

Lorenzo Bordini¹, Giuseppe Taino²

Gli effetti stocastici delle radiazioni ionizzanti

¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Clinica del Lavoro "L. Devoto", U.O.C. Protezione e Promozione Salute Lavoratori

² IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia - Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML) - Fisiopatologia Respiratoria

RIASSUNTO. Gli effetti stocastici indotti dall'esposizione a radiazioni ionizzanti rivestono un aspetto di notevole rilevanza in ambito radioprotezionistico. Molte delle informazioni relative al rischio oncogeno radioindotto provengono dal follow-up dei superstiti delle esplosioni delle bombe atomiche in Giappone del 1945 (Life Span Study, LSS) a cui si sono aggiunti nel corso degli anni anche dati derivanti da studi effettuati in ambito medico, lavorativo ed ambientale condotti in varie parti del mondo ed il cui contributo, in termini di casistica e di durata del periodo di follow up, appare tutt'altro che di secondaria importanza. Queste tipologie di fonti informative, infatti, forniscono importanti informazioni soprattutto perché riferite a modelli espositivi ben diversi da quelli storici del LSS e sempre più vicini a quelli che ormai da decenni caratterizzano il contesto occupazionale. I dati ad oggi disponibili sembrano così delineare un quadro in cui agli attuali livelli espositivi occupazionali sembrerebbero osservarsi ERR/Gy significativi limitatamente al tumore del polmone ed a tutte le forme ematologiche ad esclusione della leucemia linfatica cronica.

Parole chiave: radiazioni ionizzanti, effetti stocastici.

ABSTRACT. *STOCHASTIC EFFECTS OF IONIZING RADIATION. Stochastic effects induced by exposure to ionizing radiation represent a relevance radioprotection aspect. Actually most of the information about radiation-induced oncogenic risk arise from the follow-up of the atomic bombs survivors (Life Span Study, LSS); at this information sources have been added over the last decades also data derived from medical, occupational and environmental studies conducted in various parts of the world and their contribution about number of cases and duration of follow-up period is of great relevance. These sources of information, in fact, provide important data related to very different exposure models compared to the historical of the LSS and closer to those who characterize the employment context in the last decades. Data from these studies seem to outline the evidence for which at the current occupational exposure levels significant ERR/Gy are observed only for lung cancer and for all haematological neoplasms with the exception of chronic lymphocytic leukemia.*

Key words: ionizing radiation, stochastic effects.

Introduzione

Il danno stocastico indotto dalle radiazioni ionizzanti rappresenta uno degli effetti più rilevanti per i lavoratori esposti a questa tipologia di rischio.

Stime recenti elaborate nell'ambito del sistema informativo internazionale Carex (inclusi Carex Canada e FinJEM) sulle esposizioni professionali a cancerogeni noti e sospetti, hanno evidenziato come, includendo il radon, la stima dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti sia di circa 2.850.000 (pari a circa il 6.7% del totale) soggetti su 42.000.000, stima che rende questa tipologia di rischio un problema tutt'altro che irrilevante o di limitato impatto se si pensa all'entità numerica dei lavoratori che si stima siano esposti ad altri agenti quali la formaldeide (990.000), alcuni tipi di fibre artificiali vetrose (930.000), cromo esavalente (800.000), stirene (570.000) (12).

Gli effetti stocastici indotti dall'esposizione a radiazioni ionizzanti rivestono un aspetto di notevole rilevanza individuale e collettiva ma di valutazione complessa sul piano del singolo caso. Molte delle informazioni relative al rischio oncogeno indotto dalle radiazioni ionizzanti provengono dal follow-up dei superstiti delle esplosioni delle bombe atomiche in Giappone del 1945 (Life Span Study, LSS) ma anche dai dati derivanti da studi effettuati in ambito medico, lavorativo ed ambientale condotti in varie parti del mondo (Tabella I) ed il cui contributo, in termini di numerosità della casistica e di durata del periodo di follow up, appare tutt'altro che ancillare rispetto alla ormai decennale esperienza fornita dello stesso LSS (2, 8, 23, 31, 34, 36, 37, 46).

In questo contesto sebbene al momento il LSS rappresenti la più ampia e dettagliata fonte di informazioni sul rischio di cancro radioindotto per popolazioni di ogni età e per genere conseguente ad esposizioni "whole body", le informazioni derivanti da studi condotti in altri ambiti (soprattutto lavorativo), seppur ancora con periodi di osservazione/follow up non paragonabili con quelli disponibili dal LSS, forniranno interessanti risultati e spunti di riflessione per una migliore comprensione del rischio oncogeno radioindotto derivante da esposizioni croniche a basse dosi ovvero inferiori a 100mSv (Tabella II).

Tabella I. Principali studi di riferimento per la valutazione degli effetti stocastici radio indotti

Studio	Tipo	N°	Follow up	Dosi medie	Note
Preston 2003 Preston 2004 Preston 2007	Popolazione generale	120.000 (M+F)	47aa per mortalità 41aa per incidenza	Variabili	Gap primi 5aa Patologie tipiche Jp
Darby 1994	Medico	2.700 (F)	28aa	3-6Gy	Trattamento metropatia emorragica
Boice 1988	Medico	150.000 (F)	>30aa	< 150Gy	Trattamento k cervice uterina
Weiss 1994	Medico	160.000 (M+F)	40aa	3Gy	Trattamento spondilite anchilosante Dose cumulativa in 5aa
Muirhead 2009	Settore nucleare	175.000 (M+F)	35aa	25mSv	6% degli esposti con dosi cum. >100mSv
IARC 100D	Settore nucleare	407.000 (M+F)	20aa	<200mSv	Prevalenza del nord Europa e nord America

Tabella II. Criteri per la definizione del livello di dose espositiva (modificata da UNSCEAR 2012)

Livello di dose (terminologia)	Range di dose assorbita per radiazioni a basso LET	Scenari
Alto	>1 Gy	Dose tipica in caso di incidenti o in caso esposizioni di tipo medico (e.g. radioterapia)
Moderato	100mGy → 1 Gy	Dose assorbita dagli operatori di soccorso intervenuti nel sito di Chernobyl
Basso	10mGy → 100mGy	Esposizioni ripetute a TC whole-body
Molto basso	< 10mGy	Esposizione tradizionale ad indagini radiologiche (escluse TC-PET, fluoroscopie, etc.)

