

24° CORSO AVANZATO DI RADIOPROTEZIONE MEDICA
Bressanone (Bolzano) 30 agosto – 3 settembre 2010

Fondo naturale di radiazioni e ricerche epidemiologiche

Ottenga F., Guidi M. - Medicina del Lavoro Università di Pisa

1. Introduzione.

Il sistema di radioprotezione sviluppato nel corso degli anni dalla ICRP è essenzialmente mirato a proteggere i lavoratori e la popolazione dalle esposizioni derivanti da attività umane comportanti l'utilizzo di sorgenti di radiazioni in gran parte di origine non naturale.

Peraltro l'esistenza di un fondo naturale di radiazioni, comportante esposizioni non trascurabili, è sempre stata riconosciuta dall'ICRP come degna di attenzione, anche se non assoggettabile agli stessi requisiti raccomandati per le altre esposizioni. La posizione dell'ICRP in materia si è evoluta nel corso degli anni, anche alla luce del crescente numero di valutazioni e stime dell'impatto radiologico del fondo naturale, resesi man mano disponibili.

Nella Pubblicazione 26 del 1977, l'ICRP ha affrontato il problema dell'esposizione al fondo naturale di radiazioni, introducendo una distinzione tra i livelli *normali* di dosi di radiazioni e i livelli *accresciuti* dalle modificazioni introdotte dall'uomo, quali quelli conseguenti alle attività minerarie, ai voli di alta quota e all'impiego di materiali da costruzione contenenti radionuclidi naturali. In relazione a ciò l'ICRP ha sostenuto che i limiti di equivalente di dose raccomandati dalla Commissione non dovevano tener conto dei contributi dovuti al "normale" fondo naturale, mentre erano da includere quelle componenti delle dosi da radiazione quali risultato di attività umane o di particolari ambienti naturali. Tale orientamento, ritenuto valido a fronte dell'ipotesi di linearità fra dosi ed effetti, implicava che l'eventuale danno dovuto alle radiazioni naturali fosse da considerarsi indipendente e semplicemente aggiuntivo e che le conseguenze dovute alle variazioni della dose da radiazione naturale fossero da considerarsi alla stessa stregua delle modifiche di rischio associabili alle variazioni geografiche di altre caratteristiche naturali pericolose (fenomeni meteorologici, vulcanismo). Si conveniva comunque che non vi era una chiara e netta divisione fra livelli "normali" e livelli accresciuti dalle attività umane.

Questa ultima considerazione è stata alla base di un riesame di tutta la materia, che si è caratterizzato con la Pubblicazione 39 del 1984, nella quale l'accento è stato posto sul grado di *controllabilità* delle esposizioni. Su tale base l'ICRP ha operato una nuova suddivisione distinguendo fra situazioni *esistenti*, rispetto alle quali l'intervento non può essere un "rimedio", e le esposizioni *future*, che possono essere assoggettate a limitazioni e controlli già in fase di progettazione.

Per le situazioni esistenti (quali il vivere nelle abitazioni, il mantenere la produzione di materiali di costruzione, il volo aereo con le attuali modalità), la Commissione ha raccomandato l'adozione di specifici *livelli di azione*, da definire sulla base di una valutazione dei costi associabili alle azioni di rimedio che debbono essere giustificati a fronte della risultante riduzione del rischio radiologico. Fermo restando che livelli di azione diversi sono da prevedere per le diverse sorgenti naturali, nella Pubblicazione 39 è stato indicato un possibile livello di azione per il radon nelle abitazioni, pari a una concentrazione equivalente all'aquilibrio di 200 Bq/m³, corrispondente ad un

equivalente di dose efficace di circa 20 mSv/anno, mentre, ad esempio, per la presenza di ^{40}K negli alimenti, è stato raccomandato, tenendo conto che il ^{40}K è sotto controllo omeostatico nell'organismo, di non adottare alcun livello di azione.

Per le situazioni future (quali la costruzione di nuove case, la produzione di materiali da costruzione in nuovi impianti, l'uso di fertilizzanti prodotti in nuovi impianti), la Commissione ha raccomandato l'adozione di *soglie superiori* alle dosi individuali da considerare nel processo di ottimizzazione. Data la maggiore controllabilità delle situazioni future dobbiamo attenderci che tali soglie siano inferiori ai livelli di azione per la stessa tipologia di esposizione.

L'esposizione al fondo naturale delle radiazioni è stata infine presa in considerazione nella Pubblicazione 60 del 1990 dell'ICRP, e riconfermata nella recente ICRP 103 del 2007, sia per il contributo che da essa può derivare nel caso delle esposizioni lavorative (per le quali è condivisibile una responsabilità del datore di lavoro), sia in relazione all'esposizione della popolazione generale. Con riferimento all'esposizione lavorativa, l'ICRP ha ritenuto che in generale possano rientrare sotto la responsabilità dei datori di lavoro le esposizioni derivanti da radon e le operazioni con materiali contenenti radionuclidi naturali. In relazione all'esposizione della popolazione generale, questa può essere espressa dalla emissione di radionuclidi naturali dal cosmo e dalla crosta terrestre.

La Raccomandazione del 21 febbraio 1990 della Commissione delle Comunità Europee ha indicato rispettivamente in 200 e 400 Bq/m³ i valori al di sopra dei quali valutare la fattibilità di un intervento preventivo o mitigativo per le nuove abitazioni e quelle esistenti: tali valori possono essere assunti come corrispondenti a dosi di 10 e 20 mSv/anno. La menzione dei voli ad alta quota in cui le situazioni possono connotarsi come esposizioni lavorative, può essere considerata alla stessa stregua della presenza di radon negli edifici. Resta importante sottolineare che l'ICRP, nelle Pubblicazioni 60 e 103, ha fatto esplicito rimando alle autorità competenti e, per ciò che riguarda le radiazioni naturali comportanti esposizioni lavorative, al vincolo del rispetto dei limiti di dose. Il fondo naturale è stato assunto esplicitamente come uno dei riferimenti nel processo di definizione dei limiti di dose.

Gli indirizzi comunitari sono contenuti nella Direttiva 96/29/Euratom, adottata dal Consiglio dell'Unione Europea il 13 maggio 1996, che ha dettato le nuove norme generali di radioprotezione ispirate alla Pubblicazione n. 60 dell'ICRP. Il recepimento della Direttiva 96/29/Euratom nell'ordinamento italiano, anche per quanto riguarda l'esposizione alle sorgenti naturali di radiazioni ed in particolare al radon, è stato attuato con il D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 241, che, come è noto, ha modificato ed integrato il precedente D.Lgs. 17 marzo 1995, n. 230.

