L, Pizzutelli G, Sacco A, Anastasio L, Carlodalatri N, Malpassini A (2003) *Criteria of medical surveillance of the thyroid in occupational exposure to ionizing radiation: contribution of a caseload.*
2. Valentino M, Derchi L, Bertolotto M, Barozzi L, Pavlica P. *Le modificazioni focali e diffuse della tiroide: ecografia, elastografia e CEUS.* Radiologia medica Vol. 3 (2016).
3. Bonavita JA, Mayo J et al. (2009) *Pattern Recognition of Benign Nodules at Ultrasound of the Thyroid: Which Nodules Can Be Left Alone?*
4. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. (2002) *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features.*
5. Lagalla R, Caruso G, Romano M, Midiri M, Novara V, Zappasodi F. (1993) *Eco-color-Doppler nella patologia tiroidea.* Radiol Med.
6. Kwak JY et al. (2013) *Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations.*
7. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM. (2014) *The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis.*
8. Russ G. *Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections.* Ultrasonography (2016)
9. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. (2009) *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management.*
10. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH. (2009) *A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma.*
11. Ko SY Kwak JY et al. (2014) *Diagnostic Value of Conventional Ultrasonography Combined with Contrast-Enhanced Ultrasonography in Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) 3 and 4 Thyroid Micronodules.*
12. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. (2013) *Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography.*
13. Gharib H, Papini E, Garber J et al. (2016) *American association of Clinical Endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update.*
14. AIOM, *Linee guida tumori della tiroide* (Ed. 2016)
15. Mc Queen AS, Bhatia KS. (2015) *Thyroid nodule ultrasound: technical advances and future horizons.*



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

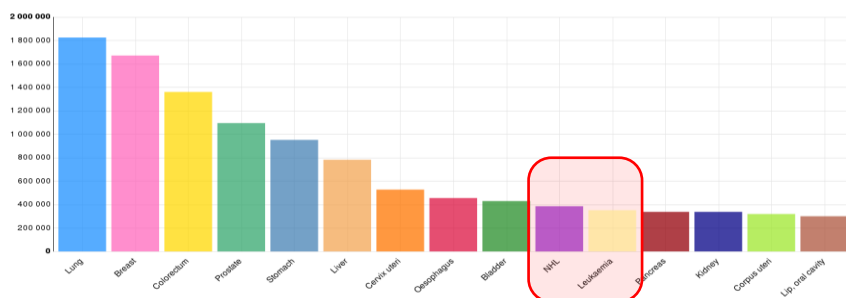
LE NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE E LA GAMMOPATIA MONOCLONALE

V. Meneghini

UOC Ematologia AOUI Verona

INTRODUZIONE

Le neoplasie ematologiche sono relativamente rare (Figura 1) e costituiscono una categoria estremamente eterogenea che comprende i linfomi (Hodgkin e non Hodgkin), le leucemie acute (mieloidi e linfoide), le leucemie croniche (mieloidi e linfoide), il mieloma multiplo, le malattie mieloproliferative croniche ed altre entità meno frequenti.



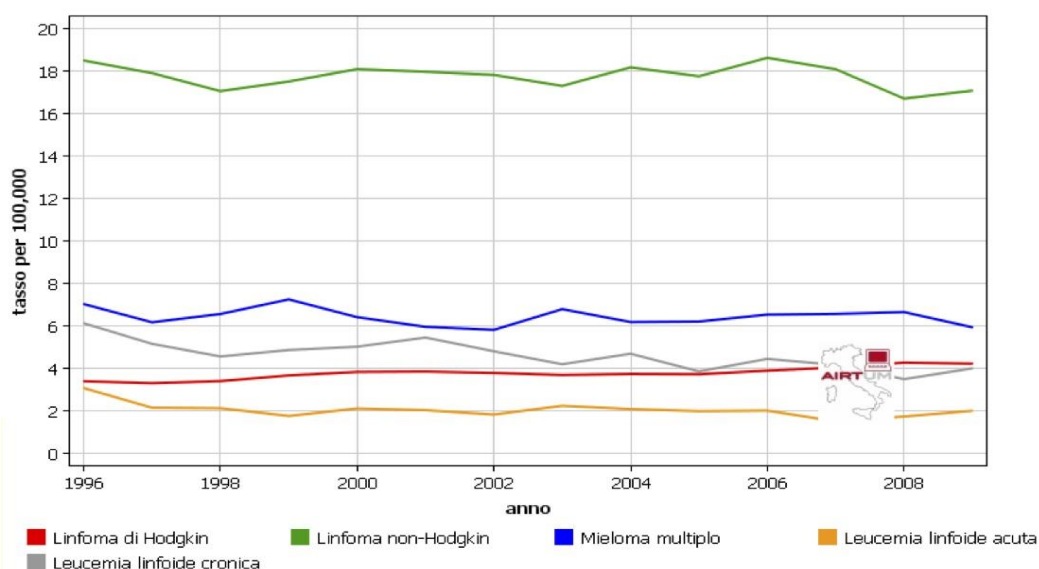
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 1 – Estimated number of incident cases, both sexes, worldwide (top 15 cancer sites) in 2012

Il tasso di incidenza e l'incidenza complessiva in Italia di nuovi casi ogni anno sono rappresentati nella Figura 2 e Figura 3.

AIRTUM (Pool 9 Registri)

Incidenza: TSE (Europea), Maschi età (0-85+)



AIRTUM, Associazione Italiana dei Registri Tumori (11.12.2015)

Figura 2 – Tumori emolinfopoietici: tasso di incidenza in Italia di nuovi casi ogni anno

	INCIDENZA	
	NUOVI CASI PER ANNO (2014) ¹ n.	VARIAZIONE ANNUA (2000-2009) ¹ %
MASCHI		
Linfoma di Hodgkin	1.300	1,6 (1,1;2,1)
Linfoma non Hodgkin	6.900	-0,2 (-0,7;0,3)
Mieloma	2.700	n.d.
Leucemia	4.400	-1,8 (-2,5;-1,0)
Totale maschi	15.300	
FEMMINE		
Linfoma di Hodgkin	1.000	1,5 (0,3;2,7)
Linfoma non Hodgkin	5.900	-0,6 (-1,1;0,0)
Mieloma	2.500	n.d.
Leucemia	3.500	-1,2 (-2,2;-0,3)
Totale femmine	12.900	
TOTALE M+F (% su tutti i tumori)	28.200 (7,2)	

Figura 3 – Tumori emolinfopoietici: incidenza complessiva in Italia di nuovi casi ogni anno

La leucemia acuta linfoblastica è in assoluto la forma neoplastica più frequente fino ai 14 anni di età ed il linfoma non Hodgkin è la terza neoplasia più frequente nei maschi nella fascia di età 0-49 anni. Il 74% delle neoplasie ematologiche sono considerate tumori rari (tasso di incidenza inferiore a 6 ogni 100.000 persone ogni anno). Le cellule emopoietiche da cui originano queste neoplasie sono ad elevata attività replicativa e quindi molto sensibili a stimoli mutageni come agenti chimici quali gli stessi chemioterapici, radiazioni ionizzanti, agenti infettivi come il Virus Epstein-Barr e l'*Helicobacter pylori*, stili di vita come il fumo di tabacco.

La gammopatia monoclonale di “incerto significato” (MGUS – Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) è una condizione premaligna asintomatica tra le più comuni, di derivazione plasmacellulare o linfoplasmocitaria, caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale nel siero e/o nelle urine. La presenza di una componente monoclonale può essere di accompagnamento a numerose condizioni come neoplasie non ematologiche, malattie infiammatorie croniche, malattie dismetaboliche, processi infettivi, immunodeficit. Le principali gammopatie monoclonali secondarie a discrasia plasmacellulare sono la gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) ed il mieloma multiplo (MM).

Il riscontro di gammopatia monoclonale è un evento relativamente frequente, spesso incidentale in occasione di accertamenti diagnostici effettuati per studiare condizioni patologiche di natura eterogenea; ha una prevalenza nelle persone di età superiore a 50 anni di età del 3-4%; fattori predisponenti sono l'età avanzata, il sesso maschile, la razza nera, condizioni di immunosoppressione, l'obesità, la presenza di storia familiare, fattori genetici, ambientali e occupazionali. Sebbene considerata una condizione benigna, la MGUS ha un rischio di evoluzione in mieloma multiplo, e meno frequentemente in altre malattie linfoproliferative, di circa 1% l'anno, che non si riduce nel tempo. L'incidenza di mieloma multiplo in Italia è di 6-7 casi per 100.000 abitanti/anno con 5.200 nuovi casi ogni anno (Figura 3 – AIRTUM 2015).

Sono stati individuati numerosi fattori di rischio di evoluzione di una gammopatia monoclonale asintomatica in mieloma, tra i quali il livello di componente monoclonale, l'isotipo di immunoglobulina ed il rapporto tra le catene leggere libere sieriche (S-FLC ratio). I pazienti con MGUS devono essere controllati clinicamente e laboratoristicamente con una frequenza variabile in relazione al rischio di evoluzione e all'età. La MGUS non presenta esclusivamente un aumentato rischio di evoluzione in malattie ematologiche, la proteina monoclonale anche di basso livello, può avere attività autoanticorpale o predisposizione a depositarsi nei tessuti e determinare una progressiva disfunzione d'organo, quale si osserva nell'amiloidosi da deposito di catene leggere (Amiloidosi AL), nella gammopatia monoclonale con coinvolgimento renale e in numerose altre condizioni.

GAMMOPATIA MONOCLONALE DI “INCERTO SIGNIFICATO” (MGUS)

Il termine Gammopatia Monoclonale di Incerto Significato è stato coniato dal Dott. Kyle (Am J Med 1978) quando osservò che alcune gammopatie monoclonali in precedenza chiamate “benigne”, in realtà andavano incontro ad evoluzione in mieloma o in altre malattie (Figura 4), per cui il termine “benigne” non sembrava realmente rappresentativo della condizione.

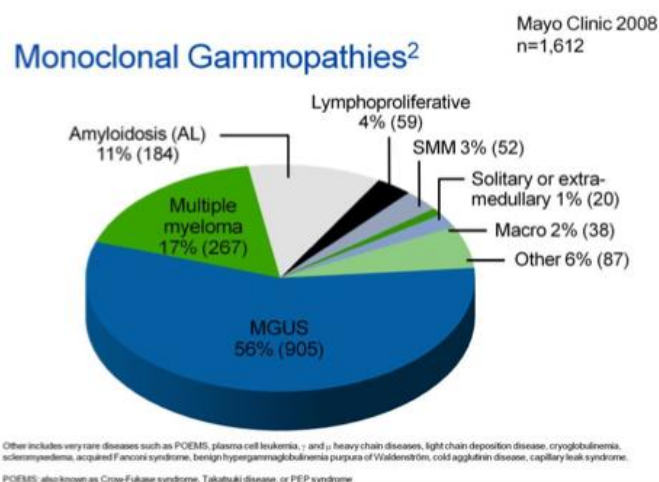


Figura 4 – Gammopatia monoclonale: distribuzione delle varie condizioni

La MGUS è una condizione premaligna asintomatica tra le più comuni, determinata dalla proliferazione clonale di plasmacellule nel midollo osseo, caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale nel siero e/o nelle urine che si rileva all'elettroforesi proteica con un aspetto caratteristico, chiamato "picco monoclonale". La gammopatia IgG e IgA (più rara la forma IgD) può evolvere verso il mieloma multiplo e diventare sintomatica. Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia dovuta alla proliferazione incontrollata di un clone di plasmacellule che si accumulano nel midollo osseo, producono immunoglobuline clonali e determinano i cosiddetti danni d'organo per i quali il mieloma diventa "sintomatico".

La gammopatia IgM molto raramente evolve in mieloma, ma per le sue caratteristiche biologiche può progredire verso una malattia linfoproliferativa (Linfoma Linfoplasmocitico) chiamata Macroglobulinemia di Waldenström che ha le caratteristiche cliniche di una forma di linfoma non Hodgkin "indolente". Il rischio di evoluzione di una gammopatia monoclonale è di circa 1% ogni anno, non si riduce nel tempo anche dopo 25-30 anni di osservazione. La popolazione interessata è prevalentemente anziana e la probabilità reale di progressione è dell'11% a 20 anni. Fattori prognostici di rischio evolutivo sono l'entità dell'infiltrato midollare, le caratteristiche biologiche della condizione tra cui livelli ed il tipo di componente monoclonale, la produzione di catene leggere con sbilanciamento del rapporto tra le catene leggere kappa e lambda e altri fattori di meno comune determinazione e non ancora validati.

La MGUS non presenta solo un aumentato rischio di evoluzione in mieloma, raramente un piccolo clone linfoproliferativo può produrre una componente clonale di basso livello che ha attività autoanticorpale o predisposizione a depositarsi nei tessuti, e determinare condizioni di grave danno d'organo, quali l'amiloidosi da catene leggere (Amiloidosi AL), la gammopatia monoclonale con coinvolgimento renale, la gammopatia monoclonale con interessamento neurologico, cutaneo,

oculare, ed essere correlata a numerose altre condizioni di difficile inquadramento e diagnosi precoce.

CRITERI DIAGNOSTICI

I criteri diagnostici definiti da un consenso internazionale (International Myeloma Working Group) permettono di differenziare una condizione di MGUS da un Mieloma Multiplo o da una condizione intermedia chiamata Smoldering Myeloma o Mieloma asintomatico, caratterizzata da un maggiore rischio evolutivo, ma assenza di sintomi (Tabella 1).

Criteri diagnostici di MGUS

Tutti e 3 i criteri devono essere soddisfatti:

- Componente monoclonale sierica < 3 g/dl
- Plasmacellule midollari clonali < 10%
- Assenza di danni d'organo: la MGUS per definizione è una condizione asintomatica, cioè sono assenti i sintomi tipici del mieloma chiamati con l'acronimo CRAB [iperCalcemia, Insufficienza Renale, Anemia, Lesioni ossee (bone)] attribuibili al disordine proliferativo plasmacellulare.

Patient Criteria	MGUS ^{1,2}	Smoldering Myeloma ¹	Active Myeloma
M protein	<3 g/dL spike	≥3 g/dL spike and/or	In serum and/or urine ²
Monoclonal plasma cells in bone marrow, %	<10	≥10	≥10 ²
End-organ damage	None	None	≥1 CRAB feature ³

C: Calcium elevation (>11.5 mg/L or ULN)

R: Renal dysfunction (serum creatinine >2 mg/dL)

A: Anemia (Hb <10 g/dL or 2 g <normal)

B: Bone disease (lytic lesions or osteoporosis)

1. International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-757.

2. Kyle RA, et al. N Engl J Med. 2002;346:564-569. 3. Durie BG, et al. Hematol J. 2003;4:379-398.

Tabella 1 – Criteri diagnostici

INDAGINI DIAGNOSTICHE

Le indagini di laboratorio utilizzate per l'identificazione e caratterizzazione delle gammopatie monoclonali sono l'elettroforesi proteica sierica e urinaria e l'immunofissazione, per la quantificazione della componente clonale si impiega un metodo densitometrico.

- Elettroforesi proteica sierica e urinaria: è la tecnica principale che consente di rilevare la presenza di componenti monoclonali. Nel tracciato elettroforetico la proteina monoclonale si evidenzia per una banda ristretta di aspetto omogeneo in regione gamma o meno frequentemente in regione beta.
- Immunofissazione: conferma la presenza di componente monoclonale e ne determina il tipo con antisieri specifici anti-catene pesanti e leggere.
- Proteinuria di Bence Jones: rileva la presenza di catene leggere libere nelle urine.
- Dosaggio sierico delle catene leggere libere (Free Light-Chain Assay): un test di più recente introduzione ma di estrema utilità dal punto di vista diagnostico e prognostico è il dosaggio sierico delle catene leggere libere (non legate alle catene pesanti nelle immunoglobuline complete) kappa e lambda, il rapporto κ/λ ha un valore normale compreso nel range 0.26-1.65. Uno squilibrio nel rapporto tra le catene leggere è indice di proliferazione clonale.

PREVALENZA

La MGUS ha una prevalenza tra 0,6 e 6,1%; negli studi la composizione della popolazione esaminata non è omogenea e varia in quanto a metodiche e criteri diagnostici, età, sesso, razza, popolazione ospedalizzata, popolazione generale. Esaminando la popolazione sopra 50 anni di età, di razza bianca e utilizzando le metodiche diagnostiche attualmente in uso (elettroforesi in gel di agarosio ed immunofissazione) la prevalenza è del 3.2% e arriva a circa il 9% nella popolazione

di età > 85 anni della casistica di Kyle et al, 2006 (Figura 5), uno dei più rilevanti studi epidemiologici condotto negli USA sulla popolazione adulta in Minnesota.

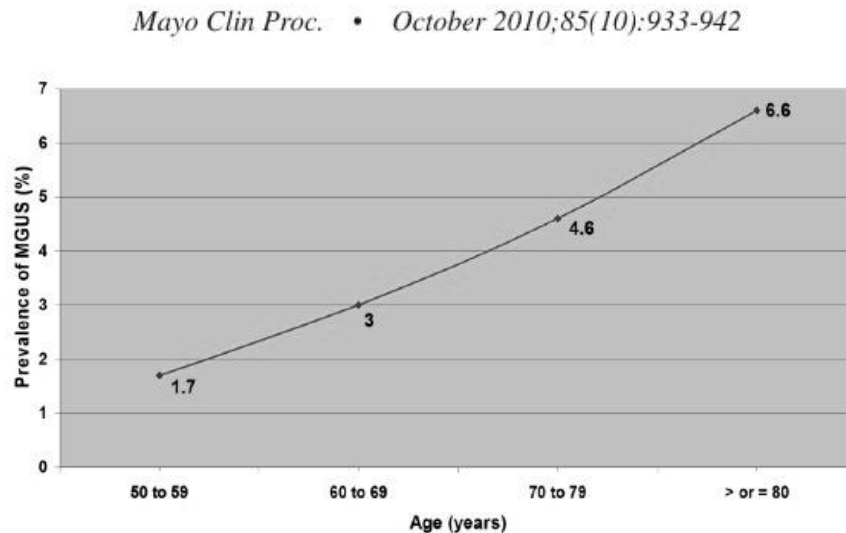


Figura 5 – MGUS: prevalenza nella popolazione adulta

FATTORI PREDISPONENTI

Età

La prevalenza aumenta con l'età; l'età mediana alla diagnosi è di 70 anni, meno del 2% dei pazienti ha meno di 40 anni. Nelle varie fasce di età la prevalenza è 4 volte maggiore sopra gli 80 anni (6.6%) rispetto alla fascia di età compresa tra 50 e 59 anni (1.7%).

Sesso

La prevalenza della MGUS è circa doppia nei maschi rispetto alle femmine.

Razza

La prevalenza nella razza nera è circa il doppio rispetto alla razza bianca, non viene influenzata da abitudini alimentari o da fattori ambientali. La prevalenza è inferiore nei Giapponesi e Messicani, in altre razze i dati disponibili sono limitati.

Immunocompetenza

Un'aumentata incidenza di MGUS è documentata nei pazienti con immunodeficit o immunocompromessi, come è stato osservato nei pazienti HIV positivi e nei trapiantati d'organo in terapia immunosoppressiva.

Fattori occupazionali ed ambientali

L'esposizione all'asbesto, idrocarburi aromatici, fertilizzanti, defolianti, oli minerali e petrolio, vernici e derivati, pesticidi, agenti tossici e radiazioni, sono associati ad un maggior rischio di MGUS. Stili di vita come il fumo di tabacco, il diabete e l'obesità sono associati ad un maggior rischio di MGUS.

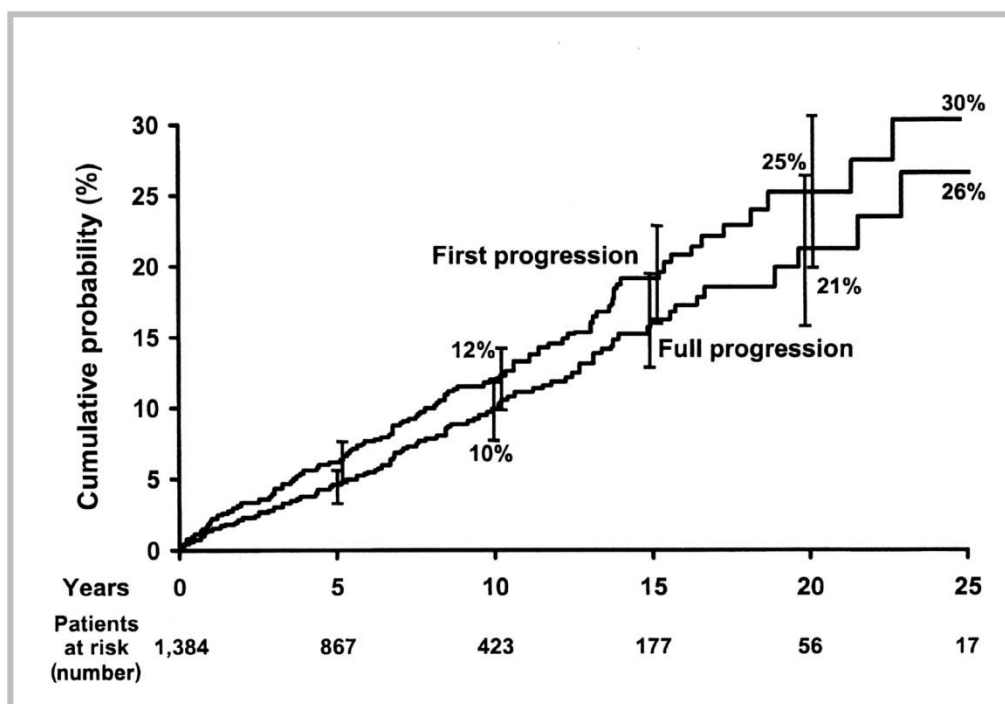
Familiarità

Alcuni casi riportati in gruppi familiari suggeriscono una predisposizione familiare per la MGUS, con un rischio di 2-3 volte maggiore nei parenti di primo grado.

RISCHIO DI PROGRESSIONE

La quasi totalità dei mielomi sono preceduti da una condizione di MGUS, ma solo una minima parte delle MGUS evolve in mieloma o in altre malattie linfoproliferative. La progressione della MGUS in mieloma sintomatico (attivo) avviene per processi di evoluzione multistep con l'acquisizione sequenziale di mutazioni genetiche che coinvolgono le plasmacellule neoplastiche ed il microambiente midollare, con un incremento dell'angiogenesi, la soppressione dell'immunità cellulo-mediata e l'avvio di un sistema di segnali paracrini.

Le plasmacellule presentano anomalie genetiche complesse già a livello di MGUS. Il rischio medio di progressione è di circa 1% l'anno (Figura 6) non diminuisce anche dopo 25-35 anni di osservazione, peraltro la maggior parte dei pazienti con MGUS muore per cause non correlate: il rischio di progressione, aggiustato per le cause di morte competitive è dell'11% a 20 anni.



Kyle R *et al.* N Engl J Med 2007

Figura 6 – MGUS: rischio di progressione in mieloma o disordini correlati

L'identificazione di fattori di rischio di progressione aiuta a distinguere i pazienti che devono essere sottoposti a controlli ravvicinati dai pazienti che non necessitano di ulteriori controlli in assenza di sintomi. Il ruolo del Laboratorio riveste grande importanza nella stratificazione del rischio di evoluzione della MGUS in Mieloma Multiplo (Tabella 2).

PLASMACELLULE MIDOLLARI CLONALI (>5%)
LIVELLO DI COMPONENTE CLONALE (≥ 15 g/L)
TIPO DI IMMUNOGLOBULINA (non IgG)
RAPPORTO TRA CATENE LEGGERE κ e λ . LIBERE SIERICHE (S-FLC Ratio alterato)
IMMUNOPARESIS (Riduzione delle immunoglobuline policlonali)
<ul style="list-style-type: none"> • Aumentato riassorbimento osseo. • Riconcontro o comparsa di una lesione focale alla Risonanza Magnetica. • Progressivo incremento della componente monoclonale • Altri: immunofenotipo, plasmacellule clonali circolanti, citogenetica, profilo di espressione genica, eterogeneità clonale, aneuploidia del DNA in citofluorimetria.

Tabella 2 – Fattori di rischio di progressione

I ricercatori della Mayo Clinic con Rajkumar et al. hanno sviluppato un semplice modello di previsione del rischio di progressione basato su tre fattori: il tipo di immunoglobulina coinvolto con maggiore rischio se IgA o IgM, la concentrazione di componente monoclonale ≥ 15 g/L e la presenza del rapporto tra le catene leggere sieriche alterato. In base alla presenza di uno o più fattori di rischio sono state identificate 4 categorie: basso rischio (nessun fattore), rischio intermedio-basso (1 fattore), rischio intermedio alto (2 fattori), alto (3 fattori).

Il rischio cumulativo di progressione a 20 anni è del 5% per i pazienti senza fattori di rischio (basso rischio), il rischio aumenta a 21%, 37%, e 58% rispettivamente per i pazienti con 1 (basso-intermedio rischio), 2 (intermedio-alto rischio) o 3 (alto rischio) (Tabella 3). Un caso particolare rappresenta la MGUS IgM che presenta un rischio evolutivo circa di 1.5%/anno prevalentemente in Malattia di Waldenström o linfoma a basso grado di malignità.

Risk Factors	Number of Risk Factors	Risk Group	Patient Number	Relative Risk	Absolute risk of progression at 20y	
					(%)	+ death as competing risk (%)
Serum M protein ≥ 1.5 gm/dL Abnormal FLC ratio <0.26 ; >1.65 Subtype other than IgG	0 →	Low	449	1	5	2
	1 →	Low-Intermediate	420	5.4	21	10
	2 →	High-Intermediate	226	10.1	37	18
	3 →	High	53	20.8	58	27

Kyle RA et al, Leukemia 2010

Tabella 3 – MGUS: categorie di rischio di progressione in mieloma o disordini correlati

MONITORAGGIO

I pazienti con intermedio e alto rischio devono essere monitorati per tutta la vita, non solo con i segni di progressione, ma anche con segni di danno d'organo determinati dalla componente monoclonale di lieve entità come nell'Amiloidosi AL, dove i due più comuni organi bersaglio da monitorare sono il rene e il cuore. L'Amiloidosi AL è una malattia multisistemica in cui il clone plasmacellulare di solito è di piccole dimensioni, talora difficilmente rilevabile e il danno d'organo insorge in modo insidioso. Un marker molto sensibile di danno cardiaco è il dosaggio plasmatico del peptide NT-proBNP, da inserire negli esami di controllo nei pazienti con MGUS.

IgG - IgA - IgD	Rischio Basso	Rischio Intermedio - Alto	IgM	+ Amiloidosi
Visita Medica e Anamnesi	X	X	X	X
Emocromo, VES, PCR,	X	X	X	X
Calcemia, Creatinina	X	X	X	X
Proteine totali, EF, dos. Ig, dos. componente monoclonale	X	X	X	X
Immunofissazione (alla diagnosi)	X	X	X	X
Catene leggere libere sieriche (FLC)	X	X	X	X
Bence Jones	X	X	/	/
Es. Urine, Proteinuria 24 ore, EF	X	X	X	X
NT-ProBNP	X	X	X	X
Studio dello scheletro (Rx o TC)	/	X	TAC, Eco addome	Ecocardiogramma
Biopsia ossea – aspirato midollare	/	X	X	Biopsia del grasso periumbelicale

Tabella 4 – Indagini diagnostiche e di monitoraggio (il pannello può essere modificato in base all'esito delle indagini e alla presenza di sintomi)

Nel paziente che riceve una diagnosi di MGUS la tempistica di osservazione varia a seconda della classe di rischio (secondo il modello proposto dalla Mayo Clinic). Occorre sempre considerare anche l'aspettativa di vita e non sottoporre ad

inutili indagini e visite persone che verosimilmente non andranno mai incontro a progressione di MGUS.

MGUS: BASSO RISCHIO (40%)

- Elettroforesi proteica e dosaggio componente monoclonale ogni 6 mesi
- Se stabile può essere controllata ogni 2-3 anni (considerare l'aspettativa di vita) o solo alla comparsa di sintomi.
- Non sono necessari alla diagnosi il controllo del midollo osseo e lo studio dello scheletro.

In assenza di sintomi in questa categoria di rischio, la probabilità di avere un infiltrato midollare superiore al 10% o lesioni scheletriche è estremamente basso, per cui non sono raccomandati di routine indagini radiologiche e lo studio del midollo osseo.

MGUS: INTERMEDIO (55%) e ALTO RISCHIO (5%)

- Elettroforesi proteica e dosaggio componente monoclonale ogni 6 mesi, alla diagnosi anche esame del midollo osseo e studio dello scheletro (Rx o meglio TAC a basse dosi per studio dello scheletro).
- Se stabile può essere controllata ogni anno (o prima se comparsa di sintomi) indefinitivamente (considerare l'aspettativa di vita).
- TAC Torace e Addome se componente monoclonale IgM (Macroglobulinemia di Waldenström).

SCREENING DELLA POPOLAZIONE

Uno screening nella popolazione generale per la ricerca di una gammopatia monoclonale non è raccomandato al di fuori di studi clinici. Il basso rischio di progressione (0.5-1% all'anno), l'ansia determinata dal timore di una progressione, la mancanza di interventi efficaci ed i costi, probabilmente superano i benefici di uno screening. Taluni Ricercatori suggeriscono però di inserire nei pazienti sopra 50 anni di età un profilo proteico in occasione di esami, per una diagnosi più precoce che potrebbe dare un beneficio in termini di minore morbidità.

CONDIZIONI ASSOCIATE SENZA RELAZIONE DIRETTA CON LA GAMMOPATIA MONOCLONALE

La MGUS spesso è diagnosticata durante esami eseguiti per altre condizioni o malattie, è difficile evidenziare un nesso causale diretto tra la condizione già presente e la MGUS o la pura incidentalità del riscontro. Alcune condizioni che sembrano avere una maggiore frequenza in presenza di MGUS sono ad esempio le infezioni, osteoporosi con maggior rischio di fratture, neoplasie, trombosi, malattie autoimmuni.

CONDIZIONI ASSOCIATE CON RELAZIONE DIRETTA CON LA GAMMOPATIA MONOCLONALE

Il clone linfoproliferativo che sostiene la MGUS può essere responsabile di danno d'organo severo attraverso la produzione di una proteina monoclonale con attività autoanticorpale o tramite la deposizione della proteina anomala nei tessuti, come abbiamo nell'Amiloidosi AL, dove catene leggere anomale si depositano nei tessuti come fibrille di amiloide e portano alla disfunzione dell'organo interessato. Le manifestazioni cliniche principali sono l'insufficienza cardiaca, epatosplenomegalia, sindrome nefrosica, macroglossia, polineuropatia, diarrea, sindrome del tunnel carpale. Altre condizioni legate alla componente monoclonale sono la cosiddetta "gammopatia monoclonale di significato renale" (**Monoclonal Gammopathy of Renal Significance**), la crioglobulinemia tipo I o II, le polineuropatie (MGUS associated neuropathies MGUS-N), affezioni che interessano la cute (**Monoclonal Gammopathy of Cutaneous Significance**), l'apparato oculare (**Paraproteinemic Keratopathy**) e altre malattie e sindromi rare di difficile diagnosi precoce. La patogenesi di queste condizioni associate non è completamente chiarita. Il trattamento dipende dalla severità della compromissione d'organo e va dal solo supporto fino al tentativo di eradicazione del clone linfoproliferativo sottostante

quando la relazione tra la gammopatia monoclonale e la patologia associata è accertata.

MIELOMA	LINFOMA	AL AMILOIDOSI
Anemia	Linfoadenopatia, epato-splenomegalia	Sindrome nefrosica, insufficienza cardiaca, ipotensione ortostatica, parestesie, disestesie
Dolori ossei	Segni sistemici clinici: febbre, calo ponderale	Epatomegalia, macroglossia, porpora
Ipercalcemia, Insufficienza renale	Anemia	Perdita di peso

Tabella 5 – Segni e sintomi comunemente associati

CONCLUSIONI

La gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) è una comune condizione premaligna asintomatica di derivazione plasmacellulare, si riscontra agli esami di laboratorio nel 3-4% della popolazione oltre i 50 anni di età. Presenta un rischio evolutivo di circa 1% all'anno in mieloma o in altre malattie linfoproliferative. La metodica diagnostica principale è l'elettroforesi proteica e la diagnosi è spesso incidentale in occasione di accertamenti diagnostici effettuati per studiare condizioni patologiche di natura eterogenea. Nel paziente con MGUS bisogna definire il rischio di progressione in mieloma per stabilire la frequenza dei controlli successivi, e considerare anche possibili condizioni correlate quali l'amiloidosi AL. Non è raccomandato uno screening per la MGUS e attualmente non sono disponibili interventi per prevenire o ritardare la progressione.

Nel prossimo futuro ci attendiamo di conoscere meglio i meccanismi di progressione della MGUS, di identificare i pazienti ad alto rischio di progressione, adeguare i controlli e l'inizio di un trattamento per prevenire o ritardare la comparsa di complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Kyle RA et al., *A long term study of prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. N Engl J Med. 2002; 346(8): 564-569.
2. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, et al., *Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients*. Mayo Clin Proc. 2009; 84: 685-693.
3. Bird J et al. for the UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG), *Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)*, On behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Br J of Haematol. 2009; 147, 22-42.
4. Wadhera RK, Phil M, Rajkumar SV. *Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review*. Mayo Clin Proc. 2010; 85(10): 933-942.
5. Kyle RA et al. on behalf of the International Myeloma Working Group IMWG. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management*. Leukemia. 2010; 24, 1121-1127.
6. Berenson JR et al. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement* Br J of Haematol. 2010; 150, 28-38.
7. Van de Donk NWCJ et al. on behalf of the European Myeloma Network *The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network*. Hematologica. 2014; 99(6).
8. Van De Donk NWCJ et al. *Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma* Int. Jnl. Lab. Hem. 2016, 38 (Suppl. 1),110-122.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

IL TUMORE POLMONARE: LA DIAGNOSI PRECOCE, LE LINEE GUIDA E LE IMPLICAZIONI SULLE DOSI

G. Soardi

UOC Radiologia AUOI Verona

Il concetto di necessità di Radioprotezione di qualunque paziente, compresi quelli con sospetto di tumore polmonare, o con tale neoplasia già accertata ma che necessita di stadiazione, nasce molto prima che costui entri in sala radiologica: a partire dalla formulazione del fondamentale principio ALARA la ricerca scientifica e la continua evoluzione tecnologica delle apparecchiature radiologiche si sono da anni impegnate a ridurre sempre più la quota di dose assorbita dal paziente non indispensabile alla diagnosi di malattia o di suoi aspetti che richiedano un trattamento terapeutico diverso, di maggior efficacia di quello standard.

La necessità di una radioprotezione è parsa ancora maggiore nei recenti trial di screening [N.B.: gli screenings arruolano pazienti sani anche se a rischio, perché non ancora dimostrati portatori di neoplasia], e gli studi recenti sulle basse dosi degli screening polmonari con TC hanno misurato un rischio di neoplasia radioindotta di 0.0002%; mentre il rischio di contrarre durante la vita una neoplasia per un forte

fumatore (>20-30 pack-y) è circa del 20% (100.000 volte maggiore del rischio di radiazioni!) [Mascalchi [screening ITALUNG] Br J Rad. 2012; 85: 1134-1139].

Pertanto sono stati sperimentati con successo algoritmi che riducono le dosi a valori molto più bassi (1,5-3 mSv) della comune pratica diagnostica (8-14 mSv), dimostrando di non perdere accuratezza nella identificazione delle neoplasie. Sono così nati nuovi softwares di ricostruzione delle immagini dai dati grezzi di acquisizione dei detettori della TC, dedicati alla riduzione di dose senza perdere significativamente informazione clinica, quali ad esempio l'ASIR (Adaptive Statistical Iterative Reconstruction, General Electric), l'iDOSE (Philips Healthcare), l'equivalente sistema Siemens ed altri ancora.

Le apparecchiature TC più moderne impiegano meccaniche più evolute che rendono l'acquisizione diagnostica molto più rapida, ed utilizzano anche detettori del fascio in uscita dal paziente più piccoli e più efficienti nel rapporto segnale/rumore e gli algoritmi suddetti di abbattimento di dose, consentendo inoltre un notevole miglioramento di qualità delle immagini diagnostiche e quindi delle informazioni che possiamo ricavare dagli esami cosiddetti "ad alta risoluzione" [immagini dello spessore attorno al mm], diventati ormai lo standard qualitativo di una moderna Radiologia Diagnostica TC.

Primo "messaggio da portare a casa": queste motivazioni dovrebbero giustificare un ragionevole turnover, non troppo lungo, delle apparecchiature radiologiche presenti sul territorio per poter beneficiare degli ultimi aggiornamenti tecnologici e protettivi. Ai fini del risparmio di dose della popolazione il territorio deve disporre di un numero adeguato di apparecchiature TC moderne preferibilmente centralizzate, dotate di personale sufficiente che attualmente è un importante fattore limitante per utilizzarle su turni multipli giornalieri, sfruttate al massimo prima di diventare obsolete dopo una vita media che nella mia esperienza è di 5-10 anni; per gli stessi motivi andrebbero "rottamate" o destinate ad altri impieghi il più presto

possibile le TC di vecchia generazione, dislocate in sedi periferiche e con scarsa produttività di esami che non giustificano neppure i costi di manutenzione.

Secondo “messaggio da portare a casa” (che riguarda particolarmente medici radiologi e TSRM):

- valutare la correttezza di indicazione dell'esame e la giustificazione delle dosi (ALARA);
- usare TC con controllo automatico dell'esposizione e sistemi di miglioramento del rapporto segnale/rumore;
- scansionare solamente l'organo/regione indicate (es.: risparmiare la tiroide nelle TC per embolia polmonare), salvo il caso di necessità di completare l'esame con una stadiazione in tempo reale qualora una neoplasia non sospettata venga scoperta durante l'esame;
- ottimizzare i parametri in base alle dimensioni del paziente ed all'indicazione all'esame;
- abbassare i kVp se possibile (pediatria, angio);
- abbassare i mA per esami articolari e del torace (c'è già un buon contrasto intrinseco!);
- ridurre il più possibile i passaggi ripetuti sulla stessa zona corporea (fasi multiple nelle stadiazioni);
- Utilizzare il più possibile TC moderne (veloci, a strati piccoli e con CAD e postprocessing evoluti) e seguendo le linee guida, in modo da non dovere ripetere gli esami perché inadeguati.

Finora si è parlato di diagnosi precoce del tumore polmonare e rapporto con le dosi diagnostiche somministrate con TC. Oltre a questo i recenti (ed incalzanti!) aggiornamenti delle linee guida (L.G.) sulle modalità tecniche di diagnostica radiologica ancor più nella diagnostica oncologica, prescrivono come e quando fare gli esami RX e in modo particolare TC in modo da aumentare sempre più il rapporto

tra beneficio diagnostico/terapeutico contro lo scotto da pagare di una ridotta ma comunque presente esposizione a radiazioni.

Sono di pochi mesi fa alcuni importanti aggiornamenti scientifici che guideranno nei prossimi anni la gestione dei pazienti con tumore polmonare sospetto o accertato: prima tra questi la nuova classificazione TNM 8 [Detterbeck FC, CHEST 2017; 151(1):193-203] che da gennaio di quest'anno sostituisce il TNM 7 del 2007; una delle maggiori novità riguarda direttamente chi si occupa di diagnosi precoce del tumore polmonare, con l'introduzione di la nuova categoria centimetrica T1a tra i micronoduli (< 4 mm) ed i piccoli noduli polmonari maligni (NPM) di 1 cm, con una sua giustificata dignità che gli deriva da una curva di sopravvivenza decisamente distinta e migliore di quella della categoria centimetrica superiore tra 1 e 2 cm [i nuovi T1b]; questo significa che c'è molta attenzione nel mondo scientifico su una diagnosi di malignità sempre più precoce di tumori polmonari sempre più piccoli.

Sappiamo che finora una diagnosi precoce di un tumore polmonare è possibile solo nei trial di screening oppure dopo un'accurata gestione dei noduli polmonari indeterminati (NP) scoperti casualmente durante l'attività diagnostica routinaria; la prevalenza dei NP in questi due gruppi di individui è rispettivamente del 33% e 13% ed i cancro polmonari si trovano quasi esclusivamente nella popolazione con NP di questi due gruppi, di dimensioni molto minori di quelli scoperti in pazienti sintomatici, sia per quelli a scoperta incidentale, ma ancor di più negli esami di screening.

Table 6 Lung nodule and cancer prevalence in series of incidentally detected nodules and screening trials

	Studies (n)	Patients (n)	Nodule prevalence (%), mean (range)	Lung cancer prevalence (%), mean (range)
Incidental	11 ^{3 5 7 13-18 31 32}	11 683	13 (2-24)	1.5 (0-4.0)
Screening	21 ^{4 6 8-12 19-30 34 35}	116 300	33 (17-53)	1.4 (0.5-2.7)

La seconda importante novità del febbraio 2017 sono le L.G. della Fleischer Society [riferimento indiscusso internazionale della radiologia toracica] dedicate alla gestione di un NP scoperto incidentalmente; sostituiscono le proprie L.G. precedenti del 2005, allineandosi anche su posizioni vicine alle L.G. della British Thoracic Society del 2015.

Queste ultime avevano già proposto una riduzione dei tempi di follow up ad 1 anno di un nodulo polmonare solido, non solo se questo rimaneva invariato, ma anche se cresceva con un tempo di raddoppio volumetrico più lento (cioè maggiore!) di 600 giorni, purché questa misurazione fosse fatta non manualmente sul diametro lineare ma in modo automatico basandosi sui volumi calcolati dal CAD.

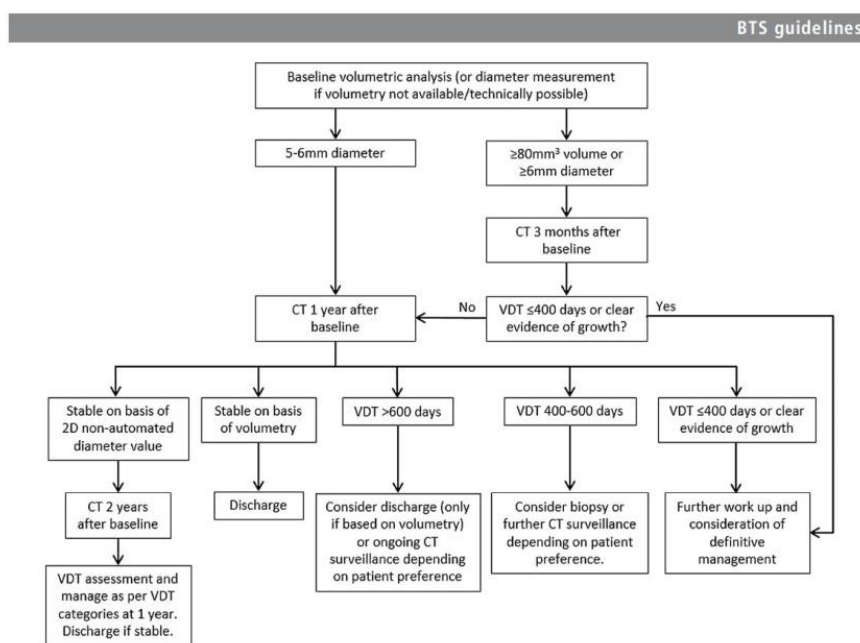


Figure 2 Solid pulmonary nodule surveillance algorithm. VDT, volume doubling time.

Questo enorme impegno di ricerca scientifica propone attraverso queste L.G. di uniformare la gestione di questi pazienti regolamentando tra l'altro (è ciò che ci interessa di più in questa sede) soprattutto di quali NP è opportuno *non* fare nessun controllo TC e per quali NP il follow up va invece eseguito ma *non* a cadenze più strette di quanto stabilito dalle L.G. stesse.

Fleischner Society 2017 Guidelines for Management of Incidentally Detected Pulmonary Nodules in Adults				
A: Solid Nodules*				
Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm³)	6–8 mm (100–250 mm³)	>8 mm (>250 mm³)	
Single				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT, PET/CT, or tissue sampling at 3 months	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
High risk†	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT, PET/CT, or tissue sampling at 3 months	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk†	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
B: Subsolid Nodules*				
Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm³)	≥6 mm (>100 mm³)		
Single				
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years		In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.		In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A–4C).
Multiple				
	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).		Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).
Note.—These recommendations do not apply to lung cancer screening, patients with immunosuppression, or patients with known primary cancer.				
* Dimensions are average of long and short axes, rounded to the nearest millimeter.				
† Consider all relevant risk factors (see Risk Factors).				

Se ricordiamo che una miriade di individui nel mondo sviluppano ogni anno NP sospetti da studiare con TC, possiamo renderci conto dell'enorme portata che queste L.G. hanno sulla limitazione della dose di radiazioni somministrata per motivi diagnostici.

Terzo “messaggio da portare a casa”: i pneumologi, i chirurghi toracici e gli oncologi che gestiscono questi pazienti con NP sospetti ma soprattutto i radiologi non dovrebbero ignorare queste raccomandazioni perché consigliare e fare follow up con TC troppo ravvicinati ai pazienti oltre il limite di tolleranza indicato dalla LG potrebbe essere ora un motivo di contenzioso medico-legale per imperizia.

Non vedo altre figure professionali più adatte del radiologo, che dispone di monitor di visualizzazione ad alta risoluzione e CAD moderni, per fare valutazioni precise sulle dimensioni e sul tempo di crescita di un nodulo polmonare, che sono il fondamento della gestione di questi pazienti. In realtà la diffusione di queste informazioni e di queste regole professionali da noi è tutt'altro che efficiente ed i Radiologi italiani che conosco personalmente che stanno già applicando queste L.G. nei loro referti probabilmente si contano sulle dita di una o ottimisticamente di due mani! Uno dei prossimi compiti della *Sezione di Radiologia Toracica della Società Italiana di Radiologia Medica* sarà quello di diffondere queste nuove regole, grazie alle relazioni già programmate su questi argomenti nel Congresso Nazionale del settembre 2017.

Un'altra importante novità per il risparmio di dose riguarda la limitazione dei volumi da studiare con TC nel cancro polmonare sospetto o accertato. Nella nostra pratica corrente tutti i pazienti prima di essere operati di tumore polmonare vengono stadiati prima con TC del torace, dell'addome completo e cranio-cerebrale, poi con FDG-PET che comportano una dose complessiva di circa 24 mSv. Nelle *American College Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* [Silvestri GA, CHEST 2013; 143(5) (Suppl):e211S-e250S] si propone la sola TC del torace seguita dalla FDG-PET nella maggior parte dei casi, mentre nei casi di piccolo tumore periferico stadiato clinicamente con TC come cIA (cioè T1-T2A N0 M0) la FDG-PET non risulta nemmeno giustificata, ma il paziente dovrebbe comunque valutare l'addome superiore con la TC, almeno per i surreni; nei rari casi già sintomatici per lesione cerebrale la TC cranio-cerebrale verrebbe sostituita dalla RM.

In queste tre evenienze la dose di irradiazione da circa 24 mSv si ridurrebbe approssimativamente nel primo caso a 13 mSv, nel secondo a 10 mSv e nel terzo a 20 mSv. Anche se in linea di principio molti Chirurghi Toracici ed Oncologi (compresi i nostri) sono d'accordo con questa proposta americana in realtà finora non si è preso nessun provvedimento, forse perché questa procedura riduce esami, che negli US

vengono considerati doppiopioni della PET o comunque poco utili, mentre nella nostra realtà viene considerata come inopportuna perché di fatto va contro uno degli obiettivi prioritari delle Aziende Ospedaliere (non è un problema solo veronese) che è produrre numeri di prestazioni.

Probabilmente anche il nostro Medico Nucleare potrebbe riportare esempi simili sull'uso discutibile di una FDG-PET total body. Nell'ambito del nostro gruppo multidisciplinare che valuta i casi più complessi di tumori polmonari sospetti o accertati, osserviamo non raramente casi di pazienti che arrivano (a volte inutilmente spaventati) con FDG-PET già fatte con risultato dubbio o positivo, senza aver fatto prima la TC del torace, che evidenzia poi quadri polmonari suggestivi per forme infiammatorie acute o croniche oppure neoplasie chiaramente benigne.

Forse in tempi non lontani verrà dimostrato che più del numero delle prestazioni sono la loro qualità e il loro utilizzo nei soli casi di dimostrata utilità che giovano maggiormente alla salute ed alla qualità di vita del paziente; questo inoltre costituisce a lungo termine un risparmio delle risorse pubbliche limitando gli esami di follow up costosi non giustificati e riservandoli a chi ne necessita realmente.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

LE NEOPLASIE DI MAGGIOR INTERESSE RADIOPROTEZIONISTICO: NEOPLASIE MAMMARIE

S. Montemezzi, L. Camera

UOC Radiologia AUOI Verona

PREMESSA

In Italia, il tumore della mammella rappresenta la prima causa di morte oncologica per le donne in tutte le fasce di età, rappresentando il 29% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 21% tra le adulte (50-69 anni) e il 16% tra le donne in età superiore a 70 anni [1]. Il trend di incidenza del tumore della mammella appare in modesto aumento, specie nella fascia di età tra i 45 e 49 anni, mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (attualmente di circa 1,3% per anno). Tale decremento è da imputarsi all'avanzamento tecnologico delle tecniche di imaging con conseguente diagnosi precoce delle lesioni ed al miglioramento delle terapie (sia mediche che chirurgiche). Nel 2016, la sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è stata pari all'85,5%, più elevata rispetto alla rispettiva media europea (81,8%) [1].

Il tumore della mammella viene diagnosticato all'esame mammografico, considerato l'indagine di screening, completato in alcuni casi con l'ecografia. Solo in

casi selezionati, si prosegue l'iter con indagini di secondo livello come la Risonanza Magnetica.