La cancerogenesi da radiazioni

I tentativi di valutare in vivo e/o in vitro i meccanismi implicati nella genesi delle neoplasie radioindotte appaiono estremamente complessi e non ancora completamente chiariti.

I modelli ad oggi utilizzati per la valutazione e la quantificazione del danno radioindotto si basano sul presupposto che target sensibili (tipicamente macromolecole critiche quali il DNA, RNA, altre strutture nucleari, etc.) debbano essere colpiti dalla radiazione ionizzante per dar luogo ad un determinato effetto biologico.

L'interazione con il DNA rappresenta ovviamente l'eventualità più critica e può avvenire in maniera diretta o indiretta: l'azione diretta si osserva quando la radiazione ionizza direttamente gli atomi costituenti la macromolecola del DNA, fenomeno che si verifica soprattutto con radiazioni caratterizzate da alto LET in quanto al crescere del LET si osserva un incremento della densità di ionizzazione lungo la traiettoria della radiazione stessa, condizione che determina una maggiore probabilità di indurre lesioni multiple ravvicinate (cosiddette lesioni a "cluster").

L'azione è definita invece indiretta quando il DNA viene danneggiato dai radicali liberi generati dalla ionizzazione di molecole (generalmente l'acqua) presenti all'interno della cellula. Entrambi i meccanismi di interazioni sono ovviamente coesistenti e sia il danno indiretto quanto quello diretto portano più o meno sinergicamente al danneggiamento e/o all'alterazione del DNA.

L'interazione con il DNA può esplicarsi sia attraverso un danno ad una singola elica o catena (single strand breaks o SSB) oppure attraverso la doppia rottura (double-strand breaks o DSB) che invece interessa entrambe le catene (Fig. 1, 40). La probabilità di osservare un danno caratterizzato da lesioni multiple ravvicinate tali da condurre ad un evento del tipo DSB è, come precedentemente illustrato, strettamente dipendente dal LET ma anche dal tempo entro cui avviene la somministrazione (o l'esposizione) ad una determinata dose di radiazione: il frazionamento della dose, infatti, è in grado di determinare danni separati nel tempo, situazione che favorisce la mitigazione degli effetti (potenziali) grazie ad una più "probabile" riparazione del danno.

La rottura di una singola elica rappresenta un evento più semplice da riparare in quanto nel processo di riparazione è disponibile l'elica template che consente la ricostituzione ex novo dell'elica danneggiata. All'estremo, due SSBs che interessano basi distanti meno di 6-12 basi azotate possono creare un danno quasi equivalente a quello di una DSB.

Le rotture del tipo DSB, coinvolgendo entrambe le eliche di DNA, conducono invece a mutamenti irripetibili e dalle conseguenze, quindi, non prevedibili.

In quest'ottica il danno al DNA indotto da sostanze o agenti chimici appare contraddistinto da un più basso livello di gravità in quanto appare caratterizzato da lesioni distribuite casualmente, generalmente semplici e isolate, e quindi più facilmente riparabili, condizione ben diversa da quella che si osserva con le radiazioni ionizzanti (6, 16, 40, 42, 43).

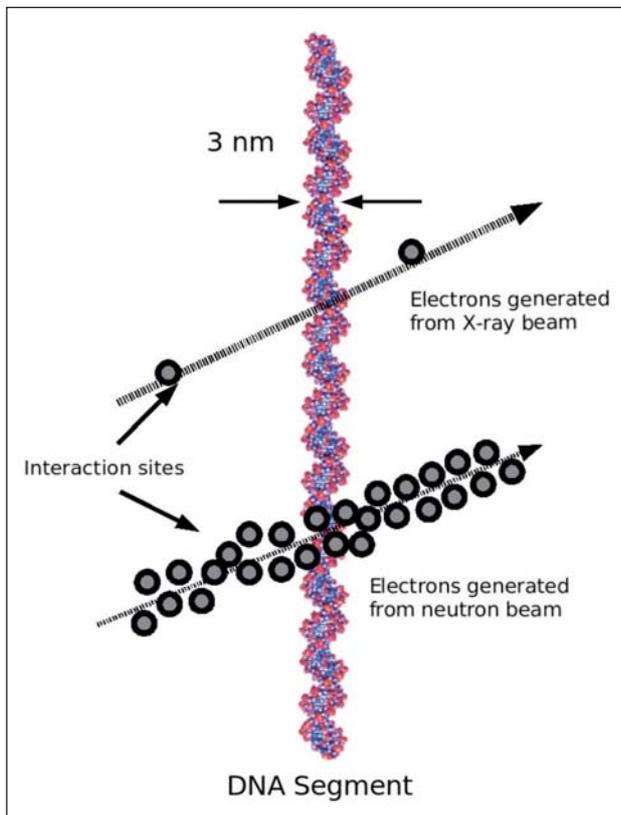


Figura 1. Interazione tra DNA e radiazioni ad alto e basso LET (modificato da *The Physics of Radiology - 3rd edition, 1978*)

In ogni caso una volta che il danno si è verificato la cellula attiva meccanismi di riparazione che tentano di ripristinare l'integrità del DNA: se questo processo non va a buon fine la cellula va incontro a vari destini, tra cui il più frequente – e più conservativo per il “macro-sistema” – è rappresentato dalla morte cellulare per apoptosi (evento più favorevole) e/o per necrosi (meno favorevole in quanto collegata a un coesistente processo infiammatorio).

