

Giuseppe Taino¹, Lorenzo Bordini², Marcello Imbriani³

La malattia oncologica: dimensioni del fenomeno e ruolo delle radiazioni ionizzanti

¹ IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia - Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del lavoro (UOOML) - Fisiopatologia Respiratoria - Medico autorizzato

² IRCCS Fondazione Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Clinica del Lavoro "L. Devoto", U.O.C. Protezione e Promozione Salute Lavoratori

³ Dipartimento di Sanità pubblica, Medicina Sperimentale e Forense - Università di Pavia. Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del lavoro (UOOML) - Fisiopatologia Respiratoria - IRCCS Fondazione "S. Maugeri" di Pavia

RIASSUNTO. I continui progressi scientifici contro le malattie neoplastiche riguardano tutti i settori della ricerca biomedica oncologica. L'età è un fattore di estrema rilevanza nello sviluppo del cancro, dal momento che l'incidenza dei tumori aumenta significativamente con l'età. In virtù di un costante invecchiamento della popolazione italiana, anche se l'incidenza si mantenesse costante, il numero di diagnosi tumorali è inevitabilmente destinato ad aumentare nel corso del tempo solo per motivi anagrafici. La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è un indicatore ampiamente entrato nell'uso comune. Se si considerano i dati di sopravvivenza relativa dopo 5 anni dalla diagnosi, per i casi di tumore diagnosticati in trienni successivi, dal 1990-1992 al 2005-2007 emerge che la sopravvivenza a 5 anni è aumentata notevolmente nel tempo sia per gli uomini che per le donne. Molti dei cosiddetti "lungopravventi" sono in età lavorativa e quindi protagonisti attivi del processo di inserimento occupazionale che deve vedere il ritorno al lavoro del soggetto "oncologico" sia con la finalità di garantire il benessere psicofisico e sociale del lavoratore stesso, sia per finalità produttive. Per la valutazione del rischio oncogeno da radiazioni ionizzanti l'ICRP Pubblicazione 60 ha fatto riferimento ai dati di mortalità e neoplasia raccolti dal 1950 al 1985 dalla RERF, Istituzione binazionale nippono-statunitense con sede ad Hiroshima che conduce il programma di ricerca denominato Life Span Study (LSS), cioè lo studio degli effetti a lungo termine sui sopravvissuti alla bomba A. Per la tiroide invece viene fatto riferimento ai dati da irradiazioni mediche, così come per fegato e osso, impiegando in questo caso dati opportunamente adattati relativi a esposizione a raggi alfa (torio e radio). Il modello interpretativo rimane quello tradizionale: l'ipotesi lineare dose-effetto, senza una soglia neppure alle piccole dosi (LNT theory) per le quali i dati epidemiologici non sono più informativi per ragioni di incertezza statistica, anche se si ricorre agli studi radiobiologici. Nel trasferire il rischio tra popolazioni l'ICRP nella Pubblicazione 103 accoglie l'idea che per ogni tipo di tumore sia più adatto, di volta in volta, il modello additivo o moltiplicativo o una combinazione tra i due. Per lo studio del ruolo oncogeno della esposizione occupazionale a radiazioni ionizzanti nell'insorgenza della malattia neoplastica, la Probabilità di causa (PC), rappresenta un "modo ragionevole per indirizzare il problema della valutazione della verosimiglianza che una precedente esposizione a radiazioni ionizzanti (RI) sia responsabile di un evento oncogeno" (Committee on Radiation Protection and Measurements - NCRP - Statement n° 7 del 30/09/92).

Parole chiave: malattia oncologica, radiazioni ionizzanti, probabilità causale

Introduzione

I continui progressi scientifici contro le malattie neoplastiche riguardano tutti i settori della ricerca biomedica oncologica. È noto da molti decenni che i tumori sono in larga misura prevenibili con azioni individuali e collettive. Tale acquisizione è stata riconosciuta ufficialmente per la prima volta nel 1964 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nel 1980, una ricerca curata da Doll e Peto per conto del governo degli Stati Uniti d'America e pubblicata in Italia nel 1983 (1) stabiliva le prime stime della quota di tumori potenzialmente evitabili in quanto attribuibili a fattori di rischio noti e ben identificati.