TECNICHE RADIOLOGICHE DI SORVEGLIANZA

La *mammografia* (Figura 1) rappresenta lo strumento di screening per l'individuazione in fase precoce del tumore mammario nella popolazione generale (a basso rischio), con esecuzione raccomandata ogni due anni nella fascia d'età 50-69 anni (in attuale e progressiva estensione verso i 74 anni ed in fase di attuazione l'inizio anticipato ai 45 anni). Tale metodica costituisce un esame sensibile e specifico, di facile esecuzione, poco invasivo che applicata su larga scala si è dimostrata una valida arma per individuare precocemente e combattere il tumore mammario. La mammografia può essere completata con l'*ecografia* (Figura 2) che è un'indagine di rapida esecuzione, a basso costo, ben tollerata dalle Pazienti, non utilizza radiazioni ionizzanti e, oltre allo scopo diagnostico, può essere utilizzata anche come guida per procedure agoaspirative/biottiche. Viene utilizzata in caso di reperto dubbio/sospetto alla mammografia come completamento diagnostico ma viene utilizzata anche di routine in caso di donne giovani con seno denso (che costituisce un limite intrinseco della mammografia).

Nell'ultimo decennio, si è progressivamente imposta in ambito clinico-sperimentale un'evoluzione della mammografia, la *tomosintesi* (Figura 3). Tale metodica consente una vera e propria stratigrafia di ciascuna mammella, acquisita nelle medesime proiezioni della mammografia, permettendo uno studio strato per strato (millimetrico) del parenchima mammario.

Con questa tecnica, molti studi effettuati nell'ambito dei programmi di screening [2-4] hanno ampiamente dimostrato come si riducono gli artefatti da sovrapposizione del tessuto ghiandolare (specie nei seni densi), come si riescono a meglio delimitare i margini delle lesioni (permettendo una prima differenziazione tra

lesioni benigne e maligne) aumentando pertanto la “detection rate” dei tumori e riducendo i richiami per casi falsi positivi.

Pur rimanendo il suo utilizzo ancora confinato in programmi di ricerca, recentemente sono state pubblicate alcune raccomandazioni da parte del Gruppo di Studio di Senologia della Società Italiana di Radiologia (SIRM) che ne delineano il suo uso al di fuori dai centri di ricerca e di screening, anche nell’ambito della senologia clinica.

La *risonanza magnetica* (RM) costituisce nella pratica clinica senologica un’indagine di secondo livello, dopo mammografia ed ecografia, per lo studio delle mammelle. È un’indagine di relativo alto costo, deve essere limitata a casi selezionati, non usa radiazioni ionizzanti pur prevedendo solitamente però la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto (da prestare attenzione alle sue controindicazioni) e deve essere letta da Medici Radiologi Senologi esperti. Tali aspetti hanno imposto oramai da anni la stesura di alcune precise linee guida sia nazionali che internazionali per delinearne un suo corretto utilizzo.

Quelle stilate in ambito europeo [5], accettate in Italia, stabiliscono molto chiaramente come tra le maggiori indicazioni della RM vi siano lo staging preoperatorio in caso di recente diagnosi di tumore, la sorveglianza delle donne ritenute ad alto rischio per lo sviluppo del tumore mammario, la valutazione della risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante, la valutazione della mammella ricostruita (protesi), la ricerca di carcinoma mammario occulto (“cup syndrome”), la patologia del capezzolo e lo studio della mammella maschile.

Molti studi hanno dimostrato come la RM sia un esame con elevata sensibilità (vicina al 100%) e con una specificità variabile (dal 24 al 89%) seppur comunque elevata [6, 7], incrementata dall’utilizzo di nuove sequenze come la diffusione e la spettroscopia (approccio multiparametrico) risultando un supporto valido alle metodiche di imaging senologico standard (mammografia ed ecografia).

PROGRAMMI DI SORVEGLIANZA SENOLOGICA

La sorveglianza senologica si affronta con percorsi diversi, a seconda che le donne siano asintomatiche o sintomatiche.

1. Donne asintomatiche

Tra quelle asintomatiche, che costituiscono la maggior parte della popolazione, occorre considerare poi l'età ed il profilo di rischio individuale di sviluppare il tumore mammario. Per le donne con età inferiore ai 40 anni e a basso rischio per carcinoma mammario, non risulta attualmente indicata e comprovata da studi scientifici su larga scala nessuna indagine strumentale di screening.

Tra le donne giovani costituiscono un capitolo a parte le donne che presentano per fattori ereditari, familiari o anamnestici, un rischio aumentato di sviluppare il tumore mammario nella loro vita. Per parlare nello specifico di quelli che sono i programmi di sorveglianza, standardizzati, raccomandati o discussi in seno alla comunità scientifica, risulta di più semplice comprensione la schematizzazione e la suddivisione del gruppo delle donne con aumentato rischio per tumore mammario in 3 diverse categorie, in base al profilo di rischio:

- alto rischio su base eredo-familiare;
- rischio intermedio;
- donne sottoposte a pregressa radioterapia del torace.

Alto rischio eredo-familiare

In questo gruppo, vengono inserite le donne con importante storia familiare di tumore mammario, costituita da 3 o più familiari stretti che si sono ammalati di tumore in età premenopausale e le donne portatrici di mutazione genetica. Tali alterazioni genetiche sono responsabili di circa il 5-10% di tutti i tumori mammari e tipicamente coinvolgono i geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 (con una prevalenza sulla popolazione di circa 1 su 500 donne).

Tutte queste Pazienti con rischio eredo-familiare presentano un “lifetime risk” (cioè un rischio di sviluppare tumore mammario nella loro vita) > 30%. Pur essendo una piccola fetta, le donne con rischio eredo - familiare necessitano di essere correttamente inquadrare, informate e sorvegliate fin dalla giovane età. È pertanto fondamentale che gli operatori sanitari (siano essi il Medico di Medicina Generale, il Medico Radiologo Senologo, il Medico del Lavoro, ecc.) che seguono queste pazienti per altri motivi, siano consapevoli del rischio che tali donne hanno e che le indirizzino a centri specializzati, le “Breast Unit”, dotate al loro interno di uno specifico ambulatorio di oncogenetica.

Tale servizio consta di un genetista e di uno psicologo che, dopo un attento colloquio con la Paziente, ne delineano correttamente il rischio personale di sviluppare il tumore mammario, decidendo anche se vi sono i requisiti per l'esecuzione del test genetico. La Paziente così definita “ad alto rischio” verrà presa in carico dalla Breast Unit per la sorveglianza mammaria da eseguirsi nel tempo.

In queste donne, non solo il rischio di sviluppare il tumore è più elevato rispetto alla popolazione generale (circa 5-7 volte), ma i cancri tendono a manifestarsi in età più giovanile e presentano un profilo immunoistochimico spesso più aggressivo rispetto alla popolazione generale con basso rischio. Fondamentale risulta pertanto iniziare la sorveglianza precocemente secondo precisi protocolli più intensivi. Nel corso degli anni sono stati individuati precisi programmi di sorveglianza standardizzati in recentissime linee guida internazionali ed europee [5, 8], che concordano nell'affermare che l'autopalpazione non ha nessuna rilevanza clinico-scientifica nella sorveglianza di queste donne e che i programmi di sorveglianza debbano iniziare precocemente, tra i 25 e 35 anni. La Mammografia risulta da sé insufficiente per un corretto screening, sono necessarie tecniche di imaging supplementari; per cui si raccomanda l'esecuzione di un esame RM e di un'ecografia con cadenza annuale dai 25 ai 35 anni, con l'aggiunta della Mammografia, sempre annuale, dopo i 35 anni.

L'introduzione della RM nei programmi di sorveglianza di queste donne è stato dimostrato essere fondamentale sia in termini di performance (la RM infatti si è dimostrata superiore a mammografia ed ecografia riuscendo ad individuare in queste mammelle, spesso dense, più precocemente i tumori, di rilevarne cioè di dimensioni più piccole e in uno stadio inferiore, aspetti fondamentali per la prognosi) [9], ma anche in termini di un significativo miglioramento della sopravvivenza di queste Pazienti [10]. Si raccomanda inoltre l'esecuzione di una RM prima di un'eventuale intervento di mastectomia profilattica bilaterale, per la diagnosi di eventuali lesioni sospette misconosciute che potrebbero cambiare l'approccio chirurgico.

Rischio intermedio

Le donne a rischio intermedio per lo sviluppo di carcinoma mammario costituiscono una categoria meno conosciuta ed inquadrata della precedente. In questo gruppo vengono incluse le donne con un "lifetime risk" compreso tra il 15 e il 29%, dato da una storia familiare meno importante di quella delle donne ad alto rischio, dalla presenza di lesioni mammarie con potenziale evolutivo (categoria istologica B3), donne con menarca precoce e/o menopausa tardiva, con pregressa storia di tumore all'ovaio o sottoposte a cicli di stimolazione ormonale ai fini riproduttivi. Accanto a questi fattori di rischio vi è inoltre la presenza di una mammella densa, definita come la rappresentazione di tessuto ghiandolare oltre il 75% dell'area mammaria (categoria BIRADS 4), che di per sé costituisce un rischio aumentato (di circa 4-6 volte) per il tumore mammario [11].

Per questo gruppo piuttosto eterogeneo di donne, la comunità scientifica non ha ancora raggiunto un accordo su quale sia la miglior strategia di sorveglianza mammaria; infatti, pur essendo raccomandata l'esecuzione di mammografia ed ecografia a cadenza annuale e a partire dai 40 anni, non esistono ad oggi studi scientifici che ne convalidano l'effettivo vantaggio come non esistono forti

raccomandazioni all'uso della RM come indagine di screening [12]. In tal senso, altri studi, randomizzati e su larga scala, sono necessari per definire le linee guida della sorveglianza. Anche in Italia si sta lavorando su questa direzione. È infatti in fase conclusiva uno studio randomizzato multicentrico, in cui sono state arruolate, randomizzate e seguite nel follow-up mammografico o di RM le donne a rischio intermedio; i risultati preliminari appaiono molto promettenti per quanto riguarda l'utilizzo e la performance della RM.

Pregressa radioterapia del torace

Questo gruppo, numericamente inferiore rispetto ai precedenti, è costituito da donne giovani che in età infantile/adolescenziale sono state sottoposte a cicli di radioterapia a livello toracico (RTT) per patologie neoplastiche e non, di solito di origine ematologica. Il rischio maggiore di sviluppare il cancro al seno è infatti per le donne trattate con RTT a mantellina per Linfoma di Hodgkin (HL); il rischio rimane comunque elevato anche in caso di dosi di RTT moderate per Linfoma non-Hodgkin (NHL), tumore di Wilms, leucemie, tumori ossei, neuroblastoma o sarcoma dei tessuti molli. È un rischio correlato ad età e dose di esposizione (> rischio per le alte dosi tra i 10-16 anni). Il tumore mammario si manifesta tipicamente dopo 15 anni dalla fine della RTT con un'età media di insorgenza di circa 40 anni ed un'incidenza cumulativa del 13-20% nelle donne nella fascia d'età 40-45 anni (nella popolazione generale è 1%).

Le Pazienti irradiate al torace prima dei 30 anni hanno un rischio di sviluppare il tumore mammario equiparabile a quelle con mutazione genetica (con "lifetime risk" variabile tra 40 e 87%) [13]. I tumori mammari che si sviluppano in questa specifica categoria di donne sono simili a quelli che insorgono nella popolazione generale per istotipo, stato recettoriale, invasione linfatica e coinvolgimento linfonodale; pertanto è sensato pensare che la diagnosi precoce potrebbe essere parimenti efficace. La malattia ha una maggior incidenza nei quadranti supero-

esterni rispetto alla popolazione generale (67% versus 48%), vi è un'aumentata incidenza di carcinoma duttale in situ (DCIS) rispetto ai casi da mutazione genetica e rischio eredo-familiare. È inoltre indispensabile tener presente che la pregressa RTT pone dei limiti per il trattamento del tumore mammario stesso, specie se si pensa alla radioterapia dopo intervento chirurgico senologico conservativo e agli schemi di chemioterapia con doxorubicina [14].

Per la sorveglianza di tali donne, numerose associazioni scientifiche pediatriche, radiologiche ed oncologiche internazionali [North American Children's Oncology Group (COG), Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), UK Children's Cancer and Leukaemia Group (UKCCLG)] hanno stilato una serie di raccomandazioni, che così possiamo riassumere: gli operatori sanitari che hanno in carico tali Pazienti e le donne stesse sottoposte a RTT devono essere informate sul rischio di sviluppare il tumore mammario correlato al trattamento; la sorveglianza è raccomandata per dosi somministrate di RTT ≥ 20 Gy ed è ragionevole per dosi tra 10 e 19 Gy, tenendo conto del contesto clinico e ulteriori fattori di rischio. Il programma di sorveglianza è costituito da un controllo annuale a partire dai 25 anni di età o almeno dopo 8 anni dalla fine della RTT e almeno fino i 50 anni con mammografia, RM o entrambe (l'evidenza scientifica attuale è giudicata insufficiente per raccomandare un metodo di imaging ideale) [15].

Infatti rispetto agli studi di screening delle donne ad elevato rischio eredo-familiare, si osserva una sensibilità relativamente maggiore della mammografia e relativamente minore della RM, correlata alla più ampia incidenza di DCIS associato a microcalcificazioni ed a una minor probabile angiogenesi; combinando le due metodiche si arriva a valori di sensibilità molto elevati, di circa il 95% [16]. In ambito nazionale sono state pubblicate recentemente le raccomandazioni della Società Italiana di Radiologia Medica [17] che confermano quelle internazionali; in tale documento si sottolinea infatti la necessità di rendere consapevoli del rischio le

donne attraverso un colloquio informativo, si raccomanda l'esecuzione di un esame di RM con mezzo di contrasto annuale, una mammografia bilaterale con la stessa cadenza (mammografia e RM possono essere eseguite contestualmente o alternate a cadenza semestrale). Al raggiungimento dell'età di screening di queste donne, in seno alla Breast Unit è necessaria una rivalutazione del singolo caso (presenza di eventuali ulteriori fattori di rischio per carcinoma mammario) per decidere se mandare la donna a sorveglianza attraverso lo screening di popolazione (mammografia annuale o biennale) o se proseguire il programma intensivo di sorveglianza.

Passando alla fascia d'età successiva, quella delle donne asintomatiche cioè tra i 40-49 anni, se non sono già comprese nell'estensione che sta avvenendo dei programmi di screening sopra citata (attualmente è in fase di studio l'estensione alla fascia 45-49 anni), è consigliata l'esecuzione di una mammografia annuale più una eventuale ecografia in caso di immagini dubbie/sospette o di mammelle dense (III-IV) (la visita senologica può essere eseguita a completamento).

Il problema nelle donne più giovani è la relativa bassa prevalenza della malattia rispetto alle donne con età compresa tra i 50 e 69 anni, molto spesso si tratta di donne con seni densi in cui lo studio mammografico è più difficile e porta ad un tasso di richiami sicuramente più elevato rispetto a quanto raggiunto nella popolazione standard di screening. Per la fascia d'età 50-74 anni, come già accennato, è auspicata la stretta adesione ai programmi di screening organizzato sviluppati nelle singole regioni.

2. Donne sintomatiche

In questa categoria di donne, numericamente inferiore alla precedente ed in cui non ci sono limiti di età, vengono inserite tutte quelle Pazienti che afferiscono ai centri sia di Senologia Clinica (la maggior parte) che ai Centri di Screening, molto

spesso in regime di urgenza e con impegnativa del Medico Curante, perché soffrono di un determinato sintomo/segno a livello della mammella.

Tra questi si annoverano: un addensamento/nodulo palpabile, un processo infiammatorio, una secrezione ematica e/o siero-ematica dal capezzolo, un riferito trauma o una dubbia rottura protesica. A queste donne viene eseguita una visita senologica completata, a seconda del quadro clinico e su decisione del Medico Radiologo Senologo, con mammografia ed ecografia (che possono essere anche monolaterali) eventualmente completate da approfondimenti agoaspirativi/bioptici (in caso di reperti dubbi) e/o con esame RM se indicato (es.: sospetta rottura protesica).

Capitolo a parte è invece quello del *follow-up strumentale delle donne trattate per carcinoma mammario*. A queste Pazienti, già trattate efficacemente per tumore mammario, è consigliata, anche dalle ultime raccomandazioni nazionali [18], l'esecuzione di una mammografia (eventualmente integrata con tomosintesi), con ecografia mammaria ed ascellare a cadenza annuale. La RM non è raccomandata come indagine di primo livello nel follow-up ma viene eseguita in caso di reperti dubbi /sospetti alla combinata mammografia ed ecografia oppure per uno studio più approfondito della regione cicatriziale e degli impianti protesici.

Considerata l'entità numerica del problema cancro della mammella e la sua complessità di gestione e di cura, sia a livello europeo che nazionale che regionale, sono stati istituiti i *centri di senologia* o *breast units*. Gli obiettivi di tale modello, organizzato come una rete tipo "Hub and Spoke", cioè centri più piccoli distribuiti sul territorio che fanno riferimento ad uno più grande, è quello di garantire oltre alla tempestività nella presa in carico delle Pazienti, anche e soprattutto, adeguati livelli di cura e di continuità nell'assistenza assicurando una risposta adeguata al fabbisogno regionale.

Il modello si propone di garantire alle Pazienti il miglior trattamento attraverso un approccio multidisciplinare e multi professionale, di continuità di cura ospedale -

territorio. Il centro è organizzato in un CORE TEAM costituito da diverse figure professionali (radiologo, chirurgo, anatomo-patologo, oncologo, radioterapista, case manager, data manager) a cui si aggiungono altre figure coinvolte nel processo di cura (medico di medicina nucleare, chirurgo plastico, psicologo, fisioterapista), coordinate da un unico responsabile; ognuna di queste figure professionali risponde a dei requisiti ben precisi e stabiliti, dettati a livello della Comunità Europea, in termini di formazione, esperienza e casistica trattata per anno per quanto riguarda la patologia mammaria. Il team si riunisce settimanalmente in un meeting in cui si discutono tutti i casi che affluiscono al Centro e in cui si decide il miglior approccio terapeutico personalizzato per ciascuna Paziente.

FIGURE

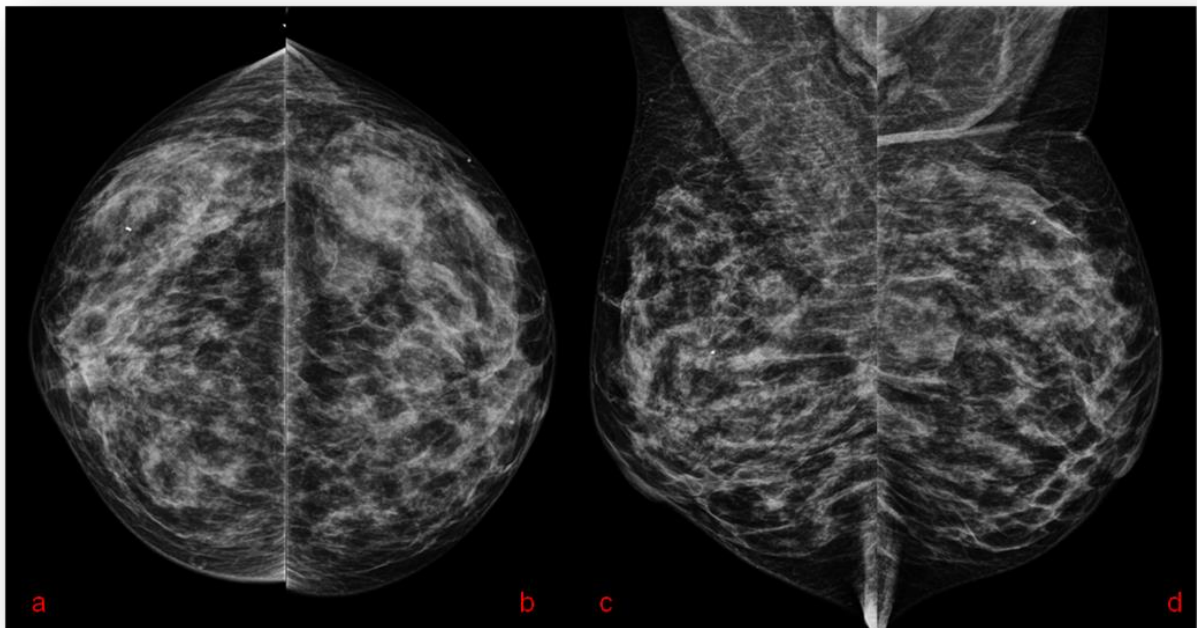


Figura 1

Mammografia nelle due proiezioni cranio-caudale (a e b) e obliqua (c e d) delle mammelle di una Paziente giovane (41 anni) con alto rischio eredo-familiare per tumore mammario. Da notare l'elevata densità del tessuto ghiandolare che appare ben rappresentato, a struttura disomogenea, con scarsa componente adiposa associata.

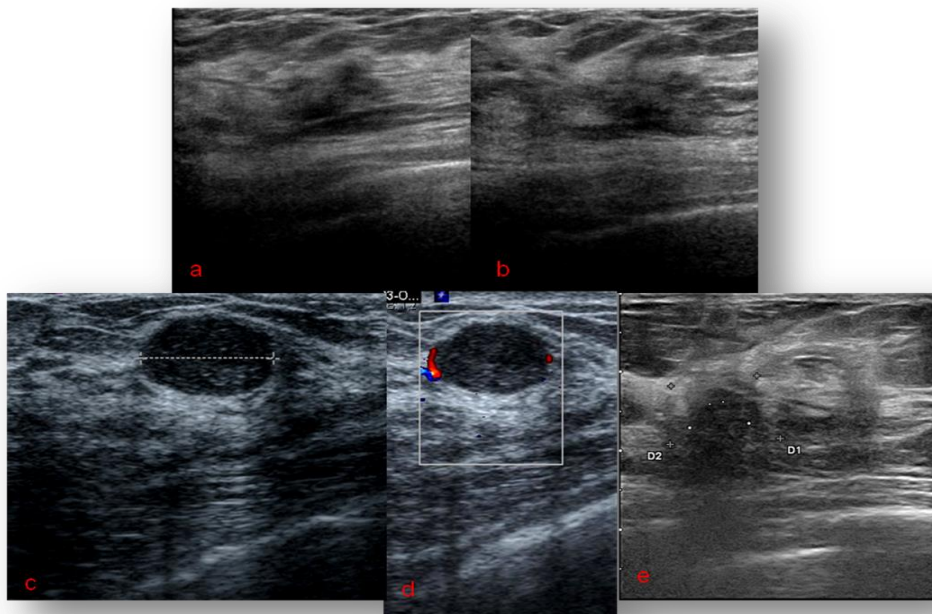


Figura 2

Ecografia: diverse immagini di un esame ecografico di una mammella in cui, accanto al parenchima normale (a e b) si sono evidenziate due tipi di lesioni, una piccola cisti corpuscolata (lesione benigna) in c e d mentre in e si riscontra piccola lesione solida ipoecogena, a margini sfumati, sospetta.

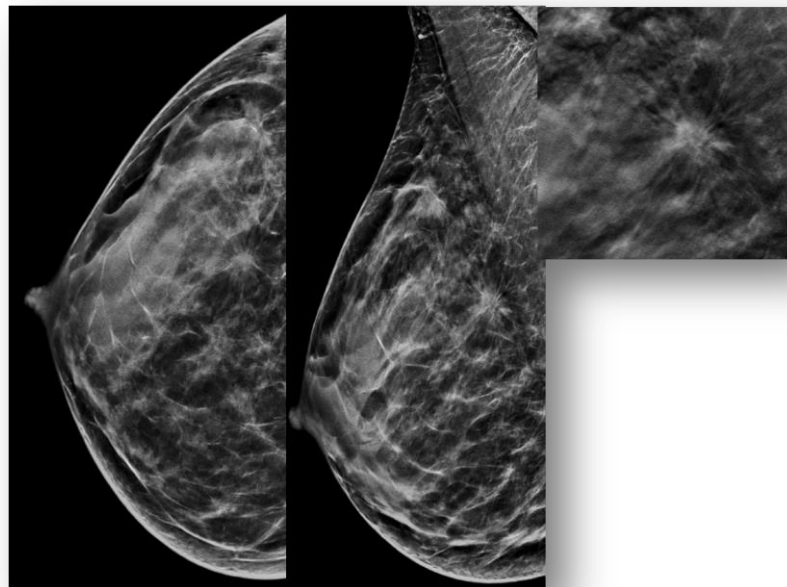


Figura 3

Immagini di tomosintesi della mammella destra di una giovane Paziente.

La tomosintesi consente lo studio strato per strato millimetrico della ghiandola riducendo i possibili artefatti dati dalla sovrapposizione delle strutture parenchimali. In questo caso tale metodica permette di evidenziare, al quadrante supero-esterno, un'immagine solida spiculata, sospetta, confermata nel particolare.

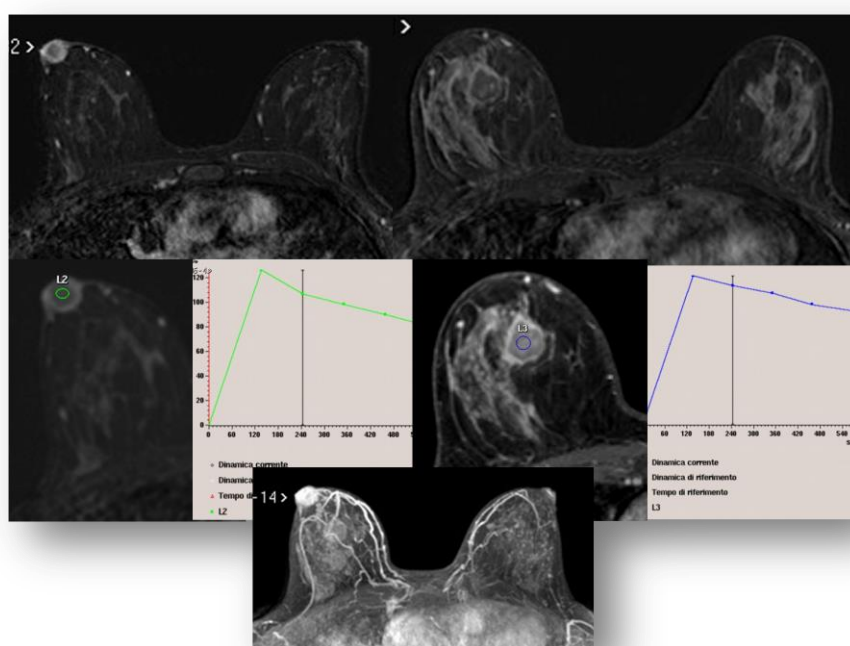


Figura 4

Risonanza Magnetica (RM) di una Paziente di 38 anni con eteroplasia bifocale alla mammella di destra già diagnosticata all'esame mammo-ecografico (due lesioni, una subito posteriormente al capezzolo e l'altra nei quadranti centrali). La RM, eseguita prima dell'inizio della chemioterapia neoadiuvante, ha consentito di stabilire un corretto bilancio di estensione della malattia confermando l'assenza di lesioni sospette alla mammella controlaterale.

BIBLIOGRAFIA

1. "AIOM 2016. I numeri del cancro in Italia nel 2016. ISBN 978-88-490-0568-4 http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf"
2. Ciatto, S., et al., *Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study*. Lancet Oncol, 2013. 14(7): p. 583-9.
3. Skaane, P., et al., *Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration*. Eur Radiol, 2013. 23(8): p. 2061-71.
4. Lang, K., et al., *Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study*. Eur Radiol, 2016. 26(1): p. 184-90.
5. Sardanelli, F., et al., *Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group*. Eur J Cancer, 2010. 46(8): p. 1296-316.
6. Kuhl, C.K., *Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications*. Radiology, 2007. 244(3): p. 672-91.
7. Kuhl, C., *The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice*. Radiology, 2007. 244(2): p. 356-78.

8. Mainiero, M.B., et al., *ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening*. J Am Coll Radiol, 2016. 13(11S): p. R45-R49.
9. Kriege, M., et al., *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. N Engl J Med, 2004. 351(5): p. 427-37.
10. Evans, D.G., et al., *MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2014. 145(3): p. 663-72.
11. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, *Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15(6): p. 1159-69.
12. Kuhl, C.K., et al., *Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. 23(33): p. 8469-76.
13. Henderson, T.O., et al., *Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer*. Ann Intern Med, 2010. 152(7): p. 444-55; W144-54.
14. Allen, S.D., et al., *Radiologic features of breast cancer after mantle radiation therapy for Hodgkin disease: a study of 230 cases*. Radiology, 2014. 272(1): p. 73-8.
15. Mulder, R.L., et al., *Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*. Lancet Oncol, 2013. 14(13): p. e621-9.
16. Sung, J.S., et al., *Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation*. Radiology, 2011. 259(1): p. 65-71.
17. Mariscotti, G., et al., *Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM*. Radiol Med, 2016. 121(11): p. 834-837.
18. Bucchi, L., et al., *Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM*. Radiol Med, 2016. 121(12): p. 891-896.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

LE NEOPLASIE CUTANEE

P. Rosina

UOC Dermatologia AUOI Verona

INTRODUZIONE

I fattori di rischio e predisponenti comuni a tutti i tumori cutanei sono rappresentati dalla razza bianca, dal fototipo chiaro, da una familiarità positiva, dalla presenza di terapie immunosoppressive. Le variazioni delle abitudini di vita come la maggiore esposizione solare, spesso più intensa e concentrata, la maggiore superficie cutanea esposta, assieme alla riduzione dello strato di ozono (↑ UVB) ed all'utilizzo di UV artificiali a fini estetici sottopongono la nostra cute ad un maggiore danno attinico. La capacità del nostro organismo di gestire tale esposizione è in relazione al FOTOTIPO che viene classificato in funzione del colore di pelle, occhi e capelli, della capacità di abbronzarsi e della tendenza a scottarsi. Più il fototipo è basso (pelle, occhi e capelli chiari), meno è efficace l'adattamento alle radiazioni solari.

Le principali neoplasie cutanee sono rappresentate dai Non Melanoma Skin Cancers (Basal cell carcinoma e Squamous cell carcinoma), che rappresentano da soli più del 90 % di tutte le neoplasie cutanee, e poi dal melanoma, dai linfomi cutanei, dal sarcoma di Kaposi, dal carcinoma a cellule di Merkel e da altre forme ancora più rare.

MELANOMA CUTANEO

Il melanoma è principalmente cutaneo (91%) ed in misura minore oculare (5 %), mucosale (1%), ed in alcuni casi a sede primaria ignota (2 %), quando si evidenziano le metastasi, senza riscontro della lesione primitiva.

Il melanoma cutaneo rappresenta circa l'1-2% di tutti i tumori maligni e il 5% di quelli a sede cutanea. Per la sua elevatissima tendenza invasiva è considerato, da un punto di vista biologico tra i tumori più maligni. Rarissimo prima della pubertà, colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra i 30 e i 60 anni, con un picco intorno ai 40-50 anni. In Italia l'incidenza attuale è compresa tra 8 e 14 casi/anno/100.000 abitanti con valori più elevati nelle regioni del Nord. Presenta una crescita costante in tutto il mondo e la sua incidenza è addirittura raddoppiata negli ultimi dieci anni mentre la mortalità si è mantenuta costante, soprattutto grazie alla diagnosi precoce. Infatti, il trattamento delle forme avanzate presenta percentuali di successo molto basse (10-20%). L'indice prognostico più importante, in assenza di metastasi alla diagnosi, è tuttora rappresentato dallo spessore del tumore (indice di Breslow + eventuale ulcerazione), che è inversamente correlato alla sopravvivenza.

Per effettuare una diagnosi precoce risultano fondamentali l'educazione e la sensibilizzazione della popolazione e del personale sanitario, l'individuazione dei soggetti e delle lesioni a rischio o sospette, tramite l'applicazione della regola clinica dell'ABCDE (Asimmetria, Bordi irregolari, Colore disomogeneo, Dimensioni >5 mm, Evoluzione della lesione), utilizzando anche degli importanti ausili per il follow-up, che consentano un autocontrollo da parte del paziente, come la mappatura fotografica di tutta la cute od almeno delle aree di più difficile osservazione (dorso, glutei, regioni plantari, ecc...). Di grande aiuto è, per il dermatologo, la dermoscopia ad epiluminescenza, una tecnica non invasiva e di rapida esecuzione che rappresenta un importante ausilio diagnostico per l'identificazione dei melanomi iniziali e per la diagnosi differenziale con lesioni che possono simulare il melanoma. La mappatura in videodermatoscopia è invece una metodica da riservare agli individui con

importanti fattori di rischio e previo screening dermatologico: presenza di numerosi nevi clinicamente atipici, soprattutto in pazienti di fototipo chiaro o con familiarità positiva per melanoma.

La prognosi del melanoma cutaneo è buona o ottima se la diagnosi è precoce (melanoma sottile) mentre è decisamente severa e spesso infausta se si identifica tale neoplasia in fase avanzata (melanoma spesso, metastasi in atto), anche in relazione alla scarsa risposta del melanoma metastatico ai vari protocolli terapeutici. L'indice prognostico più importante, in assenza di metastasi alla diagnosi, è tuttora rappresentato dallo spessore del tumore (indice di Breslow + eventuale ulcerazione), che è inversamente correlato alla sopravvivenza.

Il trattamento elettivo del melanoma è l'asportazione chirurgica, che consiste nella rimozione completa del tumore primitivo in anestesia locale, con un margine di almeno 2-3 mm. Una biopsia incisionale (parziale) è consentita solo se vi è una lesione molto ampia e se vi sono importanti implicazioni estetico-funzionali per la sede (viso, regioni palmo-plantari, dita, ecc...)

A diagnosi istologica conclusa, accertata l'evidenza del tumore, si eseguirà un allargamento della precedente escissione, con margini adeguati allo spessore, compresi tra 0,5 e 2 cm.

Per i pazienti con melanoma di spessore superiore od uguale ad 1 mm si esegue anche la biopsia del linfonodo sentinella, cioè del primo linfonodo che drena quella regione (es. linfonodi ascellari per i melanomi del braccio). In caso di riscontro di cellule tumorali nel linfonodo sentinella si esegue l'asportazione di tutti i linfonodi della regione.

La stadiazione del melanoma segue la procedura TNM:

- STADIO I-II : Melanoma limitato alla cute;
- STADIO III: Metastasi linf. Regionali o satelliti /in transit;
- STADIO IV: Metastasi a distanza.

La terapia del melanoma avanzato ha scarsa efficacia ed i diversi stadi richiedono protocolli terapeutici differenti. L'asportazione chirurgica delle metastasi viene eseguita se queste sono isolate e/o facilmente accessibili, oppure a fini palliativi, con l'eventuale aggiunta di una terapia adiuvante (immunoterapia con anticorpi monoclonali, IFN α od IL-2, oppure in casi selezionati la radioterapia), che ha lo scopo principalmente di migliorare la qualità di vita del paziente.

Attualmente la chemioterapia (dacarbazina, cis-platino, vinblastina, BCNU, ecc...), scarsamente efficace, è stata sostituita dalla Targeted terapia (Vemurafenib, Dabrafaneib = BRAF inhibitors, Tramatenib = MEK inhibitor) e/o dall'Immunoterapia con anticorpi monoclonali (Ipilimumab = mAb contro CTLA-4, Nivolumab, Pembrolizumab = mAb contro PD-1), che presentano una minore tossicità ed un maggiore intervallo libero da malattia.

EPITELIOMA BASOCELLULARE

Il carcinoma basocellulare (BCC) è la forma più comune di tumore della pelle, con circa 2,8 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti. Il carcinoma basocellulare è, infatti, la più comune fra tutte le forme di cancro. Origina dalle cellule progenitrici del follicolo pilifero ed è un tumore stroma-dipendente e localmente invasivo. Sono rarissime le metastasi.

I fattori di rischio sono rappresentati da: sesso maschile, età avanzata, fotoesposizione cronica, radiazioni ionizzanti, esposizione all'arsenico. Quasi tutti i BCC compaiono su parti del corpo frequentemente esposte al sole come il volto, le orecchie, il collo, il cuoio capelluto, le spalle e il dorso. In rari casi il tumore può svilupparsi anche su aree non fotoesposte. Vi è comunque il risparmio delle mucose e delle regioni palmo-plantari, dove non vi sono follicoli piliferi. Le principali varietà cliniche sono le forme: superficiale, nodulare, infiltrativo, vegetante, pigmentato, sclerodermiforme.

I BCC possono essere facilmente trattati se diagnosticati nel loro stadio precoce, con una percentuale di guarigione vicina al 100%. La diagnosi precoce permette inoltre di asportare il tumore quando è ancora di piccole dimensioni, ricorrendo ad un trattamento più conservativo. Sebbene questo carcinoma raramente si diffonde o metastatizza ad organi vitali, tuttavia esso può danneggiare i tessuti circostanti, con esiti talora deturpanti. Alcune rare forme estremamente aggressive possono diventare pericolose se non trattate.

La scelta del trattamento si basa sul tipo, dimensione, posizione e profondità di penetrazione del tumore come pure sull'età del paziente e sulle sue condizioni generali di salute e, infine, sull'esito estetico che ne può derivare: curettage ed elettroessiccazione, chirurgia micrografica di Mohs, escissione chirurgica, radioterapia, criochirurgia (crioterapia), terapia fotodinamica (PDT), terapia topica (imiquimod, 5 fluorouracile). Il Vismodegib è il primo farmaco in assoluto per forme avanzate di BCC, è un farmaco per uso orale approvato dalla FDA nel 2012 solo per casi molto limitati in cui la natura del cancro preclude altre opzioni terapeutiche come la chirurgia o la radioterapia.

CARCINOMA SPINOCELLULARE (O SQUAMOCELLULARE) CUTANEO

Si stima che ogni anno negli USA siano diagnosticati 700.000 nuovi casi di carcinoma spinocellulare (SCC). Questo rende il SCC il secondo tipo di cancro cutaneo più diffuso dopo il carcinoma basocellulare.

Questa neoplasia ha origine dalle cellule squamose che costituiscono gran parte degli strati più superficiali della pelle. Può insorgere in qualsiasi zona del corpo, comprese le membrane mucose e i genitali, ma è più comune nelle aree più frequentemente esposte al sole, come orecchie, labbro inferiore, viso, cuoio capelluto di persone calve, collo, mani, braccia e gambe. Non solo l'esposizione intensa ai raggi ultravioletti (UV) durante il periodo estivo, ma anche l'esposizione quotidiana contribuiscono al danno cumulativo che può portare allo sviluppo di un SCC.

Spesso la cute nelle aree fotoesposte rivela segni di danno solare come rughe, alterazioni della pigmentazione, lentiggini, perdita di elasticità e capillari dilatati.

La maggioranza dei casi di carcinoma spinocellulare è causata dall'esposizione cronica al sole. Anche l'uso frequente di lampade artificiali per indurre l'abbronzatura aumenta il rischio di SCC: le persone che usano lampade abbronzanti presentano un rischio di sviluppare SCC 2.5 volte superiore alle persone che non ne fanno uso. Altra causa di carcinoma spinocellulare è la presenza di seri danni cutanei come ustioni, cicatrici, ulcere, ferite di lunga durata e di zone precedentemente esposte ai raggi X o a certi agenti chimici, quali arsenico e derivati del petrolio.

Anche condizioni come infezioni croniche e infiammazioni cutanee possono dare origine a carcinomi spinocellulari. Inoltre, infezioni da HIV ed altre patologie caratterizzate da immunodeficienza, chemioterapia, farmaci immunosoppressori (anti-rigetto) usati nei trapiantati e la stessa eccessiva esposizione al sole, indebolendo la risposta immunitaria, possono aumentare il rischio di SCC ed altre neoplasie cutanee. Le sedi tipicamente colpite sono: regioni fotoesposte (capo, collo, tronco, arti), ma anche mucosa orale e genitale e regione palmo-plantare

Si presenta clinicamente come una lesione papulosa o nodulare che si ulcera rapidamente, con crescita più rapida dell'epitelioma basocellulare.

STADIAZIONE TNM:

- T0: assenza di tumore primitivo
- Tis: carcinoma in situ
- T1: lesione con $\varnothing < 2$ cm
- T2: lesione con \varnothing tra i 2 ed i 4 cm
- T3: lesione con $\varnothing > 4$ cm
- T4: infiltrazione del tessuto muscolare od osseo
- Rischio metastasi T1: 1.4%, T2: 9.2%, T3 e T4: > 13%

Il trattamento del carcinoma spinocellulare è essenzialmente chirurgico che deve essere ampio e radicale, altre terapie rivestono solo un ruolo palliativo. È importante anche un accurato follow-up per il rischio metastatico, in particolare la valutazione ecografica loco-regionale.

NEOPLASIE CUTANEE E RADIAZIONI IONIZZANTI

I principali oncogeni che possono indurre neoplasie cutanee, soprattutto carcinomi, sono le radiazioni ultraviolette, sia naturali che artificiali, quelle ionizzanti, gli idrocarburi policiclici e l'arsenico. Un'eccessiva esposizione alle radiazioni ionizzanti ed ultraviolette (UV), in particolare a quelle solari, è in grado di indebolire il sistema immunitario cutaneo e di danneggiare le cellule della cute, alterandone il materiale genetico (DNA). Quando tali alterazioni divengono troppo severe, i sistemi di riparazione delle cellule cutanee non riescono a eliminarle, permettendo così il trasferimento di informazioni sbagliate alle cellule figlie. Se poi queste continuano a loro volta a dividersi senza nessun ostacolo, possono trasformarsi e determinare, nel corso del tempo, lo sviluppo di tumori cutanei.

Le radiazioni ionizzanti possono dare luogo a spinaliomi, basaliomi, tumori delle ghiandole sebacee e sudoripare, solo raramente melanomi. Gli epiteliomi basocellulari, ma soprattutto spinocellulari, sono una non rara evoluzione delle radiodermiti e sono caratterizzati da una maggiore invasività e tendenza alla ripetizione. Radiologi, radioterapisti, ortopedici, cardiologi sono le categorie di lavoratori maggiormente a rischio. Pochi anni dopo la scoperta di Roentgen nel 1895 e precisamente nel 1902 Friebe osservò la comparsa di un carcinoma a cellule squamose sul dorso della mano di un tecnico che utilizzava raggi X.

Fino al 1930 la maggior parte dei cancro da radiazioni ionizzanti colpivano medici e paramedici poiché l'esposizione non era controllata da macchine calibrate come allo stato attuale.

Queste lesioni colpivano soprattutto le mani e i piedi, meno il viso, e più frequentemente erano carcinomi a cellule squamose che a cellule basali. Dai primi anni Trenta sono gradualmente scomparsi cancri di natura occupazionale perché sono stati studiati adeguati provvedimenti al riguardo. I carcinomi da radiazioni ionizzanti costituiscono comunque meno dell'1% di tutti i carcinomi della cute di natura professionale.

Di fatto, però, negli anni più recenti si è osservato un incremento del numero degli epitelomi a cellule basali indotti da radioterapia frazionata per malattie dermatologiche.

Queste lesioni colpiscono quasi esclusivamente il viso, spesso su aree di radiodermite cronica, e sono soprattutto carcinomi a cellule basali. Sono due i tipi di ingiuria che si possono verificare dopo ripetute esposizioni a radiazioni ionizzanti: il primo è il risultato di dosi relativamente alte usate per brevi periodi su lesioni cancerose della cute e quello che ne risulta è ulcerazione seguita da atrofia, teleangectasie, iper- e ipopigmentazione.

Al contrario basse dosi di radiazioni ionizzanti somministrate per lunghi periodi, usualmente portano alla formazione di carcinomi cutanei. In questa evenienza infatti la cronica esposizione porta a secchezza della cute, atrofia delle ghiandole sebacee e sudoripare, perdita di capelli, atrofia cutanea, cheratosi, rottura delle unghie, ulcerazioni persistenti, e varie neoformazioni premaligne e maligne.

I carcinomi a cellule squamose di origine da raggi X tendono ad essere più invasivi che quelli di origine attinica, con metastasi che colpiscono dal 20 al 26% dei pazienti, contro il 3% di carcinomi indotti da radiazioni attiniche. I tumori sono spesso multipli. Il periodo di latenza varia moltissimo (usualmente da 25 a 30 anni). La durata varia inversamente con la dose. La dose equivalente per produrre carcinoma della cute appare essere 3000 rem (= 30 Sv).

BIBLIOGRAFIA

1. Trakatelli M, et al. *Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management.* Eur J Dermatol. 2014;24:312-29.
2. Motaparthy K, et al. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants.* Adv Anat Pathol. 2017;24:171-194.
3. Burton KA, et al. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease.* Am J Clin Dermatol. 2016;17:491-508.
4. Harries M, et al. *Treatment patterns of advanced malignant melanoma (stage III-IV) - A review of current standards in Europe.* Eur J Cancer. 2016;60:179-89.
5. Li C, Athar M. *Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis.* Radiat Res. 2016;185:217-28.
6. McKeown SR et al. *Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation.* Br J Radiol 2015; 88: 20150405.
7. Freedman DM, et al. *Risk of melanoma among radiologic technologists in the United States.* Int J Cancer. 2003;103:556-62.
8. Lomas A, et al. *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer.* Br J Dermatol. 2012;166:1069-80.
9. Bray FN, et al. *Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy.* Dermatol Ther (Heidelb). 2016;6:185-206.
10. Linet MS, et al. *Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers.* Radiat Res. 2010;174:793-808.

III SESSIONE

Meccanismi della (radio)cancerogenesi



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

MECCANISMI DELL'ONCOGENESI DA RADIAZIONI IONIZZANTI

M. Tanori

*Divisione Tecnologie e metodologie per la salvaguardia della salute
C.R. ENEA Casaccia, Roma*

Il cancro è la principale causa di morte a livello mondiale. È conosciuto fin dai tempi degli antichi Egizi e da sempre l'uomo cerca di approfondirne la conoscenza per individuare la cura. All'origine dello sviluppo tumorale c'è la combinazione di mutazioni, cioè di alterazioni, in geni (proto-oncogeni e oncosoppressori) che regolano processi biologici importanti come la proliferazione, il differenziamento, la morte cellulare programmata e la stabilità genomica delle cellule.

L'esposizione ad agenti di tipo endogeno (mutazioni ereditarie o sporadiche) ed esogeno (chimici, fisici o biologici) provoca l'accumulo progressivo di mutazioni che rompono l'equilibrio fra segnali stimolatori ed inibitori della divisione cellulare conferendo ad una singola cellula la capacità di proliferare in maniera incontrollata senza rispettare i segnali di controllo provenienti dall'esterno; ha così inizio la prima fase, chiamata iniziazione, di un processo biologico evolutivo molto complesso, in cui la cellula si trasforma in una cellula neoplastica latente.

L'accumulo di ulteriori mutazioni nel tempo conferisce alla cellula un vantaggio competitivo sulle altre, che determina una selezione clonale. È noto, infatti,

che nella maggior parte dei casi, le cellule di un tumore discendono tutte da una singola cellula progenitrice comune.

La seconda fase, la promozione, avviene in seguito all'ulteriore accumulo di mutazioni che determinano la formazione del tumore benigno, capace di accrescersi rapidamente, pur rimanendo circoscritto nel tessuto di origine.

Nella fase di progressione le cellule neoplastiche acquisiscono la capacità più pericolosa di oltrepassare i confini tissutali e migrare verso altri tessuti o organi attraverso la circolazione sanguigna e linfatica, formando tumori secondari a distanza, le metastasi (1). Lo sviluppo tumorale è un processo che richiede molti anni per manifestarsi. Il danno genetico può infatti verificarsi anche molti anni prima che il tumore diventi clinicamente evidente. Tuttavia, gli stadi avanzati della trasformazione neoplastica evolvono molto rapidamente.

PROTO-ONCOGENI E GENI ONCOSOPPRESSORI

Dal punto di vista molecolare, le mutazioni responsabili dell'insorgenza dei tumori sono riconducibili a due gruppi di geni ben definiti: i proto-oncogeni e i geni oncosoppressori. I proto-oncogeni controllano la crescita cellulare stimolando la cellula a dividersi. Quando subiscono mutazioni attivanti (gain of function) diventano oncogeni e la funzione della proteina che codificano diventa costitutivamente attiva. Di conseguenza, la proliferazione cellulare è stimolata in modo abnorme e diviene refrattaria ad eventuali segnali inibitori extracellulari. Al contrario, le lesioni dei geni oncosoppressori sono mutazioni inattivanti (loss of function) che provocano la perdita della funzione della proteina codificata che normalmente costituisce un freno alla divisione cellulare.

Sono potenzialmente oncogeni tutti i geni che codificano le proteine coinvolte nella trasmissione di uno stimolo proliferativo. Le mutazioni che trasformano un proto-oncogene in oncogene possono essere di diversa entità. Mutazioni puntiformi in sequenze codificanti o traslocazioni che provocano la formazione di geni

chimerici, possono determinare la produzione di una proteina costitutivamente attiva, mentre mutazioni puntiformi in regioni regolatorie, l'amplificazione genica, o traslocazioni in regioni trascrizionalmente attive possono comportare la produzione della proteina identica alla wild-type ma espressa in quantità elevate.

Gli oncogeni sono classificati in base alla funzione dei loro prodotti. Sono oncogeni quelli che codificano fattori di crescita (FGF, EGF, PDGF etc.) o recettori per i fattori di crescita (EGFR, PDGFR etc.). Fra i primi a essere stati identificati vi sono membri della famiglia di recettori che legano l'EGF e fattori simili, quali HER1 e HER2 (Human EGF receptor 1 e 2), coinvolti nel cancro mammario. Gli oncogeni possono codificare anche tirosin-chinasi completamente citoplasmatiche, come quelle della famiglia SRC, o come ABL, la cui attività è presente anche a livello nucleare. L'alterazione di ABL è dovuta alla fusione parziale con il gene BCR, a seguito di una traslocazione che dà luogo al cosiddetto "cromosoma Philadelphia". Questa alterazione è tipica della leucemia mieloide cronica (LMC).