Ma di contro la mutazione può diventare stabile e rappresentare l'evento “iniziale” il processo di cancerogenesi: in questo senso le radiazioni ionizzanti si sono rivelate un debole promotore mentre agiscono prevalentemente nella fase precoce (iniziazione) del processo tumorale perlopiù attraverso un meccanismo di delezione genica.

Alla teoria degli effetti “targeted” si sono aggiunti negli ultimi decenni le osservazioni relative ad effetti “non-targeted” quali l'effetto bystander, l'instabilità genomica e la risposta adattativa (3).

L'effetto bystander si riferisce a risposte biologiche osservate in cellule non irradiate quando cellule vicine vengono colpite dalle radiazioni. Si ritiene che alla base di questo effetto vi sia la comunicazione spaziale, mediata da molecole segnale tra cui ROS, TGF β , tra cellule irradiate e non irradiate attraverso gap junction e/o il medium di coltura.

Tra i meccanismi ipotizzati a livello sperimentale vi sarebbe quello secondo cui in occasione della cascata di eventi susseguenti alla rottura del DNA si determinerebbe

la fosforilazione della serina 139 dell'istone H2AX, condizione che andrebbe ad interferire con il processo che regola la riparazione del doppio filamento determinando aumentato rischio di instabilità, mancata riparazione del danno radioindotto e incremento dell'apoptosi.

L'effetto bystander si osserva generalmente nelle aree a più alto indice proliferativo ma non è tipico delle radiazioni ionizzanti in quanto rappresenta una risposta allo “stress” cellulare da stimoli esogeni di varia tipologia (e.g. esposizione a UV, calore, variazioni di PH, irritanti etc.). Occorre inoltre sottolineare come la maggior parte degli studi sull'effetto bystander si riferisca all'irradiazione cellulare con protoni e particelle alfa ad alto LET mentre esigui sono gli studi sugli effetti da radiazioni a basso LET (15, 24, 25, 29, 30).

Con instabilità genomica si intende quel fenomeno caratterizzato dall'osservazione di nuove alterazioni genetiche nella progenie di cellule sopravvissute all'irradiazione.

Tra i meccanismi individuati vi sarebbero quelli che vedono coinvolti alcuni mediatori (soprattutto TNF α e 3-nitrotirosine), il danno ai centrosomi, il cui ruolo è cruciale nell'organizzazione del fuso mitotico, e quello ai telomeri, sequenze nucleotidiche non codificanti situate alle estremità dei cromosomi necessarie per la replicazione e la stabilità del cromosoma stesso.

Tra le neoplasie per le quali si ipotizza un ruolo di questi meccanismi vi sarebbe il k della mammella e alcuni tipi di leucemie. A livello sperimentale è stata da alcuni autori dimostrata una soglia per instabilità trasmissibile di 0.5 Gy per radiazioni ad alto LET: se confermata anche da future osservazioni si delineerebbe una condizione in cui a basse dosi e bassi LET effetti “ereditari” potrebbero essere tranquillamente esclusi.

La risposta adattativa, infine, è un fenomeno secondo cui si osserva un cambiamento di sensibilità/suscettibilità, generalmente in senso protettivo, ad una determinata dose di radiazione (detta “challenge dose”) quando la cellula è stata precedentemente esposta ad una o più dosi molto piccole (“priming dose”) della stessa radiazione.

In generale, la priming dose non deve superare i 500mGy, essendo la risposta adattativa già raramente presente per dosi superiori a 200mGy.

Le informazioni ed il ruolo di questo tipo di effetto risultano comunque ancora esigui e poco supportati da adeguati studi sperimentali che appaiono limitati allo studio su fibroblasti e sull'eterozigosi di p53, un fattore di trascrizione che regola il ciclo cellulare e, soprattutto, il meccanismo dell'apoptosi (20).

Tutti questi effetti appena descritti sono caratterizzati dal fatto di non richiedere l'irradiazione diretta del nucleo cellulare e di essere particolarmente significativi alle basse dosi: queste nuove evidenze devono essere quindi inquadrare in una teoria più generale della cancerogenesi da radiazioni che tenga conto sia degli effetti “targeted” che “non-targeted”.

Questo modello che non sostituisce ma integra ulteriormente il principio per cui anche l'oncogenesi da radiazioni ionizzanti procederebbe secondo un processo multistadio, va in realtà a definire un complesso insieme di rea-

zioni, che intervenendo su più livelli e in diversi momenti della vita cellulare, andrebbero a ridisegnare il meccanismo di cancerogenesi orientandolo verso un complesso meccanismo di perturbazione dell'omeostasi cellulare, più attivo in fase di iniziazione che di promozione del processo tumorale, che si esplicherebbe secondo la logica del meccanismo "simil-infiammatorio" (23,43 - Fig. 2).

Gli effetti somatici stocastici delle radiazioni ionizzanti

I danni somatici stocastici comprendono le leucemie e i tumori solidi. Come è noto l'International Commission on Radiological Protection (I.C.R.P.) definisce gli effetti stocastici quegli effetti in cui è la probabilità di accadimento (e non la gravità) in funzione della dose, e per i quali è cautelativamente esclusa l'esistenza di una dose soglia (21).

Tale approccio, tuttavia, è improntato al principio di massima tutela e rappresenta una estrapolazione alle basse dosi (ovvero nel range di dose inferiore a 100mSv) di quello che gli studi epidemiologici hanno ad oggi evidenziato solo a più alti livelli espositivi: è infatti verosimile che alle basse dosi espositive il plausibile (ma ad oggi non dimostrato) incremento delle frequenza di neoplasie sia mascherato dalle fluttuazioni fisiologiche del fenomeno oggetto di studio, per la effettiva comprensione del quale occorrerebbero milioni di soggetti osservati e seguiti nel corso di adeguati intervalli temporali.