Da allora, usando metodologie biostatistiche sempre più raffinate, molte ricerche epidemiologiche hanno contribuito ad identificare e ad aggiornare il ruolo dei fattori di rischio e a quantificare il loro impatto sull'insorgenza dei tumori. Provenendo da dati raccolti in popolazioni e tempi diversi, le stime prodotte presentano variazioni anche sostanziali. Un esempio di tale eterogeneità è mostrato nella Tabella I, dove sono elencate le percentuali di tumori attribuibili ai principali fattori di rischio negli USA (nel 2012) e nel Regno Unito (nel 2010). Come si può vedere, emergono notevoli differenze per quanto riguarda l'impatto del fumo (dal 33% negli USA al 19% nel Regno Unito), della dieta, del peso corporeo e dell'attività fisica che assommano al 30% negli USA e al 15% nel Regno Unito. Queste differenze sono ascrivibili sia ai diversi tassi di incidenza delle patologie neoplastiche, sia alla diversa diffusione dei fattori di rischio nelle popolazioni in esame. Si segnala in particolare, sia negli USA che nel Regno Unito il ruolo non protagonista e secondario che le radiazioni (ionizzanti e non) ricoprono come agenti determinanti l'insorgenza di malattia oncologica rispetto a diversi altri e più diffusi fattori di rischio ambientali e voluttuari (2). Inoltre, nuovi fattori occupazionali di rischio acquisiscono nel tempo un ruolo sempre più rilevante come fattori promoventi lo sviluppo di neoplasie maligne. Ricordiamo, a titolo di esempio, il lavoro a turni e notturno (classificato come probabile cancerogeno - Classe 2A - dalla IARC). che, in ragione principalmente della desincronizzazione dei ritmi circadiani e delle alterazioni delle secrezioni ormonali, sembra essere coinvolto come fattore promovente lo sviluppo del cancro della mammella (3).

ABSTRACT. *The continuous scientific advances against neoplastic diseases affecting all areas of oncology biomedical research. Age is an extremely important factor in cancer development, since the incidence of cancer increases significantly with age. Because of aging of the Italian population, although the incidence is kept constant, the number of cancer diagnosis is inevitably going to increase over time only to increasing age. Survival after the diagnosis of cancer is one of the main indicators that allow to evaluate the effectiveness of the health system against the cancer disease. The 5-year survival after diagnosis is a widely used indicator. If we consider the relative survival data after 5 years of diagnosis, for cancer cases diagnosed in subsequent three-year periods, from 1990-1992 to 2005-2007, it shows that the 5-year survival has increased significantly over time for both men and women. Many so-called patients "long-term survivors" are of working age and should return to work. This aims to ensure both the mental and social well-being of the worker, both industrial production. For the oncogenic risk assessment by ionizing radiation, the ICRP Publication 60 has referred to the mortality and cancer data collected from 1950 to 1985 by the RERF, Japan-US bi-national institution with headquarters in Hiroshima that leads the research program called Life Span study (LSS), that is the study of the long-term effects on survivors of the bomb A. For the thyroid, instead, reference is made to the data from medical irradiations, as well as for liver and bone, using in this case adapted data relating to exposure to alpha rays (thorium and radio). The interpretation model is the traditional one: the linear dose-effect assumptions without a threshold even at small doses (LNT theory) when epidemiological data are not more informative for statistical uncertainty, although we resort to radiobiological studies. In transferring the risk among different populations ICRP in Publication 103 accommodates the idea that for each type of cancer is more suitable, from time to time, the additive or multiplicative model or a combination of the two. To study the oncogenic role of occupational exposure to ionizing radiation in the onset of neoplastic disease, the probability of cause (PC), is a "reasonable way to address the problem of evaluation of the likelihood that previous exposure to ionizing radiation (IR) is responsible for an oncogenic event" (Committee on Radiation Protection and Measurements - NCRP - Statement N. 7 of 30/09/92).*

Key words: *oncological disease, ionizing radiations, probability of causation.*

Per avere a disposizione strumenti sempre più adeguati per lo studio della malattia oncologica, è importante sottolineare l'importanza che devono sempre più assumere il concetto di rischio attribuibile e la conseguente stima quantitativa della misura di tumori potenzialmente prevenibili. La conoscenza di questo concetto rafforza la consapevolezza dell'importanza relativa dei vari fattori di rischio, e delle priorità degli interventi di prevenzione primaria e della sempre maggiore necessità anche di un intervento culturale su gruppi di popolazione per una maggior consapevolezza verso scelte di salute. La frequenza dei tumori si può esprimere anche come probabilità teorica individuale di avere una diagnosi oncologica nel corso della vita (per convenzione, le statistiche relative alla "vita" sono riferite all'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni). Questa misura si chiama "rischio cumulativo". È una misura ipotetica che esprime il numero di persone che probabilisticamente sarebbe necessario seguire nel corso della loro vita, in assenza di decessi, perché una di queste abbia una diagnosi di tumore. Nella Tabella II il rischio cumulativo è espresso per tutti i tumori nel loro complesso e per le prin-