2. Il fondo naturale di radiazioni.

In recenti documenti dell'UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation) sono presenti ponderosi contenuti, rigorosamente scientifici, sul fondo naturale, derivanti da studi radiobiologici, indagini epidemiologiche e modelli interpretativi.

Le fonti naturali di radiazione, caratterizzate dalla ineludibilità per ogni entità biologica a poter sfuggire alla loro presenza, sono distinte, a seconda delle modalità di provenienza, in:

- Radiazione primordiale. E' dovuta ai radionuclidi presenti nella crosta terrestre (potassio, uranio, torio), che hanno lunghi periodi di dimezzamento, o a quelli che provengono dal decadimento dei medesimi. Fra questi è prevalente il radon, radionuclide in forma gassosa. La dose efficace media annua dovuta alla radiazione primordiale è di circa 2 mSv.

- Radiazione cosmica. Proviene sia dagli spazi intergalattici che dal sole ed è costituita prevalentemente da protoni e da particelle alfa di energia estremamente elevata. Tale radiazione primaria colpisce violentemente le molecole di aria dell'atmosfera, determinando molte altre particelle (anche neutroni) che costituiscono la radiazione secondaria. A livello del suolo la dose efficace media annua dovuta alla radiazione cosmica è di circa 0,36 mSv.
- Radiazione cosmogenica. Proviene da nuclidi divenuti radioattivi presenti nella radiazione cosmica secondaria (tritio, carbonio, sodio), che interessano il metabolismo umano dando luogo a contaminazione interna. La radiazione cosmogenica, con una dose efficace annua di circa 0.015 mSv, contribuisce per una frazione minima all'esposizione della popolazione.

L'istogramma rappresentato nella figura 1, relativo alla distribuzione delle dosi di fondo ai vari gruppi di popolazione esposta, evidenzia una distribuzione poissoniana (fig.1)

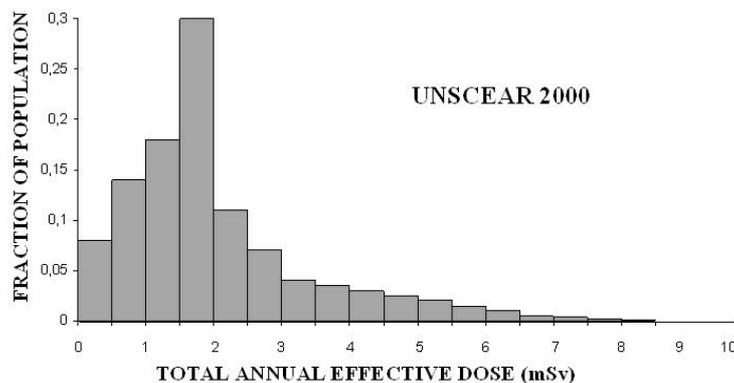


Fig. 1. Distribuzione della popolazione di 15 paesi rispetto al totale annuale della dose effettiva

L'UNSCEAR precisa che il contributo globale medio del fondo naturale per l'uomo/anno è di 2,4 mSv, con enormi differenze però da zona a zona del globo terrestre, in alcuni punti del quale può raggiungere valori anche 20 volte superiori ai valori medi.

Possono essere interessanti al riguardo alcuni dei seguenti riferimenti: in Brasile circa 30.000 persone vivono con un fondo naturale di circa 5 mSv/anno; nel distretto di Borgogna (Francia) un sesto della popolazione vive con un fondo compreso 1,8 e 3,5 mSv/anno; nel Kerala (India) oltre 100.000 persone sono esposte ad una dose media da fondo naturale di circa 13 mSv/anno; nelle isole Nine (Pacifico) alcune migliaia di persone vivono con un fondo di 10 mSv/anno; nel delta del Nilo il fondo è intorno a 3-4 mSv/anno .

Anche nella nostra Italia c'è un'enorme variazione nel fondo naturale; se si considera solo il fondo da radiazione gamma, e quindi non si prende in considerazione, ad esempio, il contributo del radon, si vede come ci siano significative differenze nell'esposizione della popolazione italiana: la popolazione di Napoli occupa il posto d'onore con 2,13 mSv/anno, mentre quella della Val d'Aosta è all'ultimo posto con 0.49 mSv/anno.

E' opportuno sottolineare che tali livelli di dose vengono definite "basse dosi". Si ricorda che l'UNSCEAR distingue i seguenti livelli di dose e di rateo di dose:

| | | |
|-----------------------|-----------|---------|
| • Basse dosi | 0 - 0,2 | Gy o Sv |
| • Dosi intermedie | 0,2 - 2,0 | Gy o Sv |
| • Alte dosi | 2,0 - 10 | Gy o Sv |
| • Altissime dosi | > 10 | Gy o Sv |
| • Basso rateo di dose | < 0,05 | mSv/min |
| • Rateo di dose medio | 0,05 - 50 | mSv/min |
| • Alto rateo di dose | > 50 | mSv/min |

3. Gli effetti delle basse dosi.

Ormai il capitolo della radiopatologia è ben consolidato nel vasto libro della patologia umana. Classicamente gli effetti delle radiazioni si distinguono in effetti somatici deterministici o graduati (le "reazioni tissutali avverse" della ICRP 103/2007) e in effetti stocastici (somatici e genetici). A questi paragrafi classici è stato aggiunto un nuovo aspetto: quello degli effetti psicologici, che in maniera molto dirompente da alcuni decenni hanno fatto comparsa sulla scena della radiopatologia umana. Essi sono immediati, la loro entità dipende dalla personalità psicologica del soggetto e possono manifestarsi anche "sine materia", cioè senza una reale esposizione alle radiazioni, ma solo per il fatto di credere di aver ricevuto una dose di radiazioni.

L'interesse delle basse dosi (e quindi anche delle dosi del fondo naturale) riguarda l'ipotesi, e si sottolinea il termine di ipotesi, che sta alla base degli effetti stocastici: l'assenza di una soglia. Si suppone cioè che questi tipi di effetti, rappresentati dalla leucemia e dai tumori solidi, possano conseguire anche a dosi basse e prossime allo zero. Gli effetti stocastici colpiscono a caso gli esposti (da cui la loro denominazione); si suppone quindi che non abbiano soglia, e va rilevato che questa supposizione sia essenzialmente finalizzata agli scopi della radioprotezione: è il principio di precauzione applicato a questa disciplina. Gli effetti stocastici genetici appartengono alla stessa categoria dei somatici, ma riguardano solo i discendenti degli esposti; va esplicitamente rilevato che questi ultimi non si siano mai riscontrati nella specie umana, neanche nei figli degli esposti alle bombe atomiche giapponesi, e siano stati riscontrati solo nelle ricerche di radiobiologia su specie animali.

