

23° CORSO AVANZATO DI RADIOPROTEZIONE MEDICA Bressanone (Bolzano), agosto settembre 2009

La diagnosi precoce nei “Remainders Tissues” di interesse oncologico della ICRP

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

Riassunto.

L'articolo consta di tre parti. La prima affronta le linee generali dell'impianto dottrinario della ICRP 103/2007 sulle patologie stocastiche somatiche da basse dosi, in accordo con le altre istituzioni internazionali di Radioprotezione (UNSCEAR, BEIR VII, NCRP), soffermandosi sulle fonti epidemiologiche, sulla conferma della *Linear non threshold (LNT)* come modello dose-risposta particolarmente valido per i fini della radioprotezione, sulla revisione apportata dalla ICRP sui coefficienti nominali di rischio e sugli altri fattori indagati nella valutazione delle neoplasie, sia per la popolazione generale sia per i lavoratori. In questa parte vengono illustrati i “Remainders Tissues”, quelle neoplasie per le quali le valutazioni di eccesso di rischio non appaiono bene evidenti dal punto di vista epidemiologico, e che sono pertanto dotate di scarsa radioinducibilità.

Nella seconda parte vengono ricordati i principi della oncoprevenzione primaria e secondaria, e sottolineati il valore e l'importanza degli screening di massa e della diagnosi precoce.

Nella terza parte si esaminano i più importanti dei 14 “Remainders Tissues” della ICRP 103/07, riferendo per ognuno l'*excess relative risk* assegnato dal BEIR VII e il valore degli screening e delle più importanti indagini clinico-diagnostiche per una diagnosi precoce.

Parole chiave: effetti stocastici, tessuti rimanenti, ipotesi lineare senza soglia, eccesso di rischio relativo, radioprotezione.

Introduzione.

Dopo il 1990, l'accumularsi di dati dagli studi cellulari e su animali in merito alla cancerogenesi da radiazioni ha rafforzato l'opinione che la risposta al danno del DNA nelle singole cellule sia di primaria importanza per lo sviluppo del tumore dopo esposizione alle radiazioni. Questi dati, insieme ai progressi nella comprensione del processo di cancerogenesi in generale, hanno accresciuto la convinzione che dettagliate informazioni sui meccanismi di risposta e riparazione del danno al DNA e sulle modalità di induzione di mutazioni geniche e cromosomiche possano contribuire significativamente alle valutazioni sull'aumento dovuto alle radiazioni dell'incidenza del cancro alle basse dosi. Di particolare importanza sono gli sviluppi nella comprensione degli effetti delle radiazioni sul DNA, come l'induzione di complesse forme di rotture del doppio filamento del DNA, dei problemi che le cellule hanno nel riparare correttamente queste forme complesse di danno, e la conseguente comparsa di mutazione di geni e/o cromosomi.

Sebbene ci siano eccezioni riconosciute, ai fini della radioprotezione la ICRP 103/2007 ha confermato che per le basse dosi, al di sotto di circa 100 mSv, sia scientificamente plausibile assumere che l'incidenza delle neoplasie o di effetti ereditari aumenti in modo direttamente proporzionale con l'aumento della dose equivalente negli organi e nei tessuti interessati. Pertanto il sistema pratico di protezione delle raccomandazioni proposto dalla ICRP continuerà ad essere basato sull'ipotesi che a dosi inferiori a circa 100 mSv un dato incremento della dose produca un incremento proporzionale della probabilità di insorgenza di una neoplasia o di effetti ereditari attribuibili alle radiazioni. Questo modello dose-risposta è generalmente noto come "lineare senza soglia" o LNT (*linear non threshold*). Tale parere concorda con quello di altre istituzioni nazionali e internazionali (UNSCEAR 2000, NCRP 2001, NAS/NCR 2006, UNSCEAR 2006). Mentre il modello LNT rimane un elemento scientificamente plausibile nel sistema pratico di protezione dalle radiazioni, a causa dell'incertezza sugli effetti sanitari delle basse dosi la ICRP non ritiene sia appropriato, ai fini della programmazione della Sanità Pubblica, calcolare il numero ipotetico di casi di cancro o di malattie ereditarie associabili con dosi molto piccole di radiazioni ricevute da un gran numero di persone durante lunghi periodi di tempo.

L'apporto di queste informazioni è basato sul follow-up continuo dei superstiti della bombe atomiche in Giappone nel 1945 (Life Span Study, LSS). Per la mortalità dovuta a neoplasia il follow-up è 47 anni (ottobre 1950-dicembre 1997); per l'incidenza di neoplasia il periodo di follow-up è di 41 anni (gennaio 1958- dicembre 1998). I dati epidemiologici del LSS forniscono ulteriori informazioni sulla dipendenza del rischio di cancro da radiazioni dal tempo e da fattori correlati all'età, in particolare per le valutazioni di rischio fra i soggetti esposti in giovane età. Nell'insieme, le stime attuali di rischio di neoplasie derivate dal LSS non sono molto mutate dal 1990 (ICRP 60/1991b), ma l'inclusione dei dati di incidenza di neoplasie fornisce una più solida base per la modellizzazione del rischio. Altre fonti di informazioni sono stati studi medici, lavorativi ed ambientali (UNSCEAR 2000, BEIR VII 2006). Per i tumori in alcune sedi c'è ragionevole compatibilità tra i dati ricavabili da LSS e quelli da altre fonti, anche se la maggior parte degli studi sulle esposizioni ambientali manca attualmente di dati sufficienti sulla dosimetria e sull'accertamento della neoplasia per contribuire significativamente alla valutazione del rischio.