cipali sedi tumorali (2). Considerando il rischio cumulativo di avere una diagnosi di qualunque tumore, questa probabilità riguarda un uomo ogni due e una donna ogni tre nel corso della loro vita. La Tabella mostra quale sia l'incidenza cumulativa per sesso e per tipologia di tumore. Si vede come ogni 8 donne una ha la probabilità di ammalarsi di un tumore alla mammella, così come un uomo ogni 9 e una donna ogni 37 per il tumore al polmone, 1 uomo ogni 8 per il tumore della prostata, un uomo ogni 11 e una donna ogni 18 per il tumore del colon-retto. Per quanto riguarda i tumori rari, è necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio per osservare un caso di sarcoma di Kaposi bisogna seguire il percorso di vita di circa 487 uomini e 1667 donne. Fatta eccezione per i carcinomi della cute, il tumore più frequente, nel totale di uomini e donne, risulta essere quello del colon-retto (14% del totale), seguito dal tumore della mammella (13%), di cui il 98% nelle donne; seguono il tumore della prostata (11%), il tumore del polmone (11%) ed i tumori della vescica (7%), Tabella IV. Dividendo i dati per sesso (Tabella III), tra gli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 20% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del polmone (15%, con tendenza alla riduzione nel tempo), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e il tumore dello stomaco (5%). Tra le donne, il tumore della mammella è il più frequente, rappresentando il 29% di tutti i tumori, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (6%), della tiroide (5%) e del corpo dell'utero (5%). I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2011 (ultimo anno al momento disponibile) in circa 175.000 i decessi attribuibili a tumore (fra gli oltre 580.000 decessi verificatisi in quell'anno). I tumori sono la seconda causa di morte (30% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Il peso dei tumori è più rilevante tra gli uomini, dove causano un numero leggermente superiore a quello dei decessi delle malattie cardio-circolatorie (35%) che tra le donne (26% dei decessi) (2).

Tabella I. Quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio (2)

Fattore di rischio	USA (2012)* %	Regno Unito (2010)** %
Tabacco	33	19
Dieta	5	9
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 X	2	5
Inquinamento ambientale	2	-

*American Association for cancer research - AACR Cancer Progress Report 2013.

**DM Parkin, L Boyd, LC Walker. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Br J Cancer 2011 - December 6; 105.

Tabella II. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, suddivisi per sesso e per tipo di tumore. Pool Artium 2007-2010 (2)

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori	40	187
Esofago	184	685
Stomaco	32	66
Colon-retto	11	18
Colon	16	25
Retto	34	63
Fegato	33	90
Colecisti e vie biliari	139	150
Pancreas	52	67
Polmone	10	38
Osso	910	1299
Cute (melanomi)	70	88
Mesotelioma	229	788
Sarcoma di Kaposi	489	1653
Tessuti molli	290	440
Mammella	648	9
Utero (cervice)	-	170
Utero (corpo)	-	49
Ovaio	-	76
Prostata	8	-
Testicolo	202	-
Rene, vie urinarie	40	93
Parenchima	49	108
Pelvi e vie urinarie	222	690
Vescica	14	80
Sistema nervoso centrale	98	140
Tiroide	148	53
Linfoma di Hodgkin	306	356
Linfoma non Hodgkin	45	63
Mieloma	106	151
Leucemie	62	103
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

Il ruolo dell'età nella malattia oncologica

L'età è un fattore di estrema rilevanza nello sviluppo del cancro, dal momento che l'incidenza dei tumori aumenta significativamente e drammaticamente con l'età. Questa relazione è legata, da un lato, all'accumularsi con l'invecchiamento, degli effetti dei cancerogeni e, dall'altro, alla progressiva minore efficacia dei meccanismi di riparazione cellulare. Dalla Figura 1, che presenta la frequenza dei tumori nelle diverse classi d'età, è subito evidente come questa cresca notevolmente nelle età adulte e soprattutto avanzate. Le curve nei due sessi, sebbene entrambe riproducano un incremento consistente con l'età, appaiono diversificarsi per una crescita maggiore negli uomini. Questo è dovuto all'effetto del tumore della mammella che, per la sua frequenza, condiziona anche la media dei tumori femminili determinando livelli più alti rispetto agli uomini tra i 40 e i 50 anni e una crescita meno spiccata nelle età più avanzate. Nel complesso, nelle prime decadi della vita la frequenza dei tumori è dell'ordine, al massimo, di qualche decina di casi ogni 100.000 persone; dopo i 35 anni si supera il centinaio di casi, mentre dopo i 60 anni si cambia ancora ordine di grandezza superando il migliaio di casi ogni 100.000 persone, ovvero raggiungendo una frequenza di 1,5-3 casi ogni 100 persone ogni anno. Si comprende, quindi, come le caratteristiche demografiche di una popolazione possano influenzare il numero di tumori che in questa popolazione vengono diagnosticati (2). In virtù di un costante invecchiamento della popolazione italiana, anche se l'incidenza si mantenesse costante e uguale a quella attuale, il numero di diagnosi tumorali, e quindi anche il carico diagnostico-terapeutico prima e di follow-up poi per il sistema sanitario, sono inevitabilmente destinati ad aumentare nel corso del tempo. Per evidenziare il ruolo dell'invecchiamento, nella Figura 2, l'incidenza del complesso dei tumori dal 1996 al 2009 è presentata per uomini e donne in due modi. Il primo considerando il cambiamento occorso nell'intervallo di tempo nella struttura per età della popolazione (tassi grezzi) e il secondo considerando che la popolazione sia rimasta con la stessa struttura per età che aveva nel 1996 (tassi aggiustati per età, standard popolazione-1996). È evidente come per il solo effetto dell'età i tassi grezzi siano più elevati di quelli standardizzati. Questa differenza, presente nei due sessi, è determinata dall'invecchiamento e porta ad un consistente incremento nel numero delle diagnosi nel 2009. Tra gli uomini, durante il periodo considerato (14 anni), si è