Considerando gli effetti stocastici somatici, che sono quelli che destano maggiore apprensione nella popolazione, va rilevato che effettivamente le radiazioni a dosi cosiddette intermedie (al di sopra dei 200-400 mSv) e a dosi alte (sopra 1 Sv), hanno manifestato un potere oncogeno. Certamente, dal punto di vista scientifico, l'attribuzione della oncogenicità alle radiazioni sulla base delle loro interazioni elementari è plausibile, e sono stati documentati alcuni meccanismi di base con cui le radiazioni possono determinare modificazioni sulla molecola base della vita: il DNA; tra questi la formazione di addotti, le alterazioni delle basi per alchilazione o per ossidrilazione, le perdite delle basi, i legami crociati, la rottura semplice o doppia dell'elica del DNA.

L'elemento cardine del danno cellulare, che si estrinseca sia a livello somatico che genetico, è quindi rappresentato dalle alterazioni indotte sugli acidi nucleici e si estrinseca o nella morte della cellula o nella sua trasformazione. Nel caso di irradiazioni elevate sarà più eclatante il primo esito, che sfocerà in una sintomatologia correlabile sul piano clinico all'organo o al sistema maggiormente colpito o più radiosensibile ("reazioni tissutali"). Il secondo esito, che ha un periodo di latenza più lungo e che si suppone non essere correlabile con una soglia, è in qualche modo responsabile della cancerogenesi.

Non condivise dalla maggior parte degli autori sono le ipotesi secondo le quali un evento singolo di ionizzazione o l'insorgenza di una singola mutazione somatica possano, come tali, originare un tumore. La trasformazione neoplastica è un fenomeno complesso, lungo nel tempo, che incomincia ormai ad essere più chiaro: è un processo a molti stadi nel quale la lesione a livello del DNA rappresenta la prima e forse la più importante tappa del processo; si configura nei noti stadi (iniziazione, promozione, conversione, progressione). Queste fasi complesse e ancora non del tutto chiare, e sulle quali la ricerca è estremamente attiva, sono contrastate in ogni caso almeno su tre livelli di protezione:

- Il livello dei sistemi antiossidativi (livello chimico), che tendono a bloccare l'azione dei radicali liberi artefici della formazione di addotti e più probabili responsabili, insieme alle rotture doppie del DNA, delle mutazioni geniche stabili e quindi dell'azione iniziatrice del processo oncogeno. Questi meccanismi riguardano il blocco dei radicali e la loro reazione con il DNA; ad esempio i gruppi tiolici di cui la cellula è molto ricca bloccano i radicali liberi a livello del sito della loro produzione e quindi impediscono a questi radicali di procurare danno sul DNA;
- Il livello dei sistemi enzimatici riparativi (livello biochimico), che fanno della cellula un vero e proprio micro laboratorio biochimico, ove i numerosi enzimi, operando in modo armonico e sinergico, provvedono al ripristino dell'integrità dell'informazione genetica ed alla riparazione dei danni al DNA; sono sistemi polienzimatici che raggruppano enzimi quali la metiltransferasi, la glicosidasi, l'insertasi, le endonucleasi e così via;
- Il livello della vigilanza sull'integrità del "self", rappresentato dal sistema immunitario, che provvede ad eliminare le cellule "deviate" per l'intervento dei sistemi cosiddetti killer, i linfociti T in particolare, che distruggono e fagocitano la cellula e la eliminano dal sistema biologico; a questo livello (cellulare e sistemico) fa capo l'attività di "morte programmata della cellula" o apoptosi, processo che porta appunto alla morte la cellula che non può più essere riparata;
- un quarto livello, che non è parte del sistema omeostatico dell'organismo, si è dimostrato efficace, ed è rappresentato dall'intervento medico: eradicazione chirurgica o distruzione proprio con terapia attinica o con chemioterapia della massa tumorale sfuggita ai meccanismi di difesa e ormai giunta all'osservazione clinica.

Ora, sulla base di queste considerazioni relative alla lesività in senso oncogeno delle radiazioni, e sulla base delle indagini di tipo epidemiologico e radiobiologico che sono state condotte, si sono ottenuti valori di incidenza della malattia oncogena che sono stati riportati su grafico in funzione della dose. Si è potuto così interpolare attraverso la funzione che interpreta meglio i dati, che, come già accennato, riguardano solo le dosi medie ed elevate. Su questa curva interpolatrice, per i fini della radioprotezione, si è cercato di eseguire anche una estrapolazione alle basse dosi, per interpretare i dati e ottenere indicazioni operative per attuare le garanzie più alte di sicurezza per gli esposti a radiazioni. A tal fine e per una maggiore garanzia di tutela, in ottemperanza al principio di precauzione, non si sono scelte le linee che interpolano meglio i dati epidemiologici, ma si è cercata la retta tangente a quelle curve facendola passare per l'origine degli assi, riducendo notevolmente la pendenza della curva stessa e quindi il cosiddetto coefficiente di rischio per tumori mortali. Tutte le più importanti Istituzioni internazionali di Radioprotezione si sono valse di questi elementi per effettuare le valutazioni del rischio e per produrre documenti di protezione dalle radiazioni: anche le più recenti di tali pubblicazioni (NCRP 2001; , BEIR VII 2006, ICRP 2007, UNSCEAR 2008) hanno portato un contributo determinante per la conferma del Sistema di Radioprotezione, cui si adeguano le normative dei vari paesi.

Le principali serie epidemiologiche per lo studio degli effetti stocastici delle radiazioni ionizzanti sono rappresentate da:

- Sopravvissuti Giapponesi (Hiroshima e Nagasaki)
- Pazienti trattati con fluoroscopia toracica
- Pazienti irradiati per spondilite anchilopoietica
- Pazienti trattati con radio per TBC
- Pazienti trattati per "tinea capitis"
- Minatori esposti al radon
- Pittori di quadranti luminescenti di orologi

Per i danni stocastici somatici (leucemia e tumori solidi) le citate Istituzioni hanno confermato in Radioprotezione, in via cautelativa e in alternativa ad altri modelli (lineare con soglia, lineare quadratico e quadratico con e senza soglia – vedasi fig. 2) una relazione dose-effetto di tipo lineare con estrapolazione passante per l'origine delle coordinate (Linear No-Threshold model o LN-T model); si tratta dell'ipotesi conservativa adottata già dagli anni '80 ai fini preventivi della radioprotezione: la mancanza di soglia di dose deve essere intesa come una ipotesi prudenziale scientificamente accettabile ma non dimostrata.