Gli oncogeni della famiglia RAS sono proteine G della trasduzione del segnale cellulare e si trovano attivati nel 20-25% di tutti i tumori umani e fino al 90% in alcuni tipi di tumore (tumori ematopoietici, della tiroide, del pancreas, del colon e del polmone). L'oncogene ras viene attivato in seguito a mutazioni puntiformi che attivano in modo permanente la proteina che diventa incapace di idrolizzare il GTP provocando la costante attivazione dei pathway di proliferazione.

Tra i fattori di trascrizione un esempio rappresentativo è il gene myc che è iperespresso in molte forme di cancro, come il neuroblastoma, il tumore polmonare e della mammella; i livelli della proteina restano costantemente elevati in seguito ad amplificazioni geniche. Nel linfoma di Burkitt invece l'attivazione dell'oncogene avviene in seguito alla traslocazione che coinvolge il cromosoma 8 e 14.

Perché una cellula si trasformi da normale in neoplastica è indispensabile che, oltre all'attivazione di uno o più proto-oncogeni, vengano inattivati anche i geni

oncosoppressori. Al contrario dei precedenti, questi geni codificano proteine che mediano segnali negativi per la proliferazione cellulare.

All'interno di ciascuna cellula ogni gene è rappresentato in due copie, gli alleli, ognuna delle quali è ereditata da ciascuno dei due genitori. Secondo la teoria del "two hits", perché vi sia un effetto patologico è necessario che siano inattivati entrambi gli alleli di un gene oncosoppressore. La doppia inattivazione è un evento che richiede molto tempo per realizzarsi, ma le probabilità che accada aumentano notevolmente se uno dei due alleli viene ereditato in forma già mutata da uno dei due genitori.

Tra gli oncosoppressori il gene Rb è stato il primo ad essere stato identificato. La sua inattivazione è responsabile del retinoblastoma, un tumore ereditario che insorge in età pediatrica. La proteina Rb è un inibitore della progressione nel ciclo cellulare. Un altro importante oncosoppressore è p53, inattivato in una rara malattia ereditaria, la sindrome di Li-Fraumeni, che predispone all'insorgenza di cancro multipli, ma soprattutto si ritrova mutato in parecchi tumori non ereditari.

È, dunque, un gene di straordinario interesse per la comprensione dei meccanismi di cancerogenesi ed è anche uno dei più promettenti candidati per la terapia molecolare del cancro. La proteina p53 è stata soprannominata "il guardiano del genoma" perché ha la funzione di monitorare l'integrità del DNA; in caso di un danno genetico si attiva come fattore trascrizionale e promuove l'espressione di geni che arrestano la divisione della cellula e, in casi estremi, ne provocano la morte scongiurando il pericolo di trasmettere la mutazione alle cellule figlie.

Recentemente, i geni che partecipano ai processi di riparazione del DNA, e che quindi sono coinvolti nel controllo dell'integrità del genoma, sono stati classificati come oncosoppressori. Appartengono a questo gruppo i geni BRCA1 e BRCA2, inattivati nel cancro della mammella a trasmissione familiare. Questi geni codificano per proteine che partecipano alla riparazione della lesione a doppio filamento del DNA tramite un meccanismo di ricombinazione omologa, cioè sfruttando

l'informazione genetica presente nel cromosoma omologo a quello danneggiato (2). Anche il gene ATM che codifica una proteina che controlla l'integrità del DNA, è mutato nella sindrome atassia-teleangectasia, caratterizzata da disturbi nervosi, malformazioni dei vasi sanguigni e ipersensibilità alla cancerogenesi da radiazioni.

La compromissione di un gene coinvolto nel sistema di riparazione del DNA innesca il fenomeno di instabilità genomica che causa una rapida evoluzione del tumore verso la massima aggressività.

IL CONTROLLO EPIGENETICO

Durante un processo oncogenico la genetica ha un ruolo fondamentale ma non è l'unico meccanismo che viene attivato. Solo recentemente è stato messo in evidenza che anche l'epigenetica ha un ruolo molto importante nello sviluppo oncogenico rendendo il panorama ancora più complesso.

L'epigenetica è la branca della genetica che studia tutte le modificazioni ereditabili che agiscono sulla struttura del DNA e che influenzano l'espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA stesso; si riferisce ai cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo.

Negli anni si è visto che in molti tumori vi sono geni che presentano eccessi o difetti proprio nella metilazione o nell'acetilazione. La metilazione del DNA e degli istoni causa un avvolgimento stretto del nucleosoma che impedisce ai fattori di trascrizione di accedere al DNA, inibendo così la trascrizione. L'acetilazione degli istoni invece favorisce l'accesso dei fattori di trascrizione al DNA, stimolando così la trascrizione stessa. Nel controllo epigenetico i microRNA (miRNA) hanno un ruolo essenziale. Sono piccole molecole di RNA (20-22 nucleotidi) non codificanti che derivano da precursori di circa 70 nucleotidi processati da una ribonucleasi.

Agiscono come regolatori negativi dell'espressione genica mediante degradazione dell'mRNA target o down-regolazione delle proteine a livello post-trascrizionale. I miRNA presentano il più complesso network di azione sia all'interno

che all'esterno della cellula, partecipando a molti processi fisiologici essenziali come la proliferazione, l'apoptosi e il differenziamento (3).

Anche la "DNA Damage Response" viene fortemente regolata a livello post trascrizionale dai miRNA. Si stima che più della metà dei geni che regolano i checkpoint cellulari e la riparazione del DNA contengano siti target per miRNA. Essendo un singolo miRNA in grado di influenzare centinaia di trascritti genici, la sua alterata espressione cellulare porterà alla deregolazione di numerosi pathway molecolari che potrebbero contribuire all'instaurarsi di un fenotipo cellulare di natura maligna. Infatti, i miRNA si possono comportare come oncogeni o oncosoppressori.

I miRNA oncogeni inibiscono l'espressione dei geni oncosoppressori determinando la sovraespressione di oncogeni; viceversa i miRNA oncosoppressori inibiscono l'espressione degli oncogeni e determinano la sovraespressione di geni oncosoppressori. L'epigenetica ha un ruolo importante sia nei tumori ematologici che nei tumori solidi, come quello della mammella, del colon, del polmone, alcuni tumori cerebrali e del sistema riproduttivo.

LE RADIAZIONI IONIZZANTI

Le radiazioni ionizzanti sono ritenute gli agenti fisici più importanti per i loro effetti sulla materia biologica. Sono infatti considerate agenti iniziatori per lo sviluppo oncogenico. Fanno parte delle radiazioni ionizzanti i raggi X, i raggi gamma, le particelle alfa e le particelle beta. Anche una porzione di raggi ultravioletti (quelli più vicini per lunghezza d'onda ai raggi X) ha proprietà ionizzanti (Figura 1).

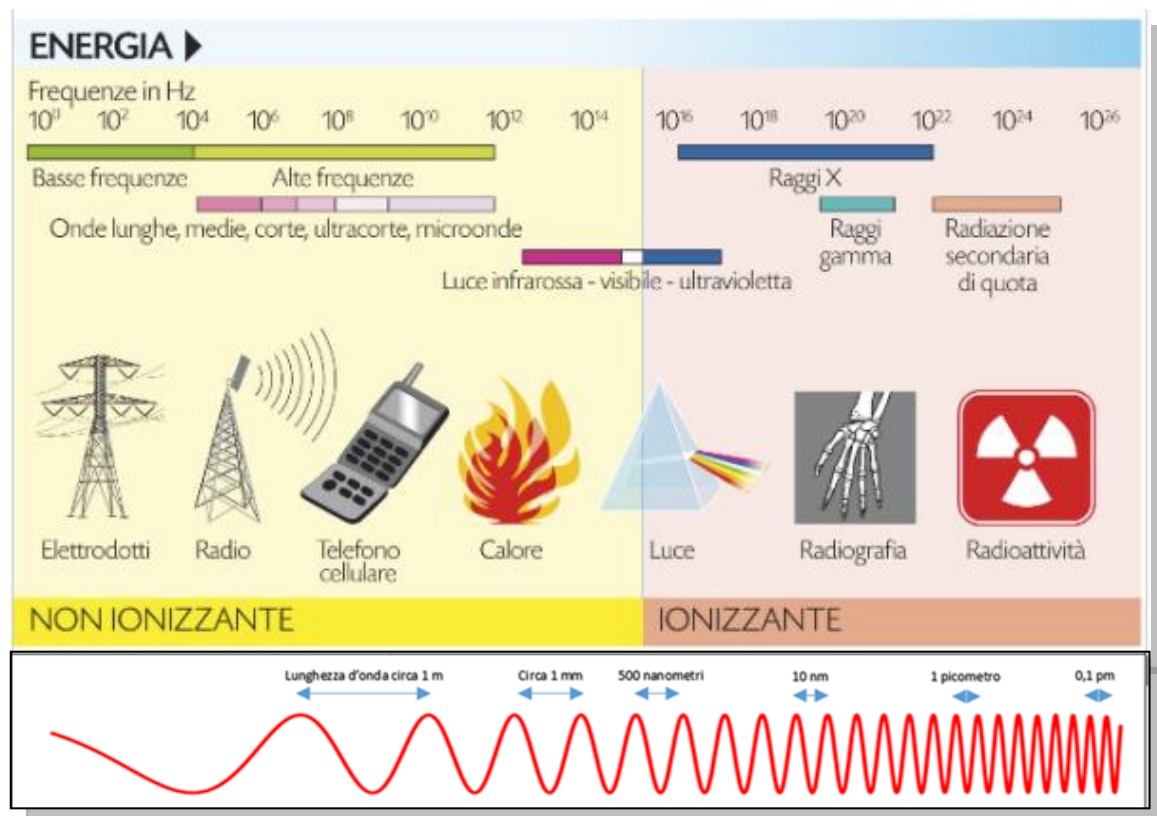


Figura 1 – Spettro elettromagnetico

L'uomo durante tutta la sua vita è continuamente esposto a radiazioni. Sebbene l'esposizione avvenga a basse dosi, gli effetti prodotti possono manifestarsi a distanza di mesi o anni (effetti stocastici) dall'irradiazione provocando lo sviluppo del cancro nelle cellule somatiche. L'interazione delle radiazioni ionizzanti con il tessuto biologico, produce eccitazione e ionizzazione degli atomi. Tra i diversi componenti cellulari, gli acidi nucleici, che contengono l'informazione genetica, rappresentano il bersaglio più sensibile. I danni al DNA cellulare possono essere prodotti direttamente dalle radiazioni incidenti o indirettamente generate dall'interazione delle radiazioni con le molecole di acqua contenute nei tessuti.

L'interazione con il DNA può provocare modificazioni delle basi azotate attraverso fenomeni di metilazione o di ossidazione, alterazioni a carico degli zuccheri, rottura di un filamento della catena del DNA (SSB: Single Strand Break) o di entrambi (DSB: Double Strand Break), formazione di legami covalenti tra le due

catene del DNA o fra il DNA e le proteine della cromatina (cross-link) e, infine, formazione di dimeri di timina o perdita di una base (sito AP) (4).

La letalità cellulare è fortemente collegata al fallimento dei sistemi di riparazione. Quando la doppia rottura è, invece, riparata erroneamente le conseguenze possono essere aberrazioni cromosomiche, perdita di materiale genetico e mutazioni, tutte cause che aumentano fortemente la probabilità di trasformazione cellulare e, quindi, di sviluppo tumorale (5) (Figura 2).

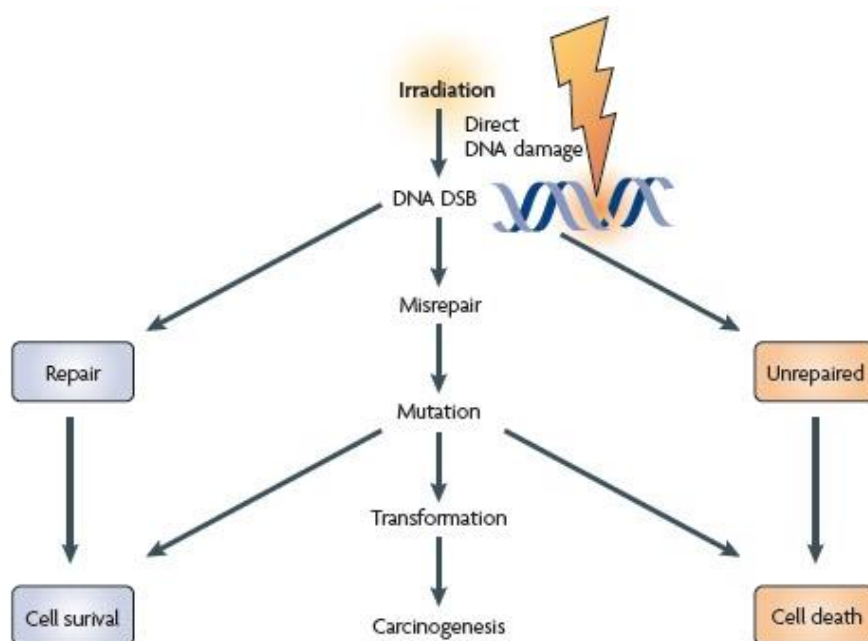


Figura 2 – Modello standard di risposta al danno diretto al DNA indotto da radiazioni nei sistemi biologici (5)

L'EFFETTO BYSTANDER

Negli ultimi venti anni questa visione DNA-centrica, si è evoluta grazie a studi che hanno messo in evidenza come cellule direttamente colpite dalla radiazione siano in grado di determinare cambiamenti genetici/epigenetici in cellule vicine non direttamente esposte, tramite rilascio di fattori solubili per via di comunicazioni intercellulari (*gap junction*).

I cosiddetti effetti “*non-targeted*” sono descritti da fenomeni come l’instabilità genomica, la risposta adattativa e l’effetto *bystander*. Le prime indicazioni dell’effetto *bystander* su cellule di mammifero risalgono agli anni ‘50, con l’osservazione che il midollo osseo di bambini sottoposti a radioterapia a livello della milza, per il trattamento della leucemia granulocitica cronica, presentava alterazioni correlabili a radiazioni anche in assenza di esposizione diretta (6).

Nell’ultimo decennio, questo fenomeno è stato osservato in numerosi tipi cellulari, in modelli tissutali e in modelli *in vivo* in risposta a dosi e a fonti di radiazioni estremamente variabili. È solo nel 2008 che il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato, per la prima volta *in vivo*, che l’effetto *bystander* indotto dalle radiazioni ionizzanti è in grado di indurre sviluppo di tumori in tessuti non esposti (7) grazie all’utilizzo di un modello murino altamente radiosensibile *knockout* per il gene *Patched1* (*Ptch1*).

Il gene *Ptch1* è un oncosoppressore e la proteina Ptch1 fa parte della complessa via di trasduzione del segnale di *Shh*, un morfogeno diffusibile coinvolto in molti dei processi che regolano lo sviluppo embrionale e nel controllo della proliferazione cellulare. Un difetto costituzionale in una delle due copie di *Ptch1* è responsabile di una sindrome familiare che predispone allo sviluppo tumorale, la sindrome di Gorlin (8). I pazienti Gorlin ereditano una copia mutata del gene *Ptch1*, condizione che determina numerose anomalie di sviluppo ed una marcata predisposizione alla tumorigenesi spontanea. Le neoplasie associate a questa sindrome sono il medulloblastoma, un tumore del cervello che si sviluppa con un’incidenza del 10% in età infantile, sarcomi dei tessuti molli e fibromi ovarici.

I pazienti Gorlin manifestano, inoltre, una spiccata suscettibilità agli effetti indotti dalle radiazioni ionizzanti, che causa nelle aree cutanee esposte a radioterapia, l’insorgenza di carcinomi a cellule basali multipli (BCC).

L'inattivazione in omozigosi del gene *Ptch1* risulta incompatibile con la vita, poiché causa difetti nello sviluppo dei sistemi nervoso e cardiovascolare e gli animali muoiono al 9°-10° giorno di gestazione. I topi eterozigoti *Ptch1*^{+/−} sono, invece, vitali e rappresentano una perfetta fenocopia della sindrome di Gorlin. Oltre a ricapitolare tutti i sintomi tipici, questi topi mantengono la caratteristica suscettibilità allo sviluppo tumorale in seguito ad esposizione alle radiazioni ionizzanti.

In condizioni sperimentali strettamente controllate e ripetibili, sono stati indotti tumori cerebrali in animali di 2 giorni di età, irraggiati con il capo schermato da cappucci di piombo dello spessore di 4 mm.

Nello studio, lo sviluppo di questi tumori, che avviene dopo circa 20 settimane dall'irraggiamento, è stato chiaramente correlato alla trasmissione di danno genetico immediato (da 3 a 72 ore) dai tessuti irraggiati al cervelletto schermato (Figura 3).

Come controllo interno, un gruppo di animali è stato inoltre irraggiato a corpo intero con la dose *scatter* (0.036 Gy) ricevuta dal cervelletto schermato in seguito all'esposizione del corpo a 3 Gy di raggi X, la dose utilizzata nell'esperimento iniziale.



Figura 3 – Immagine della schermatura dei topi irraggiati con 3Gy di raggi X

In questo gruppo non si sono osservati tumori. Mentre l'induzione di tumori nel cervelletto dei topi schermati è avvenuta solo nel ceppo radiosensibile (SH 3Gy in figura 4), gli effetti a breve termine, e dunque la trasmissione del danno genetico a distanza, sono stati riprodotti anche in ceppi di topi selvatici.

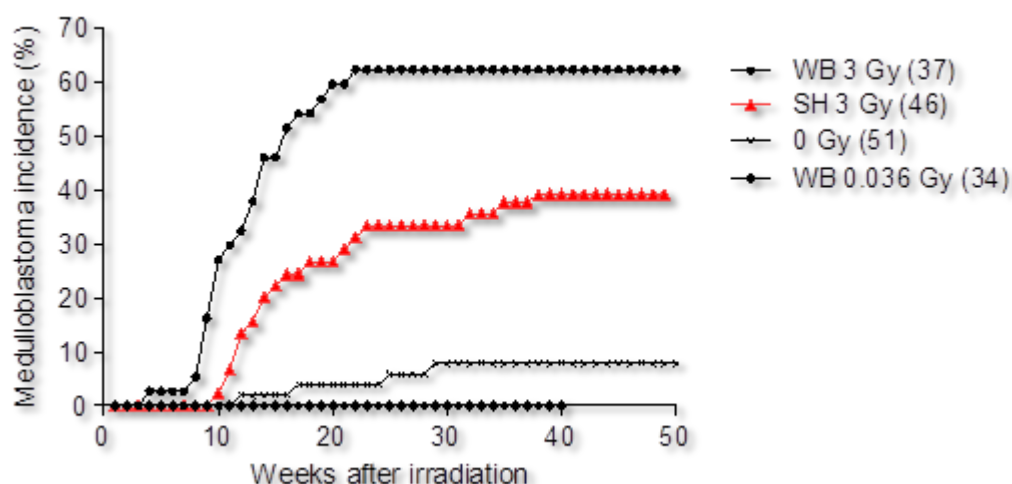


Figura 4 – Cinetica di induzione del medulloblastoma nei diversi gruppi sperimentali

Sono stati, inoltre, indagati in questo studio i due principali meccanismi ipotizzati come possibili mediatori della trasmissione del danno da radiazioni a distanza. Tramite l'utilizzo di un inibitore chimico delle *gap-junction* (il 12-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato, TPA) e di uno specifico inibitore della risposta infiammatoria mediata dal rilascio di cicloossigenasi-2, (il nimesulide, Nms), è stato messo in evidenza un forte coinvolgimento delle *gap-junction* nella trasmissione dell'effetto *bystander in vivo*; l'inibizione dell'espressione di Cx43 mediante somministrazione di TPA riduce significativamente la trasmissione del danno a distanza (7) (Figura 5).

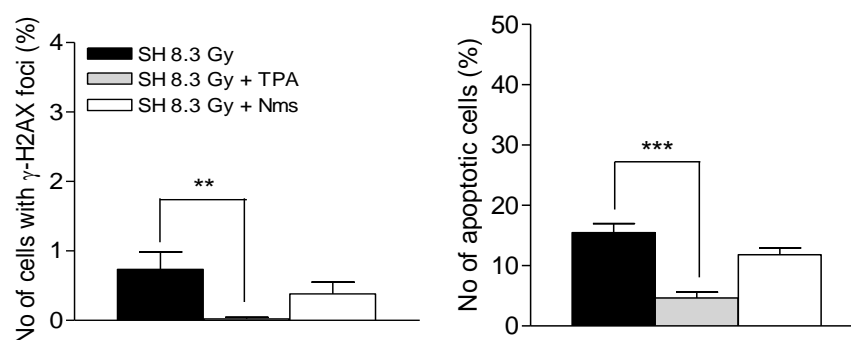


Figura 5 – Valutazione della percentuale di cellule danneggiate marcate con γ -H2AX (che evidenzia le DSB) e delle cellule in apoptosi dopo inibizione dell'espressione di Cx43 con il 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) e trattamento con l'inibitore della risposta infiammatoria (Nms) nei cervelletti schermati (SH).

Un successivo lavoro del nostro gruppo ha confermato, con un approccio genetico, il coinvolgimento delle *gap-junction* nella trasmissione dell'effetto *bystander* *in vivo*. In questo studio è stato utilizzato il modello murino *knockout* per il gene della *connessina43* (*Cx43*) (9) che rappresenta la connessina maggiormente presente nelle *gap-junction* del Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'inattivazione in omozigosi del gene *Cx43* risulta incompatibile con la vita in quanto causa difetti nello sviluppo del sistema cardiovascolare; i topi eterozigoti *Cx43*^{+/-} sono, invece, vitali e fertili.

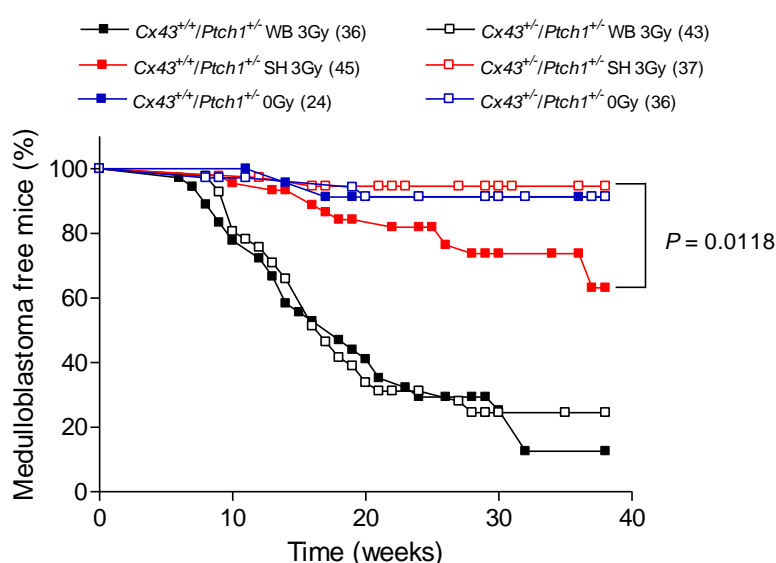


Figura 6 – Inibizione dell'induzione tumorale nei topi *Cx43*^{+/-}/*Ptch1*^{+/-} SH 3Gy.

Questi topi sono stati incrociati con topi *Ptch1*^{+/-} per valutare una possibile correlazione tra le *gap-junction* e lo sviluppo del medulloblastoma nella risposta *bystander*. L'esperimento ha confermato che le *gap-junction* hanno un ruolo fondamentale nella trasmissione del danno oncogenico, infatti l'assenza di una copia del gene *Cx43* è in grado di ridurre significativamente lo sviluppo di tumori nei tessuti distanti dal campo irradiato (10). In un lavoro successivo il nostro gruppo ha inoltre dimostrato che questo meccanismo osservato nel cervelletto non è tessuto-specifico perché riproducibile anche in un tessuto come la cute; è stato osservato infatti che l'incidenza del BCC aumentava significativamente nella cute schermata,

non direttamente esposta alle radiazioni, nel gruppo SH rispetto a quello di controllo, che è stato irraggiato a corpo intero con la dose *scatter* (11).

I MEDIATORI DELL'EFFETTO *BYSTANDER*

L'effetto *bystander* può essere mediato da fattori solubili rilasciati dalle cellule irradiate nell'ambiente extracellulare dove vengono captati dalle cellule circostanti attraverso recettori citoplasmatici o di membrana; parallelamente o in alternativa, la diffusione di tali molecole può avvenire tramite le *gap-junction*. Quale sia l'evento connesso al passaggio dell'energia radiante responsabile della sintesi e/o della liberazione di fattori solubili non è ancora noto, ma tra i potenziali candidati come mediatori di questo fenomeno vi sono le specie molecolari reattive dell'ossigeno e dell'azoto, come suggerito dall'abolizione dell'effetto a seguito del pretrattamento con agenti bloccanti di radicali liberi. Un'ipotesi che raccoglie crescenti consensi accredita come mediatori dell'effetto *bystander* le citochine, in particolare l'interleuchina 6 e l'interleuchina 8, il TNF- α e il TGF- β 1 (12 e 13). Inoltre, ad oggi sono sempre più forti le evidenze che mostrano i miRNA come possibili mediatori dell'effetto *bystander*. Infatti i miRNA vengono prodotti al momento dell'esposizione alle radiazioni e trasportati da vescicole extracellulari (esosomi) che possono essere accolte dalla cellula "recipiente" attraverso le *gap junction* oppure essere facilmente accessibili ai fluidi corporei, con la potenzialità di raggiungere tessuti e organi lontani dal sito di irraggiamento.

CONCLUSIONI

Una migliore conoscenza degli effetti *non-targeted* può avere conseguenze importanti per la valutazione del rischio alle basse dosi e, conseguentemente, sulla protezione dalle radiazioni. Alcuni effetti potrebbero aumentare il rischio di cancro rispetto alle stime fatte per estrapolazione del modello LNT. Questi studi possono contribuire alla valutazione della stima del rischio di cancro per l'esposizione

occupazionale, medica e ambientale alle radiazioni ionizzanti. Negli ultimi decenni, in seguito ai risultati di numerosi studi, il modello LNT è stato fortemente contestato ed è quindi sempre più urgente fornire risposte alle domande sollevate dalla comunità scientifica, circa le potenziali implicazioni dell'effetto *bystander* in radioprotezione, per capire meglio la rilevanza che questo fenomeno potrebbe avere in radioterapia e, ancora più importante, la possibilità di aumento del rischio di sviluppo tumorale come conseguenza dell'esposizione anche a basse dosi di radiazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Vogelstein B, Kinzler KW. *The multistep nature of cancer*. Trends Genet. 9(4):138-41, 1993.
2. Lee EY, Muller WJ. *Oncogenes and tumor suppressor genes*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2(10):a003236, 2010.
3. Baylin SB, Jones PA. *Epigenetic Determinants of Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 8(9), 2016.
4. Lomax ME, Gulston MK, O'Neill P. *Chemical aspects of clustered DNA damage induction by ionising radiation*. Radiat Prot Dosimetry. 99(1-4):63-8, 2002.
5. Prise KM, O'Sullivan JM. *Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy*. Nat Rev Cancer. 9(5):351-60, 2009.
6. Parsons, W. B., Watkins, C. H., Pease, G. L., & Childs, D. S. *Changes in sternal marrow following roentgen-ray therapy to the spleen in chronic granulocytic leukemia*. Cancer. 7(1), 179-189, 1954.
7. Mancuso M, Pasquali E, Leonardi S, Tanori M, Rebessi S, Di Majo V, Pazzaglia S, Toni MP, Pimpinella M, Covelli V, Saran A. *Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum*. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(34):12445-50, 2008.
8. Gorlin RJ. *Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome*. Genet Med. 6(6):530-9, 2004.
9. Reaume AG(1), de Sousa PA, Kulkarni S, Langille BL, Zhu D, Davies TC, Juneja SC, Kidder GM, Rossant J. *Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin43*. Science. 267(5205):1831-4, 1995.
10. Mancuso M, Pasquali E, Leonardi S, Rebessi S, Tanori M, Giardullo P, Borra F, Pazzaglia S, Naus CC, Di Majo V, Saran A. *Role of connexin43 and ATP in long-range bystander radiation damage and oncogenesis in vivo*. Oncogene. 30(45):4601-8, 2011.
11. Mancuso M, Leonardi S, Giardullo P, Pasquali E, Tanori M, De Stefano I, Casciati A, Naus CC, Pazzaglia S, Saran A. *Oncogenic radiation abscopal effects in vivo: interrogating mouse skin*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 86(5):993-9, 2013.
12. Iyer R, Lehnert BE. *Factors underlying the cell growth-related bystander responses to alpha particles*. Cancer Res. 60:1290-8, 2000.
13. Facoetti A, Mariotti L, Ballarini F, Bertolotti A, Nano R, Pasi F, Ranza E, Ottolenghi A. *Experimental and theoretical analysis of cytokine release for the study of radiation-induced bystander effect*. Int J Radiat Biol. 85(8):690-9, 2009.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM

RADIAZIONI E TUMORI

Verona, 22-24 giugno 2017

LA PUBBLICAZIONE ICRP N. 131

“STEM CELL BIOLOGY WITH RESPECT TO CARCINOGENESIS ASPECTS OF RADIOLOGICAL PROTECTION”

G. De Luca

ISPRA

PREMESSA

Le attuali conoscenze circa i meccanismi della radiocancerogenesi sono basate sul modello multistep proposto da Armitage e Doll (1954). In questo modello i vari step sono successivi eventi dannosi a carico del genoma cellulare che innescano meccanismi molecolari risultanti nell'attivazione di oncogeni e/o nell'inattivazione di geni soppressori, come postulato da Vogelstein et al. nel 1988 a partire da studi sul modello clinico rappresentato dall'adenocarcinoma del colon (conversione delle normali cellule epiteliali in cellule adenomatose e loro progressione carcinomatosa associata con la graduale acquisizione di mutazioni da parte di oncogeni e geni soppressori tumorali).

Una tipica cellula neoplastica si sviluppa nel lasso di tempo di anni, seguendo un percorso “microevolutivo” a tappe, attraverso l'accumulo di un certo numero di mutazioni critiche (da 5 a 10) in geni che regolano funzioni importanti quali la divisione cellulare, l'apoptosi, la riparazione dei danni al DNA e altri aspetti del

comportamento cellulare. Ciascuna di queste mutazioni determina un piccolo vantaggio selettivo della cellula mutata rispetto alle altre cellule, producendo alla fine un clone maligno in grado di espandersi e colonizzare organi e tessuti anche distanti portando alla rovina l'intero organismo.

Questi meccanismi – che hanno generale validità nel contesto della cancerogenesi – devono essere valutati in profondità nel contesto specifico della radiocancerogenesi. Per stimare il rischio di neoplasie conseguenti ad esposizioni acute o croniche alle radiazioni ionizzanti, l'ICRP si basa sull'ipotesi lineare senza soglia (Linear Non Threshold – LNT) in combinazione con il modello RR.

In particolare, per valutare le conseguenze di esposizioni croniche protratte alle radiazioni, viene applicato un fattore addizionale di correzione: il DDREF (Dose and Dose Rate Effectiveness Factor); il valore numerico di DDREF rimane dibattuto ed è dipendente dalla tuttora non perfettamente nota capacità delle cellule bersaglio della radiocancerogenesi di riparare i danni al DNA e dal tasso di rinnovo/ritenzione delle cellule bersaglio nei tessuti (es.: ruolo dei meccanismi di eliminazione competitiva delle cellule bersaglio danneggiate dai tessuti).

Informazioni fondamentali per una migliore comprensione dei meccanismi elementari alla base della radiocancerogenesi possono quindi derivare:

- dall'identificazione e dalla localizzazione all'interno dei vari organi e tessuti delle cellule bersaglio per la radiocancerogenesi;
- dalla comprensione delle modalità di risposta di queste cellule all'insulto mutageno;
- dallo studio approfondito della cinetica del loro rinnovamento;
- dall'identificazione dei meccanismi di interazione cellulare che ne controllano la potenziale progressione nel processo cancerogeno.

Questi argomenti sono importanti per le esposizioni esterne alle radiazioni, particolarmente per quelle croniche alle basse dosi, ma lo sono ancora di più se si

considerano i rischi derivanti dalla contaminazione da radioisotopi incorporati nell'organismo, che quindi emettono radiazioni dall'interno dei tessuti, in particolare quelli con breve o brevissimo range di azione tissutale (es.: α -emettitori).

Ne deriva che il numero, la suscettibilità, la sede, la modalità di replicazione delle cellule bersaglio sono parametri di fondamentale importanza per la radiocancerogenesi. È ormai opinione consolidata che i principali bersagli per l'induzione del processo neoplastico debbano essere considerate le Cellule Staminali (SC) tessutali ed eventualmente alcune delle loro dirette discendenti (cellule progenitrici (PC) e altre). Considerati i tempi lunghi necessari per l'acquisizione di mutazioni multiple a seguito di processi spontanei, un requisito fondamentale perché una cellula sia il bersaglio ideale del processo di cancerogenesi deve essere infatti un "tempo di residenza" nell'organismo sufficientemente lungo per accumulare mutazioni multiple ed esprimere fenotipi maligni.

LA PUBBLICAZIONE N. 131 DELL'ICRP: CONOSCENZE AGGIORNATE SULLE CELLULE STAMINALI TESSUTALI

Nel 2015 è stato pubblicato dall'ICRP un importante rapporto scientifico (ICRP Publication 131, *Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection*) che presenta le più aggiornate evidenze scientifiche riguardanti le cellule staminali e progenitrici ed il loro comportamento in risposta all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, con particolare riferimento agli effetti stocastici delle radiazioni stesse. Le informazioni e le conoscenze scientifiche al momento disponibili sono presentate nella pubblicazione al fine di offrire strumenti per un'analisi critica dei fondamenti biologici di assunzioni quali il modello LNT, le stime di rischio di radiocancerogenesi nei vari tessuti, gli effetti legati alla dose e al rateo di dose e le variazioni del rischio di radiocancerogenesi con l'età all'esposizione e con l'età raggiunta dal soggetto irradiato.

Nei vari organi e tessuti dell'organismo le cellule funzionali mature sono completamente differenziate ed hanno una capacità di proliferazione molto limitata o del tutto assente per cui necessitano di essere rimpiazzate al termine del loro ciclo vitale. Le cellule staminali adulte costituiscono una sorta di sistema interno di riserva e riparazione cellulare destinato a rimpiazzare le cellule di quel determinato organo o tessuto finché l'organismo è in vita; si tratta quindi per definizione di una popolazione di cellule primitive, non specializzate, capaci di autoriprodursi indefinitamente e/o di differenziarsi in diversi tipi di cellule dell'organismo dando origine a cellule di transizione (cellule progenitrici – PC) dalle quali discendono popolazioni di cellule altamente differenziate.

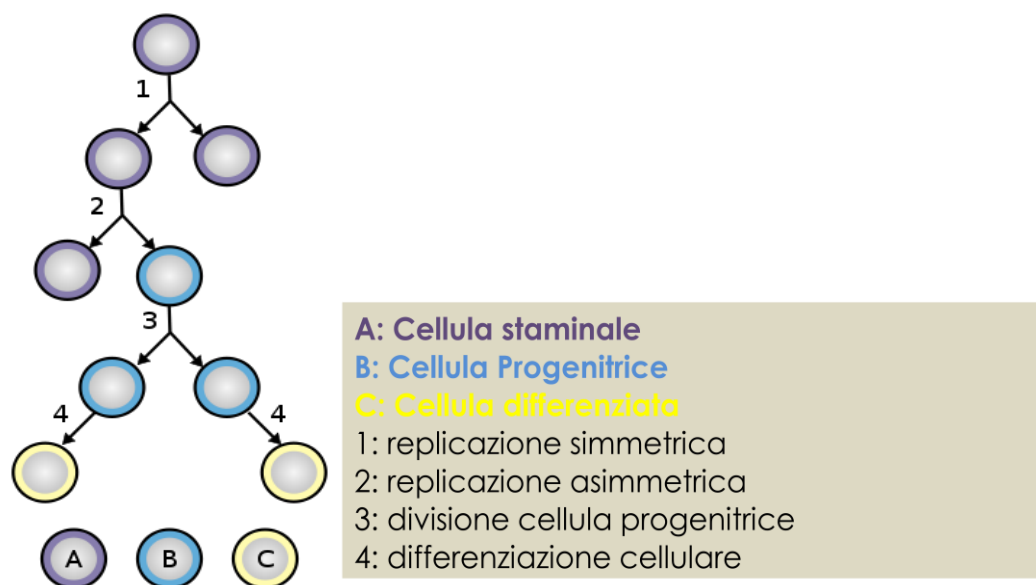
Si distinguono fondamentalmente due tipi di cellule staminali: Cellule staminali embrionali (ES) e Cellule staminali adulte (SC). La caratteristica della “totipotenza” ovvero della capacità di una singola cellula di dividersi e produrre tutte le cellule differenziate in un organismo, compresi i tessuti extraembrionali o della “pluripotenza” (capacità di una singola cellula di dividersi e di differenziarsi in uno qualsiasi dei tre strati germinali ma non nei tessuti extraembrionali) è tipica soprattutto delle SC nei primi periodi di vita embrionale (cellule staminali embrionali – ES) e fetale e parzialmente nel periodo infantile di accrescimento.

A differenza delle SC embrionali (ES) “toti/pluripotenti”, le SC adulte sono invece per lo più completamente orientate, conservando il potenziale di differenziarsi in un numero limitato di lignaggi cellulari con capacità di differenziazione specifica per il tessuto di appartenenza (si parla in tal caso di “multipotenza”).

Le SC adulte sono presenti nell'organismo, nella gran parte degli organi o tessuti, in numero molto piccolo rispetto al patrimonio cellulare complessivo ($1/1000 \div 1/10000$) e sono dotate di capacità di autoriproduzione e differenziazione attraverso una tipica modalità di replicazione cellulare: la cosiddetta replicazione asimmetrica.

La divisione cellulare “asimmetrica” di una SC adulta produce sia una cellula staminale che una cellula progenitrice (detta anche “trust amplifying” - TA cell). Le cellule progenitrici si dividono a loro volta ulteriormente sia per aumentare di numero che poi per differenziarsi in cellule funzionali mature le quali infine, dopo aver svolto le proprie funzioni, sono perse dal tessuto.

In alcune situazioni (specie in caso di necessità, al fine di riparare lesioni tissutali) le SC nei tessuti dell’adulto possono anche andare incontro a divisione simmetrica (modalità tipica dello sviluppo embrionale e della fase di accrescimento): in questo caso da una SC si originano due cellule staminali figlie identiche; il risultato è un incremento del numero delle SC.



L’esatta localizzazione delle SC adulte nei vari tessuti riveste grande importanza per la radiocancerogenesi ad es. in relazione alla possibilità di induzione di neoplasie da parte di radionuclidi che emettono radiazioni scarsamente penetranti con breve percorso nei tessuti, ovvero di irraggiamento esterno con radiazioni poco energetiche.

L’identificazione, l’isolamento e la successiva crescita in vitro delle SC può essere facilitata dall’identificazione di markers specifici, tra cui: markers cellulari

superficiali quali c-kit, ligando del recettore della tirosin-chinasi (SCF), Stem cell antigen 1 (SCA-1) e CD 34. Oltre ai markers di superficie cellulare, una proprietà cellulare unica, caratteristica di molte cellule staminali è quella del fenotipo SP (Side Population).

Tra le localizzazioni più probabili delle SC adulte:

- pelle: nei follicoli piliferi e nello strato basale dell'epidermide (70 μ di profondità);
- polmoni: nello strato basale della mucosa e negli alveoli;
- intestino: in fondo alle cripte villari (280 - 300 μ dalla superficie mucosa);
- osso: SC e osteoblasti nel trabecolato osseo (40 -50 μ dalla superficie ossea);
- MSC nel midollo osseo.

In alcuni organi e tessuti, come l'intestino o il midollo osseo emopoietico, le SC si dividono regolarmente per soddisfare il bisogno di nuove cellule e per rimpiazzare le continue perdite cellulari; questi tessuti sono classificati anche come "tessuti gerarchici" in quanto costituiti da differenti e "consequenti" compartimenti cellulari. Nei tessuti gerarchici si possono distinguere tre differenti compartimenti cellulari: cellule staminali, cellule progenitrici e cellule funzionali mature.

Le cellule nei primi due compartimenti sono in grado di dividersi mentre ciò non è in genere possibile per le cellule funzionali mature. Il numero di stadi in una discendenza cellulare è molto variabile (il lignaggio è semplice nell'epidermide, molto più complesso nel tessuto emopoietico). Le cellule funzionali (differenziate) sono eliminate piuttosto rapidamente (emivita breve o brevissima) e per il loro continuo rimpiazzo i tessuti gerarchici sono dotati di un distinto compartimento cellulare composto da cellule staminali e cellule progenitrici che danno infine origine alle cellule differenziate. I tessuti gerarchici sono considerati il bersaglio principale della cancerogenesi da radiazioni.

Altri organi e tessuti (es.: fegato, tiroide, polmoni) sono invece classificati “tessuti flessibili”. In essi le cellule funzionali completamente differenziate possono conservare la capacità di dividersi e proliferare in determinate circostanze (specie a seguito di lesioni), ma si pensa che in condizioni normali il pool delle cellule mature sia continuamente rifornito da SC.

Le popolazioni cellulari di SC sono ospitate in cosiddette “nicchie”: si tratta di microambienti che comprendono componenti sia cellulari che acellulari e che, oltre che accogliere le SC, interagiscono con le cellule stesse per regolarne il destino. In condizioni normali le nicchie forniscono una protezione contro vari stress genotossici, tra cui l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, mantenendo le SC in condizioni di quiescenza. Anche la divisione cellulare asimmetrica delle SC adulte è favorita dalla loro posizione all'interno della nicchia in quanto questa modalità di replicazione cellulare richiede un'asimmetria spaziale del microambiente e la nicchia garantisce questa possibilità. Nella nicchia le SC aderiscono prossimalmente allo stroma specifico, mentre le PC occupano posizioni più distali, ciò è assicurato dall'espressione asimmetrica di molecole adesive su un lato della cellula. L'informazione posizionale all'interno della nicchia è di primaria importanza per la struttura gerarchica delle cellule.

Esistono complesse interazioni tra il microambiente della nicchia e le SC: in particolare, dopo una lesione tissutale o uno stimolo irritativo, il microambiente circostante invia alle SC specifici segnali per attivarne l'autoriproduzione e/o la differenziazione. Sono vari i fattori che agiscono all'interno della nicchia per regolare le caratteristiche e l'attività della SC: interazioni cellulari tra le varie SC o tra SC e cellule differenziate circostanti; interazioni tra SC e molecole adesive, tra SC e componenti della matrice extracellulare; la pO_2 ; fattori umorali (GF; citochine); parametri chimico-fisici (pH, concentrazione ionica e di metaboliti), ecc.

Una delle strategie per resistere agli stress genotossici è di combattere le specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species – ROS) con antiossidanti

intracellulari (strategia protettiva che sembra essere tipica della ghiandola mammaria), un'altra strategia è di rimanere quiescenti in ambiente ipossico (come ad es. l'ambiente delle nicchie del tessuto emopoietico).

Le nicchie per le SC si costituiscono nell'individuo adulto generalmente in periodo prenatale: in questa fase il numero di SC è considerevole mentre vi sono poche nicchie disponibili di nuova formazione, questa relativa sproporzione suggerisce l'esistenza di una forte competizione tra le SC per un posto nelle nicchie stesse. Questo processo rappresenta anche una tappa selettiva che porta al mantenimento delle cellule più "sane" ed all'eliminazione di quelle con difetti. Allo stesso modo l'irradiazione influisce sulla competizione delle SC per la residenza nelle nicchie in quanto tra cellule irradiate e cellule non irradiate sono queste ultime ad avere la prevalenza (meccanismo p53 mediato).

RADIOCANCEROGENESI E CELLULE STAMINALI

Come in precedenza accennato, lo sviluppo di una neoplasia in età adulta è considerato come il risultato di un accumularsi di mutazioni che hanno luogo prevalentemente (ma non esclusivamente) dopo la nascita, mentre alcuni tumori infantili sono dovuti a mutazioni acquisite durante il periodo di sviluppo fetale o addirittura ereditate dai genitori.

L'acquisizione di mutazioni multiple a seguito di processi spontanei richiede tempi lunghi e ciò spiega perché le neoplasie degli adulti diventino più frequenti con l'avanzare dell'età. Le cellule bersaglio per la cancerogenesi sono state sempre state considerate le SC e le loro più immediate discendenti (PC): d'altra parte le SC sono le sole cellule che risiedono nell'organismo abbastanza a lungo da poter accumulare mutazioni multiple (le PC impegnate non hanno sufficiente tempo).

Il più importante fattore predittivo associato con l'incidenza di neoplasie spontanee nei vari tessuti ed organi è rappresentato dal numero di divisioni cellulari delle SC nell'intero corso della vita, moltiplicato per il numero totale di SC: è

ampiamente documentato che per ogni divisione di una cellula staminale umana si producono mediamente circa 3 mutazioni del DNA; si è quindi ipotizzato che alla base della correlazione tra numero di divisioni delle SC e incidenza di neoplasie vi siano le mutazioni genetiche che casualmente si originano in occasione di queste divisioni cellulari piuttosto che come risultato dell'azione di qualche agente cancerogeno.

Questa peraltro è l'ipotesi alla base del lavoro di Tomasetti e Vogelstein, pubblicato nel 2015 su Science, che mette l'accento sull'importanza relativa delle mutazioni conseguenti alla replicazione del DNA delle SC nell'etiologia delle neoplasie spontanee rispetto ai fattori ambientali e alle componenti ereditarie.

Assumendo che per lo sviluppo di una neoplasia siano necessarie 5 mutazioni, una neoplasia spontanea deriva da cellule con 4 mutazioni quando una di queste cellule ne acquisisce un'altra attraverso processi spontanei (ad es.: errori nella replicazione del DNA, ecc.); da ciò discende che vi deve essere una stretta correlazione tra il numero complessivo di divisioni di una particolare linea cellulare (es.: SC) all'interno di uno specifico organo o tessuto ed il rischio per l'individuo di ammalarsi di una neoplasia in quel particolare organo o tessuto durante l'intera vita.

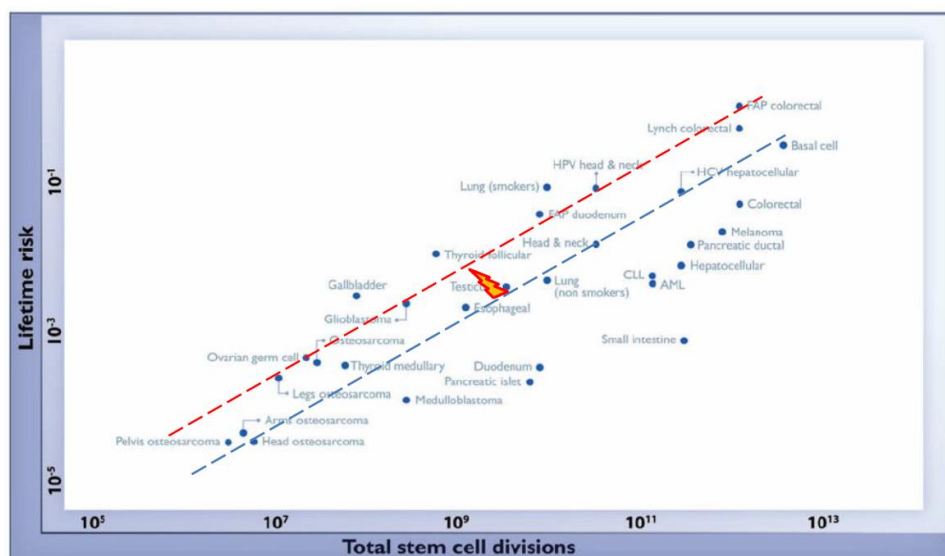
Seguendo lo stesso modello, ci si attende allora che una neoplasia radioindotta insorga in una cellula con 4 mutazioni spontanee quando un'ulteriore mutazione viene provocata dall'esposizione a radiazioni. In particolare, il modello corrente di radiocancerogenesi assume che la radiazione agisca da agente mutageno provocando 1-2 mutazioni cancerogene in una cellula bersaglio. Come noto, le radiazioni ionizzanti sono in grado di determinare a livello della doppia elica del DNA, rotture della doppia catena del DNA (Double Strand Breaks – DSBs) specialmente raggruppate in cluster, che possono determinare importanti mutazioni quali delezioni e traslocazioni. Le delezioni possono inattivare geni soppressori neoplastici, mentre le traslocazioni possono attivare protooncogeni posizionandoli

vicino ad elementi promotori o fondendoli con oncogeni. Queste azioni (c.d. effetti “targeted”) delle radiazioni sul DNA sono a fondamento teorico del modello LNT.

Oltre a ciò le radiazioni ionizzanti possono agire anche in altro modo (c.d. effetti “non targeted”), incluso l’effetto bystander o l’induzione di instabilità genomica; il ruolo di questi meccanismi nel complessivo determinismo della radiocancerogenesi merita comunque ulteriori approfondimenti.

Un altro possibile effetto delle radiazioni ionizzanti è quello sulle interazioni intercellulari e tra cellule e tessuto in un microambiente tissutale (es.: modifica delle interazioni tra SC e nicchia, induzione di TGF- β nella matrice tissutale della ghiandola mammaria irradiata, ecc.).