Tabella III. Primi cinque tumori più frequenti in Italia e proporzione sul totale dei tumori suddivisi per sesso (esclusi i carcinomi della cute) - Pool Artium 2007-2010 (2)

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (6%)	Prostata (11%)
4°	Vescica (11%)	Tiroide (5%)	Polmone (11%)
5°	Stomaco (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

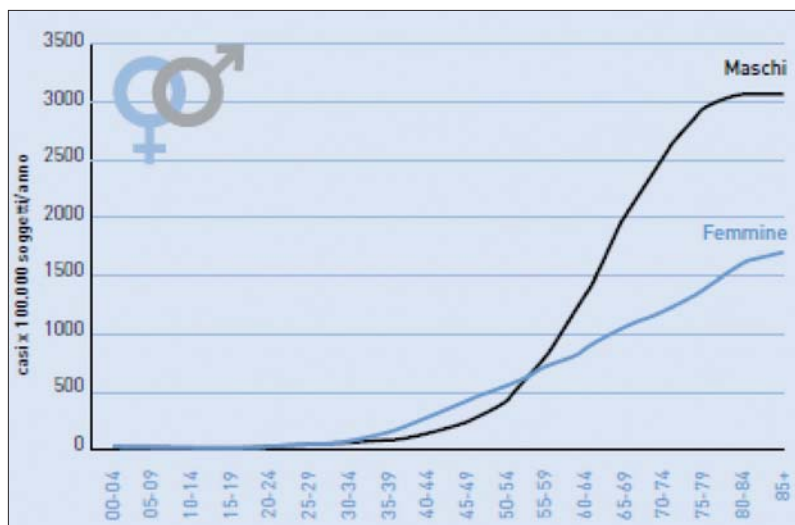


Figura 1. Tassi età specifici ($\times 100.000$) per sesso. Tutti i tumori esclusi i carcinomi della cute. Airtum 2007-2011 (2)

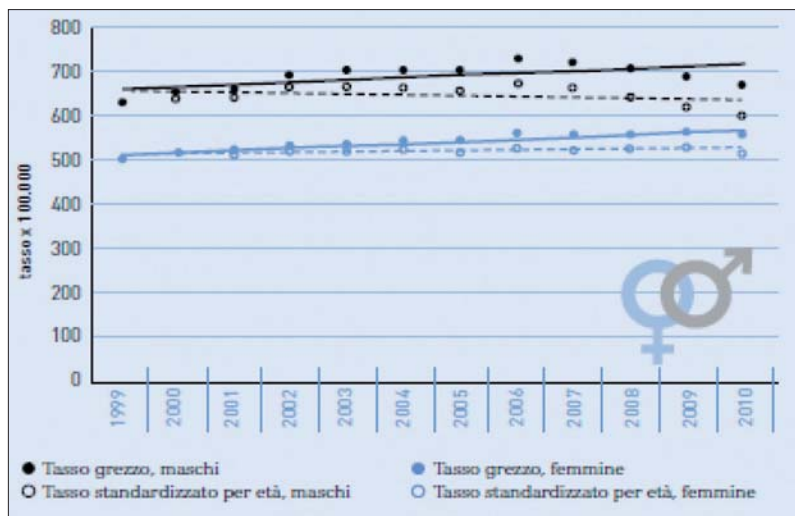


Figura 2. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi i carcinomi della cute) tassi grezzi e standardizzati (popolazione Airtum 1996), uomini e donne. Airtum 1996-2010 (2)

osservato un aumento del 14% del numero delle nuove diagnosi oncologiche, questo aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione; tra le donne si è osservato un incremento di quasi il 20%, di cui tre quarti ascrivibili all'invecchiamento della popolazione. L'effetto dell'invecchiamento nel corso del tempo fa sentire i suoi effetti soprattutto per quei tumori con picchi di incidenza nelle età più avanzate (ad esempio quello dello stomaco). Per altri tumori, ad elevata frequenza anche in età giovanili (ad esempio il tumore della tiroide), l'invecchiamento della popolazione avrebbe invece l'effetto di ridurre il numero dei casi, per contrazione della quota della popolazione a più alto rischio (2, 4).