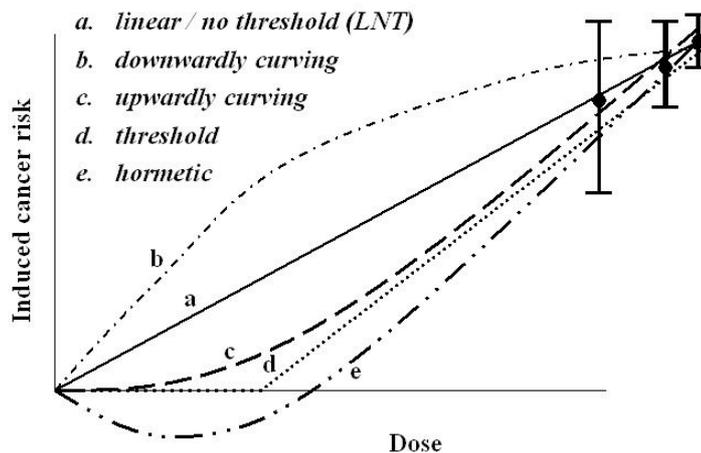


Fig. 2. Il rischio secondo vari approcci disponibili in letteratura (Brenner D. J. et al., 2003)

I requisiti fondamentali dell'ipotesi LN-T secondo la Pubblicazione ICRP 103/2007 sono stati confermati:

- Tutte le dosi aumentano il rischio di cancro
- Il rischio per unità di dose è costante
- Il rischio è additivo
- Le variabili biologiche sono insignificanti rispetto alla dose

Le variabili biologiche citate sono rappresentate dalla risposta adattativa, dalle variazioni della radio resistenza legata all'instabilità genomica, dall'effetto vicinanza (Bystander), dall' "Abscopal Effect" e dall'ormesi.

Per risposta adattativa si intende un adeguamento omeostatico dell'organismo ad una nuova condizione ambientale e/o di vita (es. il mitridatismo in tossicologia, la pigmentazione cutanea da

esposizione a raggi ultravioletti, il numero ridotto di aberrazioni in cellule in coltura irradiate con timidina tritiata, ecc.). C'è una sostanziale evidenza che il numero di aberrazioni e mutazioni radioindotte in cellule proliferanti sia in vitro che in vivo possa essere ridotto da una precedente dose di condizionamento, e che i meccanismi di riparazione cellulare siano stimolati dopo un danno radioindotto. Qualunque siano i meccanismi, essi sembrano capaci di agire non soltanto sulle lesioni indotte dalle radiazioni, ma, almeno in parte, anche su lesioni indotte da altri agenti tossici. Per quanto riguarda la plausibilità di una risposta adattativa radioindotta si riconosce che l'efficacia di una riparazione nelle cellule di mammifero non è assoluta. E' quindi importante valutare il bilanciamento tra la riparazione cellulare stimolata e il danno residuo.

La diminuita o aumentata radioresistenza sono rappresentate rispettivamente da un aumento o da una diminuzione della mortalità cellulare per le basse dosi. Sono state recentemente osservate in colture cellulari, sono collegabili alle funzioni geniche nella regolazione della riduzione del danno al DNA, e partecipano ai molti fattori delle reazioni di adattamento. Sono una delle conseguenze dell'instabilità genomica radio indotta: se una cellula irradiata sopravvive, si possono produrre cellule figlie che per duplicazione incrementano il numero di modificazioni nel loro genoma (alterazioni quali-quantitative dei cromosomi, mutazione di geni e di sequenze del DNA, riduzione del numero di cellule generate, ecc.).

L'effetto "Bystander" indica la capacità delle cellule colpite da un agente di coinvolgere nel danno altre cellule non direttamente bersagliate dall'agente stesso. Le radiazioni convogliano il danno sul DNA sia attraverso una ionizzazione diretta sia indirettamente attraverso i radicali liberi prodotti dalle molecole dell'acqua nelle immediate vicinanze del DNA. I meccanismi ipotizzati sono il trasferimento del supernatante del mezzo di coltura dalle cellule irradiate alle cellule non irradiate, o l'irradiazione alfa del citoplasma, con induzioni di mutamenti differenti da quelle prodotte dall'irradiazione del nucleo. L'effetto crea variazioni della sopravvivenza cellulare, della trasformazione cellulare neoplastica, dell'induzione dell'apoptosi, della produzione cellulare di ROS (Reactive Oxygen Species), di scambio di cromatidi fratelli (SGE), di frequenza di micronuclei, di frequenza di mutazioni a livello genico.

L'"Abscopal Effect" (di derivazione etimologica latina e greca : "lontano dal bersaglio") si verifica se vi sia una significativa risposta in un tessuto che è fisicamente separato da quelli delle regioni del corpo esposte a radiazioni.

Gli effetti bystander a abscopal sono probabili meccanismi protettivi basati sull'eliminazione di gruppi funzionali di cellule potenzialmente danneggiate, oppure sulla forzatura verso il differenziamento.

L'ormesi sarà oggetto di una breve trattazione separata nell'ultimo paragrafo di questo contributo.

4. Evidenze epidemiologiche contraddittorie del modello LNT.

Per quanto fino ad ora riferito, nel processo di ricerca degli elementi per valutare il rischio ai fini della radioprotezione sono state fatte approssimazioni in senso cautelativo. Esistono peraltro numerose evidenze epidemiologiche che contraddicono il modello LNT: le più note verranno riferite in questo paragrafo.

L'UNSCEAR (Rapporto del Comitato Scientifico delle Nazioni Unite all'Assemblea Generale del 2000) ha rilevato nei sopravvissuti giapponesi alle esplosioni atomiche come la leucemia, patologia che ad alte dosi manifesta valori di rischio relativo superiori ad uno, a dosi basse abbia presentato un ERR inferiore. Rischio relativo inferiore a uno significa sostanzialmente un effetto benefico. Pur non volendo considerare questo effetto come positivo, non si può negare che a dosi basse e prossime allo zero il rischio leucemico praticamente non ci sia. Tale constatazione può essere fatta sia per la leucemia linfatica acuta, sia per la leucemia mieloide acuta e cronica.