Il risultato netto dell’esposizione a radiazioni ionizzanti è un incremento del rischio di neoplasie al di sopra dell’incidenza naturale che ha un andamento lineare con l’aumentare della dose ed è proporzionale ad essa. La teoria dell’origine delle neoplasie radioindotte da una singola SC (teoria mutazionale) e il processo multistep (che richiede multipli eventi mutageni) sono quindi coerenti con il modello LNT (Linear No Threshold) per l’induzione di effetti stocastici da parte delle radiazioni ionizzanti.



La cancerogenesi da radiazioni ionizzanti è quindi considerata dipendente da tre fattori meccanicistici:

- numero e sensibilità delle SC alle mutazioni radioindotte;
- ritenzione delle SC mutate in un tessuto;
- entità della popolazione di SC con un sufficiente numero di mutazioni predisponenti allo sviluppo di neoplasie.

MECCANISMI PROTETTIVI

Considerato il ruolo delle cellule staminali adulte quali principali bersagli per il processo di cancerogenesi (compresa la cancerogenesi radioindotta), devono esistere nelle SC stesse dei meccanismi protettivi in grado di modificare le risposte cellulari e di preservare dalle mutazioni il loro delicato e prezioso genoma.

È in primo luogo essenziale la capacità di prevenire i danni al DNA e quindi di riparare efficacemente i danni stessi, una volta occorsi. Una prima opzione consiste nel cercare di minimizzare il danno al DNA riducendo il numero di divisioni cellulari (e quindi di repliche potenzialmente mutagene del DNA): le SC adulte risiedono come noto in microambienti specializzati noti come nicchie tessutali caratterizzati da un ambiente ipossico che favorisce la quiescenza delle SC stesse.

Parallelamente occorre ottimizzare le capacità di riparazione dei danni al DNA e soprattutto di pronto riconoscimento ed eliminazione delle cellule danneggiate/mutate attraverso i meccanismi di competizione delle SC per un posto nelle nicchie e di eliminazione apoptotica delle cellule difettose.

La quiescenza e la capacità di entrare/uscire dalla fase G0 del ciclo cellulare sono caratteristiche proprie di cellule staminali adulte di molti tessuti, finalizzate ad evitare o ridurre l'accumulo delle mutazioni del genoma conseguenti alle repliche del DNA e facilitarne la riparazione. Rimanere in stato di quiescenza gioca un ruolo importante nella radioresistenza delle SC: si tratta senz'altro del modo migliore per prevenire le mutazioni dovute alle repliche cellulari ed un'eventuale estinzione del pool delle SC.

Il rovescio della medaglia è rappresentato dal fatto che la quiescenza stessa può risultare in un accumulo di mutazioni al DNA provocate da altri fattori che vengono riparate in maniera imperfetta dai sistemi cellulari di riparazione dei danni al DNA (in particolare dal sistema NHEJ comprendente sia un sistema più accurato che uno meno accurato di riparazione). Ne discende che il beneficio della quiescenza è dipendente dall'equilibrio tra l'evitare mutazioni dovute alle replicazioni e l'accumulo di danni al DNA con le relative mutazioni.

In via alternativa, le SC mutate/danneggiate possono essere eliminate con il meccanismo dell'apoptosi o con la progressione a compartimenti più differenziati (cellule progenitrici/cellule funzionali, c.d. "loss of stemness").

Un ulteriore meccanismo in grado di contribuire all'eliminazione delle cellule staminali danneggiate è la competizione con altre SC per occupare un posto nelle nicchie tessutali: le SC sono in costante competizione le une con le altre per occupare un posto nelle nicchie specializzate e, in condizioni normali, si assiste ad un loro rinnovo random (c.d. "Neutral competition").

Parallelamente ad essa si sviluppa una "Non neutral competition" tra SC: una SC ospitata in una nicchia può infatti acquisire mutazioni difettive che costituiscono uno svantaggio selettivo rispetto alle SC sane nella competizione per un posto nelle nicchie. In tal modo il meccanismo competitivo aiuta a mantenere una complessiva adeguata "fitness" delle SC anche in nicchie adulte. In generale i segnali che modulano l'adesione delle SC, l'autoriproduzione e la proliferazione hanno la maggiore influenza sulle interazioni competitive tra le SC.

Quanto ai meccanismi di riparazione dei danni al DNA delle SC, le radiazioni ionizzanti provocano nel DNA lesioni della catena doppia (DSBs) che vengono riparate o attraverso meccanismi di ricombinazione omologa (Homologous Recombination – HR) o con ricongiunzioni non omologhe (Non Homologous End Joining – NHEJ).

Il meccanismo HR è teoricamente “error free” copiando la parte danneggiata dal sister chromatide. La riparazione del danno subletale è dipendente dal sistema HR. Il meccanismo NHEJ consiste a sua volta almeno di due sistemi: un sistema di riparazione più accurato e un sistema NHEJ alternativo più soggetto a errore che provoca quindi molti riarrangiamenti nel genoma, alcuni dei quali in grado di indirizzare trasformazioni oncogene. La riparazione del danno potenzialmente letale è dipendente dal sistema NHEJ. Il meccanismo NHEJ è verosimilmente il principale sistema per la riparazione del danno al DNA da radiazioni nelle SC adulte quiescenti, ma in considerazione dell’esistenza di un sottomeccanismo meno accurato (“error prone”), il risultato è un potenziale accumulo di danni al DNA nelle cellule staminali quiescenti.

Un altro meccanismo invocato da alcuni ricercatori che sarebbe in grado di minimizzare le mutazioni al DNA delle cellule staminali associate alle repliche cellulari è l’ipotesi di Cairns o della “immortalità della catena del DNA” in cui la segregazione asimmetrica della catena del DNA minimizza gli errori di replicazione nelle SC. In pratica, dopo un ciclo di sintesi del DNA, in occasione della replicazione asimmetrica la SC trattiene la catena di DNA madre, mentre la cellula progenitrice riceve la catena figlia: non essendo mai rimpiazzata la catena madre, l’errore da replicazione viene minimizzato nella SC mentre i possibili errori vengono trasmessi alle cellule progenitrici che però sono eliminate dopo la loro differenziazione e maturazione in cellule funzionali.

La segregazione asimmetrica dei cromosomi non è accettata in maniera generalizzata per le cellule staminali di tutti i tessuti e l’ipotesi dell’immortalità della catena del DNA rimane quindi ancora dibattuta (la segregazione asimmetrica del DNA non avviene ad es. nelle HSC e nelle SC dei follicoli piliferi).

SUSCETTIBILITÀ ALLA RADIOCANCEROGENESI IN FUNZIONE DELL'ETÀ

Le caratteristiche delle cellule staminali embrionali e adulte e le loro modalità di distribuzione/organizzazione nei vari organi o tessuti dell'organismo potrebbe fornire una spiegazione della diversa suscettibilità alla radiocancerogenesi in relazione all'età che può essere riassunta come segue:

- negli stadi embrionali e fetali: suscettibilità da bassa a moderata;
- in età infantile: suscettibilità elevata;
- in età adulta: suscettibilità bassa e via via decrescente con l'età all'esposizione.

La suscettibilità alla radiocancerogenesi da bassa a moderata nel periodo embrionale e fetale può essere spiegata con il fatto che le SC esposte alle radiazioni ionizzanti e mutate abbiano in questo periodo minori probabilità di essere ritenute nell'organismo nella successiva fase di sviluppo neonatale e infantile a causa della forte competizione con altre SC sane per un numero limitato di spazi nelle nicchie tessutali.

L'elevata sensibilità dei bambini all'induzione di leucemie e di alcuni tumori solidi dopo esposizione alle radiazioni ionizzanti si ritiene invece dovuta all'alto tasso di proliferazione delle SC e PC in età infantile; un'altra condizione che può contribuire a questa elevata sensibilità è il fatto che il sistema di nicchie per le SC si va istituendo intorno alla fase perinatale e per tutto il periodo della crescita infantile le nicchie aumentano di numero insieme con tutte le SC per far fronte alla domanda crescente. L'aumentata disponibilità di nicchie in qualche modo attenua la competizione tra SC per le nicchie stesse, il risultato finale è che una SC aberrante può avere la possibilità di accumulare un numero maggiore di mutazioni e con ciò contribuire alla più elevata sensibilità allo sviluppo di neoplasie radioindotte in età infantile.

Viceversa, il fatto che le esposizioni in età adulta siano caratterizzate da un rischio più moderato rispetto alle esposizioni in età infantile può essere spiegato almeno in parte con una modifica delle caratteristiche delle SC: le SC del bambino si dividono frequentemente in modo simmetrico per soddisfare le esigenze dell'organismo in crescita, mentre quelle adulte vanno incontro a divisione molto meno frequentemente. Questo rende le prime più esposte a mutazioni. Inoltre le SC durante la crescita sono in competizione meno serrata tra loro per le nicchie in quanto il numero di nicchie si accresce in risposta alle aumentate richieste dell'organismo.

CELLULE STAMINALI NEI VARI ORGANI E TESSUTI

Negli annessi alla Pubblicazione ICRP n. 131 alcuni tessuti sono sottoposti ad analisi più approfondita:

- tessuti con più elevato wt (0,12): midollo osseo; mammella; intestino; polmone;
- tiroide, per la stretta dipendenza della radiosensibilità dall'età;
- osso, quale modello per la radioinduzione neoplastica da radionuclidi incorporati;
- cute, come modello di tessuto con struttura gerarchica e per l'elevata incidenza di neoplasie cutanee nella popolazione generale.

Midollo osseo emopoietico

Secondo le attuali teorie si distinguono due grandi compartimenti di Cellule Staminali Emopoietiche (HSC) nel midollo osseo:

- compartimento di HSC più primitive e quiescenti, responsabili del rinnovamento cellulare a lungo termine e del mantenimento dell'emopoiesi;
- compartimento di HSC, in parte quiescenti con autorinnovamento più rapido e con la funzione di provvedere al ripopolamento a più breve termine delle nicchie midollari.

Le più primitive tra le HSC sono tipi cellulari molto poco frequenti (tra 1/1000 e 1/10000 cellule). In condizioni normali queste cellule sono in gran parte quiescenti (per oltre il 95% in G₀) ma quando vengono forzate a entrare in divisione cellulare esse preferenzialmente si autorinnovano.

Quanto alla replicazione cellulare delle HSC essa avviene in modalità asimmetrica; dettagliati recenti studi hanno peraltro escluso per le HSC il meccanismo della "*Immortal Strand Hypothesis*" sostenuto da Cairns. Da un punto di vista morfologico le HSC più primitive non sono chiaramente distinguibili: hanno caratteristiche piuttosto semplici, simil-monocitiche, non dissimili dai piccoli linfociti, sono cellule piccole, rotondeggianti del diametro di 7-10 μ , con nucleo grande, ovalare o rotondo, scarso citoplasma e generalmente superfici cellulari relativamente lisce. Le cellule progenitrici tendono ad essere un po' più grandi e maggiormente differenziate in quanto a dimensioni e forma riflettendo un po' le caratteristiche della linea cellulare di appartenenza. HSC e HPC sono caratterizzate da pochi selezionati markers di superficie.

Le HSC risiedono nel midollo osseo all'interno di nicchie stromali che ne regolano la crescita (duplicazione/differenziazione): le decisioni circa il destino delle HSC rappresentano in parte il risultato della combinazione di segnali intrinseci ed estrinseci che emanano dalla nicchia. Le HSC si considerano residenti in tre principali "domini":

1. endostio (in particolare le HSC più primitive);
2. parenchima midollare;
3. regione sinusoidale vascolare.

Ultimamente tuttavia si sta affermando un nuovo concetto più unificato e semplificato di queste "nicchie" emopoietiche che si suppone consistano di spazi perivascolari formati sia da cellule mesenchimali stromali che da cellule endoteliali situate prevalentemente vicino alla superficie del trabecolato osseo.

Mammella

Alcune cellule epiteliali caratterizzate da piccole dimensioni e scarsa colorazione (Small Light Cells – SLC) costituiscono una frazione costante dell'epitelio mammario durante tutte le età e suggeriscono il fatto che questa popolazione cellulare aumenti o diminuisca secondo le necessità come si conviene alle cellule staminali. Inoltre le SLC (nel ratto) sembrano circondate da una nicchia formata da cellule luminali e mioepiteliali, ogni nicchia contiene 1-4 SLC. La frequenza di queste cellule (intorno al 3%) è però un po' troppo elevata per una popolazione di cellule staminali mammarie (MaSC), suggerendo la possibile presenza nel pool delle SLC anche di cellule progenitrici.

Quanto al meccanismo della radiocancerogenesi a carico della ghiandola mammaria, uno scenario plausibile è che l'irradiazione determini una modifica transitoria nel sistema di segnalazione intercellulare e/o una modifica persistente nella componente infiammatoria, macrofagica e vascolare della ghiandola; questo microambiente alterato induce delle alterazioni nel pool delle SC e PC epiteliali.

Tiroide

Si è a lungo speculato sull'esistenza di una sottopopolazione di SC pluripotenti presenti all'interno della massa cellulare embrionale che non si differenziano ma persistono e colonizzano i tessuti adulti. Recentemente sono state identificate in tiroide cellule che esprimono markers di pluripotenza : le c.d. cellule Oct 4⁺ PAX8⁺ Tg⁻ rappresentano lo 0,2% della popolazione cellulare totale tiroidea. Nella ghiandola tiroide i nidi cellulari solidi (solid cell nests) sono sospettati di essere le "nicchie" delle TSC.

Un'ipotesi alternativa all'esistenza di TSC e al loro ruolo come target per la radiocancerogenesi è quella del comportamento dei tireociti maturi come SC "facoltative". La stima del tasso di turnover dei tireociti è tra 8,5 e 14,4 anni, il che implica che le cellule follicolari si dividono approssimativamente 4-5 volte durante

l'età adulta. In alcuni studi è stato dimostrato che se trattate con fattori di crescita, le cellule tiroidee possono dividersi anche fino a 40 volte e che interi follicoli possono essere generati dalla divisione di un singolo tireocita; quindi le capacità proliferative degli stessi tireociti potrebbero essere sufficienti per il turnover sia in condizioni normali che nel tessuto danneggiato. Secondo questo modello, quindi, un tireocita stabile può mantenere la struttura follicolare senza cellule intermedie e può quindi anche accumulare multiple alterazioni genetiche fino addirittura ad acquisire caratteristiche neoplastiche con successiva espansione clonale.

Tubo digerente

Esistono importanti differenze nella radioinducibilità di neoplasie dei diversi tratti del sistema gastroenterico. Il rischio di neoplasie radioindotte a livello del cavo orale e dell'intestino tenue è molto più basso che in altre regioni del tratto digestivo: in particolare, mentre il tenue si è dimostrato molto resistente all'induzione di neoplasie da r.i., le neoplasie del colon sono state registrate in eccesso in gran parte della popolazioni irradiate oggetto di studio (UNSCEAR 2000/2006) *“robusta evidenza di un effetto delle r.i. sul rischio di carcinoma del colon con una relazione dose/risposta lineare”*. Le cellule clonogeniche delle cripte sono più resistenti a dosi acute di radiazioni nello stomaco e colon che nel tenue: la radiosensibilità di queste cellule è più bassa per basse dosi e per bassi ratei di dose. In generale la sensibilità alle r.i. delle cellule che vanno incontro all'apoptosi è molto maggiore di quella delle SC. Le cellule sensibili all'apoptosi sono situate all'interno della zona delle SC nel tenue.

È interessante notare come il tenue, caratterizzato da elevata proliferazione cellulare, sia peraltro refrattario alla cancerogenesi spontanea probabilmente perché le cellule bersaglio sono protette dall'induzione neoplastica da un meccanismo che porta all'apoptosi (suicidio altruistico) le cellule con lesioni potenzialmente cancerogene. Questo meccanismo non è invece presente nelle cellule del colon che

sono “protette” dall'autodistruzione dall'espressione di un gene di sopravvivenza (antiapoptosi) Bcl-2, non espresso nelle cellule del tenue.

Polmone

Le cellule bersaglio per la radiocancerogenesi nel tratto respiratorio sono considerate le cellule basali dell'epitelio tracheobronchiale e le cellule di Clara e gli pneumociti alveolari di tipo II nel polmone periferico. Alcuni autori avrebbero identificato una “nicchia” per le SC nel tratto di passaggio bronchiolo-alveolare. Molto poco si conosce circa la radiosensibilità di specifiche popolazioni di SC polmonari, inoltre, mentre in molti tessuti le “nicchie” per le SC risultano protette dall'ossigeno atmosferico e dalla generazione di ROS, il polmone è cronicamente esposto all'ossigeno.

I diversi tipi di carcinoma polmonare (NSCLC, SCLC e Adenocarcinomi) originano in differenti compartimenti del polmone e si pensa che mentre dalle cellule basali bronchiali della regione centrale delle vie respiratorie abbiano origine NSCLC, SCLC e ADC, le cellule di Clara diano origine agli ADC periferici.

Cute

L'epidermide è un epitelio stratificato squamoso cheratinizzato spesso 20-80 μ (ma fino a 1,4 mm su palmi e piante). È stato stimato un numero totale di $8 \cdot 10^{10}$ cheratinociti nello strato basale dell'epidermide; oltre ai cheratinociti l'epidermide contiene melanociti, cellule di Langerhans, cellule di Merkel. Le SC sono situate nello strato basale e nei follicoli piliferi. Secondo il modello di Hume e Potten, solo una piccola percentuale dei cheratinociti dello strato basale sono SC, mentre la maggior parte di essi sono cellule in proliferazione in transito.

Lo studio dei markers di membrana dei cheratinociti ha verificato che lo strato basale dell'epidermide è composto da due principali tipi cellulari: rare SC vere e proprie (EpiSC) e la loro progenie: i cheratinociti progenitori che costituiscono la

principale popolazione dello strato basale e che si dividono frequentemente dando origine ai cheratinociti differenziati degli strati soprabasali. In condizioni di normale omeostasi le EpiSC sono indifferenziate e in lenta riproduzione cellulare e si autoriproducono attraverso divisioni asimmetriche.

Secondo il modello proposto da Sell (2004) il tipo di neoplasia radioindotta dipende dallo stadio di differenziazione dei tipi di cellule cutanee: così EpiSC danno origine a basaliomi, cellule progenitrici precoci a spinaliomi e cellule progenitrici tardive a papillomi.

Osso

Sono numerose le evidenze di neoplasie ossee in popolazioni umane esposte alla contaminazione radioattiva con radioisotopi α -emittenti del Ra (in particolare tra le operaie addette all'applicazione di vernici radioattive sui quadranti degli orologi; in addetti a laboratori radiochimici e pazienti trattati con sali di Ra). I due più frequenti tipi istologici di neoplasie ossee radioindotte sono osteosarcomi (70% per ^{226}Ra e ^{228}Ra e 53% per ^{224}Ra) e fibrosarcomi che non producono tessuto osseo (30% per ^{226}Ra e ^{228}Ra e 33% per ^{224}Ra specie nel gruppo di soggetti esposti a dosi più basse). È possibile che un importante ruolo nell'induzione di sarcomi ossei da r.i. sia giocato dal danno tissutale causato dalle r.i. (sembra che la soglia per l'induzione di significativi disturbi del rimodellamento osseo sia relativamente bassa, intorno a 3 Gy di dose α cumulativa). Il danno è caratterizzato da aree di infarto osseo con necrosi ossea, danno vascolare e fibrosi peritrabecolare (istopatologia simile all'osteite deformante di Paget).

Le SC della linea osteoblastica risiedono nel midollo osseo e altri tessuti molli: il midollo osseo adiacente alla superficie ossea è un tessuto complesso che contiene una rete di tessuto connettivo (stroma) composto di cellule fibroblastiche, macrofagi, MSC e HSC quiescenti (CD 34⁻). Sembra che sia HSC (CD 34⁻) che MSC siano i possibili bersagli per l'induzione di neoplasie ossee da r.i.

BIBLIOGRAFIA

1. Armitage P, Doll R. *The Age Distribution of Cancer and a Multi-stage Theory of Carcinogenesis*. Br J Cancer. 1954; 8:1–12.
2. ICRP, 2015. *Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection*.
3. ICRP Publication 131. Ann. ICRP 44(3/4).
4. Tomasetti C, Vogelstein B. *Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions*. Science. 2015 Jan 2; 347(6217): 78–81.
5. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. *Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention*. Science. 2017 Mar 24;355(6331):1330-1334.
6. Vogelstein B1, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. N Engl J Med. 1988 Sep 1;319(9):525-32.

IV SESSIONE

NIR e neoplasie



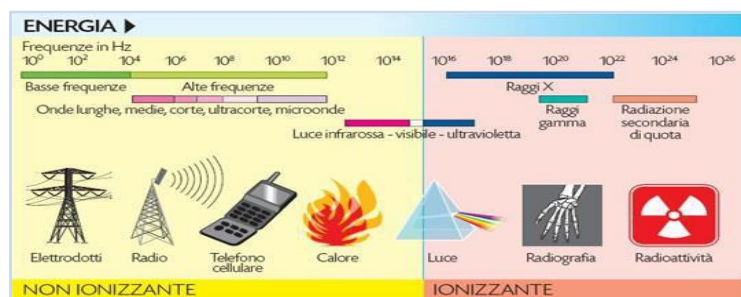
XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
 Verona, 22-24 giugno 2017

MECCANISMI DELLA CANCEROGENESI DA NIR

C. Marino, S. Leonardi, P. Galloni

*Divisione Tecnologie e Metodologie per la Salvaguardia della Salute
 Dipartimento Sostenibilità dei Sistemi Produttivi e Territoriali
 C.R. ENEA Casaccia, Roma*

Sorgenti naturali ed artificiali generano energia radiante come onde elettromagnetiche: queste sono caratterizzate dalla loro lunghezza d'onda, dalla frequenza e dall'energia dei fotoni. Lo spettro elettromagnetico include campi statici elettrici e magnetici, campi elettrici a bassa frequenza e campi magnetici (ELF) (bassa energia, lunga lunghezza d'onda); campi elettromagnetici a frequenze intermedie ed a radiofrequenze (RF), microonde (MW), radiazione ottica (infrarosso, luce visibile, radiazione ultravioletta) e raggi X e Gamma (radiazioni ionizzanti con alta energia e lunghezza d'onda molto corta).



RADIAZIONI OTTICHE

Per radiazioni ottiche si intendono tutte le radiazioni elettromagnetiche nella gamma di lunghezza d'onda compresa tra 100 nm e 1 mm. Lo spettro delle radiazioni ottiche si suddivide in radiazioni ultraviolette, radiazioni visibili e radiazioni infrarosse. La qualità degli effetti, la loro gravità, o la probabilità che alcuni di essi si verifichino dipendono dalla esposizione radiante, dalla lunghezza d'onda della radiazione e, per quanto riguarda alcuni effetti sulla pelle, dalla fotosensibilità individuale che è una caratteristica geneticamente determinata.

In generale per ciascun effetto acuto è possibile stabilire “la dose soglia” al di sotto della quale l'effetto non si verifica. La maggior parte degli effetti a lungo termine (carcinoma cutaneo) hanno natura diversa dagli effetti acuti e la loro probabilità è tanto maggiore quanto più è elevata la dose accumulata dall'individuo.

Lunghezza d'onda (nm)	Tipo	Occhio	Pelle	
100 - 280	UV C	fotocheratite foto congiuntivite	Eritema (scottatura della pelle)	Tumori cutanei Processo accelerato di invecchiamento della pelle
280 - 315	UV B			
315 - 400	UV A	cataratta fotochimica	Reazione di foto sensibilità	Bruciatura della pelle
400 - 780	Visibile	lesione fotochimica e termica della retina		
780 - 1400	IR A	cataratta bruciatura della retina		
1400 - 3000	IR B	cataratta, bruciatura della cornea		
3000 - 10 ⁶	IR C	bruciatura della cornea		

Effetti delle Radiazioni Ottiche (da www.portaleagentifisici.it)

Il meccanismo coinvolto nella cancerogenesi da UV (radiazione solare e sorgenti artificiali) è ampiamente noto. Essi inducono una rottura dell'elica del DNA attraverso meccanismo indiretto. Il processo di iniziazione e progressione dei tumori cutanei coinvolge meccanismi complessi che intervengono nella regolazione dei sistemi di riparazione cellulare, nell'infiammazione, nei processi di apoptosi, proliferazione ed autofagia, oltre che a livello dei check-point cellulari e dei processi metabolici. Tali cambiamenti sono i responsabili delle lesioni cutanee e dello

sviluppo di tumori quali il melanoma, il carcinoma a cellule squamose ed il carcinoma a cellule basali.

NIR

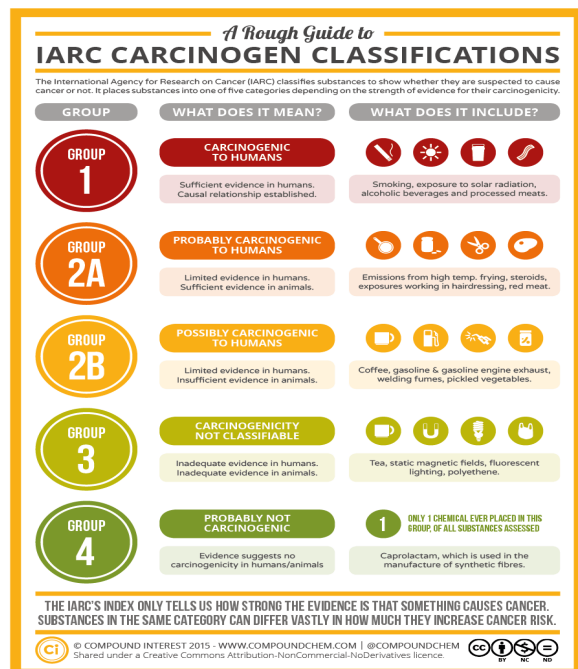
Le radiazioni non ionizzanti (NIR) interagiscono con i sistemi biologici attraverso meccanismi che variano a seconda dello spettro delle frequenze elettromagnetiche. Le NIR non possiedono l'energia necessaria per indurre ionizzazione sulle molecole biologiche colpite, come invece fanno le radiazioni di frequenza superiore a quella degli ultravioletti. Mentre le radiazioni ionizzanti e le radiazioni ultraviolette (UV) sono cancerogeni noti e con meccanismo d'azione ben caratterizzato, le evidenze riguardanti le radiazioni non ionizzanti non chiariscono un eventuale meccanismo di interazione soprattutto a sostegno di un eventuale processo tumorigenico.

Le linee guida per i rischi per la salute [emanate dalla Commissione Internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti, ICNIRP 1998 (1), 2010 (2)] riguardano le sorgenti ELF e le esposizioni a RF e MW. Per quanto riguarda le ELF, il campo elettrico indotto (E) e la densità di corrente ($J, A/m^2$) sono le principali quantità di interazione fisica e la loro ampiezza deve essere limitata per limitare gli eventuali effetti (per es. induzione di magnetofosfeni, fibrillazione cardiaca, e contrazione muscolare e nervose).

Per quanto riguarda RF e MW, il meccanismo principale è quello termico, strettamente dipendente dal contenuto d'acqua del target biologico. La grandezza specifica è il rateo di assorbimento specifico (SAR), definita come la potenza (W) depositata per unità di massa (m) del target biologico, in un periodo di tempo (dt), ed è misurata in W/kg. Ancora non si è evidenziato un convincente meccanismo molecolare a sostegno di un legame tra le patologie umane, soprattutto per eventuali effetti tardivi come il tumore, e l'esposizione ai campi elettromagnetici, sebbene sono state proposte alcune ipotesi che includono induzione di correnti

(basse frequenze), variazione dei flussi di membrana, cambiamenti nel ciclo cellulare, induzione di morte cellulare, modificazione dell'espressione delle proteine e aumento dello stress ossidativo con incremento delle specie reattive dell'ossigeno e dei radicali liberi (ROS) ed ovviamente l'incremento di temperatura (per le alte frequenze e le radiazioni infrarosse).

Il dibattito sulla cancerogenicità delle NIR inizia già dagli anni '70. L'evidenza scientifica (3) che documenta effetti avversi non è conclusiva ed escludendo alcune evidenze in modelli in vitro, i dati a favore di una correlazione tra esposizione e aumento di incidenza delle patologie tumorali sono deboli e qualche volta legati a fattori confondenti. È molto difficile essere esaustivi in questo ambito sia per la enorme quantità di letteratura disponibile sia per la larga eterogeneità e complessità dei dati prodotti e non ultimo la velocità con cui le nuove tecnologie che utilizzano campi e segnali elettromagnetici si affermano e si consolidano nella nostra vita quotidiana.



Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato una associazione tra le ELF e l'insorgenza di leucemia infantile per livelli di esposizione di 0.3-0.4 μ T, anche se non sono stati stabiliti ed evidenziati dati sperimentali a sostegno.

L'associazione internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) classifica sia i CEM a frequenza estremamente bassa (4) che quelli a radiofrequenza (5) (telefoni mobili, stazioni radio base)

come possibili cancerogeni, nella categoria 2B. Per quanto riguarda questi ultimi tale classificazione si basa su risultati ottenuti per le associazioni tra esposizione ed insorgenza di (a) leucemia infantile in associazione ad esposizione ambientale alle

ELF, e (b) gliomi e neurinomi del nervo acustico, riportati per “heavy users” di telefoni mobili in studi epidemiologici scandinavi, mentre gli studi ambientali che includono antenne radiotelevisive, antenne di comunicazioni militari e stazioni radio base della telefonia mobile riportano evidenze inadeguate o assenza di associazione.

In generale quindi le informazioni attualmente disponibili sia per quanto attiene gli studi sperimentali che quelli epidemiologici non forniscono evidenze che le radiazioni non ionizzanti a bassa ed alte frequenze siano cause di cancro. Ad esempio riportiamo alcuni studi di recente pubblicazione: uno studio su un modello di leucemia nei ratti (6), dove animali affetti da leucemia indotta chimicamente sono stati co-esposti 18 h/giorno per un anno continuativamente a campi magnetici a 50 Hz (con o senza armoniche sovrainposte di 150, 250 e 350 Hz), 100 μ T, senza che l'esposizione abbia modificato la percentuale di insorgenza della neoplasia.

In un altro studio (7) ratti da laboratorio (Sprague-Dawley, modello animale molto utilizzato negli studi di carcinogenesi) maschi e femmine sono stati esposti dal periodo gestazionale fino alla morte naturale della progenie a campi magnetici a 50 Hz di 20 o 1000 μ T in combinazione con una singola esposizione acuta a 0.1Gy di radiazione γ all'età di 6 settimane.

L'effetto dell'esposizione è risultato significativo rispetto all'incremento di tumori della ghiandola mammaria in entrambi i sessi e di linfomi e leucemie nei maschi. Parallelamente, una revisione della letteratura pubblicata nel 2016 (8) ha messo in rassegna gli studi sul danno genetico in soggetti umani dopo esposizione a basse frequenze: benché la maggior parte dei risultati siano negativi ed alcuni studi presentino inesattezze, gli autori affermano come non si possa ignorare l'applicazione di principi di cautela nello stabilire i limiti espositivi.

Esiste un'ampia letteratura sui processi cellulari correlati allo sviluppo di cancro anche con esposizioni alle alte frequenze, tipicamente radiofrequenze da telefonia e comunicazione in genere. Negli ultimi anni parecchi studi sono stati pubblicati su linee cellulari stabilizzate, colture primarie e sangue che considerano

varie tipologie cellulari e diversi tempi, intensità e frequenze di esposizione e questo rende complessa una valutazione collettiva dei risultati e dei dati ottenuti proprio in dipendenza dalle condizioni sperimentali molto eterogenee.

Sono stati trovati risultati discordanti (sia negativi che positivi) su endpoints quali danno al DNA, stress ossidativo, ciclo cellulare, induzione di micronuclei, proliferazione, differenziamento, apoptosi (morte cellulare programmata), espressione genica e sintesi di particolari proteine. Benché ci siano evidenze di effetti per alcuni di questi endpoints, non c'è poi evidenza di effetti rilevanti a carico della salute con modelli sperimentali diversi e quindi ancora una volta la relazione tra effetti ed esposizione non può considerarsi dimostrata.

L'estensivo studio epidemiologico INTERPHONE (9), coordinato dalla IARC, non ha fornito solida evidenza di aumento di rischio relativamente a tumori cerebrali, neurinoma acustico o tumori della parotide tra gli utilizzatori regolari di cellulare. Analoghi risultati derivano dai singoli studi nazionali (10), mentre conclusioni contrarie sono riportate da un gruppo di ricercatori (11) che riporta aumento del rischio per neurinoma e tumore cerebrale da 5 anni dal primo uso di telefono mobile e cordless, ma questo studio viene commentato dall'OMS come di difficile interpretazione. Anche gli studi su modelli animali riportano risultati non omogenei: così come si osserva un parziale effetto (13) in ratti esposti a corpo intero, per due anni, a campi EM associati alla telefonia mobile, in un altro lavoro sperimentale (14) non si riportano effetti su vari parametri tumorali in topi "nudi" (immunodepressi).

ULTRASUONI

Ad oggi, gli studi sull'utilizzo in diagnostica degli ultrasuoni nell'uomo non dimostrano una relazione causale tra esposizione durante la gravidanza ed effetti negativi. Alcuni dati epidemiologici sono in controtendenza, ma l'evidenza generale, anche sperimentale, è insufficiente per concludere che ci sia una correlazione tra

ultrasuoni in diagnostica ostetrica ed effetti (non termici) sul feto. Comunque, gli effetti riportati da alcuni modelli umani ed animali che simulano l'uso di ultrasuoni pulsati a bassa intensità indicano il bisogno di ulteriori studi sugli effetti potenziali a carico dello sviluppo.

BIBLIOGRAFIA

1. *Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz)*. Health Physics, 74(4), 1998.
2. *Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic (1 Hz – 100 kHz) fields*. Health Physics, 99(6), 2010.
3. *Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF)*. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks – SCENIHR© European Commission 2015. Doi: 10.2772/75635.
4. *Non-ionizing radiation, Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2002; 80: 1–395.
5. *Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2013; 102(Pt 2): 1–460
6. *Assessing the potential leukemogenic effects of 50 Hz magnetic fields and their harmonics using an animal leukemia model*. Bernard N et al, J Radiat Res. 2008 , Nov;49(6):565-77.
7. *Life-span exposure to sinusoidal-50 Hz magnetic field and acute low-dose γ radiation induce carcinogenic effects in Sprague-Dawley rats*. Soffritti et al., Int J Rad Biol , Vol 92, Issue 4, 2016
8. *Genetic damage in humans exposed to extremely-low frequency electromagnetic fields. Review*. Maes A and Verschaeve L, Arch Toxicol 2016.
9. *Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study*. The Interphone Study Group. International Journal of Epidemiology 2010;1– 20. doi:10.1093/ije/dyq079.
10. *Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk*. Pettersson et al, Epidemiology. 2014 Mar;25(2):233-41.
11. *Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use*. Hardell Let al, Int J Oncol. 2013 Dec;43(6):1833-45.
12. *Tumor promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans*. Lerchl et al, Biochem Biophys Res Commun. 2015.
13. *Report of Partial Findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD rats (Whole Body Exposures) – Draft 5-19-2016*. The US NTP Study – BIOEM 2016, Ghent, Belgium.
14. *Exposure to 3G mobile phone signals does not affect the biological features of brain tumor cells*. Liu YX et al, BMC Public Health 15:764, 2015.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE INDOTTE DALL'ESPOSIZIONE A NIR

F. Gobba, A. Modenese

*Cattedra di Medicina del Lavoro
Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Università di Modena e Reggio Emilia*

INTRODUZIONE

Con il termine “radiazioni non ionizzanti” (o, con l’equivalente in lingua inglese “Non Ionizing Radiation”, NIR) vengono indicate le radiazioni elettromagnetiche il cui meccanismo primario di interazione con la materia è differente da quello della ionizzazione.

Sono comprese nella regione dello spettro elettromagnetico che ha come estremo inferiore la frequenza di 0 Hz (campi statici) e come estremo superiore la frequenza 3×10^{15} Hz (lunghezza d’onda $\lambda = 0,1 \mu\text{m}$) alla quale corrisponde un’energia fotonica pari a 12,4 eV. In termini operativi, però, l’estremo superiore in energia è in effetti quello di 6 eV, perché la radiazione ultravioletta caratterizzata da energie fotoniche comprese fra 6 e 12 eV, fortemente assorbita dall’aria, può propagarsi solo sotto vuoto spinto (1, 5).

In ambito biologico-medico vengono usualmente prese in considerazione in modo separato due regioni principali delle NIR:

- i “*Campi Elettromagnetici non ionizzanti e non ottici*” (CEM), con frequenze comprese tra 0 Hz e 300 GHz;
- le “*Radiazioni Ottiche*” (RO), sono di solito indicate con la lunghezza d’onda (λ); le RO sono quelle con λ compreso tra 1 mm e 100 nm.

In una discussione sui tumori in esposizioni a NIR è necessario trattare in modo separato la radiazione ottica (RO) ed i campi elettromagnetici(CEM).

RADIAZIONI OTTICHE

Il rischio di neoplasie è principalmente relativo alla componente ultravioletta (RUV), il cui meccanismo di interazione biologico è di tipo fotochimico, conseguente ad interazioni della radiazione con vari componenti cellulari, definiti cromofori. In particolare, la RUV può essere assorbita da acidi nucleici, acido urocanico, aminoacidi aromatici, precursori della melanina ed altri cromofori, nei quali l’energia dei fotoni provoca varie reazioni come la rottura di legami chimici e la formazione di specie reattive dell’ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS), oppure l’isomerizzazione di molecole, ed altre (15, 19). Il cromoforo meglio caratterizzato per la radiazione UV-B è il DNA nucleare. Il risultato del danneggiamento del DNA e delle interazioni con altri cromofori è la sintesi di varie citochine e mediatori di infiammazione, che vengono rilasciati nel tessuto (21).

L’esposizione prolungata della cute a RUV può indurre fotoinvecchiamento (photoaging), cheratosi attinica e tumori. Il fotoinvecchiamento, fenomeno multifattoriale che si manifesta sulle aree cutanee fotoesposte, in modo più accentuato nei soggetti con fototipo chiaro, è la manifestazione clinica dell’esteso danno cutaneo indotto dalla RUV.

Nelle stesse aree si manifesta anche la cheratosi attinica, caratterizzata da lesioni discheratosiche piane o leggermente rilevate, aderenti, uniche o più spesso multiple, ben circoscritte ma talvolta con tendenza a confluire, che usualmente sono asintomatiche.

Queste lesioni compaiono con probabilità crescente con l'età specie nelle persone con la pelle chiara (dopo i 60 anni sono presenti in oltre l'80% dei soggetti di razza bianca con carnagione chiara), mentre sono praticamente inesistenti nelle persone di colore, e sono considerate delle precancerosi o, secondo alcuni, dei veri cancri *in situ* (15, 24-25). Gli effetti cutanei più significativi, e temuti, dell'esposizione di lunga durata ad UV sono però gli epitelomi di tipo basocellulare e spinocellulare (anche definiti Non-Melanoma SkinCancer, NMSC) ed il melanoma maligno (MM).

Nel caso della radiazione solare sono prevalentemente gli UV-A, ed anche gli UV-B, ad indurre i tumori, dato che tutta la componente UV-C, e la grande parte dell'UV-B, vengono filtrate dall'atmosfera, ma nel caso delle ROA è possibile un'esposizione a tutte le bande, inclusa la C, che sono in grado di produrre direttamente lesioni al DNA ed effetti sulla risposta immunitaria, svolgendo un rilevante ruolo nella cancerogenesi (4, 15, 31).

Il numero assoluto dei tumori cutanei è elevatissimo, nell'ordine di oltre 2.000.000 all'anno in Europa. Anche in Italia i tumori cutanei sono tra i più frequenti, sebbene vengano largamente sottostimati, presumibilmente per il fatto che spesso, almeno nel caso dei NMSC, l'iter diagnostico-terapeutico non prevede il ricovero e la prognosi è più frequentemente benigna.

Comunque, secondo stime attendibili, nel nostro Paese 1 persona su 10 svilupperà almeno un NMSC nella vita. Circa il 90% dei tumori cutanei sono epitelomi; tra questi il tipo basocellulare è da 4 a 8 volte più frequente di quello spinocellulare. Un aspetto particolarmente preoccupante è che l'incidenza dei tumori cutanei in generale, ed in particolare quella del melanoma, è in costante aumento da vari anni (6).

Il rischio è variabile in funzione di vari fattori ma, in ogni caso, il principale fattore etiologico noto per tutte le 3 forme (NMSC e MM) è l'esposizione ad UV di origine sia solare che artificiale, ed oltre il 90% di questi tumori compaiono in soggetti con fototipo I o II (melano-compromessi) (9).

L'associazione causale tra esposizione ad UV, specie lavorativa, e carcinomi spinocellulari è supportata da forti evidenze sia biologiche che epidemiologiche (12). La localizzazione di questi tumori, peraltro frequentemente associati alle cheratosi solari e con mutazioni del gene p53, corrisponde alle aree di maggiore esposizione solare (11). I dati epidemiologici indicano un aumento del rischio con l'esposizione cumulativa, specie quella occupazionale, mentre l'uso regolare di protezioni solari si associa ad una riduzione dell'incidenza (22).

Anche per gli epitelomi basocellulari la relazione con l'esposizione ad UV è considerata adeguata ed anche in questo è frequentemente presente una mutazione del gene p53, ma questi tumori sono più comuni in aree corporee fotoesposte in modo non continuativo ed il rischio aumenta con esposizioni intermittenti. Infine, i dati epidemiologici supportano una correlazione tra UV e melanoma maligno cutaneo, ma in questo caso il rischio aumenta in relazione ad esposizioni intermittenti e specialmente ad ustioni solari, soprattutto in età infantile (12).

Come abbiamo visto, l'unico fattore di rischio comune per tutte queste forme è la radiazione UV, ed una delle principali fonti di esposizione è quella occupazionale, che potenzialmente interessa un larghissimo numero di lavoratori, in particolare gli "outdoor workers" (26). In Italia gli epitelomi cutanei sono malattie professionali tabellate: sulla base di stime epidemiologiche ci dovremmo attendere alcune migliaia di denunce ogni anno, ma all'INAIL ne pervengono un centinaio circa o meno, a dimostrazione di una situazione di evidentissima sottodenuncia.

I CAMPI ELETTROMAGNETICI NON IONIZZANTI E NON OTTICI (CEM)

Del tutto diversa rispetto alle RO è la situazione per i CEM. Infatti, nonostante un grandissimo sforzo della ricerca (gli studi pubblicati su riviste scientifiche in un arco di oltre 40 anni sono stati migliaia, ed hanno coinvolto un larghissimo numero di ricercatori in tutto il mondo: uno dei più completi database pubblici disponibili sugli studi scientifici sui CEM, l'“EMF-Portal” dell'Università di Aachen in Germania (<https://www.emf-portal.org/en>), contiene oltre 25.000 lavori, anche se non tutti relativi agli effetti avversi sulla salute), i dati complessivi non hanno permesso di pervenire a dimostrazioni adeguate sui possibili effetti cancerogeni, né sui meccanismi in grado di indurre tali effetti (1, 5).

Le valutazioni complessive dei dati della letteratura condotte dalle più autorevoli organizzazioni scientifiche, quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'International Agency for Research on Cancer (IARC), l'International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) o lo Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks della Comunità Europea (SCENIHR) hanno concluso, in modo sostanzialmente concorde, che un rapporto di causalità tra l'esposizione a CEM e la comparsa di effetti a lungo termine non sia suffragato da un'adeguata evidenza scientifica, né esista un consenso rispetto ai possibili meccanismi di interazione biofisica (13, 14, 16, 30, 32).

Per quanto riguarda in particolare la cancerogenicità, nel 2002 la IARC ha classificato i campi magnetici ELF come “possibile cancerogeno” (gruppo 2B), ovvero il grado più basso della sospetta cancerogenicità (gruppo 2A: agenti probabilmente cancerogeni; gruppo 2B: agenti possibilmente cancerogeni) sulla base della correlazione epidemiologica rilevata fra alti livelli di campi magnetici nelle zone residenziali e aumentato rischio di leucemia infantile, in assenza di un'adeguata conoscenza sui meccanismi d'azione e di un sufficiente supporto sperimentale (13).

Sostanzialmente coerenti sono anche i risultati degli studi epidemiologici sull'incidenza di leucemie in lavoratori professionalmente esposti. I campi elettrici ELF sono stati invece inclusi nel gruppo 3 (non classificabili). Gli studi prodotti negli anni successivi, incluso il recentissimo ed approfondito ARIMMORA (<http://arimmora-fp7.eu/>), non hanno permesso di pervenire a valutazioni più conclusive lasciando quindi spazio a varie interpretazioni di tipo non causale quali, in primo luogo, distorsioni di vario tipo, quali fattori di confondimento non controllati, bias di selezione, misclassificazioni ecc., o un insieme di tali distorsioni (28).

Per quanto riguarda altre forme tumorali un'associazione con l'esposizione a ELF è valutata inadeguata, mentre per il tumore mammario, sia maschile che femminile, i dati sono a favore di un'assenza di rapporto di causalità.

Anche nel caso delle radiofrequenze (RF) e microonde (MO) un grande sforzo è stato dedicato allo studio degli effetti cancerogeni, che si è concretizzato nella pubblicazione di migliaia di studi sperimentali in vitro, sull'animale ed epidemiologici (2).

Tra questi ultimi il più noto è forse lo studio INTERPHONE condotto in 13 nazioni con un protocollo comune, le cui conclusioni sono state che l'insieme dei dati non era indicativo di un aumento del rischio di gliomi o di meningiomi in relazione all'uso di telefono wireless; tuttavia un aumento del rischio di glioma osservato nelle persone che avevano riferito un uso più prolungato, pur potendo essere dovuto a distorsioni o altri errori di metodo, era meritevole di ulteriori studi (*"Overall, no increase in risk of glioma or meningioma was observed with use of mobile phones. There were suggestions of an increased risk of glioma at the highest exposure levels, but biases and errors prevent a causal interpretation. The possible effects of long-term heavy use of mobile phones require further investigation."*) (17-18).

Sulla base di questo studio e di alcuni altri successivi, nel 2013 la IARC ha classificato le RF come “possibilmente cancerogene” per l’uomo (gruppo 2B), sulla base di una limitata evidenza epidemiologica di associazione tra uso di telefoni cellulari e rischio di glioma (e, anche se con minore evidenza, per il neurinoma dell’acustico), limitate evidenze sperimentali negli animali e di deboli indicazioni di un meccanismo patogenetico, anche se la decisione è stata presa contro il parere di alcuni membri dei gruppi di lavoro, che hanno considerata inadeguata l’evidenza scientifica nell’uomo (14). I dati relativi ad altre sorgenti di RF e all’induzione di altri tumori sono stati considerati inadeguati. I risultati conclusivi di alcuni ampi studi multicentrici internazionali, quali il COSMOS ed il MOBI-Kids, si spera che possano portare a conclusioni più definitive in questo ambito (27, 29).

Intanto sono stati pubblicati diversi studi sull’andamento nel tempo dell’incidenza dei tumori del cervello in varie nazioni (3, 7-8, 20, 23). Il presupposto di queste ricerche è che tali tumori sono rari, e che, vista l’ampia diffusione della telefonia cellulare a partire dalla metà degli anni ‘90, un aumento del rischio dovrebbe condurre ad un aumento dell’incidenza.

La grande maggioranza di questi studi non ha dimostrato aumenti nella popolazione nel suo complesso; alcuni aumenti segnalati limitatamente alle classi più anziane (usualmente sopra i 70 anni) sono ritenuti la conseguenza del miglioramento della diagnosi grazie all’introduzione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Nell’interpretazione complessiva delle tendenze dei tumori è stato sollevato il problema della necessità di periodi di osservazione ancora più lunghi in caso di latenze prolungate, anche se è da osservare che la grande diffusione della telefonia wireless data ormai a 15-20 anni fa.

Le conclusioni dell’ultimo rapporto SCENIHR 2015 sono che i dati non siano dimostrativi di un aumento del rischio di tumori causalmente correlabili all’esposizione a RF, anche se per i neurinomi dell’acustico la possibilità di

un'associazione rimanga aperta (ovvero che sia meritevole di approfondimenti, pur in assenza di dimostrazione).

Qui si seguito, per completezza, riportiamo il testo integrale delle conclusioni: *“Overall, the epidemiological studies on mobile phone RF EMF exposure do not show an increase risk of brain tumours. Furthermore, they do not indicate an increased risk for other cancers of the head and neck region. Some studies raised questions regarding an increased risk of glioma and acoustic neuroma in heavy users of mobile phones. The results of cohort and incidence time trend studies do not support an increased risk for glioma while the possibility of an association with acoustic neuroma remains open. Epidemiological studies do not indicate increased risk for other malignant diseases, including childhood cancer.”* (30).

Infine, le recenti conclusioni dell'Health Council Olandese (2016) sono state che è da ritenersi improbabile che l'esposizione a RF indotta dall'uso di telefoni wireless possa indurre cancro (10).