Contrariamente agli effetti deterministici gli effetti stocastici sono caratterizzati da un accadimento su base probabilistica con distribuzione casuale nella popolazione, interessamento di una quota ridotta di soggetti esposti, quota che cresce progressivamente al crescere dell'intensità di esposizione (maggiore frequenza di casi al crescere delle dosi). Caratteristica degli effetti stocastici è inoltre il tempo di latenza che normalmente è di anni o decenni e può essere così schematizzabile per i diversi tipi di tumore: per i tumori del sistema linfopoietico la latenza è generalmente breve (pochi anni), il picco di incidenza viene raggiunto entro 5-10 anni dall'evento espositivo per poi ridursi progressivamente a valori sovrapponibili a quelli osservati per la popolazione generale.

Per i tumori solidi la latenza è maggiore (5 o più anni) e l'incidenza tende a rimanere elevata tutto il resto della vita in relazione a livello espositivo e genere (43).

Altra caratteristica, infine, è quella data dal fatto che le neoplasie da radiazioni non hanno caratteristiche distintive – ovvero non presentano istotipi specifici – rispetto alle forme che normalmente si osservano nella popolazione generale.

Come accennato nell'introduzione i rischi organo-specifici calcolati nei report elaborati dall'UNSCEAR sono basati essenzialmente sulla casistica del LSS, al momento la più ampia e dettagliata (per numerosità della popolazione studiata e durata del follow up) fonte di informazioni sul rischio di cancro da radiazioni conseguente ad esposizioni "whole body" per popolazioni di ogni età e per genere: tale modello appare tuttavia gravato da non trascurabili elementi di criticità (Figura 3).

L'UNSCEAR prevede due modelli di approccio al calcolo dell'eccesso di rischio relativo (ERR) per valutare l'incertezza di sviluppare una neoplasia conseguente all'esposizione a radiazioni ionizzanti: il cosiddetto "age at exposure model" (dove il rischio rimane costante nel tempo e l'ERR dipende dal genere e dall'età all'esposizione) e l'"attained age model" (dove il rischio varia in relazione all'età raggiunta e, per una data età al momento dell'esposizione, l'ERR tende a diminuire con il trascorrere del tempo). Sotto questo secondo modello il rischio stimato di sviluppare una neoplasia è circa del 30% più basso rispetto al primo.

Applicando per esempio alla popolazione giapponese (tutte le età) il modello "age at exposure model" di UNSCEAR il life-time risk per tumori solidi conseguente ad un'esposizione acuta di 1 Sv è stimata nell'11% (circa il 9% per i maschi e il 13% per le femmine) mentre è ridotto di circa 1/3 se si applica la stima di rischio secondo il modello «attained age» (1, 4, 10, 11, 17, 23, 26, 27, 32, 35, 39).

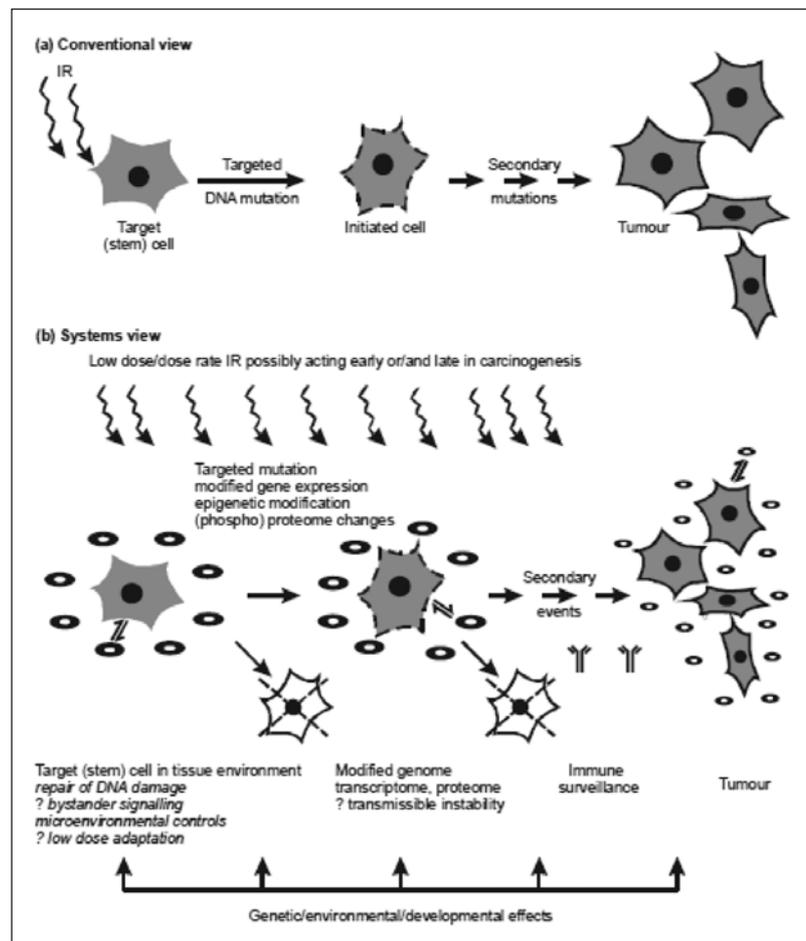


Figura 2. La cancerogenesi da radiazioni: differenza tra ipotesi "tradizionale" e "moderna" (UNSCEAR 2012)

Le stime calcolate da UNSCEAR nascondono inoltre un problema di «trasferibilità del dato» in quanto elaborate per la popolazione giapponese che presenta caratteristiche e peculiarità che la differenziano, anche nel tempo, da altre popolazioni: questo è evidente per esempio in termini di incidenza “naturale” di alcune neoplasie (rispetto ai paesi UE più bassi tassi di incidenza per k stomaco e più alti per k polmone e mammella così come la LLC è malattia rara in Giappone) ma tali condizioni possono influenzare in modo rilevante il processo di estrapolazione del dato per altre popolazioni aventi caratteristiche differenti.