La sopravvivenza e gli strumenti a disposizione nella lotta alla malattia oncologica

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'effi-

cacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza è fortemente influenzata da due strumenti: la prevenzione secondaria e la terapia. Nel primo caso, attraverso una diagnosi precoce, si ha una maggiore probabilità di essere efficacemente curati, con un beneficio in termini di riduzione di mortalità specifica. La riduzione della mortalità specifica è l'obiettivo principale dei programmi di screening organizzati per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina, e nei due ultimi casi, il riscontro di lesioni precancerose determina anche una riduzione di incidenza delle forme invasive. Una parte rilevante nell'incremento della sopravvivenza è imputabile agli sviluppi della terapia oncologica, particolarmente evidente in alcuni tipi di tumori, per i quali i progressi terapeutici (ad esempio la recente introduzione di farmaci a bersaglio molecolare) hanno migliorato la prognosi. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è un indicatore ampiamente entrato nell'uso comune. Se si considerano i dati di sopravvivenza relativa, aggiustata per l'attesa di vita età e sesso-specifica nella popolazione generale, dopo 5 anni dalla diagnosi, per i casi di tumore diagnosticati in trienni successivi, dal 1990-1992 al 2005-2007 emerge che la sopravvivenza a 5 anni è aumentata notevolmente nel tempo sia per gli uomini (57% nel 2004-2007 contro il 39% del 1990-1992) che per le donne (rispettivamente 63% vs 53%). Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti:

colon-retto (attualmente 64% per gli uomini e 63% per le donne), mammella femminile (87%), prostata (91%) (3). Per alcuni tumori a cattiva prognosi, la sopravvivenza non è migliorata molto negli anni recenti, è il caso ad esempio del tumore del polmone (14% per gli uomini e 18% per le donne) e del pancreas (7% e 9%). 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 anche una certa quota di sovra-diagnosi, vale a dire di diagnosi di tumori che sarebbero rimasti "silenziosi" senza l'incremento degli esami diagnostici. Il caso più eclatante è quello della prostata la cui sopravvivenza è passata dal 62% al 91%, ma è ipotizzabile in parte anche per il melanoma (84% uomini, 89% donne) e per la tiroide (91% e 96). Lo sviluppo delle tecniche di imaging ha presumibilmente contribuito all'anticipazione diagnostica anche di una quota di casi di tumore cerebrale anche se la prognosi rimane severa (21% e 28% di sopravvivenza a cinque anni nei due sessi) (2, 4).

L'aumento della sopravvivenza a gran parte dei tumori ha portato ad un notevole incremento del numero di soggetti cosiddetti "lungopravvivenenti" dopo una diagnosi di neoplasia. Molti di questi sono in età lavorativa e quindi protagonisti attivi del processo di inserimento occupazionale che deve vedere il ritorno al lavoro del soggetto "oncologico" sia con la finalità di garantire il benessere psicofisico e sociale del lavoratore stesso, sia per finalità produttive. Nel 2010 il numero di soggetti con sopravvivenza superiore a 5 anni alla diagnosi di tumore era il 4% della popolazione generale pari a circa 2.250.000 soggetti (nel 2015 è stato stimato essere di 3.000.000), mentre nel 2010 il numero di sopravvivenenti oltre 10 anni dalla diagnosi di tumore è risultato pari al 2% della popolazione generale, circa 1.300.000 soggetti (2, 5).

La malattia neoplastica e le radiazioni ionizzanti: le scale di radioinduzione oncogena

Il BEIR V del 1989, tramite modelli matematici fornisce le espressioni analitiche del rischio oncogeno imputabile alle radiazioni ionizzanti (Tabella IV). La valutazione della PC (probabilità causale, che parte dal presupposto che la patologia stocastica radioindotta, per le caratteristiche di aspecificità, di lunga latenza e di casualità di comparsa, è indistinguibile da analoghe patologie imputabili ad altre cause) potrebbe divenire un rapido e relativamente semplice algoritmo di calcolo affidato al computer. Il modello analitico generale al quale il BEIR fa riferimento è quello moltiplicativo nel quale si tiene conto dell'apporto di vari parametri. Semplificando i concetti si può dire che il trasporto del rischio da una popolazione A (irradiata) ad una popolazione B può avvenire utilizzando un modello "moltiplicativo" (il rischio "di base" di B viene moltiplicato per il rischio relativo RR osservato in A) o utilizzando un modello "additivo" (il numero dei tumori osservato in A come eccesso su quelli spontanei viene aggiunto ai tumori spontanei di B) (6).