Uno studio canadese sulla mortalità per cancro della mammella in 37.710 donne esaminate per tubercolosi polmonare con fluoroscopie periodiche tra il 1930 e il 1952 ha evidenziato un tasso di mortalità standardizzato con un ERR/Sv per tumore della mammella ridotto a 0,66 ($p > 0,05$) per dosi di 150 mSv e a 0,85 per dosi di 250 mSv. (Miller A.B. e Coll., 1989)

A seguito dell'esplosione termonucleare del 1957 a Mayak, in Unione Sovietica, 7.852 persone che vivevano in 22 villaggi delle regioni degli Urali orientali sono stati sottoposti a controlli per 30 anni. La coorte, suddivisa in 3 gruppi, ha presentato una riduzione dei tassi di mortalità per neoplasie rispetto al gruppo di controllo non irradiato delle stesse regioni (Kostyuchenko V.A., Krestina L.Y., 1994). Nella stessa centrale è stato effettuato uno studio in 500 lavoratori nucleari sull'incidenza del cancro del polmone, corretta per il fumo, evidenziando, per bassi carichi corporei di ^{239}Pu , una riduzione della stessa neoplasia. (Tokarskaya Z.B. e Coll., 1997).

Presso il Johns Hopkins Department of Epidemiology, nel periodo 1978-1987, è stato effettuato uno studio caso-controllo su lavoratori nucleari (28.542 con dosi accumulate > 5 mSv; 10.462 con dosi accumulate < 5 mSv; 33.352 lavoratori non nucleari), riferito alle cause di decesso. Sono state considerate tutte le cause, la leucemia, i tumori ematolinfopoietici, il mesotelioma, il cancro del polmone. I risultati hanno evidenziato una diminuzione significativa della SMR per i due gruppi dei lavoratori nucleari per "decessi per tutte le cause" rispetto ai lavoratori non nucleari, ed una diminuzione meno significativa per le diverse neoplasie citate. I bassi livelli di radiazioni ionizzanti sono associati con potenza statistica estremamente alta ad un decremento del rischio (Matanoski G.M. e Coll., 1991).

In Taiwan agli inizi degli anni '80 sono stati costruiti oltre 180 edifici con 1.700 appartamenti impiegando acciaio riciclato, contaminato accidentalmente da ^{60}Co . Questi edifici sono stati occupati per periodi da 9 a 20 anni da 10.000 persone che hanno assorbito inconsapevolmente una dose media di 400 mSv. Il tasso di mortalità per cancro per questa coorte è risultato di 3,5 casi per 100.000 persone/anno; il tasso di mortalità per cancro nella popolazione generale di Taiwan durante i 20 anni di interesse è stato di 116 casi per 100.000 persone/anno (Chen W.L. e Coll., 2004).

A Kerala, in India, con fondo naturale tra i 10 e i 40 mSv (in gran parte per irradiazione gamma) non sono stati osservati "effetti detrimental" in una ampia coorte a confronto con la popolazione di controllo residente nelle vicinanze (Naiz K.M. e Coll., 1999).

Ramsar è una stazione climatica situata nel nord dell'Iran, sul mar Caspio. Per eccesso di ^{226}Ra il fondo è da 50 a 200 volte superiore ai valori medi, con punte di 260 mSv/anno. I circa 2000 residenti non hanno presentato un aumento dell'incidenza di neoplasie e la loro durata di vita è la stessa di quella degli altri Iranian. I linfociti di residenti di Ramsar (fondo naturale 10 mSv/anno), a seguito di esame citogenetico per una dose di 1,5 Gy di radiazioni gamma somministrata ai

campioni di sangue, hanno dimostrato un numero di aberrazioni cromosomiche pari al 55% di quello osservato per la stessa dose sui linfociti di soggetti abitanti in aree vicine con fondo naturale di 1 mSv/anno. L'esposizione ad un fondo naturale può indurre una risposta adattativa sulle cellule umane. (Mortazavi S.M.J., 2000; Ghiassi-Nejad M., 2002).

Una delle serie epidemiologiche più importanti, quella che ha fornito i primi spunti alle ricerche in campo oncologico sulle radiazioni, è quella che riguarda il sarcoma dell'osso nel personale femminile che negli anni venti dell'ultimo secolo ha pitturato i quadranti luminescenti degli orologi. L'UNSCEAR 2000 ha evidenziato che la popolazione esposta ha manifestato una incidenza di sarcomi ossei più elevata per elevati assorbimenti di radio 226; per valori più bassi di attività introdotta si è visto che l'incidenza della neoplasia è stata pari a quella della popolazione nel suo complesso.

Sempre restando nel campo delle basse dosi, una indagine epidemiologica estremamente interessante è stata quella condotta dal governo cinese dello Yangjiang, nella quale sono state considerate due aree di esposizione a sorgenti naturali molto differenti: la regione di controllo, con esposizione annua di 2,07 mSv e la regione di "alto fondo" con un'esposizione di circa 47 mSv/anno. Le due popolazioni (stabili perché presenti sui rispettivi territori da molte generazioni) messe a confronto e seguite nel tempo hanno mostrato un tasso di mortalità diverso: il tasso di mortalità oncogena del gruppo più esposto risulta essere inferiore a quello della popolazione di controllo (Wei L. e Coll., 1990).

Un Report della U.S. Atomic Energy Commission (1973) ha riportato che la popolazione dei 6 Stati con più alto fondo naturale presentava tassi di mortalità per cancro più bassi del 15% rispetto alla media ottenuta globalmente sui 48 stati americani. I risultati venivano confermati confrontando mortalità per cancro e fondo naturale tra i tre Stati delle Montagne Rocciose (Idaho, Colorado e New Mexico) e i tre Stati del Golfo (Louisiana, Mississippi e Alabama) (Goldman M. e Coll., 1989; Sandquist G. e Coll., 1997).

Lo studio ecologico di Cohen, durato 10 anni fra il 1987 e il 1997, ha correlato l'incidenza del cancro del polmone all'esposizione al radon in circa il 90% della popolazione degli Stati Uniti. Le 1601 contee, selezionate in base ad una adeguata permanenza dei residenti, hanno consentito, per la loro numerosità, una analisi di potenza statistica estremamente elevata. Lo studio ha introdotto una correzione indicata dal BEIR IV (quarto Comitato del Biological Effects of Ionizing Radiation) per le variazioni della frequenza del fumo, e ha mostrato una forte riduzione della mortalità per cancro del polmone con l'aumentare dei bassi livelli medi del radon nelle abitazioni. Questi risultati sono in netto contrasto con l'aumento teorico della mortalità calcolato secondo i criteri del BEIR IV, derivati dalla estrapolazione LNT degli effetti sui minatori esposti a concentrazioni molto elevate di radon. I risultati non sono stati recepiti da UBIN, per quanto siano stati valutati da molti epidemiologi fra i più alti standard della pratica epidemiologica. (Cohen B.L., 1997)