CONCLUSIONI

In conclusione, per quanto riguarda le Radiazioni Ottiche dati complessivi della ricerca dimostrano che la componente UV debba essere considerata un agente cancerogeno per l'uomo (Gruppo 1 IARC), in grado di indurre tumori cutanei, della cornea e della congiuntiva. Per i Campi Elettromagnetici non ionizzanti e non ottici, i risultati disponibili indicano che la relazione tra alcuni tipi di CEM, in specifiche condizioni di esposizione, ed alcune specifiche forme tumorali, vada considerata “possibile”(Gruppo 2B IARC), e quindi che possa essere meritevole di ulteriori approfondimenti, ma non sono indicativi di una relazione di tipo causale “accertata”, e nemmeno “probabile”.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana di Radioprotezione Medica (AIRM), Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII). *Linee guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a radiazioni non ionizzanti*. Nuova Editrice Berti, Piacenza, 2012.
2. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Islami F, Galichet L, Straif K; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields*. Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):624-6.
3. Chapman S, Azizi L, Luo Q, Sitas F. *Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago?* Cancer Epidemiol. 2016 Jun;42:199-205.
4. Commissione Europea. *Non-binding guide to good practice for implementing Directive 2006/25/EC 'Artificial Optical Radiation'*. Unione Europea, 2011; ISBN 978-92-79-16046-2. Consultabile alla pagina web: <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=5926&furtherPubs=yes> (ultimo accesso: 12/10/2017).
5. Coordinamento Tecnico per la sicurezza nei luoghi di lavoro delle Regioni e delle Province autonome. *Decreto Legislativo 81/2008. Titolo VIII, Capo I, II, III, IV e V sulla prevenzione e protezione dai rischi dovuti all'esposizione ad agenti fisici nei luoghi di lavoro. Indicazioni operative*. Documento n° 1-2009, Revisione 02: approvata il 11/03/2010. Consultabile alla pagina web: http://www.portaleagentifisici.it/DOCUMENTI/FAQ_AFisici_web.pdf?&lg=IT (ultimo accesso: 12/10/2017).
6. Crocetta E, Manneschi G. *Gli epitelomi cutanei sono i tumori più frequenti in Toscana*. Toscana Medica. 2008;6:30-6.
7. De Vocht F. *Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls*. Environ Int. 2016 Dec;97:100-107. doi: 10.1016/j.envint.2016.10.019. Epub 2016 Nov 9.
8. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Klaeboe L, Sankila R, Schüz J. *Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check*. Epidemiology. 2012 Mar;23(2):301-7.
9. Fitzpatrick TB. *Soleil et peau*. J Med Esthet, 1975;2:33-34.
10. Health Council of the Netherlands. *Mobile phones and cancer: Part 3. Update and overall conclusions from epidemiological and animal studies*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2016; publication no. 2016/06. Consultabile alla pagina web: https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201606_mobilephonescancerpart3.pdf (ultimo accesso: 12/10/2017).
11. Ikehata H, Ono T. *The mechanisms of UV mutagenesis*. J Radiat Res, 2011;52(2):115-25.
12. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100 D. A review of human carcinogens*. IARC press, Lyon, 2012. Consultabile alla pagina web: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf> (ultimo accesso: 12/10/2017).
13. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 80. Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and*

- Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields*. IARC press, Lyon, 2002. Consultabile alla pagina web: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol80/mono80.pdf> (ultimo accesso: 12/10/2017).
14. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 102. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields*. IARC press, Lyon, 2013. Consultabile alla pagina web: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol102/mono102.pdf> (ultimo accesso: 12/10/2017).
 15. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement. *Protection of workers against ultraviolet radiation*. Health Phys 2010; 99(1):66-87. Consultabile alla pagina web: <http://www.icnirp.de/documents/UVWorkersHP.pdf> (ultimo accesso: 12/10/2017).
 16. International Commission on Non Ionizing Radiation Protection. *ICNIRP guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz – 100 kHz)*. Health Physics 2010; 99(6):818-836. Consultabile alla pagina web: <https://www.icnirp.org/cms/upload/publications/ICNIRPLFgdl.pdf> (ultimo accesso: 12/10/2017).
 17. INTERPHONE Study Group. *Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study*. Cancer Epidemiol. 2011 Oct;35(5):453-64.
 18. INTERPHONE Study Group. *Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study*. Int J Epidemiol. 2010 Jun;39(3):675-94. doi: 10.1093/ije/dyq079. Epub 2010 May 17.
 19. Juzeniene A, Brekke P, Dahlback A et al. *Solar radiation and human health*. Rep. Prog. Phys. 2011; 74: 1-56. (<http://iopscience.iop.org/0034-4885/74/6/066701/>).
 20. Kim SJ, Ioannides SJ, Elwood JM. *Trends in incidence of primary brain cancer in New Zealand, 1995 to 2010*. Aust N Z J Public Health. 2015 Apr;39(2):148-52.
 21. Krutmann J, Morita A, Chung J. *Sun Exposure: What Molecular Photodermatology Tells Us About Its Good and Bad Sides*. J Invest Dermatol 2012; 132: 976-84.
 22. Kutting B, Drexler H. *UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention*. Int Arch Occup Environ Health (2010) 83:843–854.
 23. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, Linet MS. *Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States*. BMJ. 2012 Mar 8;344:e1147.
 24. Lucas RM, Ponsonby A. *Ultraviolet radiation and health: friend and foe*. Med J Aust 2002; 177 (11): 594-598.
 25. Lucas RM. *Solar ultraviolet radiation: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels*. Prüss-Ustün A and Perkins van Deventer E, eds. Geneva, World Health Organization, 2010 (Environmental Burden of Disease Series, No. 17) Consultabile alla pagina web: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/UV.pdf (ultimo accesso: 12/10/2017).
 26. Ramirez CC, Federman DG, Kirsner RS. *Skin cancer as an occupational disease: the effect of ultraviolet and other forms of radiation*. International Journal of Dermatology 2005;44: 95 – 100.

27. Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, Kundi M, Merletti F, Vermeulen R, Kromhout H, Lee AK, Maslanyj M, Sim MR, Taki M, Wiart J, Armstrong B, Milne E, Benke G, Schattner R, Hutter HP, Woehrer A, Krewski D, Mohipp C, Momoli F, Ritvo P, Spinelli J, Lacour B, Delmas D, Remen T, Radon K, Weinmann T, Klostermann S, Heinrich S, Petridou E, Bouka E, Panagopoulou P, Dikshit R, Nagrani R, Even-Nir H, Chetrit A, Maule M, Migliore E, Filippini G, Miligi L, Mattioli S, Yamaguchi N, Kojimahara N, Ha M, Choi KH, Mannetje A', Eng A, Woodward A, Carretero G, Alguacil J, Aragonés N, Suare-Varela MM, Goedhart G, Schouten-van Meeteren AA, Reedijk AA, Cardis E. *The MOBI-Kids Study Protocol: Challenges in Assessing Childhood and Adolescent Exposure to Electromagnetic Fields from Wireless Telecommunication Technologies and Possible Association with Brain Tumor Risk*. Front Public Health. 2014 Sep 23;2:124.
28. Schüz J, Dasenbrock C, Ravazzani P, Rösli M, Schär P, Bounds PL, Erdmann F, Borkhardt A, Cobaleda C, Fedrowitz M, Hamnerius Y, Sanchez-Garcia I, Seger R, Schmiegelow K, Ziegelberger G, Capstick M, Manser M, Müller M, Schmid CD, Schürmann D, Struchen B, Kuster N. *Extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukemia: A risk assessment by the ARIMMORA consortium*. Bioelectromagnetics. 2016 Mar 15.
29. Schüz J, Elliott P, Auvinen A, Kromhout H, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Hillert L, Feychting M, Fremling K, Toledano M, Heinävaara S, Slottje P, Vermeulen R, Ahlbom A. *An international prospective cohort study of mobile phone users and health (Cosmos): design considerations and enrolment*. Cancer Epidemiol. 2011 Feb;35(1):37-43.
30. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). *Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF)*. European Commission press, Luxembourg, 2015. Consultabile alla pagina web https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_041.pdf (ultimo accesso: 12/10/2017).
31. Sliney DH. *Risks of occupational exposure to optical radiation*. Med Lav. 2006; 97:215-20.
32. World Health Organization (WHO). *Environmental Health Criteria 238 - Extremely Low Frequency Fields*. WHO press, Geneva, 2007. Consultabile alla pagina web <http://www.who.int/peh-emf/publications/Comple DEC 2007.pdf?ua=1> (ultimo accesso: 12/10/2017).

V SESSIONE

Sorveglianza Medica



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

CRITERI GENERALI PER LA SORVEGLIANZA MEDICA

R. Moccaldi

Responsabile Medicina del Lavoro e Radioprotezione Medica, CNR Roma
Presidente AIRM

*“Quelli che s’innamorano di pratica senza scienza
son come il nocchiere, che entra in naviglio senza timone o bussola,
che mai ha certezza dove si vada”*

(Leonardo da Vinci)

Le attività del Medico di Radioprotezione appaiono sempre più articolate, in relazione alla complessità dei compiti che la legge pone a suo carico ma soprattutto per la necessità di aggiornamenti ed approfondimenti sui temi che occupano in maniera maggioritaria il suo orizzonte professionale: l'espressione del giudizio di idoneità e le valutazioni in tema di malattia professionale. Per tale motivo appare indispensabile basare l'attività professionale su solide basi scientifiche, per poter prendere le necessarie decisioni con la certezza di aver operato secondo le più aggiornate conoscenze e le più condivise prassi operative.

Le attività del Medico di Radioprotezione, in relazione agli obblighi imposti dalla normativa ed in funzione dell'obiettivo considerato, possono essere sinteticamente così suddivise:

a) Sul gruppo:

- individuazione e valutazione dei rischi;
- individuazione delle patologie di pertinenza specifica;
- definizione dei protocolli di sorveglianza medica mirati ai rischi.

b) Sul singolo:

- protocollo specifico («*personalizzazione*»);
- Espressione dell'idoneità alla mansione che espone al rischio;
- Valutazioni medico-legali.

È importante sottolineare che quelle che oggi consideriamo attività con obiettivi chiari e modalità operative consolidate, sono in realtà frutto di decenni di evoluzione delle conoscenze radioprotezionistiche, che hanno determinato nel tempo modificazioni anche profonde delle attività stesse perché diversi erano gli effetti delle radiazioni ionizzanti che venivano considerati.

Basti pensare che le attività di controllo sanitario degli esposti, nate in Italia già negli anni '50 con il DPR 303/55 e consolidatesi nei primi anni sessanta a seguito dell'emanazione del DPR 185/64, erano di fatto concettualmente centrate sugli effetti deterministici (immediati) e ciò in relazione alle conoscenze scientifiche e mediche derivate dalle osservazioni sugli esposti per motivi bellici, medici e lavorativi, codificate nelle pubblicazioni della "giovane" ICRP.

Sebbene già negli anni '60 si iniziavano a descrivere gli effetti stocastici delle radiazioni (induzione di neoplasie ed effetti ereditari) solo negli anni '70 tale aspetto ha iniziato a permeare le azioni preventive e protettive in radioprotezione, divenendo dopo il 1990 il principale target sul quale orientare le attività di controllo sanitario.

Le evidenze conseguenti alle osservazioni delle maggiori serie epidemiologiche, in particolare il LSS, hanno inoltre determinato la nascita e la successiva affermazione di una nuova “visione” della radioprotezione, poiché è stato sempre più chiaro che la politica di prevenzione e protezione dalle radiazioni, precedentemente impostata sul criterio della dose soglia, doveva cambiare a favore di un nuovo quadro generale che tenesse nel massimo conto gli effetti stocastici (gli unici ipotizzabili alle basse dosi consentite), ma che permettesse comunque di utilizzare le radiazioni, traendone il massimo beneficio e limitandone al minimo l’esposizione ed i potenziali effetti dannosi.

In estrema sintesi, il processo logico che si è sviluppato nel corso degli anni è stato il seguente: abbiamo deciso di utilizzare le radiazioni ionizzanti (beneficio), accettandone il rischio potenziale (detrimento).

1. Per fare ciò è necessario stabilire un «Sistema» che permetta di gestire il rischio, anche alle basse dosi.
2. Il Sistema si chiama “Sistema di protezione radiologica”, basato oggi sui tre principi di Giustificazione, Ottimizzazione e Limitazione delle dosi.
3. Questo Sistema deve basarsi a sua volta su un modello interpretativo dei dati scientifici che ne permetta l’applicazione operativa.
4. Il Modello adottato è quello della ipotesi “lineare senza soglia” o LNT (Linear No-Threshold)”, cioè l’ipotesi per la quale anche un piccolo incremento di dose determina un proporzionale aumento del rischio (stocastico) associato.

Tale modello permette così di calcolare, con sufficienti margini di cautela, l’ipotetico impatto sanitario (ma non solo) legato alle esposizioni a radiazioni e quindi di poterlo comparare con i benefici derivanti dall’utilizzo delle stesse (ad esempio in campo sanitario, ma anche energetico).

Interessante è osservare come tale modello, e l'impianto dottrinario alle sue spalle si sia solo di poco modificato negli anni. La LNT vide la sua nascita nella pubblicazione n. 9 della ICRP, edita nel 1965, che così recitava: *“Poiché l'esistenza di una dose soglia non è provata, si è fatta la ipotesi che anche le più modeste dosi implicino un rischio proporzionalmente piccolo, di induzione di forme a carattere maligno [...]. La Commissione non vede alternative concrete, per gli scopi delle protezioni radiologiche, all'ipotesi di una relazione lineare tra dose ed effetto, con le dosi che agiscono in maniera cumulativa. La Commissione è ben conscia che l'ipotesi di mancanza di soglia e di completa additività di tutte le dosi possa essere non corretta, ma si considera soddisfatta che tale ipotesi non possa verosimilmente comportare una sottostima dei rischi.”* (ICRP 9/65).

Appare estremamente chiaro l'approccio generale e le finalità operative legate all'adozione di questo modello, che però ha dato luogo negli anni - in modo del tutto improprio a parere di chi scrive - a “battaglie” dottrinarie che si sarebbero potute evitare se fosse stato compreso il significato della frase *“per gli scopi delle protezioni radiologiche”*, che significa che l'assenza di soglia non è una verità dogmatica incontrovertibile (la ICRP non lo ha mai detto, anzi ha sempre affermato il contrario) ma un'ipotesi che serve a costruire gli strumenti necessari per gestire il rischio da radiazioni ionizzanti.

Nel corso del tempo l'impostazione basata sulla LNT si è consolidata (nonostante la citata “querelle”) fino ad arrivare all'ultima pubblicazione di “Raccomandazioni”, edite nel 2007, nella quale si afferma che: *“Sebbene ci siano eccezioni riconosciute, ai fini della radioprotezione la Commissione ritiene che il peso dell'evidenza sui processi cellulari fondamentali associati con i dati dose-risposta, sostenga l'opinione che per le basse dosi, al di sotto di circa 100 mSv, è scientificamente plausibile assumere che l'incidenza di neoplasie o di effetti ereditari aumenti in modo direttamente proporzionale con l'aumento della dose equivalente negli organi e tessuti interessati. [...] Pertanto, il sistema pratico di protezione dalle radiazioni raccomandato dalla Commissione continuerà a essere basato sull'ipotesi che a dosi inferiori a circa 100 mSv un dato incremento*

della dose produca un incremento direttamente proporzionale della probabilità di insorgenza di una neoplasia o di effetti ereditari attribuibili alle radiazioni. Questo modello dose-risposta è generalmente noto come 'lineare senza soglia' o LNT (linear non threshold)".

Per eliminare qualunque fraintendimento, e per evitare usi "incongrui" del modello, come alcune volte è successo utilizzando il coefficiente nominale di rischio per calcolare le morti da neoplasie in popolazioni di esposti, viene anche specificato: *"La Commissione sottolinea che mentre il modello LNT rimane un elemento scientificamente plausibile nel suo sistema pratico di protezione dalle radiazioni, è improbabile che informazioni biologiche/epidemiologiche atte a verificare senza ambiguità l'ipotesi che sostiene il modello, possano essere acquisite in un prossimo futuro (vedi anche UNSCEAR, 2000, NCRP 2001). A causa di questa incertezza sugli effetti sanitari delle basse dosi, la Commissione giudica che non è appropriato, ai fini delle programmazioni di sanità pubblica, calcolare il numero ipotetico di casi di cancro o di malattie ereditarie che potrebbero essere associati con dosi molto piccole di radiazioni ricevute da un gran numero di persone durante periodi di tempo molto lunghi".*

Appare quindi evidente il senso del modello LNT e della sua applicazione in campo radioprotezionistico, ed apparirà ancora più chiaro agli "addetti ai lavori" se facciamo l'esempio del calcolo della dose efficace, di utilizzo quotidiano nelle attività di radioprotezione. Come noto, le valutazioni estrapolate dalle serie epidemiologiche permettono di elaborare un indice di rischio da esposizione a radiazioni, indice che è stato definito "Coefficiente nominale di rischio", che viene successivamente "corretto per il detrimento sanitario" per quantificare l'ipotetico impatto sanitario (Detrimento complessivo) derivante dalle esposizioni in gioco, sempre al fine di poterlo utilizzare nelle valutazioni del "Sistema di protezione radiologica" precedentemente citato.

Il calcolo di questo parametro, fondamentale in radioprotezione, parte dai "casi" quantificati attraverso un processo di "osservazione, interpolazione e ponderazione" sulla base degli studi epidemiologici, delle modalità espositive e delle popolazioni esposte, anche utilizzando il modello LNT. Da questi "casi" si parte per

arrivare al valore del Detrimento per singolo organo attraverso un processo di correzione del valore in funzione della mortalità della malattia (Frazione di letalità), Mortalità e Qualità della vita (m+q) e Perdita media di anni (Vita relativa persa).

Si riporta (Figura 1) il calcolo del detrimento per una popolazione di 10.000 lavoratori (di età compresa tra 18 e 65 anni) esposti a dose di 1 Sv, come riportato da ICRP nella Pubblicazione 103/2007.

Tessuto	Coefficiente Nominale di Rischio Casi x 10 ⁻⁴ Sv ⁻¹	Frazione di letalità	Rischio nominale corretto (m.+q.)	Vita relativa persa	Detrimento
Esofago	16	0,93	16	0,91	14,2
Stomaco	60	0,83	58	0,89	51,8
Colon	50	0,48	38	1,13	43,0
Fegato	21	0,95	21	0,93	19,7
Polmone	127	0,89	126	0,96	120,7
Osso	5	0,45	3	1,00	3,4
Pelle	670	0,002	3	1,00	2,7
Mammella	49	0,29	27	1,20	32,6
Ovaio	7	0,57	6	1,16	6,6
Vescica	42	0,29	23	0,85	19,3
Tiroide	9	0,07	3	1,19	3,4
Midollo osseo	23	0,67	20	1,17	23,9
Altri Solidi	88	0,49	67	0,97	65,4
Gonadi (ereditari)	12	0,80	12	1,32	15,3
TOTALE	1179		423		422

*Figura 1 – Calcolo del coefficiente nominale di rischio corretto per il detrimento (ICRP 103/07)
(Stima di rischio esteso alla durata della vita mediate sui sessi e sulle età all'esposizione per una
popolazione rappresentativa)*

Il parametro “Detrimento” complessivo, indicato in figura come 422 su 10.000 (10⁻⁴) esposti a dose di 1 Sv è quindi il numero ipotetico (e cautelativo) di “eventi detrimental” che potrebbero essere osservati, sempre utilizzando il modello LNT, nel suddetto gruppo di esposti. In pratica il famoso 5x100xSv che siamo abituati a indicare come il “rischio” da radiazioni ionizzanti. La LNT ci permette di ottenere, cambiando il valore della dose, i corrispondenti valori del rischio. Se noi a questo punto rapportiamo all’unità il valore complessivo della tabella in Figura 1 (422) e calcoliamo la percentuale di peso di ciascun organo, otteniamo il “Detrimento

relativo” di ciascuna riga, cioè in pratica quanto incide, nell’efficacia complessiva dell’evento stocastico (inteso anche come gravità della manifestazione patologica), ogni singolo organo considerato. Il risultato di tale operazione è esplicitato nella Figura 2 (colonna in rosso).

Tessuto	Coefficiente Nominale di Rischio Casi x 10 ⁻⁴ Sv ⁻¹	Frazione di letalità	Rischio nominale corretto (m.+q.)	Vita relativa persa	Detrimento	Detrimento relativo
Esofago	16	0,93	16	0,91	14,2	0,034
Stomaco	60	0,83	58	0,89	51,8	0,123
Colon	50	0,48	38	1,13	43,0	0,102
Fegato	21	0,95	21	0,93	19,7	0,047
Polmone	127	0,89	126	0,96	120,7	0,286
Osso	5	0,45	3	1,00	3,4	0,008
Pelle	670	0,002	3	1,00	2,7	0,006
Mammella	49	0,29	27	1,20	32,6	0,077
Ovaio	7	0,57	6	1,16	6,6	0,016
Vescica	42	0,29	23	0,85	19,3	0,046
Tiroide	9	0,07	3	1,19	3,4	0,008
Midollo osseo	23	0,67	20	1,17	23,9	0,057
Altri Solidi	88	0,49	67	0,97	65,4	0,155
Gonadi (ereditari)	12	0,80	12	1,32	15,3	0,036
TOTALE	1179		423		422	1,000

Figura 2 – Calcolo del detrimento relativo

Questo valore, apparentemente di scarso significato pratico, è in realtà quello che corrisponde, con il necessario raggruppamento ed arrotondamento, al fattore W_T , cioè il *Fattore di ponderazione dei tessuti*, un fattore necessario al calcolo della Dose efficace, cioè la *dose equivalente media pesata in funzione degli organi o tessuti interessati dalla radiazione incidente sul corpo o, nel caso di irraggiamento interno, emessa dalla sorgente*:

$$E = \sum_T H_T W_T$$

E infatti tale parametro, essendo costruito come abbiamo visto a partire dalle elaborazioni delle osservazioni epidemiologiche e cliniche, può cambiare se cambiano le osservazioni, oppure i modelli interpretativi degli stessi. Come noto, rispetto alle pubblicazioni precedenti, la ICRP 103 ha modificato l’impatto sanitario

(Detrimento) di alcuni organi/apparati, in particolare riducendo quello relativo alle Gonadi (per la riduzione del potenziale effetto ereditario) ed aumentandone altri, in particolare della Ghiandola mammaria (in termini di incidenza oncogena). Le modificazioni complessive nel tempo sono evidenziate in Figura 3.

Tessuto	Fattore di ponderazione dei tessuti		W_T	
	2007	1990	1977	
Polmone	0,12	0,12	0,12	
Stomaco	0,12	0,12	-	
Colon	0,12	0,12	-	
Midollo osseo	0,12	0,12	0,12	
Mammella	0,12	0,05	0,15	
Tess. Rimanenti*	0,12	0,05	0,30	
Gonadi (+ ereditari)	0,08	0,20	0,25	
Tiroide	0,04	0,05	0,03	
Esofago	0,04	0,05	-	
Vescica	0,04	0,05	-	
Fegato	0,04	0,05	-	
Osso (superficie)	0,01	0,01	0,03	
Pelle	0,01	0,01	-	
Cervello	0,01	-	-	
Ghiandole salivari	0,01	-	-	

*surreni, tessuti extratoracici, dotti biliari, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, milza, timo, cervice e corpo uterino

Figura 3 – Valori di W_T nelle diverse “Raccomandazioni ICRP” (1977-1990-2007)

La Dose efficace, calcolata anche sulla base del W_T , rappresenta quindi non tanto un indicatore di esposizione alle radiazioni, ma piuttosto una vera e propria “Valutazione del rischio (stocastico)” da esposizione a radiazioni, poiché ha nel calcolo che conduce alla sua espressione tutti gli elementi di esposizione fisica all’agente, di effetto biologico, ma anche di “Probabilità” e “Magnitudo” del danno propri di tale valutazione. Questa grandezza radioprotezionistica ed il suo complesso significato che ho cercato sinteticamente di rappresentare, è unica nel campo della valutazione del rischio in ambito lavorativo ed ambientale ed è resa possibile proprio dall’applicazione della ipotesi lineare senza soglia, nel pieno spirito dettato dalla ICRP di utilizzare la LNT “per le finalità della radioprotezione”.

LA SORVEGLIANZA MEDICA

Venendo ora alla disamina dei criteri generali per la esecuzione della Sorveglianza Medica (SM), è opportuno ricordare che tale attività deve essere preceduta da una attenta e dettagliata analisi dei rischi lavorativi di natura radiologica, in questo caso dei rischi individuali attribuibili al singolo lavoratore, come richiamato anche dall'art. 89 c.1 del D.Lgs. 230/95.

Solo dopo aver sottolineato l'importanza di questo che non è solo un obbligo giuridico, ma un elemento essenziale per la corretta effettuazione della SM, ricordiamo le tipologie di visita medica previste dall'attuale ordinamento normativo:

- preventiva;
- periodica;
- straordinaria;
- sorveglianza medica eccezionale.

In particolare, a differenza di quanto dettato dal D.Lgs 81/08, in radioprotezione non è prevista alcuna Visita medica preventiva in fase preassuntiva, quindi questo istituto, peraltro controverso, non trova spazio nella vigente normativa di settore.

Relativamente ai contenuti della SM, da moltissimi anni ormai, anche sulla base della impostazione EBM (Evidence Based Medicine), è chiaro che nella effettuazione della SM è necessario orientare gli schemi operativi in funzione di patologie possibili piuttosto che di effetti di fatto non osservabili. Questo significa abbandonare pregresse pratiche che prevedono l'indiscriminata esecuzione di accertamenti laddove non sono attesi effetti (ad esempio, in caso di trascurabile esposizione alle parti interessate, la diagnostica specialistica dermatologica/del microcircolo alle mani o la valutazione del cristallino) per puntare invece verso l'esecuzione mirata di accertamenti (ad esempio quelli appena citati, oppure accertamenti di prevenzione oncologica secondaria) che, per livelli di esposizione e/o per caratteristiche personali (anamnestico-cliniche) del lavoratore, sono giudicate necessarie dal Medico di

Radioprotezione poiché si trova di fronte ad un soggetto a rischio di incorrere in una patologia, o di vederne aggravare una preesistente, riconducibile alle radiazioni ionizzanti. In una parola, tali indagini dovranno essere “*adequate*”, come esplicitamente richiamato dagli artt. 84 e 85 del D.Lgs. 230/95.

In linea generale, quindi, e rimandando alle LG AIRM per i necessari approfondimenti, le questioni che devono essere affrontate per organizzare ed eseguire al meglio una sorveglianza medica a valle della citata valutazione dei rischi sono:

- su quali patologie “focalizzare l’attenzione”, cioè quali sono le patologie che, sulla base delle più aggiornate conoscenze radioprotezionistiche, sono pertinenti (possono essere ipotizzabili) nelle specifiche condizioni espositive. In sostanza, quali patologie, tra quelle radioinducibili, dobbiamo considerare nella nostra peculiare popolazione di esposti;
- quali strumenti diagnostici utilizzare, in base a quanto la scienza più aggiornata propone in termini di efficacia diagnostica (e prognostica).
- quali di questi individuare come “protocollo di base”, a cui sottoporre la nostra intera popolazione di esposti a radiazioni ionizzanti;
- su quali lavoratori “approfondire” l’iter diagnostico mirato, cioè su quali lavoratori, per caratteristiche lavorative (modalità e tipi di esposizione/esposizioni contemporanea ad altri rischi) e personali (predisposizioni/stili di vita) effettuare un protocollo sanitario aggiuntivo (con gli accertamenti prima definiti), nei confronti di alcuni organi e apparati potenziali target delle radiazioni;

In merito alla scelta degli accertamenti, è opportuno ricordare che il medico incaricato della sorveglianza medica dovrà tener conto:

1. del reale giovamento sul piano della salute degli accertamenti individuati (sensibilità, specificità, valore predittivo);

2. della loro invasività e dei costi sanitari (e psicologici) globali sul lavoratore;
3. dei costi economici e sociali per l'azienda e per la collettività derivanti dal protocollo prescelto.

Si deve quindi operare una concreta valutazione sia in termini di *costi-benefici* che di *costi-efficacia*, confrontando i vantaggi e gli svantaggi di una determinata azione ampliando al massimo i primi rispetto ai secondi, tenendo comunque sempre in debito conto i *“fattori economici e sociali”* secondo quanto dettato dai principi di Giustificazione ed Ottimizzazione che guidano la Radioprotezione.

Per tali motivi, nelle LG AIRM l'analisi del protocollo diagnostico proposto è stata preceduta da una fondamentale premessa, che deve chiarire in modo inequivocabile gli scopi ed i limiti di tale proposta, e che riporto integralmente: *“Non è pertanto né utile, né proficuo nell'interesse di alcuno, fornire un rigido protocollo di indagini che assumerebbe un significato vincolante, fatto che è controproducente sul piano sanitario, su quello economico e su quello sociale, alla stregua di un elenco di malattie che andrebbero considerate come preclusive per un giudizio positivo di idoneità. L'intendimento è invece quello di fornire un elenco ‘strumentale’ dal quale attingere suggerimenti ed indicazioni nelle specifiche ed individuali fattispecie di fronte alle quali si viene a trovare il medico di radioprotezione”*.

Pertanto le indicazioni che vengono fornite dalle LG (di per sé soggette a modifiche ed aggiornamenti sulla base delle migliori informazioni scientifiche) non vogliono essere, e quindi non devono essere lette, come un elenco tassativo dal quale non discostarsi, poiché questo porterebbe ad una loro applicazione rigida e non, come invece è negli intendimenti degli estensori, flessibile e da adattare alle singole situazioni espositive ed al singolo lavoratore esposto. Una “deriva” della interpretazione rigida porterebbe poi, in caso di diversa e non completa applicazione, a doverne rispondere ad un organo di vigilanza o, peggio ancora, ad un giudice nelle aule di un tribunale.

IL GIUDIZIO DI IDONEITÀ E LA DIAGNOSI DI MALATTIA PROFESSIONALE IN RADIOPROTEZIONE

Due annotazioni su questi argomenti “cardine” per il Medico di Radioprotezione (e per il Medico del Lavoro), e che verranno estesamente trattati da altri relatori in questo Congresso. Prima di tutto è bene ricordare che il nostro Giudizio di idoneità non è paragonabile ad altre valutazioni che, specialmente in ambito medico-legale, vengono effettuate per giudicare le capacità lavorative residue piuttosto che le abilità a svolgere una determinata attività (ad esempio la guida di autoveicoli). La nostra è una valutazione di tipo squisitamente probabilistico, poiché giudicare un lavoratore idoneo equivale ad affermare che lo svolgimento di quella attività lavorativa in quelle condizioni note *“non dovrebbe produrre”* danni alla sua salute. È una valutazione proiettiva, ed in quanto tale soggetta alle leggi della probabilità. La nostra “bravura” sarà di cercare di limitare al minimo le incertezze, privilegiando sempre, nel dubbio, la tutela della salute del lavoratore. In questo senso dobbiamo considerare un ausilio di una certa rilevanza pratica quanto indicato nel DM 488/2001 che, oltre ad essere uno strumento di orientamento in questo difficile campo, rappresenta il primo (ed unico) modello giuridico di indicazione dei criteri di idoneità da adottare in ambito lavorativo. Senza ovviamente farne (come purtroppo succede in Italia) un riferimento tassativo e quindi una prova di buona o cattiva pratica professionale.

Da notare che in questo Decreto, ancora unico esempio giuridico in Italia, viene indicata la definizione di Idoneità lavorativa, intesa come *“verifica dell’effettiva compatibilità tra le condizioni psicofisiche del lavoratore e gli specifici rischi individuali connessi alla sua destinazione lavorativa ed alle sue mansioni”*. A parere di chi scrive questa definizione rappresenta un riferimento normativo molto importante, che può essere citato anche in caso di contenziosi legali. Ricordando i criteri elencati dal Decreto, e cioè di tener in particolare considerazione le condizioni: suscettibili di essere attivate o aggravate dall’esposizione lavorativa; a rischio di maggior dose da contaminazione radioattiva (aumentato assorbimento, diminuita depurazione); a

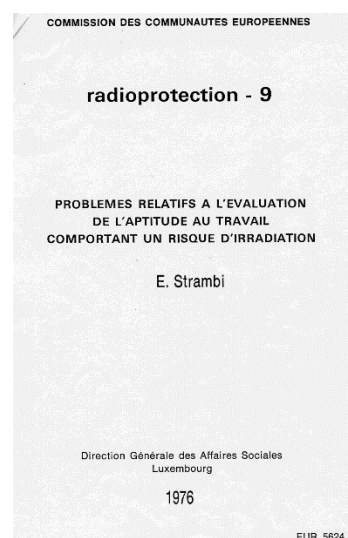
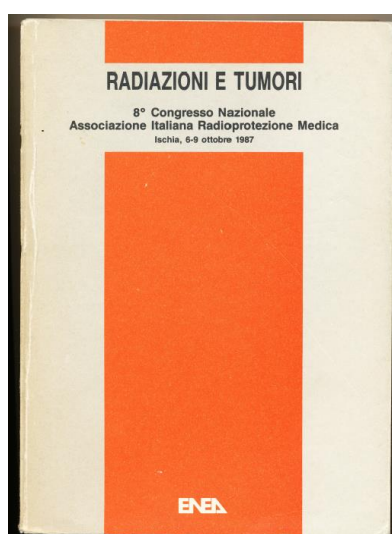
rischio di maggior dose per difficoltà ai trattamenti di decontaminazione; con difficoltà sul piano medico-legale (valutazione rapporto causale), non possiamo non ricordare in questo Congresso che fu il nostro primo presidente Ernesto Strambi, nel lontano 1976, ad elaborare, sulla base delle indicazioni internazionali dell'epoca, questi stessi criteri di idoneità (vedi fig.4) che poi, di fatto integralmente, sono stati trasposti nella nostra normativa.

Relativamente alla questione del riconoscimento della malattia professionale in radioprotezione, sappiamo bene che questa è questione complessa e dai risvolti di responsabilità professionale molto importanti. È anche opportuno sottolineare come in Radioprotezione medica, sulla scorta della completa e sempre aggiornata letteratura scientifica a disposizione, è possibile oggi sia per le patologie deterministiche (quindi a soglia) sia per quelle stocastiche (le quali, con i criteri precedentemente esplicitati, possiamo considerare con assenza di soglia) disporre di conoscenze che permettono al Medico di esprimersi sull'ipotesi del nesso causale in modo scientificamente corretto.

Per gli effetti a soglia abbiamo da sempre adottato i criteri medico-legali classici (cronologico, topografico, di efficienza quali/quantitativa, di continuità fenomenica, di esclusione di altre cause) che, in questo specifico ambito, appaiono ancora validi ed applicabili. Quando però la patologia è una neoplasia (effetto stocastico), la questione viene complicata dalla natura stessa della malattia, che non permette di esprimere tale valutazione di causa in termini di certezza. La giurisprudenza, chiamata in causa per dirimere i contenziosi legali connessi a queste tematiche, ha allora cercato di affrontare il problema non richiedendo una certezza assoluta, ma basando la valutazione di nesso causale sulla presenza di un *“elevato grado di probabilità”* o, meglio, di una *“Probabilità Qualificata”*. Senza entrare nel merito della questione, come detto approfondita in altre relazioni di questo Congresso, possiamo però sottolineare come per queste finalità, ormai da molti anni e caso attualmente unico nel panorama riguardante i fattori di rischio ambientali ed occupazionali, è

applicato in radioprotezione il metodo della *Probability of Causation*, che si basa su un modello di calcolo derivante dalla enorme mole dei dati epidemiologico-statistici ricavati dagli studi effettuati su soggetti esposti a questo fattore di rischio, e sulla cui affidabilità ed autorevolezza è possibile leggere sulle già citate Linee Guida AIRM (2013).

In questa sede mi piace ricordare che tale metodo, messo a punto nel 1985 dal NIH americano, è stato presentato per la prima volta in Italia “solo” due anni dopo (e per l’epoca è stato certamente un record) proprio nel congresso dell’AIRM del 1987 che si occupava dello stesso argomento di questo XXV Congresso di Verona, ed il relatore e presentatore del metodo, che allora si iniziava ad utilizzare per dirimere i contenziosi di risarcimento negli USA, è stato il nostro past President Giorgio Trenta, ancora oggi il maggiore esperto riconosciuto in Italia del metodo della PC.



*Figura 4 – Atti del’8° Congresso Nazionale AIRM 1987
Pubblicazione della CEE sui criteri di giudizio di idoneità in lavoratori esposti alle radiazioni
ionizzanti*

BIBLIOGRAFIA

Trenta G. (coord) et al.; “Linee guida per la sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti”, pub. AIRM - 2013, Pagine 334, Ipsoa Editore S.r.l. Gruppo WK.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM

RADIAZIONI E TUMORI

Verona, 22-24 giugno 2017

IDONEITÀ ALL'ESPOSIZIONE AL RISCHIO DA RADIAZIONI IONIZZANTI IN FASE PREVENTIVA

V. Lodi*, I. Pipola**

** Medicina del Lavoro Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna**** Medico specialista in formazione – Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro
Università degli Studi di Bologna*

Come noto nell'ambito della sorveglianza medica (D. Lgs. 230/95 e s.m.i.) e della sorveglianza sanitaria (D. Lgs. 81/2008 e s.m.i.) il giudizio di idoneità rappresenta una sintesi delle conoscenze del medico, addetto alla sorveglianza, relativamente ad una specifica situazione lavorativa a rischio e allo stato di salute di un determinato lavoratore. Il giudizio di idoneità è, inoltre, caratterizzato da componenti etiche e sociali non trascurabili.

Ancora, il giudizio di idoneità è preventivo, dovendo "garantire" l'integrità psicofisica del lavoratore in quella determinata mansione, è individuale, in quanto rivolto solo a quell'individuo, anche se può indubbiamente avere ricadute sui terzi, ed è a carattere probabilistico, in quanto deriva da una sintesi della valutazione dello stato di salute del soggetto esaminato in rapporto alla sua specifica situazione lavorativa, in riferimento alla probabilità che da questa sintesi possa o meno derivare un danno alla salute del soggetto. Infine il giudizio di idoneità ha carattere

temporale, in quanto rimane “valido” per un tempo limitato, definito da leggi o da scienza e coscienza del medico, in genere quello che intercorre tra due controlli periodici, seppur ravvicinati, diventando definitivo solo nel caso di non idoneità, seppur anche questo giudizio può essere sempre sottoposto a nuova valutazione (Art. 86 D. Lgs 230/95 e s.m.i.).

Nel valutare l'idoneità alla mansione specifica il medico deve prendere in considerazione il possesso da parte del lavoratore delle capacità comunemente indispensabili per lo svolgimento della mansione e senza dover ricercare il possesso dei migliori requisiti psico-fisici necessari per lo svolgimento della stessa: *“L'idoneità fisica del lavoratore, assumendo o assunto, va riferita, in armonia con le esigenze di sicurezza, libertà e dignità umana tutelate dall'art. 41 della Costituzione, al possesso da parte del lavoratore delle capacità comunemente indispensabili per le richieste di attività materiali, non di quelle corrispondenti alla presumibile aspettativa del datore di lavoro di avere a disposizione manodopera confacente al suo interesse di massimo profitto”* (Corte di Cassazione Sentenza 7.7.1987).

Potremmo, pertanto, dire che il medico quando esprime il giudizio di idoneità definisce idoneo alla mansione specifica il lavoratore che presenta condizioni di salute che non lo rendono più vulnerabile rispetto alla media nei confronti dei fattori di rischio lavorativi, in caso contrario può cercare di ridurre l'entità del rischio, rispetto alla maggiore suscettibilità del lavoratore, esprimendo un giudizio di idoneità a determinate condizioni. Nel caso in cui la “maggiore suscettibilità” del lavoratore non permetta di ridurre il rischio derivante da quella data mansione neppure limitandone alcune attività, dovrà essere espresso un giudizio di non idoneità. Evidentemente parliamo di fattori di rischio per i quali la prevenzione tecnico-organizzativa ha consentito di giungere ad un'entità degli stessi che ne permette l'esposizione della maggior parte dei lavoratori “sani” senza che si determini un danno.

Indubbiamente nel caso del lavoratore che si presenta a visita medica preventiva per la valutazione dell'idoneità all'esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti tale valutazione è oggi mirata prevalentemente al rischio conseguente all'esposizione ad un sicuro agente cancerogeno/mutageno. Tuttavia il prossimo recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom (5 Dicembre 2013) richiamerà l'attenzione anche sulla valutazione del rischio di cataratta e di questo si avrà occasione di parlare in una successiva occasione.

Nella valutazione dell'idoneità all'esposizione all'agente cancerogeno radiazioni ionizzanti in fase di visita preventiva, ma non solo, dobbiamo considerare alcuni aspetti: l'incidenza naturale o da altre cause dei tumori, l'assenza di un'esposizione zero nella popolazione, le dosi assunte o che potranno essere assunte in ambito professionale sulla base della mansione specifica svolta, il rischio cancerogeno da radiazioni ionizzanti e, quando possibile, il rischio individuale.

In altre relazioni congressuali, alle quali si rimanda, è riportato in modo molto chiaro ed esaustivo quale sia l'entità del problema tumore nella popolazione generale e, conseguentemente, anche quale sia il rischio cancerogeno di base che possiamo aspettarci nella popolazione di esposti al rischio da radiazioni ionizzanti. Ad esemplificazione di quale sia la situazione del rischio oncologico di base riporterò solo un dato riferito al rischio cumulativo di tumore, cioè alla probabilità teorica che un individuo riceva una diagnosi di tumore nel corso della sua vita (per convenzione si considera l'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni): una donna su tre e un uomo su due hanno la probabilità di sviluppare un qualunque tumore nel corso della propria vita (*I Numeri del cancro in Italia 2016*, AIOM – AIRTUM).

Su questo rischio di fondo bisognerebbe quindi riuscire a stimare quale possa essere il rischio aggiuntivo legato all'esposizione professionale alle radiazioni ionizzanti. Sappiamo anche che, indipendentemente dalla possibile esposizione professionale, il lavoratore è comunque esposto al cosiddetto fondo naturale delle radiazioni ionizzanti. A livello mondiale l'esposizione alla radioattività naturale,

compresa l'esposizione a Radon che costituisce la quota prevalente del fondo naturale di radiazioni ionizzanti, è valutata, su base annua, essere nell'intervallo tra 1 e 10 mSv, e la dose di 2,4 mSv/anno rappresenta il valore medio. In Italia la dose media varia tra 0,49 e 2,13 mSv/anno.

Si tratta, quindi, di dosi che non raramente superano quelle assorbite a causa della mansione svolta. E questo senza considerare la possibile esposizione sanitaria conseguente all'effettuazione di accertamenti diagnostici e/o di terapie. Per l'anno 2000 e derivante solo dall'esposizione conseguente all'esame TC è stata stimata una dose efficace collettiva di 16.805 man-Sv, corrispondente a una dose efficace media pro-capite di circa 0,29 mSv per ogni individuo della popolazione (S.Vigorito, D.Origgi, G.Villa, M.Bellomi, G.Tosi. Contributo della tomografia computerizzata alla dose efficace collettiva in Italia nell'attività di radiodiagnostica 2002).

La relazione causale tra esposizione a radiazioni ionizzanti e rischio cancerogeno è basata oggi fondamentalmente sulla cosiddetta ipotesi lineare senza soglia o LNT model (ICRP n. 26/1977), benché tale modello di valutazione sia stato formulato per scopi differenti. Si tratta, infatti, di un'ipotesi conservativa adottata ai fini preventivi della radioprotezione, per cui la mancanza di una soglia deve essere intesa come un'ipotesi prudentiale, scientificamente accettabile ma non dimostrata: *"[...] il sistema pratico di protezione dalle radiazioni raccomandato dalla Commissione continuerà a essere basato sull'ipotesi che a dosi inferiori a circa 100 mSv un dato incremento della dose produca un incremento direttamente proporzionale della probabilità di insorgenza di una neoplasia o di effetti ereditari attribuibili alle radiazioni. Questo modello dose-risposta è generalmente noto come 'lineare senza soglia' o LNT (linear no threshold). [...] A causa di questa incertezza sugli effetti sanitari delle basse dosi, la Commissione giudica che non è appropriato, ai fini delle programmazioni di sanità pubblica, calcolare il numero ipotetico di casi di cancro o di malattie ereditarie che potrebbero essere associati a dosi molto piccole di radiazioni ricevute da un gran numero di persone durante periodi di tempo molto lunghi"* (ICRP n. 103/2007).

Sempre la pubblicazione ICRP 26/1977 evidenzia come *“quanto più cautelativa è l’ipotesi di linearità tra dose ed effetti, tanto più diventa importante riconoscere che ciò può portare ad una sovrastima dei rischi da radiazioni”* e *“è verosimile che la frequenza reale degli effetti per unità di dose sia più bassa di quella così stimata quando l’esposizione comporti dosi basse o ratei di dose bassi”*.

Nella valutazione del rischio cancerogeno non si può non considerare come il vigente assetto normativo determini sostanzialmente l’esistenza di una sorta di presunzione di origine nel rapporto tra alcune neoplasie e l’esposizione professionale a radiazioni ionizzanti.

Infatti il nuovo elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi dell’art. 139 TU 1124/65 (D.M. 10.6.2014) riporta le seguenti indicazioni:

- **Lista I:** malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità. Tra queste nel Gruppo 6 (tumori professionali) abbiamo:

15	Radiazioni ionizzanti	Tumori del sistema emolinfopoietico esclusa la leucemia linfatica cronica	I.02.07	C82-C91.0 C91.2-C95
		Tumore del polmone	I.6.15	C34
		Tumore delle ghiandole salivari	I.6.15	D61.9
		Tumore dell’esofago	I.6.15	C15
		Tumore dello stomaco	I.6.15	C16
		Tumore del colon-retto	I.6.15	C18-C20
		Tumore delle ossa	I.6.15	C40-41
		Tumore dell’encefalo	I.6.15	C71
		Tumore della mammella	I.6.15	C50
		Tumore del rene	I.6.15	C64
		Tumore della vescica	I.6.15	C67
		Tumore della tiroide	I.6.15	C73

17	Radon e suoi prodotti di decadimento	Tumore del polmone	I.6.17	C34
----	--------------------------------------	--------------------	--------	-----

- **Lista II:** Malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità – Gruppo 6
(tumori professionali)

40	Radiazioni ionizzanti	Tumore del fegato	II.6.40	C22
		Tumore del pancreas	II.6.40	C25
		Tumore dell'ovaio	II.6.40	C56
		Tumore della prostata	II.6.40	C61

41	Radon e suoi prodotti di decadimento	Linfomi [^]	II.6.41.	C82-C85
		Leucemie [^]	II.6.41.	C91-C95

Il D.M. 488/2001 (Regolamento recante criteri indicativi per la valutazione dell'idoneità dei lavoratori all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, ai sensi dell'art. 84, comma 7 del decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230) all'art. 1 indica che *"Il medico addetto alla sorveglianza medica, per la valutazione dell'idoneità all'esposizione alle radiazioni ionizzanti [...], in occasione delle visite mediche preventive [...], si basa sui principi che disciplinano la medicina del lavoro, provvedendo in particolare alla verifica dell'effettiva compatibilità tra le condizioni psicofisiche del lavoratore e gli specifici rischi individuali connessi alla sua destinazione lavorativa ed alle sue mansioni"*, mentre l'art. 3 recita al comma 1: *"In funzione delle differenti tipologie di rischio, il medico addetto alla sorveglianza medica considera con particolare attenzione, ai fini della valutazione dell'idoneità al lavoro che espone alle radiazioni ionizzanti, le seguenti condizioni fisiopatologiche: a) condizioni suscettibili di essere attivate o aggravate dalle radiazioni ionizzanti; b) condizioni suscettibili di aumentare l'assorbimento di sostanze radioattive o di ridurre l'efficacia dei meccanismi fisiologici di depurazione o escrezione; c) condizioni che pongono problemi di ordine terapeutico in occasione di eventuale sovraesposizione, specie se limitano le possibilità di decontaminazione; d) condizioni suscettibili di essere confuse con patologie derivanti da radiazioni ionizzanti o attribuite all'azione lesiva delle radiazioni ionizzanti"*.

E al comma 2: *"In relazione alla natura ed alla entità del rischio ed alle caratteristiche dell'attività lavorativa dovranno inoltre essere considerate le condizioni psicofisiche*

suscettibili di porre problemi in ordine alle condizioni di sicurezza del lavoro con radiazioni ionizzanti, nonché l'eventuale esistenza di anomalie o di condizioni patologiche che possano limitare l'utilizzazione di dispositivi di protezione individuale specie per le vie respiratorie".

Le condizioni fisiopatologiche prese in considerazione dal DM 488/2001 (allegato tecnico) sono: a) lesioni precancerose, malattie neoplastiche, sindromi mielodisplastiche, ecc.; b) condizioni patologiche che determinino un'abnorme permeabilità cutaneo/mucosa (affezioni cutanee infiammatorie acute/croniche, eczemi, psoriasi, ecc.), ovvero riduzione della funzionalità degli emuntori (insufficienza renale, insufficienza epatica, ecc.), tireopatie, ecc.; c) alcune patologie cutanee (psoriasi, eczemi, ecc.), otorinolaringoiatriche, odontoiatriche, respiratorie, alterazioni della funzionalità epatica o renale, tireopatie, ecc.; d) malattie neoplastiche, opacità del cristallino, alcune emopatie, ecc.

Evidentemente si tratta di condizioni che devono essere prese in considerazione dal medico addetto alla sorveglianza, anche in modo evidente, cioè lasciando anche traccia della valutazione di tali condizioni nel documento sanitario personale. Sempre nell'ambito della valutazione in occasione della visita preventiva deve essere valutata quanto meno la presenza di altri fattori di rischio ambientali e/o individuali.

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	–

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio.

*American Association for Cancer Research, 2013.

** Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

	Sufficiente evidenza negli umani	Limitata evidenza negli umani
Agenti chimici e composti		
Formaldeide	Leucemia, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
Benzene	Leucemia	
Agenti occupazionali		
Alluminio	Polmone, vie urinarie	
Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli		
Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre		
Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
Polveri di cuoio, polveri di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni		
Radio 222	Polmone	Leucemia
Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici		
Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfocitario, stomaco
Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
Papilloma virus 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
Abitudini personali		
Alcool	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci		
Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati. IARC, 2011 (modificata da: Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24): 1827-39. doi: 10.1093/jnci/djr483. Epub 2011 Dec 12).