Limitatamente alle leucemie, inoltre, i dati di UNSCEAR derivati dal LSS soffrono del noto “gap” temporale dei primi 5 anni dai bombardamenti di Hiroshima e Nagasaki.

Rispetto alla posizione dell’UNSCEAR la IARC, nella pubblicazione del 2012, ha rivalutato la letteratura ad oggi disponibile, includendo anche studi condotti su popolazioni trattate per motivi medici e studi condotti in particolari settori lavorativi, ed ha formulato un più articolato, e per certi versi innovativo, inquadramento di alcuni aspetti relativi alla relazione tra esposizione a radiazioni ionizzanti e aumentato rischio di neoplasia (23).

In primis la IARC evidenzia come dai dati ad oggi disponibili tale relazione evidenzia alcuni punti di particolare interesse: si osserverebbe infatti un maggior eccesso di rischio per coloro che sono esposti in giovane età, aspetto

già evidenziato in passato in alcune monografie pubblicate dalla UE (13, 14), con un rischio che tenderebbe a diminuire con il tempo trascorso dall’esposizione. Questo secondo IARC renderebbe più verosimile l’ipotesi che la relazione che definisce il rischio di cancro radioindotto obbedisca ad un modello più vicino a quello cosiddetto dell’”attained age” piuttosto che quello dell’”age at exposure”, posizione quindi almeno in linea di principio diversa da quella di UNSCEAR.

La IARC sottolinea, inoltre, come la relazione dose-risposta appaia essere di tipo lineare-quadratico con una certa variabilità però tra le varie forme di neoplasia: Il rischio di leucemia mieloide acuta (LMA) mostrerebbe infatti un andamento di tipo quadratico (rischio più basso a bassi livelli espositivi rispetto a dosi più elevate) con un picco circa 10 anni dopo l’esposizione mentre per altre forme ematologiche (leucemia linfatica acuta – LLA e leucemia mieloide cronica – LMC) e per i tumori solidi l’andamento della relazione dose-risposta risulterebbe essere di tipo lineare senza (o con minime) variazioni rispetto al tempo di esposizione. Nessuna relazione sarebbe invece evidente, in linea con i dati del LSS, per un aumentato di rischio di leucemia linfatica cronica (LLC) (38, 45).

Analizzando con il suo minuzioso lavoro di revisione dei dati di letteratura (incluso LSS) i diversi distretti di interesse oncologico la IARC, al pari di UNSCEAR, conferma per alcune tipologie di neoplasie l’elevato livello di evidenza circa la loro radioinducibilità: è questo il caso delle neoplasie del polmone, del basalioma, dei tumori di stomaco e colon, della mammella, della tiroide, della vescica, del SNC e delle leucemie esclusa la LLC. Per altri distretti, invece, come riportato in Tabella III, le criticità evidenziate da IARC pongono alcuni interrogativi circa l’effettivo eccesso di rischio alla luce della qualità dei dati evidenziati in letteratura (e.g. esigua numerosità della casistica per alcuni distretti, bassa proporzione di conferma istologica, distretti non sempre tra loro adeguatamente distinti, etc.).

La IARC inoltre analizzando i dati provenienti da una serie di studi condotti in ambito lavorativo, prevalentemente nel settore dell’energia nucleare e non sempre con un adeguata ricostruzione dei possibili fattori di rischio extralavorativo (e.g. abitudine tabagica), sottolinea come nel range espositivo compreso tra 5 e 200mSv (rif. di “dose vita” media) gli studi ad oggi disponibili evidenzino, con diverso grado di forza dell’associazione, un eccesso di rischio statisticamente significativo esclusivamente per il tumore del polmone e per le neoplasie ematologiche (esclusa la LLC).

Tale dato, seppur iniziale, da un lato rappresenta un importante punto di partenza per gli studi che nel prossimo futuro dovranno rilevare “l’eredità” del LSS la cui casistica andrà progressivamente esaurendosi, dal-