Un'indagine analoga era stata precedentemente condotta in molte abitazioni degli Stati Uniti, con una correlazione statistica dei dati che ha evidenziato una dipendenza negativa dell'incidenza di patologie polmonari con la concentrazione di radon (mentre fra i minatori di uranio la correlazione è positiva): lo studio epidemiologico ha rivelato una correlazione negativa tra livelli di esposizione a radon di basso livello e l'incidenza del tumore del polmone, sempre in contrasto con quanto teoricamente previsto dal BEIR IV. (Kondo S. e Coll., 1990)

Uno studio multinazionale retrospettivo di coorte sulla mortalità per cancro nei lavoratori dell'industria nucleare impiegati in 154 impianti di 15 paesi del mondo ha monitorato 407.391 lavoratori con dosimetri personali per irradiazione esterna (fotoni X e gamma di alta energia). L'equivalente di dose accumulata individuale media è risultata 19,4 mSv (il 90% dei lavoratori ha ricevuto una dose accumulata < 50 mSv, e lo 0,1% dosi accumulate > 500 mSv). Le stime di rischio di mortalità per cancro e per leucemia sono state comparate con le stime derivate dai dati sui sopravvissuti giapponesi alle esplosioni atomiche. Sono stati valutati i fattori di confondimento (fumo di tabacco, dieta, esposizioni occupazionali, stato socio-economico). Escludendo il Canada, che ha evidenziato una stima di rischio più elevata (ERR/Sv 1.93 per leucemia), l'esame dei dati aggregati di 14 su 15 nazioni non ha dimostrato un incremento del rischio di mortalità per cancro e leucemia per i lavoratori nucleari. (Cardis E. e Coll., 2005. Studio coordinato dalla IARC).

Nella sintetica rassegna di studi epidemiologici presentati la prevalenza delle segnalazioni bibliografiche si riferisce a situazioni espositive da fonti naturali, anche se alcune appaiono riferite ad esposizioni a basse dosi legate a cause non naturali (incidentali, mediche o occupazionali); si sottolinea che la scelta è stata voluta, in considerazione delle conclusioni contenute nell'ultima parte di questo contributo, cui si rimanda.

L'ormesi.

La dottrina (il cui nome viene dal greco *ορμη* = stimolo) afferma che per qualsiasi agente le grandi dosi inibiscono e possono essere dannose, mentre le piccole dosi stimolano e possono essere benefiche. L'ormesi celebra il suo successo soprattutto nel campo della tossicologia, in particolare per i tossici il cui meccanismo di azione non implica un danno diretto al DNA. Vale comunque per le radiazioni ionizzanti: in questo campo l'ormesi viene da lontano, perché già dal 1898, pochissimo dopo la scoperta dei raggi X e della radioattività, si affermò che culture di alghe crescevano più rigogliose se irradiate. La teoria è invece considerata con diffidenza dalla ufficialità scientifica radio protezionistica e sottoposta a critica nei Documenti dei grandi Organismi Internazionali, compresi i più recenti (ICRP 103/07 e BEIR VII/06). Questa diffidenza ha origine soprattutto nel fatto che l'ormesi suppone una curva dose-risposta come quella riportata nella figura 3, in cui per la piccole dosi la curva scende al disotto della linea ZEP (*Zero Equivalent Point*), e solo per dosi più alte risale oltrepassando tale linea ed ascendendo poi con andamento lineare ed esponenziale.

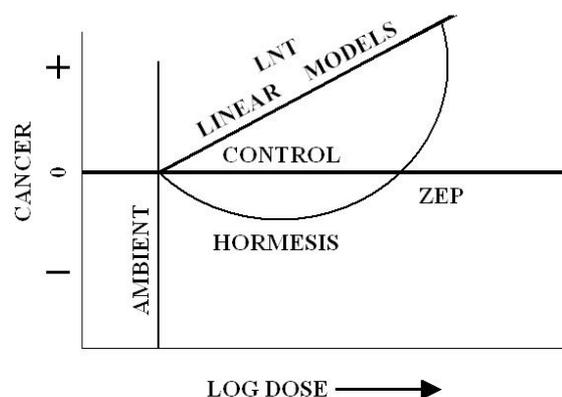


Fig.3. Curva ormetica e curva LNT (da Luckey, 1980 e 2000)

La linea ZEP è stabilita in base ai “controlli”, cioè è raffrontabile all’entità del danno naturalmente osservabile in assenza di esposizione all’agente patogeno. Come si può vedere nella stessa figura, la curva ormetica è in contrasto con la “linearità senza soglia” (LNT) sostenuta dai grandi documenti internazionali, soprattutto in ossequio al principio di precauzione.

Per le radiazioni ionizzanti l’ormesi non riguarda, ovviamente, le “reazioni tissutali”, ma gli effetti stocastici e soprattutto l’eventuale protezione nei confronti della cancerogenesi. L’apostolo dell’ormesi nel campo delle radiazioni ionizzanti è certamente T.D. Luckey, che ha raccolto nella letteratura centinaia di lavori contenenti, secondo lui, elementi che avvalorano l’effetto protettivo delle piccole dosi. Recentemente si sono espressi con esposizione chiara e convincente a favore dell’ormesi altri Autori (Feinendegen L.E., 2001; Pollycove M. e Pauwels E.K., 2003). Gli argomenti avversi all’ormesi sono invece ben sintetizzati nell’Appendix D del BEIR VII.

Senza entrare nel dettaglio delle molte pubblicazioni, si espongono di seguito in sintesi quelle che sono le principali affermazioni di coloro che sostengono l’ormesi e di quanto ad esse si replica.

- Il danno al DNA prodotto da basse dosi di radiazioni è trascurabile di fronte a quello spontaneo, dovuto soprattutto ai radicali liberi (ROS) prodotti dal metabolismo ossidativo. Alcuni Autori stimano che per ogni cellula si originino ogni giorno circa un milione di danni di vario tipo al DNA e che essi vengano quasi tutti riparati, lasciando soltanto, per riparazione difettosa, una mutazione giornaliera per cellula (sono queste che, accumulandosi nel tempo, contribuiscono all’invecchiamento e alla cancerogenesi spontanea). La dose di 1 mGy di radiazioni ionizzanti a basso LET provoca, in media, un solo evento dannoso per cellula e un rateo di dose di 2 mGy/anno (fondo naturale) due per anno, lasciando così in media sei mesi all’azione dei processi di riparazione e sostituzione del DNA danneggiato. E’ noto peraltro che all’origine della cancerogenesi radioindotta starebbero soprattutto i “double strand breaks” (DSB, rotture di entrambi i filamenti del DNA): cioè un danno qualitativamente diverso da quelli dovuti ai ROS endogeni, che danno quasi sempre luogo ad inattivazione di basi, ponti SH, rotture di un solo filamento, ecc.; l’incidenza dei DSB prodotti da una dose pari al fondo naturale rimarrebbe pur sempre inferiore di circa 1000 volte rispetto ai DSB prodotti dai ROS metabolici. Per le radiazioni a basso LET l’efficacia della riparazione dei DSB aumenterebbe notevolmente con il ridursi della dose, mentre sembra rimanere costante, oltre che minore, per le radiazioni ad alto LET.