Per la valutazione del rischio oncogeno l'ICRP Pubblicazione 60 (7) ha fatto riferimento ai dati di mortalità e neoplasia raccolti dal 1950 al 1985 dalla RERF, Istituzione binazionale nippo-statunitense con sede ad Hiroshima che conduce il programma di ricerca denominato

Life Span Study (LSS), cioè lo studio degli effetti a lungo termine sui sopravvissuti alla bomba A. Per la tiroide invece viene fatto riferimento ai dati da irradiazioni mediche, così come per fegato e osso, impiegando in questo caso dati opportunamente adattati relativi a esposizione a raggi alfa (torio e radio). All'epoca non erano disponibili dati esaurienti di incidenza. Nel documento attuale si ricorre ancora al LSS ma con dati provenienti da un follow-up più lungo, dal 1958 al 1998, e prendendo in considerazione l'incidenza dei tumori e non più la mortalità, desunta dai certificati di morte. Questo diverso approccio garantisce notevoli vantaggi rispetto all'obiettivo di meglio registrare e studiare i nuovi casi di malattia neoplastica. Infatti, gli studi che si fondano sui dati di mortalità presentano numerose limitazioni: non considerano i tumori non fatali, male prendono in considerazione quelli a più lungo decorso, la causa neoplastica è spesso sottovalutata nei certificati di morte. Viene ora ricondotto al LSS anche il dato riguardante le neoplasie epatiche, mentre sono assunte come invariate le stime riguardanti osso e pelle. Infine, i dati provenienti dal LSS nell'ICRP 103 (8) sono confrontati ed integrati con quelli di altre fonti privilegiando, per motivi di solidità statistica, gli studi di coorte rispetto a quelli caso-controllo. Il modello interpretativo rimane quello tradizionale: l'ipotesi lineare dose-effetto, senza una soglia neppure alle piccole dosi (LNT theory) per le quali i dati epidemiologici non sono più informativi per ragioni di incertezza statistica, anche se si ricorre agli studi radiobiologici. Nel trasferire il rischio tra popolazioni L'ICRP nella Pubblicazione 103 accoglie l'idea che per ogni tipo di tumore sia più adatto, di volta in volta, il modello additivo o moltiplicativo o una combinazione tra i due.

Dal confronto fra ICRP 60 e ICRP 103 in merito ai valori dei fattori di ponderazione dei singoli tessuti o organi, si può rilevare il notevole salto in avanti fatto dalla mammella (al riguardo ICRP 103 stabilisce il calcolo separato dell'equivalente di dose per maschi e per femmine e successivamente la determinazione della media tra i due valori) e il salto indietro delle gonadi (effetti ereditari), del fegato, dell'esofago e della tiroide. Si può inoltre constatare come il SNC, il rene e le ghiandole salivari che nell'ICRP 60 erano compresi fra gli "altri tessuti o organi", oggi con ICRP 103, sono identificati con un proprio fattore di ponderazione. Tra i "tessuti o organi rimanenti" compaiono ora il tessuto adiposo, il surrene, il tessuto connettivo, le vie aeree extratoraciche, la cistifellea, le pareti del cuore, i linfonodi, il muscolo, il pancreas, la prostata, le pareti dell'intestino tenue, la milza, il timo e l'utero (Tabella V). Queste modifiche nella scala di radioinducibilità oncogena nascono dall'utilizzo di più credibili dati epidemiologici di incidenza (in particolare dagli studi sulle popolazioni giapponesi esposte alle bombe atomiche) e dal miglioramento degli strumenti interpretativi e di calcolo impiegati sia nell'interpretazione modellistica dei dati epidemiologici e della loro applicazione, sia nell'analisi più accurata basata su modelli ed ipotesi più plausibili della componente ereditaria del danno stocastico.