Tabelle 1 e 2 (da I Numeri del cancro in Italia 2016 AIOM – AIRTUM)

Considerando la valutazione della suscettibilità individuale, è necessario ricercare quelle condizioni patologiche e para-fisiologiche che possono rappresentare un rischio in ambito oncologico. Sappiamo come, ad oggi, il fattore ereditarietà sia considerato avere un peso modesto nella genesi tumorale. Infatti meno del 2% della popolazione è portatore di mutazioni con sindromi ereditarie di rischio neoplastico. Noti sono i geni BRCA 1 e 2 che aumentano il rischio di cancro alla mammella ed all'ovaio, PALB 2 (partner and localisation of BRCA 2) e MSH2 e MLH1 per i tumori del colon-retto non poliposici (HNPCC). Consideriamo allora alcune condizioni di suscettibilità al rischio cancerogeno.

1. Mutazioni BRCA1 e BRCA2 e carcinoma della mammella

Nella donna il tumore della mammella rappresenta il tumore più frequente (30%). In alcune famiglie il rischio legato alle mutazioni del gene BRCA1 arriva all'80%, ma mediamente le mutazioni del gene BRCA1 causano un incremento del rischio tra il 55 e il 65%. Per le mutazioni del gene BRCA2 il rischio è attorno al 45%. In questi casi in genere il tumore colpisce donne giovani ed interessa entrambe le mammelle.

2. Mutazioni BRCA1 e BRCA2 e carcinoma ovarico

Nella popolazione femminile generale il rischio nel corso della vita di sviluppare il carcinoma ovarico è inferiore al 2%. Il rischio di carcinoma ovarico nelle donne con mutazioni BRCA1 si attesta tra il 35 e il 70% (su 100 donne con mutazioni del BRCA1 tra 35 e 70 svilupperanno il carcinoma ovarico). Nelle donne con mutazioni BRCA2 è stimato un rischio di carcinoma ovarico tra il 10 e il 30% dall'età di 70 anni. Queste stesse mutazioni accrescono anche il rischio di carcinomatosi peritoneale primitiva e di carcinoma delle tube di Falloppio.

3. Poliposi adenomatosa famigliare (FAP)

Causata da mutazioni ereditarie del gene APC. Circa l'1% di tutti i carcinomi colo-rettali sono causati dalla FAP. Nella forma più comune di FAP si sviluppano da centinaia a migliaia di polipi nell'intestino e nel retto del soggetto colpito, in genere nella seconda decade di vita o, comunque, in giovane età. Il carcinoma in genere si sviluppa in uno o più di questi polipi attorno all'età di 20 anni. All'età di circa 40 anni quasi tutti i soggetti portatori di FAP, se non trattati, sviluppano carcinoma del colon. Questi soggetti hanno anche un aumentato rischio di sviluppare carcinomi in altri organi, quali stomaco e intestino tenue.

4. Sindrome di Lynch (carcinoma del colon ereditario senza poliposi – HNPCC)

Causa dal 2 al 4% di tutti i carcinomi colo-rettali. Nella maggior parte dei casi questa sindrome è dovuta a mutazioni ereditarie dei geni MLH1 o MSH2 (deficit riparazione DNA). Il carcinoma si manifesta in età giovanile, questi soggetti possono avere polipi al colon ma in numero molto inferiore rispetto alla FAP. Il rischio di sviluppare carcinoma del colon-retto nel corso della vita può essere dell'80% o meno in base ai geni mutati. Nel sesso femminile questa condizione si associa anche ad aumentato rischio di carcinoma dell'endometrio. Altri carcinomi legati alla Sindrome di Lynch sono: ovaie, stomaco, intestino tenue, reni, cervello, ureteri e vie biliari.

5. Sindrome di Li-Fraumeni

È una rara sindrome ereditaria che causa lo sviluppo di diversi tipi di tumori quali: osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli, leucemia, tumori al cervello, carcinoma della corticale surrenale e carcinoma della mammella. In genere la sindrome è causata da mutazioni ereditarie del gene TP53, ma può essere anche causata da mutazioni del gene CHEK2. Spesso questi tumori si sviluppano in età giovanile o giovane-adulta. Soggetti con Sindrome di Li-Fraumeni possono sviluppare anche più di una neoplasia nell'arco della loro vita. Questi soggetti sembrano avere un rischio maggiore di sviluppare un tumore secondario a radiazioni ionizzanti (dato riferito ad esposizioni in corso di radioterapia).

6. Sindrome di Peutz-Jeghers (PJS)

Condizione su base ereditaria da mutazione del gene STK11 che causa un aumento del rischio di sviluppare polipi amartomatosi a livello del tubo digestivo, carcinoma della mammella, del colon-retto, del pancreas, dello stomaco, dei testicoli, delle ovaie, del polmone, della cervice uterina, ecc. Alcuni segni della PJS possono comparire già nell'infanzia, con sviluppo di aree pigmentate nella cute e nel cavo orale. I soggetti affetti da PJS tendono a sviluppare lentiggini blu scuro o marrone scuro, in particolare attorno alla bocca, sulle labbra, nelle dita delle mani e/o dei

piedi. Queste lentiggini in genere compaiono nell'infanzia e tendono a sbiadire con l'età, potendo non essere visibili in adulti con recente diagnosi di PJS. I polipi amartomatosi del tratto gastrointestinale compaiono in media attorno ai 10 anni e possono essere causa di sanguinamento e di ostruzione intestinale. In assenza di un adeguato controllo medico il rischio di sviluppare un carcinoma nell'arco della vita è di circa il 93%.

7. Xeroderma pigmentosum (XP)

I soggetti affetti da XP hanno un rischio aumentato di 10.000 volte di sviluppare un tumore della cute (basalioma, carcinoma squamocellulare, melanoma). Presentano anche un incremento di 2000 volte del rischio di sviluppare un carcinoma dell'occhio e dei tessuti perioculari. Questi danni si manifestano in genere all'età di 10 anni o prima.

8. Malattia di Von Hippel-Lindau (VHL)

Sindrome con predisposizione familiare al cancro, legata a neoplasie benigne e maligne, come gli emangioblastomi della retina, del cervelletto e del midollo spinale, il carcinoma delle cellule renali (RCC) e il feocromocitoma, causata da mutazioni altamente penetranti del gene VHL (3p25.3), un oncosoppressore. La prevalenza è di 1/53.000 casi e l'incidenza annuale alla nascita 1/36.000. I due sessi sono interessati in eguale misura. L'età media alla diagnosi è 26 anni. Il quadro più comune è rappresentato dalla comparsa di emangioblastomi della retina (multipli e bilaterali in circa il 50% dei casi), in genere asintomatici ma che possono causare distacco della retina, edema della macula, glaucoma e perdita della vista. Gli emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) sono presenti in circa il 40% dei casi e nel complesso nel 60-70% dei pazienti e si associano spesso ad aumento della pressione intracranica, cefalee, vomito, atassia del tronco e degli arti. Sono molto comuni le cisti renali multiple e la mortalità da RCC è molto elevata (70% dei casi). La prognosi dipende

dalla presenza dei tumori multipli. Il carcinoma delle cellule renali è la prima causa di morte, seguita dagli emangioblastomi del SNC. L'attesa media di vita è di 50 anni.

Vi sono inoltre alcune sindromi ereditarie con mutazioni genetiche che sembrano aumentare il rischio di sviluppare la Leucemia Linfatica Acuta ed altre neoplasie: Sindrome di Down (incremento rischio di LLA e LMA del 2-3%); Sindrome di Klinefelter (incremento rischio tumore della mammella maschile 19,2%); Anemia di Fanconi (incidenza di leucemia acuta mieloide del 13% sopra i 50 anni, incremento anche di altri tumori); Sindrome di Bloom (i tumori maligni più comuni sono la leucemia e il linfoma nell'infanzia e durante l'adolescenza, e vari tipi di adenocarcinoma nell'età adulta: a livello del colon, dell'esofago e della mammella); Atassia-telangiectasia (rischio relativo di incremento di neoplasie dell'1,5% e rischio relativo per carcinoma della mammella femminile del 3,0%); Neurofibromatosi (incremento del rischio di tumori radioindotti della guaina dei nervi).

Accanto a queste condizioni che costituiscono vere e proprie situazioni di aumentato rischio individuale di sviluppare neoplasie è necessario prendere in considerazione anche le cosiddette precancerosi. Si tratta di alterazioni delle cellule e dei tessuti con un variabile rischio di trasformazione in un vero e proprio tumore. La trasformazione in tumore non rappresenta un evento inesorabile, infatti solo una piccola percentuale delle lesioni precancerose progredisce verso il cancro. A seconda della probabilità che hanno di diventare veri e propri tumori queste condizioni sono classificate in precancerosi potenziali, vere e obbligate.

Le potenziali hanno una probabilità bassa, quelle vere una probabilità media e quelle obbligate una probabilità elevata. Tra le principali condizioni precancerose troviamo:

1. *nevo sebaceo* (amartoma dell'epidermide presente fin dalla nascita, si accresce durante la pubertà sotto stimolo ormonale): lesione benigna con evoluzione

neoplastica nel 30% dei casi, ma nella maggior parte dei casi non in basalioma ma in tricoblastoma;

2. *cheratosi attinica* (incidenza 15,4% uomo, 5,9% donna): la percentuale di trasformazione in carcinoma squamocellulare varia dallo 0,25% al 20%, rischio medio 10%; nei soggetti immunodepressi il rischio aumenta; oltre il 26% delle cheratosi attiniche regredisce spontaneamente;
3. *cherato-acantoma*, in oltre il 50% dei casi regredisce spontaneamente: considerata lesione benigna ma le forme atipiche hanno una percentuale di trasformazione maligna del 20%;
4. *morbo di Bowen*: rischio di trasformarsi in carcinoma squamoso della cute del 3-4%;
5. *leucoplachia* (incidenza 0,5-2%, maggiore nell'uomo): la leucoplachia displasica nell'1% dei casi diviene maligna;
6. *nevo displasico* (nevo melanocitico benigno), potenziale precursore di melanoma; la presenza di nevi displasici incrementa il rischio individuale di melanoma di 15 volte;
7. *metaplasia gastrica*: solo a livello antrale rischio di carcinoma di 2,34 (odds ratio), se presente nel corpo rischio di 5,84 (odds ratio);
8. *esofago di Barrett* (prevalenza 0,4-6%-1,6%): trasformazione in adenocarcinoma < 1%.

Altre condizioni precancerose possono essere la cirrosi epatica, la rettocolite ulcerosa, il morbo di Crohn, la malattia del capezzolo di Paget, la Bilharziosi vescicale e l'asbestosi. Dobbiamo poi esaminare il rischio che può essere correlato all'esposizione professionale a radiazioni ionizzanti. Come sappiamo valutazione del rischio e percezione del rischio sono due concetti diversi e spesso divergenti. Sulla base della valutazione del rischio di un evento avverso (tumore o altro) sono ritenuti accettabili livelli diversi di rischio a seconda se si parla di popolazione generale o di

“lavoratori esposti”. Non è questa la sede per dilungarsi su questi aspetti, ma riporto in modo sintetico alcune valutazioni di rischio accettabile.

Nella popolazione generale come rischio cancerogeno accettabile viene considerato quello di 1 evento negativo (neoplasia) in un range tra 10.000 e 1.000.000 di persone (eccesso di rischio nel corso della vita), mentre nei lavoratori esposti ad un determinato rischio cancerogeno professionale il rischio accettabile è considerato poter essere quello di un evento negativo nel range tra 1 su 100.000 a 1 su 1000 esposti (*What Is an Acceptable Risk of Cancer Due to Occupational Exposure to a Carcinogen? The Toxicologist Supplement to Toxicological Sciences the 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego Convention Center, March 22–26, 2015*).

Un evento fatale su 1.000.000 di individui è considerato un rischio irrilevante e corrispondente ad un livello di esposizione di circa 0,03 mSv, un evento fatale su 100.000 è considerato un rischio accettabile per un'esposizione cui non consegue un beneficio diretto per l'individuo e corrisponde ad una dose di circa 0,3 mSv, un evento fatale su 10.000 corrispondente ad una dose di circa 3 mSv rappresenta una dose che può necessitare di essere ridotta in particolare se non ne consegue un beneficio per l'individuo, un evento fatale su 1000, corrispondente ad una dose di circa 30 mSv è il livello di dose che non dovrebbe essere superato e che può essere raggiunto solo se vi è un beneficio per l'individuo o se la dose risulta difficile da ridurre o prevenire – dose limite professionale. (*Roger Clarke Control of low-level radiation exposure: time for a change? J. Radiol. Prot., 1999, Vol. 19 No 2 107–115*).

Per un lavoratore esposto a 20 mSv/anno, per tutta la durata della vita lavorativa, l'entità del rischio risulterebbe tollerabile ($10^{-3} - 10^{-4}$) e dato che, di norma, la dose è minore siamo in una situazione di rischio accettabile ($10^{-4} - 10^{-5}$, cioè tra 1 su 10.000 e 1 su 100.000). In letteratura non troviamo molte indicazioni su come gestire l'idoneità del lavoratore esposto al rischio da radiazioni ionizzanti in casi particolari.

Tra le indicazioni rilasciate da enti e agenzie internazionali o nazionali vi sono le seguenti. L'*International Atomic Energy Agency* (IAEA) ritiene che esposizioni,

anche extraprofessionali, che non si avvicinano a livelli di danno deterministico non richiedono limitazioni all'idoneità di un lavoratore per ulteriori esposizioni professionali a radiazioni, tuttavia il lavoratore dovrà essere informato dei diversi livelli di incremento del rischio per gli effetti stocastici. Nei casi in cui a determinare una sovraesposizione siano state determinate modalità di lavoro attuate dal lavoratore stesso si dovrebbe considerare l'opportunità di rivedere la formazione/addestramento del lavoratore prima che questo riprenda il lavoro. La ripresa del lavoro a seguito di una radiocontaminazione interna dovrebbe essere ritardata sino a che non sia stato possibile eseguire una adeguata valutazione di dose assorbita (Health surveillance of persons occupationally exposed to ionizing radiation: guidance for occupational physicians IAEA 1998).

Il Documento *"Guidance for appointed doctors on the Ionising Radiations Regulations"* (Health and Safety Executive 1999) riporta come gli obiettivi specifici della visita preventiva negli esposti al rischio da radiazioni ionizzanti siano: *"Valutare l'idoneità fisica e psichica del soggetto a svolgere un lavoro con esposizione a radiazioni ionizzanti; rilevare la presenza di qualsiasi anomalia in grado di rendere il soggetto più suscettibile agli effetti delle RI, o che possa, in futuro, essere confusa con possibili effetti dell'esposizione a radiazioni ionizzanti"* e ancora *"La raccolta di un'anamnesi accurata e completa è parte fondamentale della valutazione in occasione della visita medica preventiva. Rivestono particolare interesse per lo svolgimento di attività con esposizione alle radiazioni ionizzanti le seguenti informazioni in merito all'eventuale presenza di: una dermatopatia cronica, una pneumopatia cronica, una patologia psichiatrica o un disturbo di personalità, emopatie, predisposizione genetica a patologie tumorali maligne, precedenti esposizioni a radiazioni ionizzanti per motivi medici, un trattamento con farmaci antitumorali. Tuttavia queste condizioni non dovrebbero essere considerate in automatico motivo di non idoneità all'esposizione a radiazioni ionizzanti. La decisione del medico addetto alla sorveglianza in merito al rilascio dell'idoneità deve sempre essere basata sulla valutazione specifica del singolo caso. [...] Il sesso del lavoratore esposto a rischio da radiazioni ionizzanti non ha alcun rilievo*

rispetto al rischio di effetti deterministici (es. soglia per cataratta, eritema cutaneo ecc.) o stocastici (basati sulla probabilità di accadimento es. neoplasie maligne, mutazioni genetiche) eccetto che per il tumore della mammella”.

Nel 2016 l’Health and Safety Executive ha rivisto queste indicazioni (*Operational Circulars 560/26 fitness for work with ionising radiations: Experience from the medical review panel*. Review Date 30/04/2016). Il documento esamina la casistica derivante dai ricorsi avverso i giudizi di idoneità rilasciati a lavoratori esposti al rischio da radiazioni ionizzanti ed evidenzia come *“Le occasioni nelle quali un soggetto possa essere effettivamente valutato come non idoneo all’esposizione professionale a radiazioni ionizzanti sono poche”*. In tre casi di ricorso a giudizio di non idoneità, rilasciati per la presenza di una patologia dermatologica in situazioni di possibile contaminazione da sorgenti non sigillate, la commissione di ricorso ha concluso rilasciando un’idoneità all’esposizione professionale al rischio da radiazioni ionizzanti a determinate condizioni, volte a prevenire e controllare possibili contaminazioni cutanee.

In due casi di lavoratori con disturbi mentali per i quali era stato rilasciato un giudizio di non idoneità, valutando le implicazioni sulla sicurezza conseguenti al tipo ed entità dei disturbi mentali, il Medical Review Panel (la commissione di ricorso del Sistema sanitario nazionale del Regno Unito) ha confermato i due giudizi di non idoneità, con il seguente commento: *“L’indicazione per il medico addetto alla sorveglianza contenuta nelle Guidance for Appointed Doctors: Reviewed 2003 paragraph 42 Psychiatric Illness prevede che i disturbi mentali che potrebbero essere fonte di pericolo per il lavoratore o i suoi colleghi devono essere presi in considerazione nel processo decisionale sull’idoneità al rischio professionale da radiazioni ionizzanti. In questo senso la valutazione medica deve estendersi oltre l’idoneità dell’individuo ad essere esposto al rischio da radiazioni ionizzanti. Il Panel fu informato dai consulenti psichiatri del fatto che nonostante il completamento della terapia e l’attuale stato di compenso i due soggetti presentavano ancora un rischio di ricaduta di scompenso psicotico”*.

Nel caso del ricorso di un operatore addetto alle radiografie industriali, al quale era stata diagnosticata 17 anni prima una condizione di reticolo-endoteliosi trattata con successo mediante radioterapia e che solo dopo diverse visite mediche conclusesi sempre con un giudizio di idoneità all'esposizione era stata valutato da un diverso medico non idoneo, il Medical Review Panel ha giudicato il lavoratore idoneo all'esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti, riportando il seguente commento: *“La Guidance to Appointed Doctors: Reviewed 2003 paragraphs 35-36 Previous Medical Exposure to Ionising Radiation evidenzia come una pregressa storia di radioterapia non sia una controindicazione per l'idoneità all'esposizione professionale al rischio da radiazioni ionizzanti, benché il dato per vari motivi debba essere registrato. Ogni caso deve essere valutato singolarmente, considerando il tipo di terapia, devono essere presi in considerazione le conoscenze e i desideri della persona e il tipo di lavoro. Non è del tutto chiaro in questo caso perché la precedente idoneità non sia stata confermata dal nuovo medico. Nel tempo intercorso tra la decisione del medico addetto alla sorveglianza e la seduta di esame del ricorso da parte del Panel, l'International Commission on Radiological Protection ha pubblicato un'utile raccomandazione (ICRP – 60 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of ICRP 21, 1991) che, in sostanza, stabilisce come un precedente trattamento di radioterapia di per sé non debba determinare l'allontanamento di una persona dal lavoro causa di esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti”.*

Ancora la IAEA nel documento *“Occupational radiation protection: protecting workers against exposure to ionizing radiation”* (IAEA 2002) riporta come *“Un precedente trattamento per una patologia neoplastica maligna non è una ragione per escludere un lavoratore, altrimenti idoneo, dal lavoro con esposizione a radiazioni ionizzanti. È improbabile che una futura esposizione lavorativa a radiazioni ionizzanti aumenti il rischio del tumore oltre quello che sarebbe stato senza la terapia. Allo stesso modo, nel caso un lavoratore presenti un'aumentata suscettibilità a sviluppare un tumore su base genetica, l'esposizione professionale rappresenterebbe comunque un piccolo contributo al rischio di tumore del lavoratore”.*

Al momento della visita preventiva è necessario che il medico disponga di informazioni sia riguardanti l'ambiente di lavoro, sia il soggetto in valutazione. Per quanto riguarda l'ambiente di lavoro appare opportuno avere informazioni oltre che ovviamente sulla mansione svolta, intesa come sede di lavoro, compiti svolti, attrezzature presenti, eventuali DPI ecc., anche in merito all'andamento delle dosimetrie dei lavoratori che già svolgono quella mansione e ai dati epidemiologici, relativi al fenomeno tumorale, di quel gruppo di lavoratori.

Per quanto riguarda i dati individuali oltre a quanto stabilito dall'art. 84, comma 3 del D.Lgs 230/95 e s.m.i. *“La visita medica preventiva deve comprendere una anamnesi completa, dalla quale risultino anche le eventuali esposizioni precedenti, dovute sia alle mansioni esercitate sia a esami e trattamenti medici, e un esame clinico generale completato da adeguate indagini specialistiche e di laboratorio, per valutare lo stato generale di salute del lavoratore”* appare necessario registrare nel documento sanitario personale tutti i dati anamnestico familiari, fisiologici e di abitudini di vita in grado di fornire una seppur grossolana valutazione del rischio oncologico individuale.

In conclusione, in fase di visita preventiva:

- appare motivato formulare un giudizio di non idoneità temporanea all'esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti nei soggetti con recente diagnosi e in trattamento per patologia neoplastica maligna o che hanno effettuato chemio e/o radioterapia (fino a sei mesi dalla conclusione del trattamento);
- non appare motivato esprimere un giudizio di non idoneità nei soggetti con pregressa diagnosi e trattamento per patologia neoplastica, (> 6/12 mesi in base al tipo di neoplasia);
- se il trattamento risale a meno di un anno dalla visita valutare eventuale idoneità a determinate condizioni, ad esempio periodicità ravvicinata della visita medica e della comunicazione dei dati dosimetrici;

- non appare motivato un giudizio di non idoneità in presenza di sindromi ereditarie su base di mutazioni genetiche predisponenti ad una patologia neoplastica – comunque di non frequente riscontro in ambito di sorveglianza medica del rischio da RI data l’insorgenza delle complicanze in genere in età prelaborativa – dato l’alto rischio correlato alla situazione di base che rende del tutto inefficace, ai fini di un possibile aggravamento della patologia, il rischio conseguente all’esposizione professionale a radiazioni ionizzanti;
- appare motivato considerare un’eventuale idoneità a determinate condizioni, in grado di aumentare la protezione e il controllo medico/fisico del lavoratore, in presenza di condizioni con possibile incremento della radiosensibilità individuale;
- non appare motivato un giudizio di non idoneità in presenza di condizioni di precancerosi, salvo in presenza di precancerosi vere o obbligate a sede cutanea in particolare in soggetti con effettiva esposizione diretta della cute (es. radiologia interventistica, chirurgia endovascolare, manipolazione di sorgenti non sigillate). In questo caso valutare, in alternativa all’espressione di un giudizio di non idoneità, la possibilità di un giudizio di idoneità a determinate condizioni volte a prevenire e controllare possibili contaminazioni o sovraesposizioni cutanee, anche in relazione alla ricaduta sul piano professionale di un giudizio di non idoneità;
- appare motivato valutare un giudizio di idoneità a determinate condizioni, volte a prevenire e controllare possibili contaminazioni cutanee, in presenza di dermatopatie importanti in lavoratori che manipolano sorgenti non sigillate;
- appare motivato valutare l’idoneità/non idoneità rispetto al rischio sicurezza in presenza di disturbi psichici maggiori (Art. 84 comma 3 D.Lgs 230/95 2 e s.m.i. *“valutare lo stato generale di salute del lavoratore”*; D.M. 488/2001 *“In relazione alla natura ed alla entità del rischio ed alle caratteristiche dell’attività lavorativa dovranno inoltre essere considerate le condizioni psicofisiche suscettibili di*

porre problemi in ordine alle condizioni di sicurezza del lavoro con radiazioni ionizzanti").

In ogni caso valutare il rapporto rischio naturale / rischio professionale alla luce anche delle motivazioni ed aspettative del lavoratore. È inoltre importante spiegare al lavoratore e riportare sempre in cartella le nostre valutazioni e motivazioni rispetto al giudizio di idoneità rilasciato.

BIBLIOGRAFIA

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017: www.cancer.net/cancer-types.
2. American Cancer Society 2017 www.cancer.org/cancer.html.
3. AIOM – AIRTUM I Numeri del cancro in Italia 2016.
4. AIRC www.airc.it/media/Fondamentale/Aprile-2007.
5. Brinton LA. *Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome*. Acta Paediatr. 2011 Jun;100(6):814-8.
6. Health and Safety Executive Guidance for appointed doctors on the Ionising Radiations Regulations 1999.
7. Health and Safety Executive OC 560/26 fitness for work with ionising radiations: Experience from the medical review panel April 30, 2016.
8. IAEA *Occupational radiation protection: protecting workers against exposure to ionizing radiation*. Proceedings of an International Conference, Geneva, 26–30 August 2002
9. Lanssens & K Ongenae (2011) *Dermatologic lesions and risk for cancer*, Acta Clinica Belgica, 66:3, 177-185
10. Mehta PA, Tolar J. *Fanconi Anemia*. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews(®) 2002 Feb 14.
11. Rajendra S., Sharma P. *Barrett's esophagus and cancer risk: a more realistic estimate*. Semin Thorac Cardiovascular Surg 2011 Winter;23(4):261-2.
12. Saida S. *Predispositions to Leukemia in Down Syndrome and Other Hereditary Disorders*. Curr Treat Options Oncol. 2017 Jul;18(7):41.
13. Van Os NJ (et al.) *Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline*. Clin Genet. 2016 Aug;90(2):105-17.
14. Wayne A Phillips et al. *Barrett's esophagus*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 26 (2011) 639–648.
15. Yamanaka R., Hayano A. *Radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors: A systematic review*. World Neurosurg. 2017 Jun 8. pii: S1878-8750(17)30902-6.
16. Yurgelun MB, Boland CR. *New Cancer Genes and Inherited Colorectal Cancer Risk: Caveat Emptor*. Gastroenterology. 2017 Jan;152(1):12-13.

17. *The Toxicologist What Is an Acceptable Risk of Cancer Due to Occupational Exposure to a Carcinogen?* Supplement to Toxicological Sciences the 54th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego Convention Center, March 22–26, 2015.
18. Roger Clarke, *Control of low-level radiation exposure: time for a change?* J. Radiol. Prot. 1999 Vol. 19 No 2 107–115.
19. Il Portale delle malattie rare e dei farmaci orfani www.orpha.net.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

LA GESTIONE DEL LAVORATORE NEOPLASTICO

G. Taino

IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri – Pavia

INTRODUZIONE

L'aumento della durata della vita lavorativa e, conseguentemente, l'incremento di prevalenza di patologie neoplastiche nella popolazione lavorativa, rende sempre più frequente la possibilità che il medico competente/autorizzato venga chiamato ad esprimere un giudizio di idoneità al rischio da esposizione a sorgenti ionizzanti in lavoratori affetti da patologia neoplastica o da condizioni predisponenti lo svilupparsi di malattie oncologiche. Lo studio vuole proporre un percorso per la formulazione di un giudizio in merito al reinserimento occupazionale del lavoratore con patologia neoplastica pregressa. Pur accettando la validità cautelativa della correlazione lineare senza soglia (LNT) per gli effetti stocastici, si sono considerati i dati di letteratura che evidenziano un non incremento del rischio stocastico alle bassissime dosi e che sostengono l'ipotesi secondo la quale l'esposizione occupazionale potenziale a basse dosi è tale da non essere in grado di introdurre un significativo fattore di rischio aggiuntivo di tumore.

Il problema della formulazione del giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori affetti da patologie tumorali clinicamente guarite o in fase di remissione presenta importanti implicazioni di natura professionale, unitamente a delicati aspetti umani e sociali. Preliminarmente è bene sottolineare, come più volte ribadito dall'AIRM (Associazione Italiana di Radioprotezione Medica), che la valutazione del medico di radioprotezione non deve essere condizionata da esasperate posizioni "dogmatiche" finalizzate essenzialmente alla salvaguardia del proprio operato da ipotetiche conseguenze giudiziarie e che ogni lavoratore necessita di una gestione personalizzata a causa delle numerose sfaccettature che si possono manifestare.

IL GIUDIZIO DI IDONEITÀ NEL LAVORATORE CON MALATTIA ONCOLOGICA

Sulla base dei dati della letteratura e delle argomentazioni presentate, sono stati individuati una serie di elementi di giudizio e di criteri che il Medico competente/autorizzato deve tenere in considerazione nella formulazione del giudizio di idoneità allo svolgimento di attività di lavoro che comportano il rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti per lavoratori affetti da malattia neoplastica pregressa o in remissione. Per ogni gruppo di elementi di giudizio, studiati in modo analitico in ciascun singolo caso, si rende necessario esprimere un parere che potrà essere favorevole, non favorevole o dubbio. Gli elementi di giudizio presi in esame si riferiscono a quattro diversi ambiti.

1. Elementi di giudizio legati alle caratteristiche della malattia neoplastica

Epoca di insorgenza della neoplasia (la malattia risale a più o meno di 5 anni prima); sede di insorgenza (organo o apparato) della neoplasia; tipo istologico della neoplasia, grado di differenziazione e stadiazione TNM della neoplasia; giudizio prognostico oncologico (probabilità di guarigione o di recidiva a 5 anni) dopo la

accertata remissione clinica e strumentale della malattia; posizione della neoplasia nella scala di radioinducibilità.

2. Elementi di giudizio legati alle condizioni del lavoratore

Eventuale copresenza di patologie non direttamente correlate alla neoplasia che possono influire sulle condizioni generali di salute del lavoratore e/o condizionare gli esiti o la ripresa della malattia neoplastica già trattata; eventuali trattamenti chemio o radioterapici pregressi che possono rendere non significativa (o, viceversa controindicare) una esposizione per motivi professionali al rischio da R.I.; condizione psicologica del lavoratore, importante per individuare una collocazione lavorativa alternativa senza rischio da R.I. adeguata anche alla qualifica del lavoratore; qualifica del lavoratore, aspettative professionali e di carriera riposte nell'attività di lavoro a rischio, posizione contrattuale, volontà del lavoratore.

3. Elementi di giudizio legati alle attività di lavoro cui il lavoratore è destinato

Analisi dei compiti lavorativi svolti nell'ambito della mansione specifica, analisi delle misure di prevenzione e protezione in atto, entità del rischio in condizioni di lavoro standard e in potenziali situazioni di esposizione a seguito di evento accidentale; classificazione radioprotezionistica effettuata da EQ per il lavoratore (non esposto, categoria B, categoria A); tipo di esposizione potenziale: irradiazione esterna parziale, irradiazione esterna globale, possibile contaminazione interna (specifici organi o apparati interessati da eventuali contaminazioni interne); possibilità di utilizzo di dispositivi di protezione individuali per il rischio di irradiazione degli organi sede della pregressa neoplasia (ad esempio possibilità di impiego di idoneo "collare" per la protezione della tiroide).

4. Elementi di giudizio legati alla Normativa, a indicazioni operative e a Linee guida

D.M. della Sanità n. 488/01 nel quale sono elencate una serie di condizioni fisiopatologiche che, *“pur non escludendo a priori l'idoneità al lavoro che espone alle radiazioni ionizzanti, devono essere valutate con particolare attenzione dal medico addetto alla Sorveglianza Medica”* (art. 3, comma 3). Si tratta, in verità, di una semplice elencazione di quadri patologici (e non di condizioni fisiopatologiche) che comprendono molte malattie che comportano un rischio aumentato di sviluppare neoplasie e di un gran numero di ben note malattie neoplastiche per le quali è (ed è sempre stata) implicita da parte del medico radioprotezionista una particolare attenzione in rapporto al rischio di esposizione a R.I. (8).

IAEA 2004 (International Atomic Energy Agency) fornisce tre linee guida delle quali una contiene raccomandazioni generali sulle condizioni di esposizione professionali per le quali è necessario effettuare un monitoraggio, sia per il rischio da introduzione di radionuclidi, sia per il rischio da irradiazione esterna. Le altre due linee guida trattano invece specificatamente degli aspetti correlati alla contaminazione interna e all'irradiazione esterna. L'intenzione è fornire un approccio al controllo di una normale o potenziale esposizione a irradiazione esterna o interna da fonti naturali ed artificiali di radiazioni. In particolare, con riferimento all'oggetto della nostra trattazione, nel documento si afferma che: *“non esiste alcun motivo intrinseco per cui i lavoratori che precedentemente abbiano subito trattamento radiante siano esclusi dall'attività lavorativa. Ciascuno dovrà essere valutato individualmente prendendo in considerazione la tipologia dei trattamenti, la prognosi ed altre considerazioni relative alla salute, alla volontà del lavoratore ed alla tipologia del lavoro”* (9).

ICRP 103: la Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP) nel marzo del 2007 ha approvato le nuove Raccomandazioni (103) per un Sistema di Protezione Radiologica che sostituiscono le precedenti emanate nel 1991 come Pubblicazione 60, in particolare vengono aggiornati i fattori di ponderazione che

compaiono nelle grandezze dose equivalente e dose efficace e viene aggiornato il detrimento da radiazioni (10).

APPLICAZIONE DEL PROCESSO VALUTATIVO A CASI DI IDONEITÀ COMPLESSE

Caso n. 1 – Scheda di valutazione (da: G. Taino, E. Giroletti, A. Delogu, G. Malagò, G. Corona, J. Businaro, M. Imbriani. *Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica*. La Medicina del Lavoro 2014; 105, 6: 445-472).

Donna di 40 anni con carcinoma della mammella sottoposta a mastectomia bilaterale e annessiectomia bilaterale profilattica (mansione lavorativa: medico gastroenterologo endoscopista interventista).

Caratteristiche malattia neoplastica	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole
Epoca insorgenza neoplastica	> 5 anni	≤ 5 anni (1 anno)
Tipo istologico		K duttale infiltrante
Stadiazione TNM o altra	G3/ Stadio pT1cN0/IsM0	
Giudizio prognostico oncologico	Favorevole in quanto la lavoratrice è stata sottoposta a mastectomia bilaterale e annessiectomia bilaterale profilattica	
Posizione neoplastica scala radioinducibilità		alta

La diagnosi e l'intervento chirurgico di asportazione del tumore risalgono ad un anno prima per cui la lavoratrice non può considerarsi "libera da malattia". La positività della mutazione BRCA1 risulta essere un ulteriore fattore prognostico sfavorevole. Tuttavia, come mostrato da una metanalisi di 10 studi condotti in pazienti BRCA mutate (11,12), si osserva una riduzione del rischio di carcinoma ovarico di circa l'80% dopo annessiectomia bilaterale. Analogamente in un ampio studio prospettico condotto su 1.079 donne BRCA mutate (11,12), l'annessiectomia bilaterale porta ad una riduzione di rischio di tumori ginecologici (carcinomi ovarici, delle tube di Falloppio, peritoneali) dell'85% rispetto al gruppo di controllo ad un follow mediano di tre anni. La mastectomia profilattica controlaterale rappresenta, in questo caso, un'ulteriore opzione efficace per ridurre il rischio di insorgenza di una seconda neoplasia. È stato riportato un aumentato rischio di sviluppare tumore al colon nelle donne di età < 50 a portatrici di BRCA1 mutato: SIR 4.8 (95% CI 2.2-9).

Per tale ragione e attenendosi alle sole caratteristiche genetiche della lavoratrice e all'aumentata probabilità di sviluppare neoplasia del colon (organo suscettibile residuo), seppure con alcune riserve, il giudizio complessivo per questo item valutativo risulta essere complessivamente **non favorevole** al potenziale rischio espositivo professionale.

Condizioni del lavoratore	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole
Compresenza di altre patologie di rilievo	X	
Trattamenti radio/chemioterapici		X
Condizioni psicologica favorevole alla ripresa dell'attività di lavoro a rischio X		
Interesse personale e condizioni professionali favorevoli alla ripresa del lavoro	X	

La lavoratrice è stata sottoposta a trattamento chemioterapico (40 FEC 90 e 12 taxolo), ma ha sempre fortemente espresso con determinazione la volontà di riprendere a svolgere la propria attività lavorativa come gastroenterologo endoscopista. In considerazione della rilevanza della valutazione delle condizioni psicologiche è stata richiesta una consulenza alla psicologa che la segue da quando sono subentrati i problemi di salute oncologici: dal colloquio è emerso l'impatto positivo che la professione riveste sulla salute psichica della lavoratrice e sul senso di realizzazione personale. Considerata l'importanza della sfera emotiva come possibile determinante anche prognostico della malattia e, comunque, come determinante dello stato di salute "globale" della persona, il giudizio complessivo inerente le "Condizioni del lavoratore" risulta **favorevole** allo svolgimento dell'attività professionale di gastroenterologo endoscopista con rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti.

Caratteristiche attività di lavoro favorevole	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole
Tipo di esposizioni		irradiazione esterna globale e parziale
Tipo di radiazione o di radionuclide		Raggi X
DPI utilizzati disponibili	e utilizzati	

Grazie all'utilizzo di DPI personali (camice piombato con spessore di Piombo Equivalente 0,5 mm in grado di proteggere i tessuti suscettibili rimasti, tessuto ovarico residuo e colon) e dei DPC (bandelle da appoggiare sul lettino da proteggere dalla radiazione diffusa del paziente), per quanto concerne lo studio delle caratteristiche dell'attività di lavoro il giudizio complessivo è risultato essere **favorevole**.

Elementi di giudizio correlati a normative o linee guida	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Non applicabile / dubbio
Decreto Ministeriale 488/01		X	
IAEA (2004)	X		
<p>Il giudizio per il Decreto Ministeriale 488/01 (8) non è favorevole per il permanere di tessuti radiosensibili e maggiormente vulnerabili alla neoplasia per predisposizione genetica. Per la IAEA (2004) (9) il giudizio è favorevole in quanto allo stato attuale delle conoscenze non risulta che l'esposizione a radiazioni ionizzanti, nei limiti delle dosi previste dalla legge, comporti – in lavoratori con pregresse neoplasie trattate- un incremento significativo, rispetto ai lavoratori sani, del rischio di tumori radioindotti. Il giudizio complessivo per questo item risulta essere dubbio.</p>			
Riepilogo del caso			
Giudizio complessivo: favorevole			
Aspetti considerati	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	
Caratteristiche della malattia neoplastica		X	
Condizioni del lavoratore	X		
Caratteristiche attività di lavoro	X		
<p>Sulla base dei 3 principali gruppi di elementi di giudizio presi in esame, il parere complessivo conclusivo è risultato favorevole allo svolgimento dell'attività lavorativa a rischio. In particolare si è arrivati ad esprimere tale giudizio considerando che: sono stati effettuati interventi profilattici allo sviluppo di nuove neoplasie (sono stati eliminati i principali organi bersaglio); è possibile eseguire colonscopia e dosaggio del CA 125 come screening preventivi annuali; sono presenti sia una forte motivazione alla ripresa dell'attività lavorativa, sia la volontà di conservare il ruolo professionale raggiunto; sono disponibili DPI e DPC in grado di proteggere i tessuti suscettibili residui (grembiuli piombati; schermi protettivi). È stata inoltre prevista l'adozione di un dosimetro sotto al grembiule piombato per documentare puntualmente l'assenza di esposizione al di sotto del DPI utilizzato per la protezione dell'organo critico residuo (colon).</p> <p>È stata inoltre prescritta la valutazione del calcolo dosimetrico al corpo intero da parte dell'Esperto Qualificato ogni 2 mesi al fine di limitare il numero di procedure con esposizione a RI (si segnala che dall'analisi del Registro individuale di esposizione per il periodo 2007 – 2016 le esposizioni globali annuali al corpo intero sono sempre risultate comprese fra 0.5 e 2 mSv).</p>			

Caso n. 2 – schema valutativo (da: G. Taino, E. Giroletti, A. Delogu, G. Malagò, G. Corona, J. Businaro, M. Imbriani. *Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica*. La Medicina del Lavoro 2014; 105, 6: 445-472).

Medico di 31 anni, di sesso femminile, sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale con linfektomia pericorrenziale dx il 13/3/2012 per carcinoma papillifero variante follicolare del lobo dx della tiroide (pT2, N0, Mx). La scintigrafia TB e l'esame particolareggiato al collo e al torace, effettuati il 2/5/2012 non hanno messo in evidenza aree di captazione del radioiodio né in seno alla loggia tiroidea riferibili a tessuto tiroideo residuo al pregresso intervento chirurgico, né in altra sede, da riferire a localizzazioni secondarie di eteroplasia tiroidea.

La tireoglobulina contestualmente dosata è risultata di 0,07 ng/ml. Non è stato necessario, pertanto, trattare la paziente con terapia radiometabolica con ¹³¹I per ablazione del residuo. Il follow up successivo è risultato negativo (ultima ecografia tiroidea del 25/2/2016). Inoltre, al momento la paziente è da considerarsi libera da malattia (relazione medica redatta il 7/9/2015 dal dott. Francesco Monteleone, Medico Nucleare dell'Azienda Policlinico Umberto I di Roma).

Caratteristiche malattia neoplastica	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Note
Epoca insorgenza neoplastica	> 5 anni (13/3/2011)	≤ 5 anni	
Tipo istologico	papillifero		
Stadiazione TNM o altra	pT2N0Mx		
Giudizio prognostico oncologico	X		paziente libera da malattia
Posizione neoplastica scala radioinducibilità		X	alta

Sebbene la neoplasia sia ad elevata radioinducibilità, il follow-up iniziato da circa 5 anni è risultato negativo per recidiva. Inoltre, la scintigrafia tiroidea ha escluso la presenza di tessuto tiroideo residuo al pregresso intervento chirurgico e localizzazioni secondarie di eteroplasia. Pertanto, in considerazione delle caratteristiche della malattia neoplastica e della completa asportazione dell'organo/tessuto bersaglio, è possibile esprimere un parere favorevole all'esposizione allo specifico fattore occupazionale di rischio.

Condizioni del lavoratore	Giudizio Favorevole	Giudizio non favorevole	Note
Compresenza di altre patologie di rilievo	X		
Trattamenti radio/chemioterapici	X		
Condizioni psicologica favorevole alla ripresa dell'attività di lavoro a rischio	X		
Interesse personale e condizioni professionali favorevoli alla ripresa del lavoro	X		
<p>La lavoratrice ha manifestato fortemente e sottolineato l'importanza e il ruolo essenziale che lo svolgimento della professione desiderata (e per la quale ha completato un brillante percorso formativo universitario) ha ricoperto in passato per conseguire un pieno recupero psico-fisico successivo all'intervento chirurgico e potrebbe continuare ad avere in futuro. L'effetto psicologico di una impossibilità allo svolgimento del lavoro che rappresenta un traguardo della vita professionale della lavoratrice potrebbe seriamente minare la condizione di benessere psico-fisico acquisita lentamente e con fatica. La lavoratrice ha manifestato chiaramente la percezione che il completo benessere psico-fisico possa risultare compromesso con l'espressione di un giudizio di idoneità che non consenta un proficuo inserimento occupazionale. In considerazione anche conto dell'assenza di altre patologie di rilievo e del fatto che non è neppure stata effettuata alcuna terapia radiometabolica con ^{131}I, è possibile ragionevolmente esprimere, per quanto riguarda le condizioni psico-fisiche generali della lavoratrice, un parere <u>favorevole</u>.</p>			
Caratteristiche attività di lavoro	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Note
Tipo di esposizioni		esterna globale e parziale contaminazione interna	
Tipo di radiazione X		Gamma e Beta	
Misure preventive e DPI utilizzati	X		
<p>Nelle attività di lavoro in medicina nucleare il rischio espositivo potenziale può essere rappresentato sia da irradiazione esterna (proveniente sia da sorgenti sigillate, sia da sorgenti non sigillate in vials o siringhe, dai fusti di rifiuti, e dagli stessi pazienti), sia da irradiazione interna, in via del tutto potenziale, in presenza di sorgenti non sigillate che possono essere introdotte nell'organismo per ingestione o inalazione. In particolare, nella U.O. di medicina nucleare dove è destinata a lavorare la lavoratrice vengono utilizzate esclusivamente celle di manipolazione schermate in forte depressione e dotate di filtri anti particolato ad alta efficienza, impianti di aerazione con filtri antiparticolato in entrata e in uscita.</p>			

Inoltre, come misura di prevenzione non sempre adottata, viene rispettata la logica dei gradienti pressori tra gli ambienti comunicanti e lo smaltimento dei rifiuti radioattivi è controllato. Vengono anche impiegati schermi per siringhe e sono disponibili sempre camici piombati, collari e guanti protettivi. Infine, da ormai 10 anni, i dati dosimetrici del personale dell'Unità operativa sono sempre inferiori a 2 mSv/anno. Anche i periodici rilievi di monitoraggio ambientale e di monitoraggio personale non hanno evidenziato condizioni di rischio o di superamento dei limiti. In considerazione di tutte le informazioni raccolte, è possibile ragionevolmente esprimere un parere favorevole.

Elementi di giudizio correlati a lavoro normative o linee guida	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Non applicabile / dubbio
Decreto Ministeriale 488/2001		X	
IAEA (2004)	X		
Ministero del Lavoro (2004)	X		

Il giudizio per il Decreto Ministeriale 488/01 elenca una serie di condizioni fisiopatologiche che “pur non escludendo a priori l'idoneità al lavoro che espone a radiazioni ionizzanti, devono essere valutate con particolare attenzione dal medico addetto alla sorveglianza medica”. Tra queste rientrano sicuramente le neoplasie della tiroide. In questa fase valutativa vengono prese in considerazione anche le indicazioni IAEA del 2014 che, tuttavia, nel caso specifico risultano solo parzialmente applicabili dal momento che la lavoratrice non è stata sottoposta a terapia radiante o radiometabolica adiuvanti. Nella letteratura sull'argomento viene anche riportato, come elemento da considerare, un parere formulato nel 2004 dal Ministero del Lavoro in merito ad un controverso giudizio di idoneità al rischio di esposizione a sorgenti ionizzanti. In tale occasione la commissione designata ad hoc dal Ministero ha affermato che: “allo stato attuale delle conoscenze non risulta da studi scientifici ed epidemiologici che l'esposizione a radiazioni ionizzanti, nei limiti delle dosi previste dalla legge, comporti - in lavoratori con pregresse neoplasie trattate, tra l'altro con radioterapia - un incremento significativo, rispetto ai lavoratori sani, del rischio di tumori radioindotti”. A conclusione della valutazione del gruppo di elementi di giudizio legati alle indicazioni normative e medico-legali, considerando in particolare il D.M. 488 del 2001, è possibile esprimere un parere dubbio e comunque non espressamente favorevole all'esposizione al rischio.

Riepilogo del caso

Aspetti considerati	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole
Caratteristiche della malattia neoplastica	X	
Condizioni del lavoratore	X	
Caratteristiche attività di lavoro	X	

Sulla base dei 3 principali gruppi di elementi di giudizio presi in esame, il parere complessivo conclusivo è risultato favorevole.

CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

Nel percorso valutativo dei casi esaminati sono emerse tre problematiche. In primo luogo, pur accettando la validità cautelativa della correlazione lineare senza soglia (LNT) per gli effetti stocastici, secondo la quale anche per le più basse dosi (per estrapolazione dalla correlazione alle più alte dosi) ci si dovrebbe aspettare un incremento del rischio oncogeno, abbiamo considerato, sulla base di quelle che sono le analisi di una parte della comunità scientifica sull'argomento, anche i dati di letteratura che evidenziano a livello sperimentale ed epidemiologico un non incremento del rischio stocastico alle bassissime dosi o, addirittura, un effetto "protettivo" sulle popolazioni esposte rispetto al rischio stocastico.

In secondo luogo, alcuni dati di letteratura, le recenti conclusioni dell'IAEA (e il parere formulato nel 2004 dal Ministero del Lavoro in merito al ricorso di un lavoratore portatore di patologia neoplastica), sostengono l'ipotesi secondo la quale l'esposizione occupazionale potenziale a basse dosi e, comunque, a livelli inferiori ai limiti di dose per i lavoratori radioesposti è tale, anche nei soggetti con pregressa neoplasia e sottoposti a trattamenti radio o chemioterapici adiuvanti, da non essere in grado di introdurre un significativo fattore di rischio addizionale di tumore, anche in considerazione dell'alto "fondo" dei tumori cosiddetti "spontanei" o "naturali". Queste considerazioni hanno rappresentato un elemento guida di primo piano nel nostro percorso di valutazione e di studio per ogni singolo caso.

In terzo luogo, aspetto non meno importante dei precedenti, abbiamo considerato l'attenzione ed il ruolo primario che riteniamo si debba attribuire alle condizioni psicologiche del lavoratore rispetto alla prosecuzione dello svolgimento di una attività di lavoro a potenziale rischio radiogeno, nonché all'interesse professionale ed alle prospettive e possibilità di carriera riposte dal lavoratore nella attività a rischio. Il problema si pone soprattutto nel momento in cui il rischio occupazionale al quale il lavoratore può essere esposto è, a priori e in normali condizioni di lavoro, del tutto potenziale e, anche se presente, basso e limitato a

livello normativo da valori di dose protettivi rispetto al rischio stocastico (che rappresenta il fine protezionistico degli attuali limiti espositivi). Abbiamo anche discusso dell'eventuale possibilità e plausibilità etica e normativa (ad oggi non prevista), in casi selezionati e nei quali il parere finale risulti favorevole, di proporre un consenso esplicito e sottoscritto dal lavoratore allo svolgimento di attività di lavoro a rischio. Tale suggerimento è presente anche nelle ultime Linee Guida AIRM, unitamente all'indicazione di riportare nel Documento Sanitario Personale valutazioni e motivazioni relative al giudizio. Sempre in relazione alla condizione psicologica del lavoratore, riteniamo non sia possibile trascurare il fatto che l'attività lavorativa, al di là degli aspetti economici e professionali, rappresenta in molti casi per il lavoratore una concreta possibilità di ritorno alla vita "normale" precedentemente svolta ed una reale forma di "evasione" dalle preoccupazioni e dai vincoli terapeutici e di follow-up che la malattia neoplastica ha comportato o ancora richiede. Non dimentichiamo, infatti, che per il WHO lo stato di salute di un soggetto non è solo assenza di malattia, ma uno stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale. Questo principio è ribadito dal D.Lgs 81/08 laddove viene prevista la valutazione del benessere del lavoratore e non solo delle condizioni di rischio per la salute.