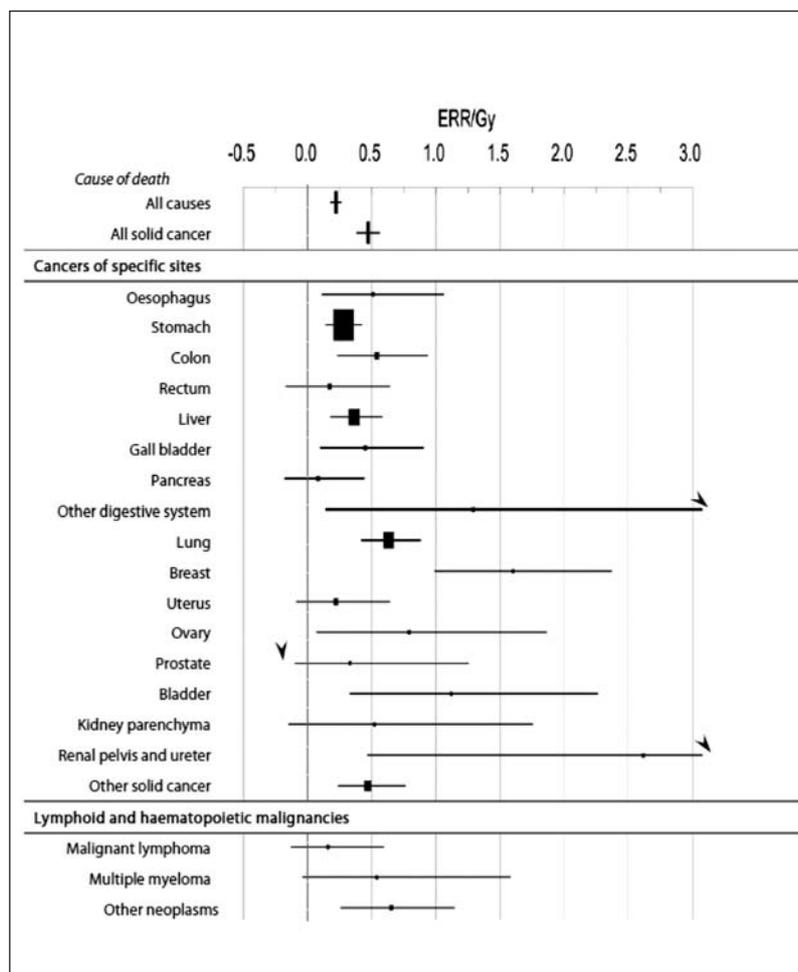


Figura 3. ERR/Gy per neoplasie da radiazioni ionizzanti (UNSCEAR 2012)

Tabella III. Evidenze e criticità in termini di rischio di cancro radioindotto (tratto da UNSCEAR 2012 e IARC 2012)

Sito	Note	N° casi	ERR/Gy (LC90%)
Ghiandole salivari	Tumore raro Generalmente non valutato	31 (LSS) 8 (Altri studi)	4.47 (2.45-8.46) LSS
Esofago	Significatività nel LSS, non negli altri studi	352 (LSS) 74 (Altri studi)	0.52 (0.15-1.00) n.s.
Duodeno e intestino	Tumori rari, non considerati nel LSS	22 (dosi elevate)	0.65 (-0.32-4.89)
Retto	Casistica globalmente molto numerosa (LLS + altri studi)	> 2000	Evidenza statistica "borderline"
Rene	Dati non uniformi, evidenza statistica "borderline" (LSS + Altri studi)	>400	0.25 (0.07-0.53)
LNH	Evidenza in 2 studi occupazionali, borderline in LSS	84 LSS 71 (Altri studi)	0.05 (< 0 - 0.70) 7.62 (0.93-20.77)
LH	Solo in studi medici (trattamento SA), non considerato nel LSS	21	0.48 (< 0 - 3.96)
Mieloma	In genere assenza di evidenza di associazione. Solo in 2 studi occupazionali evidenza di eccesso di rischio (UK e NRRW)	59 LSS > 270 (Altri studi)	0.08 (< 0-0.3) LSS 3.60 (0.43-10.37)
LLC	LSS con casistica esigua (tumore poco frequente in Jp vs EU) Studio IARC su 15 contesti occupazionali senza evidenza di associazione	21 (IARC 2012) 128 NRRW 47 (IARC 2012)	4.7 (<0 -76.1) IARC 2012 -0.12 (-1.42-2.71) NRWW -1.0 (-5.0-3.7) IARC 2012
Fegato	Evidenza solo in LSS con bassa conferma istologica (41%)	1500 (LSS)	0.30 (0.11-0.55)
Pancreas	Bassa conferma istologica in LSS (52%) Evidenza in 2 altri studi (IARC 2012)	512 (LSS) 93 (Altri studi)	Non valutabile
Osso e connettivo	Generalmente prevalenti i dati sul connettivo (ma evidenze simili)	41 (LSS) 259 (Altri studi)	1.34 (0.14 -3.74)
Cute (escl. basalioma)	Squamocellulare poco studiato Melanoma poco frequente in Jp	13 (LSS)	0.22 (< 0 - 4.14)
Utero	Studi concordanti	1162 (LSS)	0.10 (-0.09 - 0.33)
Ovaio	Solo LSS mostra debole ERR	245 (LSS)	0.61 (0.00-1.5)
Prostata	Studi generalmente concordanti	387 (LSS)	0.11 (-0.10 - 0.54)

l'altro parrebbe fornire un interessante risultato, abbastanza uniforme negli studi condotti in realtà diverse ma con simili livelli espositivi, circa la tipologia di neoplasie apparentemente più frequenti nel range delle basse esposizioni.

Rimane infine di grande interesse il rischio cosiddetto di "secondo tumore" per i soggetti sottoposti a trattamento medico, radio o chemioterapico: tale tipologia di trattamenti, infatti, rappresentano eventualità tutt'altro che infrequenti nell'attività del medico addetto alla sorveglianza medica cui compete, in ultima ratio, la decisione di consentire – o meno – esposizioni a dosi successive e/o ulteriori. In tale ambito la letteratura è oggi esigua di informazioni ma la IARC, nella sua monografia del 2012, affronta in modo dettagliato il problema pur constatando la evidente difficoltà nel poter arrivare – con i dati oggi disponibili – a considerazioni solide dal punto di vista epidemiologico (18, 22, 23, 41, 44). Se è vero, infatti, che in tale ambito le dosi mediamente somministrate sono alte o molto alte, anche se refratte dal punto di vista temporale, è altresì vero che la radioterapia è spesso associata alla chemioterapia, secondo schemi non sempre facilmente confrontabili, ed è difficile valutare il contributo di ognuna separatamente.

Occorre inoltre sottolineare che non sempre i fattori di rischio legati ad abitudine voluttuarie (e.g. abitudine tabagica) appaiono adeguatamente documentati rispetto al sito di interesse (k polmone) così come non sempre sono disponibili informazioni sulla possibile suscettibilità al cancro indotta da alcuni particolari profili genetici (e.g. BRCA1 e 2 per il tumore della mammella, RET per il carcinoma midollare della tiroide, etc.).

I dati ad oggi disponibili sembrano in ogni caso suggerire un possibile aumentato rischio di secondo tumore per alcuni particolari distretti (Tabella IV) in relazione a pregressi trattamenti radio-chemioterapici. Ad oggi non valutabile il contributo della "pressione diagnostica" a cui i soggetti trattati in questo particolare ambito sono sottoposti.