Tabella IV. Scala di priorità nella radioinduzione oncogena basata su BEIR V (1989)

Molto alta	Alta	Media	Bassa
Leucemia	Colon	Ovaio	Pancreas
Mammella	Stomaco	Mieloma	Cavità orale e faringe
Tiroide	Pelle	SNC	Laringe
Polmone	Reni-Vescica	Prostata	Paratiroidi
	Esofago		Utero
	Fegato		Linfoma H
	Osso		Linfoma non H

Tabella V. Fattori di ponderazione tissutale secondo ICRP 60 e ICRP 103

Organo o tessuto	Fattore ponderazione Wt ICRP60	Fattore ponderazione Wt ICRP103
Gonadi	0,20	0,08
Midollo osseo emopoietico	0,12	0,12
Colon	0,12	0,12
Polmone, vie toraciche	0,12	0,12
Stomaco	0,12	0,12
Vescica	0,05	0,04
Mammella	0,05	0,12
Fegato	0,05	0,04
Esofago	0,05	0,04
Tiroide	0,05	0,04
Pelle	0,01	0,01
Superficie ossea	0,01	0,01
Cervello	Organi e tessuti rimanenti	0,01
Rene	Organi e tessuti rimanenti	0,01
Ghiandole salivari	Organi e tessuti rimanenti	0,01
Organi e tessuti rimanenti*	0,05	0,12
TOTALE COMPLESSIVO	1,00	1,00

1991: muscolo, cervello, intestino tenue, reni, cistifellea, milza, timo, utero, surrene, vie aeree extratoraciche

2007: tessuto adiposo, surrene, tessuto connettivo, vie aeree extratoraciche, cistifellea, pareti del cuore, linfonodi, muscolo, pancreas, prostata, pareti intestino tenue, milza, timo e utero

Allo stato attuale, lo strumento più importante del Medico Competente /Autorizzato per la definizione di gruppi a rischio è l'anamnesi familiare e personale. Attraverso questo strumento è infatti possibile individuare situazioni che, sulla base delle attuali conoscenze, rappresentano condizioni di maggiore probabilità di sviluppo neoplastico (9,10,11). In futuro sarà probabilmente possibile, attraverso i progressi della biologia molecolare, mettere a punto test genetici che permettano di evidenziare la predisposizione allo sviluppo di una specifica neoplasia (9).

Un primo esempio di gruppo a rischio anamnesticamente rilevabile è quello degli abituali fumatori e del carcinoma polmonare (2). È stimato infatti che il rischio di incorrere in questa patologia nei forti fumatori (oltre 20 sigarette/die) è di 20 volte superiore rispetto ai non fumatori. È inoltre noto l'effetto sinergico del fumo con alcuni cancerogeni professionali (amianto, metalli pesanti, IPA, radon).

Altro esempio è quello del cancro del colon e dei suoi fattori di rischio (2), che sono, nell'ordine di importanza: la presenza di polipi adenomatosi colon rettali; la generica familiarità (per la quale un familiare di primo grado ha un rischio 3 volte maggiore di sviluppare questa patologia rispetto alla popolazione generale); i fattori dietetici, ma con una associazione minore (consumo di grassi animali, dieta ricca di carne, dieta ipercalorica); la presenza di alcune forme a trasmissione genetica (FAP e HNPCC), a forte associazione ma a frequenza di osservazione certamente bassa.

Un terzo caso è quello del carcinoma mammario (12) per il quale il fattore familiare sembra giocare un importante ruolo (come dimostrato dalle recenti acquisizioni nel campo della biologia molecolare), sebbene in questo senso appare ancora difficile inquadrare in modo conclusivo il problema. Oltre agli esempi citati, numerose sono le condizioni anamnestiche-cliniche la cui presenza comporta un maggior rischio di comparsa di neoplasia. Ove si consideri nel suo insieme la popolazione lavorativa esposta a radiazioni ionizzanti come a maggior rischio (a causa della esposizione), i dati di incidenza e di mortalità assumono importanza determinante nella scelta dei protocolli diagnostici. Mentre per alcuni tumori (come per quello polmonare) l'alta frequenza di osservazione (e di mortalità) coincide sufficientemente con i più elevati coefficienti di radioinducibilità, per altri, in particolare per lo stomaco e in misura minore per il colon retto e per la leucemia, esiste un notevole divario tra la probabilità di induzione causata dalle radiazioni ionizzanti (elevata) e la frequenza osservata nella popolazione (bassa) (13, 14). È evidente quindi che, tenendo conto dei soli coefficienti di radioinducibilità nella scelta dei protocolli di oncoprevenzione secondaria, correremmo il rischio di orientare la diagnosi precoce verso forme neoplastiche con minore probabilità di comparsa, a scapito di altre che presentano invece tassi di incidenza e/o di mortalità più elevata nella nostra popolazione in età lavorativa. Per quel che riguarda il test di screening c'è da dire che esistono numerosi protocolli di screening per la diagnosi precoce di di-

verse forme tumorali. Nonostante la applicazione di tali test in numerose campagne di prevenzione, non si è ancora giunti, almeno per la maggiore parte di essi, a dare risposte definitive alla domanda di test efficaci (sensibili/specifici) ed applicabili per programmi di screening sulla popolazione generale (anche lavorativa). Un altro aspetto non secondario riguarda la periodicità della esecuzione degli esami diagnostici. Una scelta in questo senso deve essere obbligatoriamente legata alla valutazione di efficacia dei protocolli proposti, che deriva dalla rigorosa analisi delle casistiche cliniche. Per tale motivo le indagini dovranno essere eseguite con frequenza e modalità rigidamente controllate, in accordo con l'impostazione suggerita dagli organismi scientifici proponenti. Al di fuori di tale prospettiva protocolli perdono la loro efficacia e risultano inutili, se non dannosi, per il lavoratore e per la società.