I criteri e il percorso di valutazione proposti vogliono rappresentare un primo approccio clinico e razionale al problema della elaborazione del giudizio di idoneità nel lavoratore affetto da patologia neoplastica pregressa, nonché un punto di partenza per ulteriori studi e approfondimenti. I criteri proposti, applicati ad una casistica di lavoratori dedicati a differenti attività di lavoro con rischio da esposizione a sorgenti ionizzanti e colpiti da malattia oncologica, hanno consentito di arrivare alla formulazione di giudizi individuali al rischio espositivo occupazionale fondati sui più aggiornati presupposti scientifici e giustificati da tutti gli elementi di giudizio proposti e necessari per affrontare un percorso valutativo complesso che deve essere globale e analitico nel medesimo tempo.

Infatti, come più volte ribadito dall'AIRM, è sempre necessario analizzare attentamente ogni singola situazione individuale prendendo in esame gli elementi di giudizio indicati per giungere alla formulazione di un giudizio di idoneità pienamente motivato sotto il profilo scientifico ed eticamente corretto.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana Radioprotezione Medica, *Linee guida AIRM: sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti*. IPSOA 2013.
2. Taino G., Giroletti E., Delogu A., Malagò G, Corona G, Businaro J,, Imbriani M. *Il giudizio di idoneità al rischio da radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica*. La Medicina del Lavoro 2014 Oct-Dec; 105, 6: 445-472.
3. Institut de France, Académie des Sciences – Académie de Médecine. *La relation dose-effect et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants, Rapport adopté à l'unanimité par l'Académie des Sciences, Paris, 2005*.
4. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V*. Washington, DC: The National Academies Press, 1990.
5. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection* . ICRP 60. 1991.
6. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP 103. 2007.
7. SONT W N, ZIELINSKI J M, ASHMORE J P et al. *First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the national dose registry of Canada*. American Journal of Epidemiology. 2001, Vol. 153 (4): 309-318.
8. MILACIC S. *The incidence of malignant neoplasms in individuals working in areas of ionizing radiation in hospitals*. J BUON. 2008 Jul-Sep; 13(3): 377-384.
9. CHOBANOVA N, VUKOV M, YAGOVA A. *Cancer incidence among Bulgarian medical radiation workers: epidemiological study*. J BUON. 2007 Jan-Mar; 12(1): 65-69.
10. IAEA Safety standards series. *Occupational Radiation Protection*. 2004.

VI SESSIONE

La Probabilità Causale



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

IL METODO DELLA PC

V. Ciuffa

*Medico Autorizzato – Medico Competente
già Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona – Servizio di Medicina del Lavoro*

PROBABILITÀ DI CAUSA

Poco dopo gli anni '50 gli Stati Uniti d'America si sono trovati a dover rispondere ad un migliaio di cause insorte contro il governo da persone residenti in Nevada, Utah, Arizona per malattie tumorali attribuite a ricadute radioattive (Fall out) di test nucleari nel periodo 1946-1957. Nel 1983 viene istituito il National Institute of Health ad hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables (NIHWG). L'obiettivo del gruppo di studio era la creazione di un report che contenesse tabelle che dimostrassero, con dati epidemiologici, la probabilità che una serie di tumori fossero correlati ad esposizioni a radiazioni ionizzanti con dosi comprese tra 0,01 mGy e 10 Gy. Tale probabilità verrà definita con il termine Probabilità di Causa (PC) [Jostes R et al., 2006].

I primi dati radioepidemiologici che sono stati presi in considerazione dal gruppo di lavoro fanno riferimento al rapporto del National Academy of Sciences Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR III) e ai dati del National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) pubblicati nel 1980. Ulteriori informazioni epidemiologiche sono state tratte dal rapporto del

Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) del 1981. Si tratta prevalentemente di dati relativi a mortalità causata da tumori radio-indotti sito-specifici. Tali informazioni sono state classificate razionalmente per sesso ed età.

Nelle prime analisi dei dati non sono state considerate differenze di razza o di provenienza. I dati relativi a leucemia, al tumore al polmone, al tumore della tiroide e a quello della mammella sono stati estrapolati dai sopravvissuti della bomba A (Life Span Study). La popolazione oggetto dello studio è stata suddivisa in gruppi e sottogruppi a seconda di stime di rischio espositivo differenti. I dati provenienti dal BEIR III sono stati inoltre corretti ottimizzando la dipendenza del rischio per età al momento della esposizione ottenendo così valori descrittivi della popolazione in oggetto più stabili e plausibili. La bibliografia studiata è tutt'oggi sotto revisione ed aggiornamento continuo da parte di un gruppo di lavoro più ampio e caratterizzato da intima interdisciplinarietà [Land C et al., 2003].

Alla necessità di mettere in relazione l'incidenza di un tumore presumibilmente radio-indotto con la dose della radiazione alla quale il soggetto è stato esposto, si è trovato risposta con un modello per l'estrapolazione dei dati che permette di derivare il grado di rischio di un'esposizione a basse dosi da un'esposizione ad alte dosi. L'algoritmo matematico definitivo integra modelli differenti di relazione dose-effetto: il modello lineare ed il modello lineare-quadratico.

IL MODELLO LINEARE

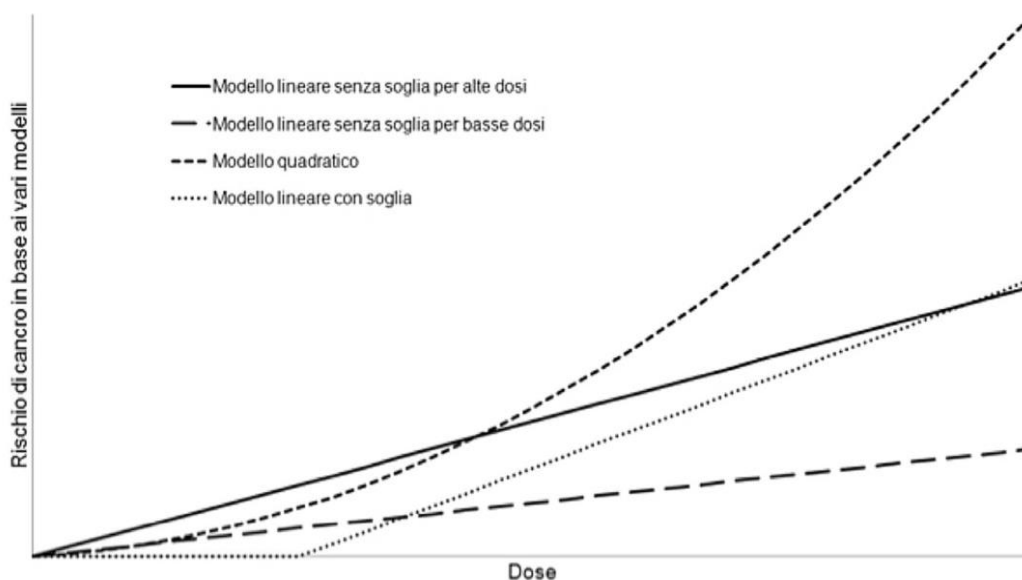
L'evidenza che molti tumori abbiano origine da una sola cellula, il presunto ruolo nella cancerogenesi di un danno al DNA o ai cromosomi, la natura ereditaria della trasformazione neoplastica nelle linee cellulari somatiche, sono alla base del modello lineare privo di soglia relazionale dose-effetto.

Questo modello presuppone che l'eccesso di rischio dovuto ad una certa esposizione sia direttamente proporzionale alla dose assorbita e che tale

esposizione possa essere quindi uno stimolo potenzialmente cancerogeno anche al più basso dosaggio possibile. Graficamente questi presupposti sono ben descritti da una retta:

$$R = K \cdot D$$

dove R: eccesso di rischio dovuto all'esposizione specifica; K: coefficiente sito-specifico che dipende dall'età al momento dell'esposizione e dal sesso del soggetto; D: dose di esposizione.



IL MODELLO LINEARE-QUADRATICO

Il modello lineare-quadratico considera le esposizioni a basse dosi meno efficaci per la cancerogenesi rispetto quelle ad alte dosi e questo sembrerebbe essere dovuto all'esistenza di meccanismi auto-riparativi ed immunitari che garantirebbero un certo grado di compliance protettiva.

Questo modello prevede un coefficiente al quadrato come fattore di riduzione del rischio per esposizioni protratte a basse dosi. Graficamente il modello lineare-quadratico è descritto da una curva.

$$R = K \cdot (D + D^2/116)$$

dove R: eccesso di rischio dovuto all'esposizione specifica; K: coefficiente sito-specifico che dipende dall'età al momento dell'esposizione e dal sesso del soggetto; D: dose di esposizione.

Nella formula il numero 116 rappresenta la "dose cross-over": a 116 rad corrisponde il punto della curva dose-rischio in cui la probabilità degli effetti correlati alla componente lineare e a quella lineare-quadratica si equivalgono. La dose cross-over originariamente determinata da dati sulla leucemia di sopravvissuti alla bomba A (Life Span Study) ha trovato in un secondo momento ulteriori conferme in numerosi end-points radiobiologici [Argenti L et al., 2013].

Quando si utilizza l'algoritmo matematico per determinare l'eccesso di rischio dovuto ad esposizioni a radiazioni a basso Trasferimento Lineare di Energia (LET – Linear Energy Transfer) si integrano entrambi i modelli. In particolare si utilizzerà il modello lineare per il tumore alla mammella e per quello alla tiroide, mentre, per le altre tipologie neoplastiche, la relazione con la dose sarà meglio descritta con il modello lineare-quadratico.

Per le esposizioni a radiazioni ad alto LET si considera che la relazione dose-rischio sia sempre lineare utilizzando quindi il modello senza limiti di soglia relazionale [Moccaldi R. et al., 2014]. Un ulteriore fattore che va considerato ed integrato all'interno del modello matematico è rappresentato dalla variazione che subisce l'eccesso di rischio relativo, quindi anche la Probabilità di Causa, in relazione al tempo di latenza tra l'esposizione e la diagnosi. Per la maggior parte dei tumori l'eccesso di rischio collegato ad una determinata radiazione è pari a 0 al momento dell'esposizione e raggiunge il suo valore pieno rispetto all'incidenza di

base dopo circa 10 anni. La scelta del modello di rischio da applicare al valore T sarà quella del modello di rischio relativo costante per tutti tumori radio-indotti eccetto per la leucemia e il tumore osseo.

Valori di T nel modello di rischio relativo costante:

T (0-4):	0
T (5):	0,074
T (6):	0,259
T (7):	0,5
T (8):	0,741
T (9):	0,92
T (10+):	1

Per la leucemia e per il tumore osseo T indicherà un valore di probabilità condizionata posto che un tumore sia stato determinato da un'esposizione avvenuta ad una certa età e che tale patologia venga diagnosticata dopo tot anni. I valori di T per queste tipologie neoplastiche sono stati quindi raccolti in tabelle specifiche di probabilità e ordinati in funzione dell'età al momento dell'esposizione e dell'età alla diagnosi per facilitarne la consultazione.

L'incidenza del tumore osseo è caratterizzata da un minimo di rischio a 1,52 anni dall'esposizione e la relazione non sembrerebbe dipendere dall'età anagrafica a cui è avvenuta l'esposizione. La leucemia radioindotta (viene esclusa quella linfocitica cronica; non radioindotta) manifesta un aumento di incidenza dopo 2 anni dall'esposizione, con un picco dopo 5-8 anni, fino a tornare a valori di incidenza naturale entro 30 anni [Barabanova A et al., 1996].

Integrando quindi nel modello matematico la variabile tempo di latenza dall'esposizione si ottengono le seguenti formule:

$$R = K \cdot T \cdot D \quad (\text{retta})$$

$$R = K \cdot T \cdot (D + D^2/116) \quad (\text{curva})$$

È bene sottolineare che non vi sono sufficienti informazioni per poter valutare la alterazione del valore di rischio per tumori radio-indotti dopo tempi di latenza maggiori di 35 anni. Calcolare la PC per tumori diagnosticati dopo 35 anni dall'esposizione coinvolge procedure che vanno oltre le basi osservazionali del NIHWG. Le sedi tumorali considerate epidemiologicamente e statisticamente nel corso degli anni sono aumentate da 12 (1985) a 27 (2003) a seconda della disponibilità di dati scientifici significativi. Sono state escluse la leucemia linfatica cronica e i linfomi maligni la cui radio-induzione si ritiene possa avvenire solo in seguito ad irradiazioni con dosi molto vicine a quelle letali.

È importante sottolineare che, sebbene vi siano fattori di confondimento che influiscono modificando l'incidenza di alcuni tipi di tumore, come per esempio il fumo che nella eziopatogenesi del tumore al polmone ha sicuramente un ruolo molto più significativo rispetto quello delle radiazioni ionizzanti, il lavoro del NIHWG si concentra esclusivamente sul rischio determinato dalle radiazioni.

La domanda che il gruppo di lavoro propone è dunque la seguente: considerando la possibile interazione di fattori di confondimento, qual è la porzione del rischio totale dovuta esclusivamente alle radiazioni? La Probabilità di Causa rappresenta quindi il contributo dei tumori dovuti a una certa dose di radiazioni ionizzanti rispetto ai tumori diagnosticati in una popolazione omogenea, e si definisce come il rapporto tra il rischio dovuto alle radiazioni ionizzanti ed il rischio totale naturale dell'individuo.

La PC intesa come probabilità percentuale che integra i singoli rischi relativi è espressa da una semplice equazione:

$$PC: R/(1+R) \%$$

dove R rappresenta l'eccesso di rischio dovuto ad una esposizione specifica a R.I.

Un determinato fattore di confondimento può interagire, modificando l'eccesso di rischio relativo per una radiazione, con due modalità: additiva o moltiplicativa. Il modello di interazione additivo prevede che l'eccesso di rischio assoluto equivalga alla somma degli eccessi di rischio relativi dei 2 fattori (esposizione a radiazioni ionizzanti e fattore di confondimento) presi separatamente.

Eccesso di rischio assoluto: $R + Z$

Se dunque consideriamo W come l'alterazione determinata dal fattore Z dell'eccesso di rischio relativo di una determinata esposizione a radiazioni ionizzanti, la formula della probabilità di causa si potrebbe scrivere come di seguito:

$$PC: (R \bullet W) / [1 + (R \bullet W)] \%$$

Il modello di interazione moltiplicativo prevede che l'eccesso di rischio assoluto equivalga al prodotto degli eccessi di rischio relativi ai due fattori presi separatamente (esposizione a radiazioni ionizzanti e fattore di confondimento).

Eccesso di rischio assoluto: $R \bullet Z$

Se dunque consideriamo W come l'alterazione dell'eccesso di rischio relativo determinata dal fattore Z che agisce secondo il modello moltiplicativo, la formula della probabilità di causa si potrà descrivere come di seguito:

$$PC: (R \bullet W) / [1 + (R \bullet W)] \%$$

Poniamo in evidenza il fatto che W avrà valori differenti nel modello moltiplicativo rispetto quello additivo. W quindi svolgerà il ruolo di modulatore correttivo della relazione tra l'eccesso di rischio relativo e la dose espositiva al fine del calcolo del valore della PC.

In questo modo, ai fini del calcolo della PC, si potrà semplicemente moltiplicare l'eccesso di rischio relativo di una esposizione per l'appropriato valore di W (alterazione che il nuovo fattore di rischio ha creato) per i quali NIHWG ha stilato apposite tabelle.

In conclusione, considerando tutti i fattori che determinano il valore dell'eccesso di rischio relativo di una determinata esposizione a radiazioni ionizzanti, la formula di R si potrà descrivere come di seguito:

$$R: K \cdot T \cdot F(d) \cdot W$$

dove K: quantifica la dipendenza di R dall'età del soggetto al momento dell'esposizione e dal sesso; T: quantifica la dipendenza R dal tempo di latenza; F(d): quantifica la dipendenza di R dalla dose (modello lineare o lineare-quadratico); W: quantifica l'alterazione dell'eccesso di rischio determinata da un fattore di confondimento Z generico.

Il fumo che rappresenta il fattore di confondimento più importante per quanto riguarda l'oncogenesi del polmone è stato considerato come se interagisse secondo modello additivo. Descriviamo ora alcuni semplici calcoli di PC a solo titolo esemplificativo.

Esempio 1 (modello lineare-quadratico)

Bambina di 5 anni esposta a 5 rad (50 mGy) di radiazioni a basso LET al midollo osseo, diagnosi di leucemia acuta a 9 anni, 4.2 anni dopo l'esposizione. Consultando i valori di riferimento tabellati dal NIHWG di ogni variabile considerata:

$$F(D) = 5 + 5^2 / 116 = 5,22$$

$$T(5,4) = 0,122$$

$$K(5,9,f) = 0,919$$

quindi:

$$R = F \times T \times K = 5,22 \times 0,122 \times 0,919 = 0,585$$

$$PC = R / (1+R) = 0,369 = \mathbf{37\%}$$

Esempio 2 (modello lineare)

Donna esposta all'età di 10 anni a 10 rad (100 mGy) di radiazioni a basso LET al tessuto mammario con diagnosi di tumore della mammella a 35 anni. Consultando i valori di riferimento tabellati dal NIHWG di ogni variabile considerata:

$$F(D) = 10$$

$$T(25) = 1$$

$$K(10) = 0,0144$$

$$R = 10 \times 1 \times 0,0144 = 0,144$$

$$PC = 0,144 / 1,144 = 0,126 = \mathbf{13\%}$$

Le stime quantitative del rischio di tumore da radiazioni ionizzanti sono affette da numerose fonti di incertezza; un approccio pragmatico alla valutazione del rischio prevede che tali incertezze siano conosciute ed attentamente valutate. Le principali fonti di incertezza nelle stime di rischio sono:

- incertezza per la limitatezza dei dati epidemiologici;
- incertezza nella costruzione e nell'uso dei modelli utilizzati per descrivere i dati Life Span Study (LSS);
- incertezza sugli effetti cancerogeni causati da diverse tipologie di radiazioni ionizzanti;
- incertezza sulla relazione tra l'intensità di dose ed il livello di rischio di cancro prodotto;
- incertezza sull'estrapolazione del rischio dalla popolazione giapponese a quella statunitense (e da questa a quella italiana), poiché l'incidenza

naturale e la correlazione dose-risposta variano a seconda di fattori etnici e geografici;

- influenza di altri fattori cancerogeni di tipo occupazionale, ambientale, o alimentare (fumo, consumo di alcool, dieta, altre esposizioni occupazionali, inquinamento, radiazioni mediche, infezioni virali, ecc.) che possono causare variazioni in più o in meno dell'incidenza stimata di tumori;
- incertezza sull'applicazione di modelli e valori "medi" ai singoli individui, dovuta alla variabilità individuale;
- incertezza sui livelli di dose della radiazione a cui una persona è stata esposta [Argenti L et al., 2013].

Un'altra limitazione riguarda il fatto che non vi sono attualmente modelli che permettano di calcolare la PC per altre tipologie di malattie stocastiche, come gli effetti genetici. Di alcune di queste fonti di incertezza si cerca di tenere conto effettuando una stima quantitativa dell'errore, mentre altre purtroppo non possono essere quantificate ma se ne può solo stimare l'entità con l'ausilio di modelli statistici (ad esempio l'incertezza nella costruzione dei modelli di rischio). Per valutare quantitativamente l'incertezza di una grandezza, se si conosce la distribuzione statistica dell'errore, si calcola un "intervallo di confidenza" o fiduciale, che descrive il range di valori che più probabilmente include la misura reale, se il modello statistico è corretto.

È sempre possibile che il valore vero cada al di fuori dell'intervallo di confidenza, perché il modello potrebbe essere incompleto o errato, o vi è un errore grossolano nel calcolo, oppure perché si tratta di un evento raro che però è avvenuto (la rarità è definita dal livello di confidenza scelto). Il concetto di intervallo di confidenza è largamente utilizzato in epidemiologia, in cui, per fare un esempio, per il rischio relativo in genere si riporta tra parentesi l'intervallo di confidenza. Non vanno confusi i due concetti del valore di Probabilità di Causa

(che varia tra 0 e 100%), a cui è correlato il suo intervallo di confidenza, con il livello di confidenza scelto, variabile anch'esso tra 0 e 100.

La confusione purtroppo può nascere per il fatto che per entrambi si utilizzino valori di percentuale e si riferiscono a probabilità, ma il primo (con il suo intervallo) è il valore vero e proprio della grandezza (cioè la verosimiglianza che il tumore sia di origine professionale, legato matematicamente ai concetti di rischio relativo, incidenza ecc.), mentre il livello di confidenza indica la probabilità che il valore “vero” della grandezza in questione, cioè la PC, rientri nell'intervallo di confidenza indicato.

Tipici range del livello di confidenza sono 10-90%, 5-95% o 1-99%, esprimibili anche come percentili. Per valutare la distribuzione statistica dell'errore sull'incidenza tumorale, sul rischio relativo, e quindi anche sulla PC, si fa l'ipotesi che tali incertezze abbiano una distribuzione log-normale, cioè che il logaritmo della variabile abbia una distribuzione normale o gaussiana. L'incertezza è pertanto espressa dalla Deviazione Geometrica Standard (o GSD) [Shengli N et al., 2010].

I dati revisionati dagli organi scientifici, con il passare degli anni, saranno di numero sempre maggiore e il grado di incertezza della PC andrà verosimilmente via via riducendosi. Oggi, il compito di vagliare le nuove informazioni derivanti dalle innumerevoli pubblicazioni, dalla ricostruzione dei dati delle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki, da fall out nucleari e da revisioni internazionali è affidato al Ministero del Dipartimento della Salute Americano (DHHS) e viene svolto congiuntamente al NIHWG, al National Cancer Institute (NCI) e ai Centers for Disease Control (CDC).

Poiché la PC si riferisce a gruppi omogenei di popolazione piuttosto che a singoli individui appare chiaro che la percentuale probabilistica derivante dal calcolo rappresenta la proprietà di un gruppo di appartenenza. È quindi più adeguato l'utilizzo del termine Assigned Share (AS) quando si assegna tale valore ad un singolo [Land C et al., 2003].

DALLA PROBABILITÀ DI CAUSA (PC) AD ASSIGNED SHARE (AS)

Le importanti novità in campo scientifico per quanto riguarda la sfera delle radiazioni ionizzanti, i continui aggiornamenti dei report internazionali BEIR, l'incredibile avanzamento dei processi di analisi statistica ed il moderno supporto di sistemi informatici avanzati, hanno reso necessaria una critica rivalutazione dei processi logistici che hanno portato alla creazione del sistema tabellario del 1985 al fine del calcolo della PC.

Proprio per sottolineare l'importanza di tali aggiornamenti, il nuovo report internazionale con titolo "Revisione delle Tabelle del 1985" che è stato pubblicato nel 2003, introduce l'utilizzo del termine Assigned Share (AS) per identificare il valore di PC da attribuire ad un singolo soggetto. Di seguito elenchiamo le principali novità introdotte dalla Revisione delle Tabelle del 1985 e quindi le differenze tra AS e PC.

1) Le stime di AS sono state eseguite per tutti i siti tumorali per i quali vi erano sufficienti dati da poter permettere di eseguire calcoli affidabili; non solamente per quelli stabiliti a priori come siti tumorali radioindotti

Mentre nel report del 1985 la preoccupazione principale del gruppo di lavoro era quella di verificare se un particolare tipo di tumore potesse essere causato da radiazioni ionizzanti, ora la questione principale del gruppo di studio è quella di verificare se sono disponibili sufficienti dati scientifici in letteratura per poter ottenere una distribuzione dei valori di AS significativa e affidabile per ogni tipo di tumore.

2) La stima dei valori di AS si basa principalmente su dati di incidenza rispetto ai dati di mortalità presi in considerazione nel 1985

Anche se nel report del 1985 qualche dato di incidenza derivante da studi specifici sulla leucemia e sulla tiroide è stato utilizzato, è vero che la maggior parte dei dati utilizzati sono stati dati di mortalità derivanti dal LSS. Il report del 2003 invece basa le sue stime prevalentemente dal Registro Tumori del LSS e per il

tumore alla tiroide da un'analisi attenta dei dati derivanti da studi specifici. Il Registro Tumori del LSS contiene oggi una quantità di dati di incidenza che copre oltre l'80% dei sopravvissuti alle bombe di H. e N. Questo aspetto fornisce notevoli vantaggi rispetto ai dati che derivavano unicamente dai certificati di morte del LSS.

3) *La stima di AS è il prodotto di una nuova analisi dei dati calcolato con un moderno algoritmo informatico, invece che derivare dalle stime di rischio tabulate come nel report del 1985*

Le stime di rischio tabulate nel report del 1985 derivavano prevalentemente dal report del BEIR III. La disponibilità di nuovi dati organo-specifici, di dati di incidenza e di un gruppo di studi specifici sul tumore alla tiroide, ha permesso al gruppo di lavoro di descrivere in maniera più accurata la relazione tra l'eccesso di rischio relativo di sviluppare una neoplasia radioindotta e la dose di esposizione, integrando correttori-modificatori di rischio con modelli statistici-informatici.

4) *Maggiore attenzione all'età raggiunta momento della diagnosi*

Nel report del 1985, fatta eccezione per la leucemia e per il tumore al tessuto osseo, la relazione con il tempo di latenza prevedeva un modello costante a coefficienti che prendeva in considerazione l'età raggiunta momento della diagnosi in modo non pienamente sufficiente. Le nuove informazioni scientifiche disponibili permettono oggi di essere più precisi sottolineando come l'età raggiunta al momento della diagnosi abbia un ruolo fondamentale tanto quanto l'età al momento dell'esposizione.

Il nuovo modello di analisi informatica considera tempi di latenza superiori a quelli del modello costante del 1985 definendo relazioni specifiche tra eccesso di rischio relativo-dose espositiva per le diverse tipologie tumorali considerando latenze superiori ai 10 anni.

5) *Introduzione di modificatori della relazione tra dose ed eccesso di rischio relativo in considerazione dell'età al momento dell'esposizione, dell'età alla diagnosi e dell'organo bersaglio*

Nel nuovo report sono stati definiti e introdotti dei parametri modificatori-correttori del valore di AS specifici per singolo organo bersaglio. Tali parametri permettono di descrivere in modo più preciso ed accurato la relazione tra l'eccesso di rischio relativo, l'età al momento della esposizione e l'età al momento della diagnosi. Tali parametri, se da un lato aumentano notevolmente la precisione delle stime statistiche, dall'altro aumentano la complessità dei modelli appropriati per il loro calcolo. La possibilità dell'introduzione di tali parametri è stata resa possibile grazie a novità in campo statistico-informatico che trovano la loro massima espressione nel programma IREP-NIOSH.

6) *Introduzione del Fattore di Efficacia di Dose e del Rateo di Dose (DDREF)*

Poiché le stime ottenute direttamente da dati epidemiologici derivanti da studi di esposizioni a radiazioni ionizzanti a basse dosi sono molto imprecise è necessario estrapolare tali stime di rischio da esposizioni ad alte dosi. In tal senso, le stime di rischio derivanti dal LSS derivano da esposizioni a radiazioni ionizzanti superiori allo 0,5 Gy. Si tratta di dosaggi superiori a quelli usualmente desiderabili per un calcolo di AS che sono di solito inferiori allo 0,1 Gy. Il metodo utilizzato nel report del 1985 prevedeva l'integrazione di due differenti modelli per l'estrapolazione del rischio dopo esposizione a radiazioni a basso LET. Il modello di interazione lineare, utilizzato prevalentemente per il tumore alla mammella e alle tiroide, ed il modello di interazione lineare-quadratico per le altre tipologie di tumore organo specifiche.

La Revisione delle Tabelle del 1985 prevede l'utilizzo del modello lineare-quadratico per stimare il rischio per la leucemia, mentre per tutte le altre tipologie di tumore è assunta una relazione lineare dose-rischio con l'introduzione del DDREF che riduce le stime per esposizioni a basse dosi curvando la linea di

relazione con la dose. Il nuovo approccio è stato scelto perché fornisce una descrizione della relazione con la dose uniforme per tutte le tipologie tumorali, personalizzandola poi in un secondo momento con il fattore DDREF. Tale approccio si dimostra più compatibile con la nuova tipologia di analisi informatica del rischio.

7) Omologazione delle stime di rischio da una popolazione all'altra

Una delle maggiori fonti di incertezza della stima di rischio, calcolato con il sistema tabellario del 1985, derivava dalla incompatibilità tra il rischio stimato nella popolazione giapponese sopravvissuta alla bomba atomica e quello relativo alla popolazione contemporanea americana. La nuova revisione introduce per la prima volta una valutazione della stima di incertezza del valore di rischio che tiene conto delle caratteristiche specifiche delle popolazioni.

8) Efficacia Biologica delle differenti tipologie di radiazioni

Il report del 1985 focalizza la propria attenzione sulle radiazioni a basso LET senza pesare in modo specifico alcun fattore modificante il rischio per neutroni e particelle alfa. Inoltre, in tale report, non si prendeva in considerazione la possibilità che fotoni a bassa energia ed elettroni potessero avere un'efficacia biologica maggiore dei raggi gamma ad alta energia ai quali sono stati esposti i sopravvissuti delle bombe atomiche. Nel nuovo report è stato introdotto un fattore di efficacia biologica che considera le differenze delle tipologie di radiazioni ionizzanti alle quali una persona viene esposta siano esse composte da fotoni, elettroni, particelle alfa o neutroni. L'introduzione di tale fattore permette di considerare l'incertezza derivante dai dati ottenuti dagli studi radiobiologici rendendo tali informazioni confrontabili tra loro e compatibili con il sistema di calcolo informatico.

9) *Trattamento delle incertezze*

Nella Revisione delle Tabelle del 1985 la valutazione delle incertezze del dato fornito ha ottenuto un ruolo centrale. È stato individuato e pesato un numero elevato di variabili che potessero in un certo qual modo caratterizzare l'incertezza del valore di AS calcolato e per tali fattori sono stati inseriti dei coefficienti correttivi la stima di rischio per poter confrontare la popolazione sopravvissuta alla bomba atomica giapponese con la popolazione contemporanea americana. Durante questo report si è cercato di descrivere la distribuzione di tali valori di incertezza aumentando l'affidabilità del dato e il gruppo di lavoro non si è limitato ad attribuire una distribuzione log-normale per ogni singolo fattore di incertezza.

È stato elaborato un importante strumento per la valutazione delle incertezze e ciò è stato reso possibile grazie ad un moderno ed avanzato supporto statistico-informatico. L'introduzione delle simulazioni di Montecarlo ha permesso di tener conto del grado di incertezza di ogni parametro durante il processo di calcolo per ottenere il valore di AS. L'incertezza viene ad essere parte integrante dell'algoritmo di calcolo e non viene solamente aggiunta in un secondo momento a valore calcolato. Questi complessi calcoli sono resi disponibili grazie alla programmazione di un software di semplice utilizzo: l'IREP-NIOSH. Tale programma rappresenta il frutto più prezioso della revisione delle tabelle del 1985.

Poiché, oltre ad aumentare la precisione e l'affidabilità del nostro calcolo e quindi del valore di AS, ha reso possibile un utilizzo comune dello strumento dando la possibilità di poter calcolare AS a persone che non trattano quotidianamente di radiazioni ionizzanti. L'IREP-NIOSH ha dimostrato di essere uno strumento prezioso non solo per la valutazione del nesso causale tra una patologia neoplastica e l'esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti, ma fornisce al medico autorizzato un utile supporto per la sua attività di Sorveglianza Medica. La notevole flessibilità del programma informatico e delle regole che sottendono il calcolo permette un pronto aggiornamento dei fattori dell'algoritmo, migliorando

l'affidabilità del dato ogni qualvolta vi sia una significativa novità bibliografica nel campo delle radiazioni ionizzanti. Ogni nuovo aggiornamento e revisione in campo scientifico-bibliografico determina agevolmente una nuova e precisa descrizione dei limiti di confidenza dei dati e della distribuzione delle incertezze permettendo di ottenere valori di AS molto affidabili grazie all'introduzione di nuovi fattori correttivi l'algoritmo informatico [Land C. et al., 2003].

BIBLIOGRAFIA

1. Agnesod G, Cantone MC, Ciani V, De Crescenzo S, Marengo M, Moccaldi R, Osimani C, Sandri S, Trenta G. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Traduzione della ICRP Publication 103. *Annals of the ICRP*. Volume 37/2-4, 2008.
2. Argenti L, Busonero S, Di Stefano S, La Pegna P, Rossi A, Zanarini A. *Radiazioni ionizzanti. Considerazioni tecniche sugli aspetti assicurativi e sul riconoscimento dei tumori professionali. Consulenza Tecnica Inail Accertamento Rischi e Prevenzione (CONTARP)*. ISBN 978-88-7484-329-9. Inail, 2013.
3. Barabanova A et al. *Methods for estimating the probability of cancer from occupational radiation exposure*. IAEA-TECDOC-870. ISSN 1011^289, 1996.
4. Barabanova A et al. *One decade after Chernobyl: Summing up the consequences of the accident*. European Commission, International Atomic Energy Agency, World Health Organization. International Conference held in Vienna. IAEA-TECDOC-964, 1996.
5. Bellia M, Campurra G, De Luca G, Giovanazzi A, Gobba F, L'Abbate N, Lodi V, Malsani F, Moccaldi R, Ottenga F, Pennaiola R, Persechino B, Righi E, Stanga A, Trenta G. *Linee Guida AIRM. Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti*. ISBN 9788821745225. Copyright Associazione Italiana Radioprotezione Medica, 2013.
6. Caffi S, Benetollo PP, Ghirlanda G, Allegrini E, Ciuffa V, Perbellini L. *Modalità di trasmissione delle valutazioni delle dosi ricevute o impegnate dai lavoratori di categoria A o B al Medico Autorizzato*. Art 79, Comma 6, D.Lgs 230/95. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUI); Protocollo n. 200/FS/14, 2014.
7. Ciuffa V, Schinella S. *Gestione dei potenziali effetti deterministici e stocastici sui lavoratori esposti da parte del Medico Autorizzato*. Rischio Radiologico e Sorveglianza Medica in Ospedale. Pubblicato negli Atti del XXIV Convegno Nazionale AIRM. Firenze, 2015.
8. Decreto Legislativo del Governo 17 marzo 1995 n° 230 e successive modifiche. Titolo: "Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti", 2002.
9. Elaine Ron AB, Dale L, Preston C, Kiyohiko Mabuchi AD, Desmond E, Thompsonc EF and Midori Sodaf. *Cancer Incident in Atomic Bomb Survivors. Part IV: Comparison of Cancer Incidence and Mortality*. Radiation Research 137, 98-112, 1994.
10. *Interactive RadioEpidemiological Program NIOSH-IREP v.5.7.1 For Estimating Probability of Cancer Causation for Exposures to Radiation*. OAK Ridge Center for Risk Analysis. URL: https://www.niosh-irep.com/irep_niosh/.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

UTILIZZO DEL METODO DELLA PC PER GLI ADEMPIMENTI MEDICO-LEGALI

S. Schinella

AIRM

L' introduzione della metodologia della Probabilità di Causa (PC) nel campo assicurativo si deve al National Institute of Health degli Stati Uniti che negli anni '80 fu incaricato dal Congresso di quel Paese a formulare, per l'indennizzo di malattie oncologiche da radiazioni, un criterio atto a dare il giusto e oggettivamente corretto riconoscimento alle rivendicazioni avanzate da numerosi cittadini e militari che erano stati esposti nel progetto Manhattan, per ragioni lavorative o per ragioni belliche, a radiazioni ionizzanti [NIH, 1985].

La metodologia della probabilità di causa si è da allora progressivamente diffusa nel mondo anglosassone e anche da noi in Italia in virtù delle sue caratteristiche di metodo scientificamente corretto e di notevole impatto applicativo.

Il prestigioso National Council of Radiation Protection nello "Statement 7/1992" asserisce che *"fino ad oggi non essendo possibile riconoscere l'eziologia oncogena, ad esempio attraverso la identificazione di markers molecolari caratteristici indicativi di una causa ben precisa, la metodologia della PC è un modo ragionevole di indirizzare il problema*

della valutazione della verosimiglianza che una precedente esposizione sia responsabile di un evento oncogeno". L'NCRP raccomanda che il metodo della PC venga impiegato come metodo decisionale nello stabilire la relazione causale tra una neoplasia ed una specifica esposizione a radiazioni ionizzanti [NCRP, 1992].

L'IAEA (TECDOC-870) ha prodotto un documento dal titolo *Methods for estimating the probability of cancer from occupational radiation exposure*, con l'intento di fornire una guida generale sul criterio della PC per sviluppare procedure nazionali atte a valutare il nesso di causa, quando casi di tumore si verificano in lavoratori esposti [IAEA, 1996].

Nel Regno Unito, nell'ambito di un accordo privato (in alternativa a cause giudiziarie) denominato *The Compensation Scheme for Radiation Linked Diseases tra sindacati, British Nuclear Fuel Ltd (BNFL), UK nuclear electricity generators, Ministry of Defence, Atomic Weapons Establishment* basato sull'impiego della PC fin dalla fine degli anni '80, si tutelano i soggetti esposti a radiazioni ionizzanti ed affetti da neoplasia. L'accordo prevede indennizzo totale per $PC \geq 50\%$, parziale e proporzionale per $PC \geq 20\%$ [CSRLD, 2013-2015].

La PC viene inoltre utilizzata dagli anni '90 per analoghi scopi in Giappone, in particolare per l'indennizzo dei sopravvissuti delle esplosioni belliche, con una soglia minima del 10%, oltre la quale il caso va verificato, ed una soglia massima del 50%, oltre il quale il risarcimento è erogato senza ulteriori indagini [Shengli N et al., 2010]. In Italia il mondo medico-legale assegna un alto valore alla metodologia della PC quale legittimo supporto di valutazione medico-legale nell'ambito di patologie di natura stocastica.

Il metodo è stato già introdotto nei tribunali del nostro Paese ed è stato adottato dal Collegio Medico Legale del Ministero della Difesa per dirimere contenziosi di equo indennizzo a proposito della colleganza causale tra esposizione a radiazioni ionizzanti e tumore. L'INAIL ha indirizzato i propri medici valutatori

ad utilizzare il metodo della PC per individuare il nesso causale nelle pratiche di richieste di riconoscimento di malattie professionali.

La pubblicazione INAIL del 2013 *Radiazioni Ionizzanti: considerazioni tecniche sugli aspetti assicurativi ed il riconoscimento dei tumori professionali* sottolinea il ruolo principale di questo strumento nella valutazione oggettiva del nesso causale tra una patologia neoplastica e l'eventuale esposizione a radiazioni ionizzanti per motivi professionali. Tale utilizzo è per l'appunto quello per cui la PC è stata pensata e costruita già col sistema tabellare del 1985 [Argenti L. et al., 2013].

Ora, se l'Ente assicurativo, il Collegio Medico Legale della Difesa e i tribunali utilizzano la PC per la valutazione del nesso causale tra una patologia neoplastica e l'attività lavorativa svolta, è altrettanto vero che l'utilizzo di tale strumento, per le diverse caratteristiche che ha assunto oggi rispetto a quelle con cui nasce nel 1985, delinea un campo di applicazione ben più ampio di quello previsto.

Si possono dunque individuare e distinguere contesti operativi differenti nei quali è utile procedere al calcolo della Probabilità di Causa a supporto della professionalità propria del Medico Competente/Autorizzato:

1. il Contesto della Sorveglianza Medica (La PC ed il Giudizio di Idoneità);
2. il Contesto Giuridico-Legale (Assicurativo-Penale).

A tal proposito, come vedremo nel dettaglio, è utile e doveroso sottolineare che per una corretta lettura del valore ottenuto dal calcolo della PC non è possibile scindere il dato ottenuto dal contesto nel quale la stessa elaborazione è stata eseguita.

LA PC ED IL GIUDIZIO DI IDONEITÀ

L'attività del medico autorizzato prevede valutazioni ampie e complesse, poiché mira ad una gestione completa del rischio professionale secondario all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Il calcolo della PC è un utilissimo strumento

a disposizione del medico autorizzato che, nel rispetto dei principi fondamentali della Radioprotezione, viene in ausilio nella gestione del rischio da radiazioni ionizzanti svolta in collaborazione con l'Esperto Qualificato.

Il consiglio che è stato portato da Matera, nel Convegno Nazionale AIRM 2016, è quello di procedere alla esecuzione del calcolo della Probabilità di Causa ogniqualvolta ci troviamo di fronte a lavoratori con anamnesi positiva per patologia neoplastica che sono sottoposti a protocolli di Sorveglianza Medica per esposizioni a radiazioni ionizzanti. L'analisi statistica anonima dei valori di PC ottenuti, come abbiamo potuto vedere, fornisce un'utilissima stima indiretta oggettiva della gestione del rischio radiazioni da parte del Sistema di Gestione della Sicurezza ed in particolare dell'operato del Servizio di Radioprotezione [Schinella S et al., 2016].

Il software International RadioEpidemiological Program (IREP), disponibile direttamente dal sito della NIOSH e facilmente reperibile interrogando i più comuni motori di ricerca web, permette di eseguire in modo immediato il calcolo della probabilità di causa e risulta essere un utilissimo strumento che fornisce elementi oggettivi alla valutazione della necessità di procedere o meno alla compilazione del primo certificato medico per il riconoscimento di malattia professionale per una patologia neoplastica insorta in un soggetto esposto al rischio di radiazioni ionizzanti [NIOSH-IREP, 2017].

L'utilizzo della PC nel contesto di Sorveglianza Medica presuppone una valutazione attenta degli aspetti clinici e prognostici, così come di quelli personali, sociali, motivazionali, organizzativi, di interesse pubblico ed una collaborazione stretta con l'Esperto Qualificato per la verifica delle condizioni di lavoro degli operatori interessati.

Lo scopo è quello di gestire situazioni complesse mantenendole sotto controllo, al fine di minimizzare l'impatto negativo della patologia sulla persona coinvolta e sostenere la migliore reintegrazione possibile dello stato di salute fisica

psichica e sociale, tenute presenti anche le esigenze sociali e nel rispetto dei tre Principi Fondamentali della Radioprotezione [Ciuffa V et al., 2015]:

1) *Il principio di giustificazione: qualsiasi decisione che cambi la situazione di esposizione alle radiazioni dovrebbe produrre più beneficio che danno*

Questo significa che, introducendo una nuova sorgente di radiazione, riducendo l'esposizione esistente o riducendo il rischio di esposizione potenziale, si dovrebbe ottenere un beneficio individuale o sociale sufficiente a controbilanciare il detrimento causato. Il principio di giustificazione deve essere applicato anche a fronte di un giudizio di non idoneità alla mansione: deve essere dimostrato che l'esclusione di un professionista altamente qualificato dall'esposizione al rischio da radiazioni ionizzanti deve produrre più beneficio che danno.

2) *Il principio di ottimizzazione della protezione: la probabilità di incorrere in esposizioni, il numero di persone esposte e l'entità delle loro dosi individuali dovrebbero essere tenute tanto basse quanto ragionevolmente ottenibile, in considerazione dei fattori economici e sociali*

Questo significa che il livello di protezione dovrebbe essere il migliore ottenibile nelle circostanze considerate, ampliando al massimo il margine di beneficio rispetto al danno. Per evitare che questo procedimento di ottimizzazione risulti in gravi disequità, ci dovrebbero essere restrizioni sulle dosi o sui rischi per gli individui da una sorgente specifica (vincoli di dose o di rischio e livelli di riferimento).

3) *Il principio di applicazione dei limiti di dose: la dose totale ad ogni individuo da sorgenti regolamentate in situazioni di esposizione programmata, all'infuori dell'esposizione medica di pazienti, non dovrebbe superare gli appropriati limiti raccomandati*

I limiti regolatori di dose sono determinati dall'autorità competente, considerando le raccomandazioni internazionali e si applicano ai lavoratori e ai membri del pubblico in situazioni di esposizione programmata [Agnesod G et al., 2008].

Nel contesto della Sorveglianza Medica, il medico, sulla base delle informazioni che riguardano le condizioni lavorative, lo stato di benessere del lavoratore a lui affidato, le caratteristiche aziendali, le disponibilità delle strutture sanitarie, adotterà il protocollo diagnostico più appropriato, tenendo conto della relativa giustificazione ed ottimizzazione [Bellia M et al., 2013].

È auspicabile che la metodologia e i criteri utilizzati per la valutazione della PC vengano riportati all'interno del Documento di Valutazione di Rischi a testimonianza di una corretta gestione del rischio da Radiazioni Ionizzanti e che rimangano a disposizione degli organi ispettivi.

Ricordiamo che l'indicazione è quella di procedere al calcolo della Probabilità di Causa tutte le volte che si rileva la comparsa di una patologia neoplastica in un dipendente esposto al rischio professionale di radiazioni ionizzanti. Il valore di PC rappresenta infatti un prezioso elemento oggettivo, una base sicura, un punto di partenza per una accurata valutazione della correlazione di una patologia neoplastica con l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Tale dato fornisce elementi utili per la valutazione del rientro al lavoro dopo diagnosi e cura, è di supporto alla gestione del giudizio idoneità alla mansione e ci permette di verificare l'effettiva necessità o meno di procedere alla compilazione primo certificato di malattia professionale. La metodologia della probabilità di causa costituisce un utilissimo strumento che fornisce al Medico Autorizzato preziosi elementi decisionali oggettivi.

IL CONTESTO ASSICURATIVO-PENALE

Il medico Competente/Autorizzato è spesso chiamato come è noto, in diversi contesti giuridico-legali, ad esprimere il proprio giudizio professionale circa un possibile nesso causale tra una patologia e l'attività lavorativa svolta.

A tal proposito, una volta accertata l'esposizione ad un dato agente, di cui è stata dimostrata la capacità di poter determinare la patologia in oggetto, il medico

si trova di fronte alla necessità di dimostrare che in quel singolo caso la malattia osservata sia stata provocata da quel fattore di rischio attraverso quelle specifiche condizioni di esposizione. Si procede pertanto alla valutazione del caso in questione, che viene analizzato sia sulla base dei dati di esposizione disponibili, per verificare la specifica idoneità lesiva, sia dei dati clinici, per verificare la concordanza cronologica ed istopatologica/topografica con quanto riscontrato nella letteratura scientifica più aggiornata.

Per concludere in modo utile ed efficace una tale complessa e attenta valutazione è essenziale arrivare a delle conclusioni che possano dare elementi di valutazione solidi e certi. Quando però la patologia oggetto della vertenza è una neoplasia, la questione viene complicata dalla natura stessa della malattia (non specifica di un determinato fattore di rischio, ad insorgenza stocastica, ad eziologia multifattoriale), che non permette di esprimere tale valutazione di causa in termini di certezza. La giurisprudenza chiamata in causa per dirimere i contenziosi legali connessi a queste tematiche ha allora cercato di affrontare il problema non richiedendo una certezza assoluta, ma basando la valutazione di nesso causale sulla presenza di un “elevato grado di probabilità” o, meglio, di una “Probabilità Qualificata”.

Il medico è quindi chiamato ad un difficilissimo e delicatissimo compito poiché nel contesto giuridico, diverse sono le conclusioni derivanti dalla individuazione dell'esistenza del nesso di causa. Basti pensare agli effetti di una valutazione ai fini assicurativi (concessione del risarcimento al lavoratore) ed ai fini penali (condanna di un datore di lavoro per aver causato la malattia, o addirittura la morte, del proprio dipendente). Al fine di guidare questo difficile processo e consentire una valutazione anche “quantitativa” della forza del legame causale calcolato con la PC, adattandola ai diversi contesti giuridici, è stata proposta una scala quali-quantitativa modulabile per le diverse finalità medico-legali. Tale scala, riportata nelle Linee Guida AIRM 2013 già citate, è riprodotta nella tabella seguente

(Figura 1). Attraverso tale approccio è possibile dare indicazioni in sede giudiziaria, come perito del giudice o come CTU, in caso di vertenze che abbiano per oggetto la richiesta di riconoscimento di malattia professionale, o diversamente, la valutazione delle responsabilità di un Datore di Lavoro.

Ad esempio un valore calcolato del 50% della PC (al 95° percentile) permetterà la concessione al lavoratore dell'indennizzo INAIL come malattia professionale, ma certamente non costituirà elemento determinante per dimostrare la responsabilità certa del datore di lavoro in un processo penale.

CONTESTO CIVILE E PENALE	PC %	CONTESTO ASSICURATIVO
certo	100	certo
altamente probabile	90	estremamente probabile
molto probabile	80	
probabile	70	molto probabile
plausibile	60	
incerto	50	probabile
poco plausibile	40	plausibile
poco probabile	30	poco plausibile
improbabile	20	poco probabile
estremamente improbabile	10	improbabile
impossibile	0	impossibile

Figura 1 – Scala quali-quantitativa del nesso di causalità

Per quanto attiene invece le finalità più strettamente legate all'operato del medico di radioprotezione, cioè quelle di disporre di un metodo decisionale nelle valutazioni che riguardano sia le decisioni in ambito di responsabilità professionale (referto/denuncia/segnalazione) sia l'espressione del giudizio di idoneità, si

dovranno individuare i valori che, partendo da quanto costituisce prassi in ambito assicurativo, si adattino a queste specifiche finalità.

Come detto, infatti, nell'ambito della compensazione assicurativa è stato stabilito, in modo sostanzialmente omogeneo a livello internazionale, un valore di cut-off pari al 50% (95° o 99° percentile) per dirimere i singoli casi, nel senso che valori inferiori depongono per l'esclusione del nesso di causa per l'attribuzione di indennità.