Conclusioni

Il danno stocastico radioindotto rappresenta uno degli effetti di maggior interesse in ambito sanitario per i lavoratori esposti a questa tipologia di rischio ma anche una importante sfida per il futuro della medicina del lavoro.

Tabella IV. *Rischio di "secondo tumore" per i soggetti sottoposti a trattamento medico*

Distretto con evidenza di rischio aumentato	Trattamento	Osservazioni
Polmone	1 solo studio su trattamento del LH	Relazione additiva tra chemio e radioterapia, moltiplicativa tra radioterapia e abitudine tabagica. Presenti altri studi in letteratura ma abitudine tabagica non sempre considerata.
Mammella	Numerosi studi (LH, scoliosi, tumori infantili)	Non sempre considerata la dose all'ovaio (se >5 Gy potrebbe indurre menopausa e ridurre il rischio di npl fino al 44%). Non sempre considerata l'eventuale predisposizione genetica/ familiarità
SNC	Trattamento tinea capitis	Aumentato rischio per tutte le npl del SNC (in particolare gliomi e meningiomi)
Leucemia	Trattamento tinea capitis e k del testicolo	Aumento di rischio di leucemie (non LLC) a dosi espositive medie di 4Gy

La maggior parte dei dati di incidenza e di mortalità per neoplasia da radiazioni disponibili e l'intero insieme del sistema della "radioprotezione" derivano ancora oggi dall'esperienza decennale del LSS (9): questa ha rappresentato e rappresenta ancora oggi, seppur con i limiti propri di ogni studio epidemiologico, il più rilevante sforzo compiuto dalla comunità scientifica nel raccogliere e sistematizzare le informazioni sulla relazione esistente circa gli effetti a lungo termine, ma non solo, conseguenti all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Questa esperienza si avvia però a raggiungere un importante traguardo, rappresentato dal progressivo "esaurimento" della popolazione oggetto di studio ma anche dal fatto di aver assistito, in quasi cinquant'anni di osservazione, anche ad un profondo mutamento del contesto espositivo e dei modelli da essi derivati.

Le esperienze, infatti, che contraddistinguono i futuri ambiti di ricerca dovranno, e in parte già sono, essere indirizzati verso contesti espositivi ben diversi da quelli del LSS e che vedono nelle esposizioni croniche a basse o bassissime dosi, inferiori quindi a 100 ma anche a 10mSv, la frontiera dei futuri studi che indagheranno sulla possibile relazione che lega le radiazioni ionizzanti al rischio di neoplasia.

I risultati derivanti da studi effettuati in ambito medico, lavorativo ed ambientale condotti in varie parti del mondo (Tabella I) iniziano già fornire contributi, supportati sia in termini di consistenza numerica delle casistiche sia delle durate dei follow up, estremamente interessanti sotto molti punti di vista.

La relazione dose risposta, per esempio, sembra suggerire – seppure con qualche incertezza – l'esistenza di modelli diversi per alcuni tumori ematologici (andamento di tipo quadratico per la LMA) rispetto sia ai tumori solidi che ad altre forme dello stesso ambito ematologico, quale la LLA e LMC, dove l'andamento della relazione sembrerebbe essere di tipo lineare.

Gli studi occupazionali, ad oggi frequentemente condotti in contesti non sempre facilmente generalizzabili (industria nucleare e ambito militare) ma con livelli di esposizione cumulativa tali da rientrare (od avvicinarsi) all'ordine di grandezza della "bassa esposizione", sembrano suggerire eccessi di rischio più circoscritti di quelli oggi emersi dal LSS con ERR significativi limitatamente alle leucemie (esclusa la LLC) ed alla neoplasie polmonari.

Anche gli studi condotti in ambito medico sul rischio di secondo tumore suggeriscono possibili ambiti di interesse, soprattutto per le possibili ricadute gestionali per il medico autorizzato e competente, in virtù dell'aumento di rischio di neoplasia osservato in alcuni particolari distretti (mammella, SNC, leucemie) a seguito di trattamenti chemio e radioterapici.

Occorre comunque ricordare che il rischio di cancro radioindotto calcolato negli studi epidemiologici in realtà descrive l'andamento di un fenomeno che è specifico per molteplici variabili (tempo, luogo, razza, ambiente, etc.) ma nulla ci dice sulla casualità specifica del singolo caso, ambito in cui il calcolo della PC rappresenta un valido ed insostituibile strumento di valutazione del possibile nesso tra neoplasia e storia espositiva del soggetto.

Bibliografia

- 1) Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P, Little MP. Second solid cancers after radiotherapy: a systematic review of the epidemiological studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 June 1; 86(2). doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.001
- 2) Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*, 116: 3-55. 1988. doi: 10.2307/3577477 PMID: 3186929
- 3) Burt JJ, Patsy A Thompson PA, Lafrenie RM. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review. *J Radiol Prot* 36 (2016) R23-R35 doi: 10.1088/0952-4746/36/1/R23
- 4) Cardis E, Vrijheid M, Blettner M. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Brit Med J* 2005; 9; 331: 77.
- 5) Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007; 167(4): 396-416.
- 6) Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII - Phase 2*. ISBN: 0-309-53040-7, 424 pages, 8 1/2 x 11, (2006).
- 7) Cook PJ, Ju BG, Teles F, Wang X, Glass CK, Rosenfeld MG. Tyrosine phosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature* 2009; 458: 591-6.
- 8) Darby SC, Reeves G, Key T. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 1994; 56: 793-801. doi: 10.1002/ijc.2910560606 PMID: 8119768
- 9) Decreto Legislativo 17 marzo 1995 n° 230 modificato dal D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 187, dal D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 241 dal D.Lgs.