BEIR VII critica queste posizioni facendo presente che le misurazioni dirette sono indicative di un tasso di alterazioni spontanee del DNA molte volte inferiore a quanto in genere si ritenga, e che esiste una scarsa evidenza sperimentale che le alterazioni dei ROS endogeni, molto complesse e non solo a carico del DNA, comprendano anche i cancerogeni DSB: cosa invece ben accertata per le radiazioni ionizzanti.

A tal proposito l’*Académie des Sciences* francese ammette una soglia per la cancerogenesi quando le dosi siano contenute entro poche decine di mSv, e sottolinea che non soltanto l’entità della dose, ma anche il rateo di dose sia importante. Con dosi piccole e ratei piccoli, il danno non verrebbe neppure segnalato: le poche cellule lese non si riproducono e muoiono, senza detrimento per l’organismo; dosi e ratei più elevati (per i raggi gamma dosi sui 50 mSv e ratei di dose > 1,5 mSv/min, come indicato dall’UNSCEAR 2000, Annex F) innescano l’apoptosi, o suicidio cellulare programmato, consentendo all’organismo di liberarsi di cellule lese senza esporle al rischio di una riparazione difettosa e mutagena.

- Dosi piccole di radiazioni determinano una *up-regulation* del sistema di riparazione del DNA e stimolano anche altri processi protettivi, come la produzione di molecole con effetto "scavenger" (come il glutathione ridotto), capaci di legare ed inattivare i radicali ossidanti: è la cosiddetta "risposta adattativa". Molte esperienze indicano che la somministrazione di piccole dosi di radiazioni ionizzanti (*priming doses*) e anche di altri genotossici che agiscono con meccanismo analogo (es. perossido di idrogeno e antiblastici) possa ridurre anche considerevolmente il danno prodotto con dosi di radiazioni più elevate. Linfociti irradiati in vitro con priming doses di varia origine oppure prelevati da individui che abbiano ricevuto la priming dose in vivo (a seguito di permanenza in ambienti e zone con fondo radiante elevato, di attività lavorativa o di trattamenti radianti) presentano una risposta adattativa protettiva.

La risposta adattativa ha peraltro parecchie limitazioni: si manifesta solo quando le priming doses sono entro un certo range di dose o rateo di dose, impiega tempo a svilupparsi (qualche ora) e dura un tempo limitato (fino a 3-4 cicli cellulari), è molto variabile da individuo a individuo e non si verifica affatto in alcuni individui).

- Molti esperimenti mostrerebbero che le radiazioni, a dose non elevata, hanno capacità di stimolare utili funzioni biologiche (crescita, sopravvivenza, difesa immunitaria, ecc.). Si tratta di esperienze condotte in un passato anche remoto, e che oggi vengono criticate per difetto dell'impianto sperimentale o per inadeguatezza della valutazione statistica dei risultati, o per l'intervento di fattori di confondimento. La stimolazione dei processi immunitari da parte delle radiazioni ionizzanti, spesso invocata dagli ormetici, è oggi da molti considerata dubbia o inesistente. Per esempio le osservazioni discusse da BEIR VII, Appendix D, che basse dosi di radiazioni ripetutamente somministrate riducano significativamente l'incidenza di linfomi in ceppi di animali assai propensi a manifestarli spontaneamente (topi AKR) assumono significato diverso da quello ormetico se si considera che le dosi totali cumulate (anche fino a 12 Gy) potrebbero esercitare un vero e proprio effetto radioterapico su tumori estremamente radiosensibili.

- L'ormesi troverebbe conferma nei dati epidemiologici, vero e proprio cavallo di battaglia degli ormetici. Gli epidemiologi esplorano l'associazione fra malattia e esposizione attraverso vari tipi di studio: di coorte (prospettivi e retrospettivi), caso controllo, surveys trasversali. Dallo studio può emergere una associazione statisticamente significativa fra malattia ed esposizione: si parla di associazione positiva se il tasso di malattia è maggiore negli esposti che nei non esposti, di associazione negativa se, al contrario, l'incidenza di malattia è minore negli esposti rispetto ai non esposti. In quest'ultimo caso, se si ritenga che l'associazione sia espressione di una relazione causale (e non causale), si può arguire che l'esposizione eserciti un "effetto protettivo", come appunto sembra risultare da molti studi concernenti esposizioni a basse dosi.

Ma tutti questi studi presentano due difficoltà: la prima è che piccole dosi hanno effetti di piccola entità ed è molto difficile dimostrarne la significatività statistica (occorrono campioni grandissimi, e anche con questi vi sono difficoltà se il tasso di patologia provocata è piccolo rispetto al tasso "spontaneo" della stessa patologia); la seconda è che se l'effetto è piccolo, viene esaltata l'importanza dei cosiddetti "fattori di confondimento", che possono dar luogo ad un risultato anche indipendentemente dall'esposizione. Negli studi che confrontano popolazioni si parla anche di "fallacia ecologica": due popolazioni possono differire per molti fattori oltre che per quelli studiati, ed uno o più di questi possono essere la causa occulta di differenze osservate nella morbilità e nella mortalità. E' quanto capita

proprio in studi condotti in aree geografiche al alto fondo naturale, in cui la fallacia ecologica è sempre in agguato: difficilmente la popolazione esposta e quella di controllo sono perfettamente confrontabili.

I sostenitori dell'ormesi si basano molto anche sui dati raccolti a seguito di esposizioni professionali (studi di coorte retrospettivi e studi caso-controllo). Soprattutto negli studi di coorte, statisticamente più attendibili, spesso emerge una minore morbilità neoplastica o mortalità negli esposti professionalmente esposti rispetto alla popolazione generale: nel recente studio di Cardis e Coll., citato nel precedente paragrafo (15-Country Collaborative Study sugli addetti all'industria nucleare in 15 paesi, coordinato dalla IARC), nonostante gli Autori siano tutt'altro che inclini all'ormesi, non si può fare ameno di osservare che per le dosi più basse il numero dei morti osservati negli esposti sia inferiore a quello atteso, e che superi invece quello atteso dai 50 mSv in su. Ma in questo tipo di studio può essere determinante il cosiddetto "Healthy worker effect": ad un lavoro a rischio affluiscono più facilmente persone sane che non persone debilitate; inoltre i lavoratori esposti sono seguiti e tutelati dal punto di vista sanitario.