Conclusioni

La malattia oncologica ha ormai assunto nel nostro Paese e nel mondo Occidentale una dimensione notevole sollecitando sempre più la necessità di interventi mirati rispetto ai diversi fattori di rischio chiamati in causa come agenti eziologici. Per lo studio del ruolo oncogeno della esposizione occupazionale a radiazioni ionizzanti nell'insorgenza della malattia neoplastica, la Probabilità di causa (PC), matematicamente definita come il rischio oncogeno attribuibile alla specifica radiazione (RadRisk) diviso la somma del rischio di base della popolazione generale attribuibile ad altre cause (BasRisk) più il rischio attribuibile all'esposizione della specifica radiazione (RadRisk), rappresenta un "modo ragionevole per indirizzare il problema della valutazione della verosimiglianza che una precedente esposizione a radiazioni ionizzanti (RI) sia responsabile di un evento oncogeno" (Committee on Radiation Protection and Measurements - NCRP - Statement n° 7 del 30/09/92). La PC è infatti capace di valutare in termini probabilistici quale sia la responsabilità di una specifica pregressa esposizione a RI rispetto alle altre possibili cause. In Italia il metodo della PC è divenuto uno strumento a disposizione del medico autorizzato sia nella fase valutativa e decisionale della denuncia di sospetta malattia professionale (ai sensi del DPR 1124/65), sia come elemento di giudizio da considerare nel percorso di valutazione dell'inserimento occupazionale di un lavoratore con pregressa patologia neoplastica in attività a rischio da RI.

Il metodo della PC è stato introdotto per la prima volta negli anni '80 negli USA per poter affrontare con strumenti scientifici il problema medicolegale del riconoscimento della correlazione tra esposizione a radiazioni ionizzanti e patologia neoplastica in popolazioni civili, successivamente militari e lavorative. Risulta quindi lo strumento più avanzato da applicare nel processo medicolegale di attribuzione all'esposizione occupazionale a radiazioni ionizzanti di una malattia oncologica in ambito assicurativo professionale (INAIL).

Bibliografia

- 1) Le Cause del Cancro. Il Pensiero Scientifico Editore, 1983 - Traduzione italiana a cura di Silvia Franceschi e Carlo La Vecchia.
- 2) I numeri del cancro in Italia 2015 - AIOM, CCM, AIRTUM - Intermedia Editrice, Brescia - 2016. Available from: www.registri-tumori.it/cms/it/node/3993
- 3) Taino G, Gazzoldi T, Brevi M, Giorgi M, Imbriani P. Sindrome metabolica e lavoro a turni: studio dell'associazione in una popolazione di lavoratori di un'industria chimica. G Ital Med Lav Ergon 2011 Jul-Sep; 33 (4): 456-461.
- 4) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- 5) Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P. La valutazione dell'evidenza epidemiologica - Epidemiologia e Prevenzione - 2010; 34 (5-6) supp 3.
- 6) National Research Council. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V. Washington, DC: The National Academies Press, 1990.
- 7) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP 60. 1991.
- 8) Recommendations of the international Commission on Radiological Protection. ICRP 103. 2007.
- 9) Associazione Italiana Radioprotezione Medica, Linee guida AIRM: sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti. IPSOA, 2013j.
- 10) Taino G, Giroletti E, Delogu A, Malagò G, Corona G, Businaro J, Imbriani M. 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.
- 11) Taino G, Giroletti E. L'idoneità dopo patologia oncologica. G Ital Med Lav Ergon 2015 Oct-Dec; 37 (3 suppl): 102-103.
- 12) Boice J D, ScD Jr, Mandel J S Doody MM. Breast cancer among radiologic technologists. JAMA 1995, Vol. 274(5): 394-401.
- 13) 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.
- 14) Spiers F W, Lucas H F, Rundo J. Leukaemia incidence in the US dial workers. Health Phys 1983; 44 Suppl 1: 65-72.

Corrispondenza: Giuseppe Taino, E-mail: giuseppe.taino@icsmaugeri.it