- 9 maggio 2001, n. 257 dal D.Lgs. 26 marzo 2001, n. 151 e dalla Legge 1 marzo 2002, n. 39 "Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti".
- 10) Dropkin G. Reanalysis of cancer mortality in Japanese A-bomb survivors exposed to low doses of radiation: bootstrap and simulation methods. *Environmental Health* 2009, 8: 56 doi: 10.1186/1476-069X-8-56.
 - 11) Dropkin G. Low dose radiation and cancer in A-bomb survivors: latency and non-linear dose-response in the 1950-90 mortality cohort. *Environmental Health* 2007, 6: 1 doi: 10.1186/1476-069X-6-1.
 - 12) European Agency for Safety and Health at Work - EU-OSHA. Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods. European Risk Observatory Report. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014. ISBN: 978-92-9240-500-7. doi: 10.2802/33336
 - 13) European Commission. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009. ISBN 978-92-79-11483-0. doi 10.2767/38249.
 - 14) European Commission. Radiation protection 125. Low dose ionizing radiation and cancer risk. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001. ISBN 92-894-1693-9.
 - 15) Fernandez-Capetillo O, Lee A, Nussenzweig M, Nussenzweig A. H2AX: the histone guardian of the genome. *DNA Repair* 2004; 3: 959-67.
 - 16) Filippova EM, Monteleone DC, Trunk JG, Sutherland BM, Quake SR, Sutherland JC. Quantifying Double-Strand Breaks and Clustered Damages in DNA by Single-Molecule Laser Fluorescence Sizing. *Biophysical Journal* Volume 84 February 2003 1281-1290.
 - 17) Furukawa K. Radiation and smoking effects on lung cancer incidence among atomic-bomb survivors. *Radiat Res* 174, 72-82 (2010).
 - 18) Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: focus on radiation effects. *Radiat Res* 2003; 159: 161-73.
 - 19) Gilbert ES, Sokolnikov ME, Preston DL, Schonfeld SJ, Schadilov AE, Vasilenko EK, et al. Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. *Radiat Res* 2013; 179(3): 332-42.
 - 20) Hou J, Wang F, Kong P, Yu PKN, Wang H, Han W. Gene profiling characteristics of radioadaptive response in AG01522 normal human fibroblasts *PLoS One*. 2015 Apr 17; 10(4): e0123316. doi: 10.1371/journal.pone.0123316.
 - 21) ICRP Publication 103 'The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection' *Annals of the ICRP* Volume 37/2-4, 2008.
 - 22) Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86: 983-8.
 - 23) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Vol. 100D. A Review of Human Carcinogens. Part D: Radiation/IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France: WHO, 2012.
 - 24) Kadim MA, Moore SR, Goodwin EH. Interrelationship amongst radiation-induced genomic instability, bystander effects, and the adaptive response. *Mutation Research* 2004; 568, 21-34.
 - 25) Krishnan N, Jeong DG, Jung SK, et al. Dephosphorylation of the C-terminal tyrosyl residue of the DNA damage-related histone H2A.X is mediated by the protein phosphatase ppp2c. *J Biol Chem* 2009; 284: 16066-70.
 - 26) Krestinina L Yu, Davis F, Ostroumova EV, Epifanova SB, Degteva MO, Preston DL, Akleyev AV. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36: 1038-1046. doi: 10.1093/ije/dym121.
 - 27) Li CI. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Res* 70, 7187-7198 (2010).
 - 28) Little MP, de Vathaire F, Shamsaldin A. Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *Int J Cancer* 1998; 78: 269-75.
 - 29) Morgan WF. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? *Oncogene* 2003; 22, 7094-7099.
 - 30) Mothersill, C. Seymour. Radiation-induced bystander effects and adaptive response - the Yin and Yang of low dose radiobiology? *Mutation Research* 2004; 568, 121-128.
 - 31) Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation. *Workers Br J Cancer* 2009; 100(1): 206-12.
 - 32) Ozasa K. Epidemiological research on radiation-induced cancer in atomic bomb survivors. *Journal of Radiation Research* 2016; pp. 1-6 doi: 10.1093/jrr/rrw005
 - 33) Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kawsagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K. Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Radiat Res* 2012; 177: 229-243.
 - 34) Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004; 162: 377-89.
 - 35) Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Ron E, Mabuchi K. Dose response and temporal patterns of radiation-associated solid cancer risks. *Health Phys* 2003; 85(1): 43-46.
 - 36) Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-98. *RERF Update*. 2007; 18: 9-13.
 - 37) Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003; 160: 381-407.
 - 38) Richardson, D. et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic bomb survivors, 1950-2000. *Radiat Res* 2009; 172, 368-82.
 - 39) Shuryak I, Hahnfeldt P, Hlatky L, Sachs RK, Brenner DJ. A new view of radiation-induced cancer: integrating short- and long-term processes. Part II: second cancer risk estimation. *Radiat Environ Biophys* 2009 Aug; 48(3): 275-86.
 - 40) Thomas CC Pub. *The Physics of Radiology*. Third Edition, 1978, ISBN 10: 0398030073 ISBN 13: 9780398030070
 - 41) Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465-75.
 - 42) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionizing radiation. *UNSCEAR 2012 Report*. United Nations New York, 2015.
 - 43) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Biological mechanisms of radiation actions at low doses. United Nations. New York, 2012.
 - 44) Yingjie Z, Liang J, Hui L, Hui C, Yansong L. Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications* 2016; 37: 110-115.
 - 45) Vrijheida M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Gilberte E, Habibf RR, Malkerg H, Muirhead CR, Richardson DB, Rogelj A, Schu-bauer-Berigank M, Tardya H, Telle-Lambertonj M. Ionizing Radiation and Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia in the 15-Country Study of Nuclear Industry Workers. *Radiat Res* 2008 November; 170(5): 661-665. doi: 10.1667/RR1443.1.
 - 46) Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer*, 59: 327-338. 1994. doi: 10.1002/ijc.2910590307 PMID: 7927937