Nel caso quindi delle valutazioni utili per orientare il medico di radioprotezione nelle azioni anzidette (denuncia/referto/segnalazione), prendendo come riferimento di "sufficiente verosimiglianza dell'ipotesi causale in ambito assicurativo" il valore di PC pari o superiore al 50% (al 95° percentile) appare opportuno collocare il "valore di azione" per le suddette finalità ad un livello inferiore proprio per includere, con un sufficiente margine di sicurezza, anche i casi dubbi. A questo riguardo l'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica ha proposto in diverse sedi congressuali, tra cui l'ultimo Convegno Nazionale AIRM di Matera, una indicazione pratica che suggerisce la "soglia" operativa oltre la quale adire ai diversi obblighi normativi.

Ad oggi si indica tale soglia in un valore di PC pari al 25% (al 95° percentile), cioè pari al 50% del valore stabilito dall'INAIL quale valore oltre il quale indennizzare il lavoratore. Tale approccio appare sufficientemente cautelativo nei confronti del lavoratore interessato, ma contemporaneamente permette al medico addetto alla Sorveglianza Medica di poter escludere la presenza di una malattia di sospetta natura professionale se il calcolo ha fornito valori di PC inferiori [Moccaldi R., 2016].

Nel caso invece dell'utilizzo del metodo della PC per valutazioni finalizzate all'espressione del giudizio di idoneità, come abbiamo visto trattando il contesto della Sorveglianza Medica, il ragionamento dovrebbe essere diverso. In questo contesto, infatti, un valore di cut-off relativamente basso quale quello del 25%,

suggerito come discrimine per l'eventuale denuncia/referto/segnalazione di malattia di sospetta origine professionale da parte del medico di radioprotezione, pur risultando adeguato ai fini della valutazione medico-legale (per ragioni meramente precauzionali e nell'interesse del lavoratore), potrebbe invece rivelarsi penalizzante per il lavoratore stesso se si stabilisse automaticamente un'equivalenza tra la classificazione di una patologia neoplastica come possibilmente radioindotta (soltanto per giustificare il sospetto e quindi procedere alla denuncia/referto) e la formulazione di un giudizio limitato o addirittura di non idoneità al rischio.

Per fare un esempio, utilizzando il cut-off al 25%, verrebbe considerata dal medico come possibilmente radioindotta e quindi avviata a denuncia/segnalazione una patologia neoplastica per cui la stima della PC sia intorno al 30% (95° percentile), con la concreta prospettiva che la patologia stessa – secondo gli attuali orientamenti dell'Istituto assicuratore – non venga riconosciuta di origine professionale. Si potrebbe così realizzare, nella peggiore delle ipotesi, un doppio danno per il lavoratore il quale, oltre a non avere riconosciuta l'origine professionale della patologia con il relativo indennizzo, si troverebbe anche negata l'idoneità alla mansione specifica e quindi la possibilità di proseguire l'attività lavorativa.

Per questo motivo appare più ragionevole e prudente considerare come valore di riferimento nelle valutazioni inerenti il giudizio di idoneità una PC stimata pari o superiore al 50% (95° percentile), che è quello al quale l'INAIL riconosce il nesso di causa e quindi l'indennizzo.

Concludendo, nel contesto della Radioprotezione Medica, con la progressiva scomparsa delle lesioni deterministiche in conseguenza della limitazione delle esposizioni, la patologia tumorale è divenuta quella sulla quale si concentrano tutte le attenzioni degli addetti ai lavori. Stante poi la ormai notevole diffusione delle neoplasie nella popolazione generale (in termini di incidenza quasi il 50% della

popolazione soffrirà di una tale patologia nel corso della propria vita) la necessità di dover decidere sul nesso causale non solo in ambito giuridico, ma anche in ambito professionale del medico di radioprotezione, in particolare sull'invio delle denunce/referti/segnalazioni per sospetto di malattia professionale e sulla idoneità del lavoratore, è diventata non più una eccezione ma una regola.

Il metodo di Probabilità di Causa è quindi uno strumento irrinunciabile del processo decisionale della Sorveglianza Medica insieme a quelle caratteristiche specifiche di ogni singolo caso che costituiscono la Personalizzazione della Radioprotezione e che solamente la professionalità del Medico Autorizzato sarà in grado di gestire.

L'associazione AIRM affida nuovamente (già lo aveva fatto a Matera) ai suoi associati e ai medici autorizzati la missione di utilizzare nella quotidianità delle attività di Sorveglianza Medica lo strumento PC e di far conoscere agli organi ispettivi e assicurativi il significato del metodo ed i criteri oggettivi su cui è fondato. Il risultato del calcolo della probabilità di causa troppo spesso viene ridotto ad un mero valore percentuale puntuale. Il più moderno valore/concetto di Assigned Share è sostenuto invece da una distribuzione di percentuali che intrinsecamente già tengono conto di tutte le incertezze del dato in analisi, incertezze che comunque derivano da revisioni trentennali di bibliografie scientifiche specifiche da parte di almeno quattro organi internazionali il cui operato è riconosciuto a livello mondiale.

Anche se nella forma la PC può assomigliare ad un valore semplice di probabilità percentuale, racchiude invece nel suo contenuto un significato ben più solido e completo al fine della valutazione del nesso causale tra una patologia neoplastica e il rischio da radiazioni ionizzanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Agnesod G, Cantone MC, Ciani V, De Crescenzo S, Marengo M, Moccaldi R, Osimani C, Sandri S, Trenta G. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Traduzione della ICRP Publication 103. Annals of the ICRP. Volume 37/2-4, 2008.
2. Argenti L, Busonero S, Di Stefano S, La Pegna P, Rossi A, Zanarini A. *Radiazioni ionizzanti. Considerazioni tecniche sugli aspetti assicurativi e sul riconoscimento dei tumori professionali*. Consulenza Tecnica Inail Accertamento Rischi e Prevenzione (CONTARP). ISBN 978-88-7484-329-9. Inail, 2013.
3. Barabanova A et al. *Methods for estimating the probability of cancer from occupational radiation exposure*. IAEA-TECDOC-870. ISSN 1011^289, 1996.
4. Barabanova A et al. *One decade after Chernobyl: Summing up the consequences of the accident*. European Commission, International Atomic Energy Agency, World Health Organization. International Conference held in Vienna. IAEA-TECDOC-964, 1996.
5. Bellia M, Campurra G, De Luca G, Giovanazzi A, Gobba F, L'Abbate N, Lodi V, Malsani F, Moccaldi R, Ottenga F, Pennaiola R, Persechino B, Righi E, Stanga A, Trenta G. *Linee Guida AIRM. Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti*. ISBN 9788821745225. Copyright Associazione Italiana Radioprotezione Medica, 2013.
6. Ciuffa V, Schinella S. *Gestione dei potenziali effetti deterministici e stocastici sui lavoratori esposti da parte del Medico Autorizzato. Rischio Radiologico e Sorveglianza Medica in Ospedale*. Pubblicato negli Atti del XXIV Convegno Nazionale AIRM. Firenze, 2015.
7. CSRLD – *The Compensation Scheme for Radiation Linked Diseases*. URL: <https://www.csrlld.org.uk/>, 2013-2015.
8. Interactive RadioEpidemiological Program NIOSH-IREP v.5.7.1 *For Estimating Probability of Cancer Causation for Exposures to Radiation*. OAK Ridge Center for Risk Analysis. URL: https://www.niosh-irep.com/irep_niosh/.
9. Moccaldi R. *Indicazioni AIRM per l'utilizzo della PC*. Nuovi Orizzonti in Radioprotezione Medica. Pubblicato negli Atti del Convegno Nazionale AIRM. Matera, 2016.
10. NCRP – National Council on Radiation Protection and Measurements. *The probability that a particular malignancy may have been caused by a specific irradiation*. Washington DC: NCRP Statement n.7, 1992.
11. NIH – Report of the NIH ad Hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables. NIH Publication n.85 – 2748, 1985.
12. Schinella S, Ciuffa V. *Indicazioni Operative per il Medico Autorizzato*. Nuovi Orizzonti in Radioprotezione Medica. Pubblicato negli atti del Convegno Nazionale AIRM. Matera, 2016.
13. Shengli Niu, Pascal Deboodt and Hajo Zeeb. *Approaches to attribution of detrimental health effects to occupational ionizing radiation exposure and their application in compensation programmes for cancer*. Occupational Safety and Health Series, No. 73. Copyright International Labour Organization, 2010.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
 Verona, 22-24 giugno 2017

L'INAIL E LA PC

M. Clemente, B. Persechino***

** INAIL, Sovrintendenza Sanitaria Centrale*

*** INAIL, Dipartimento Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale*

La tutela assicurativa dei radioesposti è stata introdotta in Italia con la Legge n. 93/1958 che ha reso obbligatoria, esclusivamente per i medici, l'assicurazione contro le malattie e le lesioni causate da raggi X e sostanze radioattive. Successivamente, sono intervenute diverse modifiche/integrazioni, tra le quali si segnala la Legge n. 68/1975 che ha permesso l'applicabilità al D.P.R. 1124/1965; con la Legge 25/1983 veniva estesa la tutela anche ai tecnici di radiologia ed agli allievi dei Corsi di formazione professionale per tecnici.

Diversi sono gli adempimenti da attuare in presenza di patologie – comprese le neoplasie – che possono essere correlate all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Alcuni di tali adempimenti sono di interesse Inail, precisamente:

- denuncia (art. 139) DPR 1124/1965;
- certificazione (artt. 53 e 251 DPR 1124/1965);
- segnalazione (art. 92, comma 3 D.Lgs 230/1995 e s.m.i.).

DENUNCIA (D.P.R. 1124/1965, ART. 139)

È obbligatoria per il medico la denuncia – comunemente denominata anche “segnalazione” – delle malattie professionali di cui all’elenco annesso al Decreto del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale del 10 giugno 2014 *“Approvazione dell’aggiornamento delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell’articolo 139 del Testo Unico approvato con D.P.R. 1124/1965 e s.m.i.”* (G.U. n. 212 del 12/09/2014). Le segnalazioni, la cui finalità è esclusivamente prevenzionale, confluiscono nel *Registro nazionale delle malattie causate dal lavoro ovvero ad esse correlate*, istituito, dall’art. 10 del D. Lgs. 38/2000, presso l’INAIL.

Il comma 2 dell’art. 139 del D.P.R. 1124/1965 riporta che la denuncia deve essere inoltrata *“all’Ispettorato del lavoro competente per territorio, il quale ne trasmette copia all’Ufficio del medico provinciale”*; successivamente, il comma 4 dell’art. 10 del D. Lgs. 38/2000 ha previsto che *“La trasmissione della copia della denuncia di cui all’articolo 139, comma 2, del testo unico e successive modificazioni e integrazioni, è effettuata, oltre che all’azienda sanitaria locale, anche alla sede dell’istituto assicuratore competente per territorio”*.

In Tabella 1 le malattie da radiazioni ionizzanti riportate nel DM 10/06/2014.

LISTA I – GRUPPO 2 – MALATTIE DA AGENTI FISICI			
	AGENTE	MALATTIA/E	CODICE IDENTIFICATIVO
07	RADIAZIONI IONIZZANTI	RADIODERMITE	I.2.07 L58
		OPACITA' DEL CRISTALLINO	I.2.07 H26.9
		ANEMIA IPORIGENERATIVA	I.2.07 D61.9
		PIASTRINOPENIA	I.2.07 T66
		LEUCOPENIA	I.2.07 D70
		PANCITOPENIA	I.2.07 D69.5
		INFERTILITA' TEMPORANEA O PERMANENTE MASCHILE	I.2.07 N46

LISTA I – GRUPPO 6 – TUMORI PROFESSIONALI			
	AGENTE	MALATTIA/E	CODICE IDENTIFICATIVO
15	RADIAZIONI IONIZZANTI	TUMORI DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO esclusa la Leucemia Linfatica Cronica	I.2.07 C82-C91.0 C91.2-C95
		TUMORE DEL POLMONE	I.6.15 C34
		TUMORE DELLE GHIANDOLE SALIVARI	I.6.15 C07-C08
		TUMORE DELL'ESOFAGO	I.6.15 C15
		TUMORE DELLO STOMACO	I.6.15 C16
		TUMORE DEL COLON-RETTO	I.6.15 C18-C20
		TUMORE DELLE OSSA	I.6.15 C40-C41
		TUMORE DELL'ENCEFALO	I.6.15 C71
		TUMORE DELLA MAMMELLA	I.6.15 C50
		TUMORE DEL RENE	I.6.15 C64
		TUMORE DELLA VESCICA	I.6.15 C67
		TUMORE DELLA TIROIDE	I.6.15 C73

LISTA II – GRUPPO 6 – TUMORI PROFESSIONALI			
	AGENTE	MALATTIA/E	CODICE IDENTIFICATIVO
40	RADIAZIONI IONIZZANTI	TUMORE DEL FEGATO	II.6.40 C22
		TUMORE DEL PANCREAS	II.6.40 C25
		TUMORE DELLA PROSTATA	II.6.40 C61
		TUMORE DELL'OVAIO	II.6.40 C56

Tabella 1

CERTIFICAZIONE (D.P.R. 1124/1965, ART. 53 E MODIFICHE D. LGS. 151/2015)

L'obbligo del “primo certificato di malattia professionale” derivante è in capo al medico che ponga diagnosi di una malattia professionale di cui al Decreto del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale 09/04/08 “*Nuove Tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura*” (G.U. n. 169 del 21/07/08). In Tabella 2 le malattie da radiazioni ionizzanti presenti nel DM 09/04/08.

Si rammenta, ad ogni buon fine, che la sentenza della Corte Costituzionale n. 179/1988, ha dichiarato “[...] *l'illegittimità costituzionale, del D.P.R. 1124/1965, nella parte in cui non prevede che l'assicurazione è obbligatoria anche per malattie diverse da*

quelle comprese nelle tabelle concernenti malattie professionali [...] purché si tratti di malattie delle quali sia comunque provata la causa di lavoro”.

In Tabella 2 le malattie da radiazioni ionizzanti presenti nel DM 09/04/08. Recentemente, il decreto legislativo 14 settembre 2015, n.151, all’articolo 21, ha introdotto varie semplificazioni in materia di adempimenti formali concernenti gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali con la previsione dell’obbligo, da parte del medico o della struttura sanitaria che abbia prestato la “prima assistenza” di trasmettere all’Inail, esclusivamente per via telematica, il certificato medico di infortunio sul lavoro e di malattia professionale.

MALATTIE (ICD-10)	LAVORAZIONI	PERIODO MASSIMO DI INDENNIZZABILITÀ DALLA CESSAZIONE DEL LAVORO
81) Malattie causate da radiazioni ionizzanti		
a) Radiodermite (I58)		1 anno
b) Opacità del cristallino (h26.9)		2 anni
c) Sindrome emocitopenica (61.2)	Lavorazioni che espongono a radiazioni ionizzanti	5 anni
d) Tumori solidi (c97)		Illimitato
e) Tumori del sistema emolinfopoietico		Illimitato
f) Altre malattie causate dalla esposizione professionale a radiazioni ionizzanti (icd-10 da specificare)		5 anni

Tabella 2

NOTIFICA EX ART. 92, COMMA 3, D. LGS. 230/1995 E S.M.I.

Al fine della implementazione del Registro tumori (istituito dall’art. 70 del D. Lgs. 626/94 e confermato dall’art. 244 del D. Lgs. 81/2008), i medici, le strutture sanitarie pubbliche e private, gli istituti previdenziali assicurativi pubblici o privati che refertano casi di neoplasie da loro ritenute causate da esposizione lavorativa alle radiazioni ionizzanti, devono trasmettere all’INAIL – Dipartimento Medicina,

Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale – copia della relativa documentazione clinica ovvero anatomopatologica e quella inerente l'anamnesi lavorativa. Agli adempimenti sopra riportati sono altresì da aggiungere quelli relativi a:

- referto (artt. 365 c.p. e 334 c.p.p.);
- comunicazione (art. 92, comma 2 D. Lgs. 230/1995 e s.m.i.).

REFERTO (ARTT. 365 C.P. E 334 C.P.P.)

Il referto è collocato, dal codice di procedura penale, nell'ambito delle notizie di reato obbligatorie, aventi come destinatario l'Autorità Giudiziaria. L'art. 365 c.p. recita *“chiunque, avendo nell'esercizio di una professione sanitaria prestato la propria assistenza od opera in casi che possono presentare i caratteri di un delitto pel quale si debba procedere d'ufficio, ometta o ritarda di riferirne all'Autorità indicata [...] è punito [...]”*.

Tra i delitti colposi per i quali si deve procedere d'ufficio rientrano i casi di lesione personale grave o gravissima (art. 583 c.p.) dovuti a *“violazione delle norme per la prevenzione degli infortuni sul lavoro o relative all'igiene del lavoro o che abbiano determinato una malattia professionale”* (art. 92 L. 689/1981). Pertanto, le malattie che possono essere *“correlate al lavoro”*, se di durata superiore ai 40 giorni o integranti l'indebolimento di un senso o di un organo, rientrano nelle previsioni del vigente codice penale, agli artt. 583 e 590.

Il medico, quindi, in presenza di diagnosi certa di una malattia la cui origine, tenuto conto dello stato attuale delle conoscenze scientifiche, *“può”* essere lavorativa, ha l'obbligo di inoltrare referto all'Autorità Giudiziaria (direttamente al Pubblico Ministero o anche attraverso Ufficiali di Polizia Giudiziaria), entro *“[...] quarantotto ore o, se vi è pericolo nel ritardo, immediatamente”* come precisato all'art. 334 c.p.p.. Si rammenta che la violazione dell'obbligo di referto è penalmente sanzionata per chiunque esercente la professione medica; tale obbligo, a ragione

dell'ambito nel quale il medico competente ed il medico autorizzato svolgono il proprio ruolo, va ad assumere, per tali figure, una valenza maggiore.

NOTIFICA EX ART. 92, COMMA 2, D. LGS. 230/1995 E S.M.I.

Entro tre giorni dal momento in cui ne abbia effettuato la diagnosi, il medico deve comunicare, al Dipartimento Provinciale del Lavoro ed agli organi del Servizio Sanitario Nazionale competenti per territorio, i casi di malattia causati da esposizione a radiazioni ionizzanti.

L'INAIL E LA VALUTAZIONE DEI CASI DI NEOPLASIE DA RADIAZIONI IONIZZANTI

Con nota della Sovrintendenza Medica Generale (SMG) dell'INAIL del 12 febbraio 2003 *“Tumori da radiazioni ionizzanti e calcolo della PC”* veniva precisato che *“[...] il metodo della PC permette di valutare in termini quantitativi quale sia la responsabilità della pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti nell'indurre quella particolare patologia neoplastica rispetto alle altre possibili cause. Pertanto la dose assorbita, unitamente ad altri parametri [...] è l'elemento più rilevante per la valutazione del nesso causale. Ai fini degli effetti stocastici anche le forme tumorali a maggiore radioinducibilità, come le leucemie (esclusa la leucemia linfatica cronica) devono essere ricondotte a determinate dosi assorbite [...]”*.

La SMG invitava, altresì, ad acquisire i dati dosimetrici rilevati dall'esperto qualificato per tutti gli anni di esposizione e per ogni singolo anno e, possibilmente, non il totale di più anni. In caso di periodi lavorativi privi di rilevazioni dosimetriche, ai fini assicurativi, *“[...] non è applicabile l'art. 6 DM 06.06.1968 che prevede la cosiddetta 'dose amministrativa' (= 50 mSv/anno) [...] unica possibilità è assegnare la stessa dosimetria degli anni più vicini al periodo scoperto [...] la dose utile ai fini del calcolo della PC è la dose 'equivalente' all'organo di interesse piuttosto che la dose efficace [...]”*.

Successivamente, con nota del gennaio 2008 *“Tumori in soggetti esposti a radiazioni ionizzanti e calcolo della probabilità di causa”*, la SMG precisava che *“Dal 15/01/2008 i casi relativi alle patologie di cui all’oggetto, ove ritenuto necessario avvalersi anche del calcolo della PC, dovranno essere inviati per il tramite delle SMR, alla Contarp della propria regione”*, corredati dalla seguente documentazione:

- modello informativo per il calcolo della PC per i tumori da RI;
- scheda dosimetrica personale relativa agli anni di esposizione alle RI;
- dettagliata anamnesi lavorativa sulla specifica attività comportante esposizione alle RI.

“Il calcolo effettuato dalla Contarp verrà riassunto in una tabella con i valori della PC riscontrati allo 0, 5°, 50°, 95°, 99° percentile. Il valore da prendere in considerazione è quello indicato al 95° percentile [...]”.

Continua la nota della SMG che *“In presenza di dose ‘attribuita’ dall’Esperto Qualificato ai sensi dell’art. 6 DM 06/06/1968, per il calcolo della PC si possono configurare due evenienze:*

1) Soggetti con documentata esposizione alle RI prima dell’emanazione del DPR 185/64 e negli anni immediatamente successivi [...] (approssimativamente prima metà anni ‘70) [...] soggetti che hanno lavorato in periodi carenti di norme radioprotezionistiche (non raro il riscontro di effetti lesivi deterministici radioindotti) [...] si potrà effettuare il calcolo della PC utilizzando i dati dosimetrici attribuiti dall’Esperto Qualificato ai sensi dell’art. 6 DM 06/06/1968;

2) Soggetti con documentata esposizione alle RI dopo il 1975...si potrà utilizzare nel calcolo della PC, la DA alle seguenti condizioni: a) Il DL dovrà indicare in modo dettagliato le motivazioni per le quali non si è ottemperato alle disposizioni del DPR 185/64 ovvero le motivazioni della mancata assegnazione del dosimetro personale all’assistito [...] b) Dall’anamnesi lavorativa risulti che negli anni in cui l’assicurato era sprovvisto di dosimetro personale sia ragionevole supporre un’esposizione sensibilmente superiore

rispetto agli anni in cui era monitorato [...] Se non soddisfatti entrambi i punti [...] non si terrà conto della dose 'attribuita' [...] Si assegnerà quindi per ogni anno privo di dosimetria reale, il valore più alto della dose annuale all'organo bersaglio, se disponibile, o della dose al corpo intero, presente nella scheda dosimetrica personale, relativa ai periodi di tempo antecedenti o successivi al periodo non monitorato [...]'".

Si ritiene valido e credibile il nesso causale fra tumore ed esposizione a radiazioni ionizzanti quando il valore massimo riscontrato al 95° percentile è uguale o superiore a 50%.

DATI SU DENUNCE DI MALATTIE PROFESSIONALI DA RADIAZIONI IONIZZANTI

Nel complesso, le malattie da radiazioni ionizzanti denunciate annualmente all'INAIL sono meno di un centinaio (Figura 1); in Figura 2 è riportata la distribuzione delle denunce voce di tabella 81 per singola malattia e in Figura 3 i tumori accertati positivi.

MALATTIE PROFESSIONALI	2012	2013	2014	2015	2016
	46.286	51.823	57.371	58.918	60.260
MALATTIE PROFESSIONALI DA RADIAZIONI IONIZZANTI VOCE 81 TABELLA	102 (0,22%)	84 (0,16%)	89 (0,15%)	68 (0,11%)	73 (0,12%)

Da Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

Figura 1 – Anni 2012-2016: denunce malattie professionali nel complesso e per voce 81 tabella

	2012	2013	2014	2015	2016	Totale quinquennio	
Malattie professionali da Radiazioni Ionizzanti (tutte) voce di tabella 81	102	84	89	68	73	416	
						v.a.	%
Tumori solidi	51	40	48	36	40	215	51,6
Tumori sistema emolinfopoietico	12	18	7	9	13	59	14,1%
Radiodermite	3	5	6	1	0	15	3,6%
Opacità del cristallino	25	16	22	17	15	95	22,8%
Sindrome emocitopenica	1	0	1	0	3	5	1,2%
Altre malattie	10	5	5	5	2	27	6,4%

Da Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

Figura 2 – Anni 2012-2016: distribuzione denunce malattie professionali voce di tabella 81

	2012	2013	2014	2015	2016	Totale Quinquennio	
Tumori solidi	14	13	10	14	3	54	
Tumori sistema emolinfopoietico	6	6	2	3	7	24	

Da Banca dati statistica Inail aggiornata al 30.04.2017

Figura 3 – Anni 2012-2016: distribuzione tumori solidi/sistema emopoietico voce di tabella 81 accertati positivi

BIBLIOGRAFIA

1. Di Palma P.A. *PC: la posizione dell'INAIL*. Proceedings Convegno Nazionale AIRM "Ghiandola mammaria e le radiazioni ionizzanti", Roma, 19-20 giugno 2014, CNR Edizioni, 2015.
2. Persechino B. *Neoplasie lavoro-correlate: gli adempimenti del medico*. Proceedings Convegno Nazionale AIRM "Ghiandola mammaria e le radiazioni ionizzanti", Roma, 19-20 giugno 2014, CNR Edizioni, 2015.
3. Persechino B., Clemente M. *L'Inail e la PC*. Proceedings Convegno Nazionale AIRM "Nuovi orizzonti in radioprotezione medica", Matera, 24-25 giugno 2016, CNR Edizioni, 2016.

Sessione Poster



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

IL RUOLO DEL MICROCIRCOLO NELLA NUOVA PREVENZIONE RADIOLOGICA

E. Pennarola, D. Borrelli**, R. Pennarola***, F. Isgrò****

** ASL NA2 Nord, ** ASL NA3*

**** Università di Napoli "Federico II"*

INTRODUZIONE

La semeiologia paraclinica e strumentale con le tecniche di microcircolazione applicate alle condizioni di flusso, perfusione ed emoreologia dei distretti esposti alle radiazioni ionizzanti trova specifica indicazione in particolari condizioni di rischio e negli incidenti radiologici nell'esposizione esterna localizzata. La valutazione angiologica e microcircolatoria dei territori corporei interessati dall'insulto radiante fa riferimento alle indicazioni derivanti dall'aggiornamento tecnologico in evoluzione continua con nuove possibilità applicative.

L'aggiornamento della sorveglianza medica e il monitoraggio accurato del personale radioesposto ha prodotto in vari casi un abbassamento dei superamenti del limite di dose annuale regolamentare di 20 mSv come risulta da dati recensiti nel rapporto Radioprotezione dei lavoratori (www.irsna.fr/travailleurs-2015).



Vi sono tuttavia dei rischi di esposizione nella radiologia interventistica e degli alti livelli di dose localizzata in alcuni territori dell'organismo e in particolari condizioni

(ortopedia, neuroradiologia, cardiologia interventistica, medicina nucleare, ecc.) nei lavoratori e pazienti sottoposti ad esami radiologici.

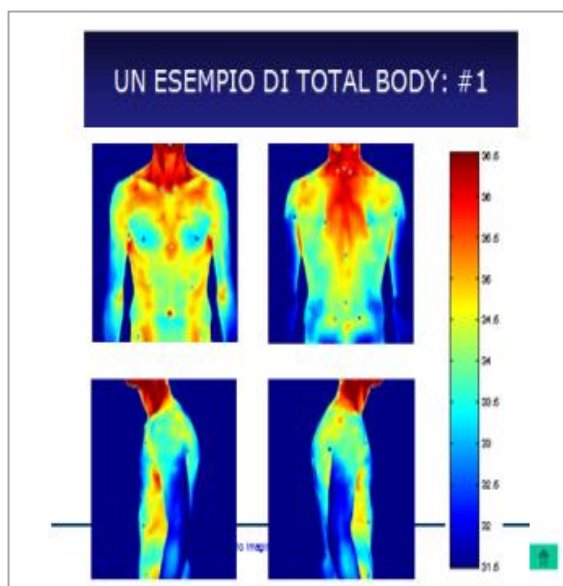
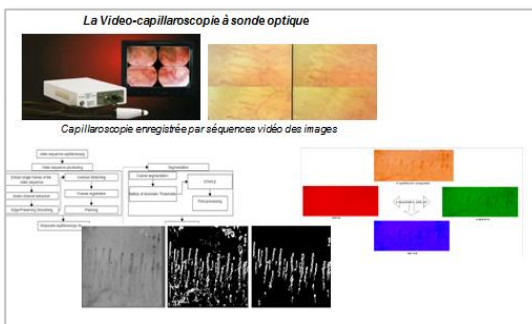
MATERIALE E METODI

Il protocollo adottato dal nostro gruppo di lavoro utilizza l'esame in vivo dei capillari con apparecchio video-capillaroscopico dotato di sonde di 50-100 e 200x di ingrandimento, camera incorporata e sistema informatico di registrazione Video-Cap (DS Medica, Milano). Parallelamente vengono utilizzate altre metodiche di studio del microcircolo (pletismografia, doppler e termografia, particolarmente la teletermografia ad alta risoluzione praticata con l'ausilio di una termocamera a infrarossi che fornisce i grafici di isoterme o di isoattività in bianco-nero o a colori (FLIR SISTEM), confrontabili con le isodosi della dosimetria fisica e con le relative variazioni nel tempo.

RISULTATI

L'analisi delle immagini con la codifica digitale dei capillari con la video-capillaroscopia nelle esposizioni localizzate è stata utilizzata a finalità di radioprotezione e come orientamento di dosimetria biologica. La capillaroscopia può essere associata ad altre metodiche di valutazione del microcircolo dei tessuti cutanei e mucosi esposti tra cui è stata individuata la teletermografia usata in

radioprotezione per la proprietà di fornire segni precoci di irradiazione anche parecchio tempo prima dell'osservazione dei segni clinici dell'insulto radiante.



CONCLUSIONI

La Capillaroscopia può essere associata ad altre metodiche di studio del microcircolo tra cui la teletermografia con nuove termocamere all'infrarosso facendo uso di prove funzionali usata per il passato col test al criostimolo con buoni risultati (Strambi, Di Carlo, ecc.). A queste metodiche si possono aggiungere le scintigrafie vascolari che registrano il passaggio vascolare a livello delle regioni irradiate del tracciante. Le modificazioni che ne derivano del tipo ipervascolarizzazione sono precoci mentre nelle radiolesioni tardive la ipovascolarizzazione è la regola. L'esperienza maturata nella sorveglianza medica e sanitaria dell'esposizione radiologica ha dimostrato l'importanza dell'applicazione di metodi d'analisi digitali (capillaroscopia, termografia, ecc.) praticabili direttamente e trasmissibili a distanza, consentendo una diagnostica per immagini di tipo protezionistico applicabile alla prevenzione radiologica. Queste tecniche possono essere utilizzate a finalità di prevenzione documentando le condizioni di perfusione dei tessuti esposti e il mantenimento delle condizioni di salute tissutale nella esposizione dei lavoratori e/o dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRM. Linee Guida. *Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti*. IPSOA. INDICITALIA, 2013.
2. Allen P., Taylor C., Herrick A. e Moore T., *Image analysis of nailfold capillary patterns from video sequences*. In *Proceedings of the medical image Computing and computer – Assisted conference*, pag. 698-705, 1999.
3. Artignan S., Conso F., Perdereau B., Brixy F., *Une radiodermite chronique en radiologie interventionnelle*. Arch mal prof, 64(2), pp.106-109, 2003.
4. Pennarola R., *Capillary microscopy as preventive medicine in subjects exposed to ionising radiation*. Br.J.Rad., Suppl. 19 19, 86-88, 1986.
5. Pennarola R., Porzio G., Pennarola E., Cavaliere L., *Health promotion and computer science in radiation protection*. G Ital Med Lav Ergon; Jul Sep: 29(3Suppl):783-5, 2007.
6. Perdereau B., Brixy F., Pennarola R., Gauron C., Cosset J.M., *Controle capillaroscopique sous-unguéal des personnels radioexposés: résultats préliminaires et incidence en Radioprotection*, 35, 335-366, 2000.
7. Strambi E., *Thermographie et irradiation partielle aigue*. Arch. Scienze Lav. 5, 41-58, 1989.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

ESPERIENZE DI GESTIONE INFORMATICA NELLA RADIOPROTEZIONE MEDICA

E. Pennarola, D. Borrelli**, R. Pennarola***, F. Isgrò****

** ASL NA2 Nord, ** ASL NA3*

**** Università di Napoli "Federico II"*

INTRODUZIONE

Nel settore sanitario, c'è un flusso rilevante di dati sanitari, connessi alla produzione, conservazione, archiviazione e trasmissione di documenti. In radioprotezione, che costituisce un settore plurispecialistico della Medicina del Lavoro, in quanto vengono a convogliarsi diverse specifiche competenze, la gestione dei dati relativi ai lavoratori esposti a rischio radiologico ed a fattori di rischio associati è un compito particolarmente delicato, in relazione alle funzioni ed attribuzioni del Medico addetto alla Sorveglianza Medica, con particolare rilievo alla figura del Medico Autorizzato. Per rendere più agevole la gestione delle informazioni, è quindi preferibile ricorrere all'uso di strumenti informatici, tali da consentire un'automazione, sia pure parziale, del sistema informativo.

Gli AA hanno quindi cercato di incrementare gli aspetti connessi alla dematerializzazione dei documenti attraverso la realizzazione di un progetto di DOSP informatizzato ed il ricorso ad applicazioni specifiche con utilizzo di un sistema operativo per accedere ai servizi dell'hardware e software.

MATERIALE E METODI

La dematerializzazione è un processo attraverso il quale il documento giuridico viene formato e conservato su supporti di natura telematica o informatica. In seguito a trasformazione del documento in un elemento informatico, viene generata una stringa digitale in grado di soddisfare i requisiti tecnici e legali previsti per ogni tipo di documento elettronico, così da essere utili alla realizzazione di compiti precisi per conto dell'utente.

Nel corso degli ultimi tre anni, si è portata avanti la creazione di un programma connesso alla gestione dei dati clinici, di dose assorbita, di risultati laboratoristici, dei giudizi idoneativi relativi ai Documenti Sanitari Personali dei lavoratori radioesposti, sulla scorta dell'esperienza di informatizzazione avviata negli anni 1990 dal Servizio di Radioprotezione Medica dell'*Università di Napoli Federico II*.



Figure 1 e 2 – Applicazioni informatiche

Esso permette la gestione del DOSP, nel rispetto della normativa (D. Lgs. 230/1995, s.m.i.), anche attraverso l'utilizzo del Tablet, con il fine di rendere efficace e semplice la gestione della mole documentale tipica del settore. Inoltre è stato possibile con apposito programma informatico monitorare, registrare, archiviare, analizzare anche le immagini conseguenti all'effettuazione di esami capillaroscopici nel personale radioesposto.

RISULTATI

La gestione informatica dei dati della sorveglianza medica di radioprotezione ha reso possibile, in funzione delle operatività dei differenti programmi:

- sviluppo di dati statistico-epidemiologici di interesse sanitario;
- individuazione di indicatori e situazioni di rischio;
- pianificazione di eventuali provvedimenti da adottare, tenendo sotto controllo i dati di interesse in Real-Time;
- collegamento con altri Enti interessati nel Settore con finalità di ricerca e studio.

Questo è particolarmente rilevante nel caso degli esami di studio del microcircolo, con particolare rilievo alla metodica informatizzata della capillaroscopia multiparametrica, ma anche della termografia informatizzata.

Le applicazioni contengono: archivio, anagrafica dei lavoratori, gestione dati anamnestici, clinici e dosimetrici, gestione delle visite e mappatura delle immagini con elaborazione, refertazione e stampa.



Figura 3 – Soluzioni informatiche

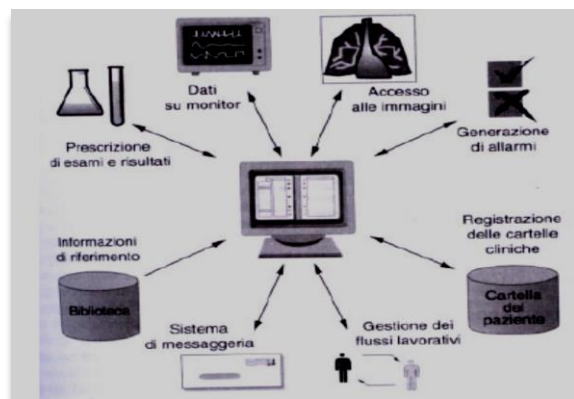


Figura 4 – Gestione informatica della Radioprotezione

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto emerso, la tecnologia informatica è un rilevante mezzo di supporto all'attività del Medico Autorizzato, consentendogli una gestione più agevole ed efficace di tutti i dati anagrafici, clinici, dosimetrici, lavorativi e medici relativi al lavoratore radioesposto, al fine della tutela della sua salute e sicurezza.

L'informatizzazione del Servizio di radioprotezione Medica, anche alla luce della Direttiva Europea n. 59/2013, art. 59, relativamente all'individuazione degli "Occupational Health Services", diventa pertanto uno strumento fortemente innovativo ed efficace nella gestione del lavoratore radioesposto, anche in relazione alla personalizzazione del rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRM. Linee Guida. *Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti*. IPSOA. INDICITALIA, 2013.
2. Hanna MG, Pantanowitz L., *The role of informatics in patient-centered care and personalized medicine*. Cancer. 2017 Jun; 125(S6):494-501.
3. King AJ, Fisher AM, Becich MJ, Boone DN. *Computer Science, Biology and Biomedical Informatics academy: outcomes from 5 years of Immersing High-school Students into Informatics Research*. [J Pathol Inform](#). 2017 Feb 28;8:2. doi: 10.4103/2153-3539. 201110. eCollection 2017.
4. Martin-Sanchez FJ1, Lopez-Campos GH. *The New Role of Biomedical Informatics in the Age of Digital Medicine*. Methods Inf Med. 2016 Oct 17;55(5):392-402. Epub 2016 Aug 15.
5. Snyder CF, Wu AW, Miller RS, Jensen RE, Bantug ET, Wolff AC, *The role of informatics in promoting patient-centered care*. Cancer J. 2011 Jul-Aug; 17(4):211-8.
6. Vacca R.J., *Biometric Technologies and verification Systems: A Performance Evaluation of Biometric*. Ed. Elsevier, USA, 19-56, Oxford (2007) [J Pathol Inform](#). 2017 Feb 28; 8:2. doi: 10.4103/2153-3539. 201110. eCollection 2017.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS (DTC) IN 149 EXPOSED STUDENTS TSRM UNDER MEDICAL SURVEILLANCE OF RADIATION PROTECTION: A CASE SURVEY

M. Virgili, G. De Luca**, R. Moccaldi***, A. Stanga****, E. Strambi*****, G. Trenta ******

** Radioprotezione ASL Frosinone, ** ISPRA Roma,
*** CNR Roma, **** Radioprotezione ASL Caserta, ***** AIRM*

RAZIONALE

La Sorveglianza Medica della tiroide nei lavoratori radioesposti, avendo acquisito compiti istituzionali di tipo oncopreventivo, comporta la necessità di attuare programmi di oncoprevenzione secondaria e terziaria tesi a porre in evidenza eventuali controindicazioni cliniche al rischio specifico preesistenti o acquisite. Ne deriva il confronto non solo con gli eventuali casi di tumori in eccesso dovuti all'irradiazione professionale, ma inevitabilmente e prevalentemente con i cosiddetti tumori spontanei o naturali. L'obiettivo di questo studio osservazionale è stato quello di valutare l'incidenza di carcinomi tiroidei differenziati in giovani adulti classificati radioesposti, ma senza storia espositiva a radiazioni ionizzanti, venuti all'osservazione preventiva nel periodo 2010-2016, presso l'Ospedale di Sora (ASL Frosinone).

MATERIALE E METODI

La nostra esperienza si riferisce al periodo 2010-2016 durante il quale **149 studenti TSRM**, con età media 22 ± 2 anni, venuti all'osservazione preventiva, sono stati sottoposti, previa valutazione clinica, alle indagini di base (prescritte) e consigliati di sottoporsi ai successivi approfondimenti diagnostici (sulla base del rilievo di caratteri ecografici predittivi di malignità) e terapeutici riportati nella tabella.

INDAGINI DI BASE prescrizioni	<ul style="list-style-type: none"> • TSH • ECOGRAFIA
APPROFONDIMENTI SUCCESSIVI consigli	<ul style="list-style-type: none"> • SCINTIGRAFIA BASALE • ESAME CITOLOGICO (FNAC/FNAB) IMMUNOISTOCIMICA, BIOLOGIA MOLECOL • CHIRURGIA /TERAPIA RADIOMETABOLICA I31I

Cases	Age At Diagn	Nodule Size (mm) Palpability	Suspicious US Features	Lab	FNAC SIAPEC 2010 SIAPEC AIT 2014	Surgery	Lymphad	Histol	Lymph nodes Mts	Macro	Micro	Class Of Risk	131I
1 Woman	20	12x16x13 palpable	Hypoechoic No Halo Type II Microcalcif TCA features	TSH 5.81 AbTPO 190	TIR 3	TT	VI Comp Total	cPTC pT2m	+	+	+	High	100 mCi rhTSH
2 Male	21	7x5x6 unpalpable	Solid Hypoechoic	N	TIR 4	TT	X	cPTC pT1pNx	-	-	-	Low	X
3 Woman	20	8x7x6 palpable	Hypoechoic Irregular Margins Microcalcif	N	Tir 5 HME1+ Gal3+	TT MIVAT	VI Comp Emi Sx	cPTC pT1bm	+	--	+	Low	X
4 Woman	22	15x10x12 palpable	Solid Hypoechoic Irreg margi Microcalcif Type III	N	Tir 5	TT	VI Comp Total L C SN	cPTC pT1bm	+	+	+	High	100 mCi rhTSH

In rosso = ATA 2016 suspicious US features
N normal X not performed

Per quanto riguarda la diagnosi citologica, i noduli del caso 1 e 2 sono stati classificati sulla base dei criteri della prima classificazione citologica SIAPEC-IAP; mentre i noduli del caso 3 e 4 sono stati classificati sulla base dei criteri del Consensus Italiano per la citologia tiroidea del 2014 (ICTC-II)

RISULTATI

Dal 2010 al 2016, 4 pazienti sono stati sottoposti a intervento per patologia tiroidea sospetta di cui 3 femmine ed 1 maschio. Di questi 1 è stato operato con

accesso videoassistito (MIVAT) e 3 con tecnica tradizionale (OPEN). Tutti sono stati operati per un FNA sospetto (dalla citologia TIR3 in su). Per quanto riguarda la tipologia di intervento, sono state eseguite 4 tiroidectomie totali (TT), di cui 1 con linfadenectomia del VI livello, 1 con emilinfadenectomia del VI livello, 1 con linfadenectomia del VI livello + l.c.

Risultati istologici: sono stati riscontrati **4 carcinomi papilliferi della tiroide, variante classica (cPTC)**. **2 casi**, classificati con classe di rischio alto, sottoposti a terapia radiometabolica con ^{131}I ; **2 casi**, classificati con classe di rischio basso, non trattati con ^{131}I .

CONCLUSIONI

Pur nel limite della scarsa numerosità del campione, i risultati hanno messo in evidenza una incidenza sorprendentemente elevata, molto superiore a quella attesa, di carcinomi tiroidei differenziati nei giovani adulti osservati. Lo studio pur confermando le ineguagliabili potenzialità per una diagnosi precoce dello screening ecografico su popolazioni selezionate, quali quelle dei soggetti esposti a radiazioni ionizzanti, ha evidenziato il rischio che l'applicazione sistematica dell'ecografia tiroidea può comportare, vale a dire quello di slatentizzare lesioni tumorali occulte, anticipando inevitabilmente e prevalentemente l'evidenza clinica di tumori cosiddetti naturali o spontanei.

Tali tumori, il cui rilievo è certamente legato anche ad un ascertainment bias, pur avendo molto spesso scarsa rilevanza clinica, una volta individuati vengono a comportare comunque un problema di gestione, che si ritiene possa meritare una aggiornata riflessione sulle Linee Guida AIRM in ambito tireologico, anche alla luce delle nuove Linee Guida ATA (American Thyroid Association) pubblicate nel 2016, che hanno riconsiderato tutti gli aspetti della diagnosi e della terapia dei tumori della tiroide.



XXV CONVEGNO NAZIONALE AIRM
RADIAZIONI E TUMORI
Verona, 22-24 giugno 2017

GESTIONE DELL'IDONEITÀ PER IL LAVORATORE AFFETTO DA PATOLOGIA NEOPLASTICA ED ESPOSTO A RADIAZIONI IONIZZANTI (R.I.)

M. Tavolaro, P. Allamprese**, L. Vantaggiato****

** Dirigente medico 1° livello I.N.A.I.L. Lecce*

*** Dirigente medico 1° livello INAIL SSR Puglia*

**** Dirigente medico ASL Lecce*

PREMESSA

Gli autori intendono affrontare la materia complessa e delicata della gestione del giudizio d'idoneità dei soggetti affetti da neoplasia ed esposti a radiazioni ionizzanti (R.I.): una di quella idoneità che si possono certamente qualificare come difficili. Il tentativo è quello di formulare delle proposte che seppure lacunose e perfettibili, pertanto suscettibili di ampia revisione, potrebbero dare un contributo alla discussione sulla materia, al fine di individuare un percorso preventivo, clinico e assistenziale condiviso tra medico competente, medico autorizzato, oncologo e/o chirurgo, medico di fiducia del lavoratore.

CONTESTO

Il medico competente e il medico autorizzato hanno nella gestione della problematica specifica, due possibilità:

- porre in essere il principio della massima cautela, ritenendo inidonei lavoratori esposti a R.I. e affetti da patologie oncologiche, soprattutto laddove si voglia prendere a modello acriticamente il sistema LNT (Linear no Threshold model);
- esprimere un giudizio d'idoneità evitando soluzioni totalizzanti e interpretando in modo critico, personalizzato e specifico la sorveglianza sanitaria, anche nei soggetti portatori di patologia neoplastica.

A tal proposito ricordiamo che la specificità professionale che caratterizza gli operatori professionali esposti a radiazioni ionizzanti in campo sanitario: medici radiologici, chirurghi, ortopedici, ma anche tecnici di radiologia, ferristi, infermieri, rappresenta essa stessa ulteriore fattore di criticità, per l'alto grado di professionalizzazione e l'elevato investimento motivazionale che molto spesso caratterizza le professioni d'aiuto. Non bisogna inoltre dimenticare che l'attuale sfavorevole contesto socio-economico ha determinato, anche nei servizi sanitari, ripercussioni negative in termini di carenza di personale e pertanto, il medico addetto alla sorveglianza sanitaria, oggi più che ieri, deve ricercare il migliore rapporto e la migliore compatibilità tra rischi lavorativi e stato di salute, gestendo le criticità con la finalità di valorizzare al meglio le residue capacità lavorative degli esposti.

RAZIONALE

Il sistema TNM (creato dalla collaborazione tra AJCC e UICC) è la modalità, accettata a livello Internazionale, per definire la stadiazione dei tumori e consente di valutare l'estensione anatomica della malattia che recentemente viene anche integrata da fattori biologici prognostici non anatomici (laddove per questi ultimi ci sia però una chiara evidenza scientifica).

In ogni paziente portatore di neoplasia maligna sono presenti sin dall'inizio, o compaiono nel corso della malattia, determinate caratteristiche che ne condizionano la prognosi; alcune di esse possono essere superate fin dall'inizio dall'efficacia del trattamento, nel senso che questo può annullare completamente l'influenza prognostica di un determinato parametro, mentre altre caratteristiche sono poco influenzabili dal trattamento primario, possono esserlo con efficaci terapie associate. Altre infine risultano relativamente indipendenti dalle terapie attuate. Il corretto inquadramento prognostico in campo oncologico gioca un ruolo fondamentale nella definizione delle strategie terapeutiche e assume importanza primaria anche in campo assicurativo e prevenzionale.

La UICC (International Union Against Cancer) ha proposto di classificare i fattori prognostici correlati ai tumori in tre categorie distinte, per poterne considerare il peso relativo sulla prognosi, comunque specifici per ogni singola neoplasia:

- essenziali;
- addizionali.

Riteniamo che il medico autorizzato e il medico competente, rispetto al clinico, al terapeuta, allo specialista chirurgo o radioterapista, proprio per la loro localizzazione a valle del sistema di cura, debbano analizzare e valutare tutto il percorso diagnostico-clinico e terapeutico- riabilitativo al fine di valutare l'idoneità alla specifica mansione. Modalità operativa, peraltro, sostenuta anche nelle recenti Linee guida AIRM Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti.

In ambito medico legale previdenziale in tema di tecnopatie, dalla stadiazione clinica del tumore discende la valutazione del danno biologico in ambito assicurativo, secondo la tabella allegata al D. Lgs. 38/2000.

La medicina legale valutativa, a nostro avviso, può offrire una chiave di lettura anche con ricadute prevenzionali, nella misura in cui nella quantificazione percentualistica del danno all'integrità psicofisica del lavoratore in campo oncologico

riesce a esprimere una sintesi clinico-diagnostica utile come strumento per formulare il giudizio d'idoneità.

CONCLUSIONI

Riteniamo che il medico del lavoro giochi un ruolo importante per il raggiungimento degli obiettivi di salute dei lavoratori. Se nel 1948 l'OMS definiva la salute come uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non solo come assenza di malattia, dal 1986 ad Ottawa, con la prima conferenza internazionale per la promozione della salute, sono state tracciate le linee-guida per un'azione globale e concertata, con l'obiettivo di creare le migliori condizioni possibili per un sano sviluppo dell'uomo in tutte le condizioni, anche nel lavoro quindi, e nelle varie fasi della vita.

Per quanto riguarda da vicino la nostra attività di medici competenti, questo non può essere posto in essere in assenza di una modalità di gestione delle idoneità al lavoro che si sostanzia di un'attività di vera e propria presa in carico del Lavoratore, che sappia apprezzare e valorizzare in chiave prevenzionale tutti quegli aspetti che incidono in profondità nel rispetto dei diritti fondamentali delle persone e che in quanto tali non possono essere interpretati esclusivamente in chiave antitetica.