Come si vede i dati epidemiologici vanno presi con le dovute precauzioni, sia da parte degli ormetici che dei sostenitori delle dottrine classiche, evitando di selezionare solo i risultati che fanno comodo alla propria tesi.

5. Conclusioni.

In questo scritto è stato dato largo e prevalente spazio al rischio oncogeno, dato che è l'unico da radiazioni ionizzanti che la popolazione generale esposta alle dosi di fondo, e i lavoratori esposti ed i pazienti, possano temere. Rimane insoluto il controverso problema del rischio alle piccole dosi, in particolare se esista o meno una soglia per il rischio oncogeno.

E' apparso interessante comunque sottolineare l'esistenza di due opposte tesi: l'ormesi è una realtà, ma è una realtà estremamente variabile in rapporto alle circostanze; se è variabile ed imprevedibile, anche gli Organismi internazionali hanno ragione nel non prenderla in considerazione ai fini radioprotezionistici, utilizzando fonti, radiobiologiche ed epidemiologiche, più attendibili, e migliorando gli strumenti interpretativi e di calcolo.

Si ha talora l'impressione che le difformi opinioni che si nutrono sulle piccole dosi nascano da istinto, temperamento e carattere e si cerchino poi, in una letteratura epidemiologica e radiobiologica così pletorica e contraddittoria, motivazioni a sostegno della propria tesi. La prima corrente tende a ridurre l'effetto dannoso delle piccole dosi e vede come estremisti gli ormetici, per i quali le radiazioni ionizzanti, se centellate, fanno bene; la seconda corrente, per la quale le basse dosi fanno male, o addirittura malissimo, vede come estremisti gli ambientalisti. Forse è merito degli Organismi internazionali l'aver mantenuto negli ultimi decenni la barra al centro, garantendo gli orientamenti cautelativi che debbono caratterizzare i compiti di chi si occupa di radioprotezione.

Bibliografia essenziale.

- BEIR VII - Phase 2 (2006): *Health risks from exposure to low levels of Ionizing Radiation*. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>
- Bolviken B.: *Natural Ionizing Radiation and Health*. Proceedings from a Symposium held at Norwegian Academy of Science and Letters, Oslo, June 2001.
- Brenner D.J et al.: *Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 25,100(24):13761, 2003.
- Brenner D.J. et al.: *Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach*. Radiat. Environ. Biophys., 44(4), 253, 2006.
- Cardis E. et al.: *Estimates of radiation related cancer risks*. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risks among Radiation Workers in the Nuclear Industry. Radiat. Res. 167, 396, 2007.
- Chen W.L. et al.: *Is chronic radiation an effective prophylaxis against cancer?* J. Am. Phys. Surg. 9(1), 6, 2004.
- Chen W.L. et al.: *Effect of cobalt-60 exposure on health of Taiwan residents suggest new approach need in radiation protection*. Dose-Response 5, 63, 2007.
- Cohen B.L. et al.: *Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products*. Health Phys., 68(2), 751, 1997.
- Doll R.: *Effects of small doses of ionizing radiation*. J. Radiol. Prot. 18, 163, 1998.
- Feinendegen L. E.: *Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis*. Brit. J. Radiol. 78, 3-7, 2005.
- Feinendegen L E. et al.: *Biologic responses to low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis*. Part 1 and 2. J. Nuc. Med. 42, (N. 7 and 9), (17N-27N and 26N-32N), 2001.
- Jaworowski Z. et al.: *Radiation risk and ethics*. Phys. Today, sept. 1999.
- ICRP Publication n. 26: *Recommendation of the ICRP*. Pergamon Press., Oxford, 1977
- ICRP Publication n. 60: *Recommendation of the ICRP*. Ann ICRP 21 (1-3) , 1991.
- ICRP Publication n. 103: *Recommendation of the ICRP*. Ann. ICRP 37 (2-3), 2007.
- Institut de France, Académie des Sciences: *La relations dose-effet et l'estimation des effets des faibles doses de rayonnements ionisantes*. Rapport au nom d'un group de travail mixte. <http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/>
- Hendry Jolyon H. et al.: *Human response to high natural background radiation; what can it teach us about radiation risk?* J. Radiol. Prot., 29, 2009.
- Kondo S. et al.: *Health effects of low level radiation*. Osaka. Med. Phys. Publ., 1993.
- Luckey T.D.: *Radiobiology deceptions reject health* Proceedings of ICONE. 8th International Conference on Nuclear Engineering, Baltimore, USA, April 2000.
- Matanoski G.M. et al.: *Health effects of low level radiation in the shipyard workers final report*. Report N. DOE DE-AC2 -79 EV 10095, Washington, 1991.
- Mohammadi S. et al.: *Adaptive response of blood lymphocytes of inhabitants residing in high background radiation areas of Ramsar. Micronuclei, Apoptosis and Comet Assays*. J. Radiat. Res., 47, 279, 2005.
- Mortazavi S.M.J. et al.: *Very high background radiation areas (VHBRAs) of Ramsar: do we need any regulation to protect the inhabitants?* Proceedings of the 34th midyear meeting, Radiation Safety and ALARA consideration for 21st Century, California, USA, 2002.
- Naiz K.M.: *Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India*. Radiat. Res., 152: S, 145, 1999.
- Polycove M. et al.: *Radiation induced vs endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damages*. Hum. Exp. Toxicol., 22, 290, 2003.

- Righi E., Trenta G.: *Radiation Oncogenesis: the controversy*. International Conference on “The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health” – World Council of Nuclear Workers, Versailles, June 1999.
- Sanders C.L. et al.: *Smoking and hormesis as confounding factors in radiation pulmonary carcinogenesis*. *Dose-Response*, 6, 53, 2008.
- Sugahara T. et al.: *High levels of natural radiation and radon areas: radiation dose and health effects*. Proceedings of the 6th Conference on high levels of natural radiation and radon areas, held in Osaka, Japan, 2005.
- UNSCEAR United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: *Sources and effects of Ionizing Radiation*. Vol II – Effects. UNSCEAR Report to the General Assembly with Scientific Annex, United Nations, New York, 2000.
- Ware W.R.: *Low-dose radiation exposure and risk of cancer*. International Health News. www.yourhealthbase.com
- Zufan Tao et al.: *Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China, during the period between 1979 and 1995*. *J. Radiat. Res.*, 41:suppl., 31, 2000.