Altro punto di notevole impatto sulla valutazione del rischio a basse dosi è rappresentato dal criterio attraverso il quale i dati del LSS sono stati "adattati" alle esposizioni a bassi ratei di dose e a basse dosi. E' stato a tal fine introdotto un fattore, che poi è un divisore (*Dose and Dose Rate Effectiveness Factor*, DDREF), che a suo tempo l'UNSCEAR (1988), sulla base di esperimenti su animali aveva valutato tra 2 e 10, che per l'uomo ha stimato a 3 nel 2000 e che la ICRP (Pubbl. 60/1991b) ha assunto e confermato pari a 2. Tale conferma, sulla base dei dati sperimentali e su modelli animali, che dimostrano la riduzione dell'efficacia delle esposizioni croniche per quanto riguarda sia la cancerogenesi sia l'accorciamento della vita, viene ritenuta anche dalla ICRP 103/2007 una stima di massima di un valore utile per gli scopi pratici della radioprotezione, e adottato dalla Commissione per derivare i coefficienti nominali di rischio per tutte le neoplasie (Tabella 1).

Tabella 1. Coefficienti di rischio nominale corretti per il detrimento per effetti stocastici da esposizione a radiazione a basso rateo di dose (allegato A ICRP 103/2007)

Popolazione esposta	Cancro		Effetti ereditari		Totale	
	Stima attuale	Pub. 60	Stima attuale	Pub. 60	Stima attuale	Pub. 60
Intera popolazione	5,5	6,0	0,2	1,3	5,7	7,3
Adulti	4,1	4,8	0,1	0,8	4,2	5,6

Il calcolo dei coefficienti di rischio nominale di neoplasia mediati tra i sessi comporta la stima dei rischi nominali per i diversi organi e tessuti, la correzione di questi rischi per il DDREF, la mortalità e la qualità della vita e, infine, la derivazione di una serie di valori specifici per sede del detrimento lavorativo. Il cambiamento più significativo rispetto alla Pubblicazione 60/1991b è la riduzione di un fattore 6-8 del coefficiente nominale di rischio per gli effetti ereditari. Gli attuali coefficienti nominali di probabilità per neoplasie, anch'essi più bassi rispetto alla Pubblicazione 60, sono basati sui dati di incidenza, anziché su quelli di mortalità. I coefficienti nominali di rischio per l'incidenza oncogena riferiti a 10.000 persone e a 1 Sv di dose equivalente di esposizione, sono stati ottenuti dai "coefficienti primari di rischio", interpretati attraverso il modello moltiplicativo (eccesso di rischio relativo, ERR) e il modello additivo (eccesso di rischio assoluto, EAR).

I "Remainders Tissues" di interesse oncologico per la ICRP 103/2007.

Sono stati individuati gli organi o i tessuti per i quali i dati epidemiologici indicano più chiaramente la presenza di un eccesso di rischio (esofago, stomaco, colon, fegato, polmone, osso, pelle, mammella, ovaio, vescica, tiroide, midollo osseo, gonadi).

Vi è peraltro un gruppo di organi o tessuti per i quali le valutazioni di eccesso di rischio non sono così bene evidenti e tali da poter essere caratterizzati individualmente; sono gli "altri solidi" o meglio definiti dalla Commissione come "tessuti rimanenti" (*remainders tissues*). Questi sono: utero/cervice, surreni, regione respiratoria extratoracica, cistifellea, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, timo. Ad essi la ICRP ha attribuito, rispetto alle altre neoplasie, un valore comune per i fattori indagati, sia per la popolazione generale sia per i lavoratori, dopo l'insieme delle operazioni che consentono di giungere a valori di portata e accettazione universale dell'entità del rischio stocastico. Più precisamente:

1. *Coefficienti nominali di rischio (R)* per l'incidenza oncogena (o per gli effetti ereditari) riferiti a 10.000 persone e a 1 Sv di dose equivalente di esposizione. I valori sono 44 casi su 1.715 per la popolazione e 88 casi su 1.179 per i lavoratori,
2. *Frazione di mortalità per effetti stocastici (k)*: la frazione è ricavata dai dati epidemiologici degli ultimi anni. Il valore comune attuale è 0,49, sia per la popolazione che per i lavoratori, ed è ridotto rispetto al valore calcolato dalla Pubblicazione 60/1991b della ICRP, contribuendo pur in modo modesto alla riduzione complessiva del detrimento.
3. *Rischio nominale corretto*: è il rischio nominale (valore teorico e non valore reale della grandezza in considerazione) valutato come l'insieme dei tumori fatali (F) e non fatali (NF). I valori sono 110,2 su 565 per la popolazione e 67 su 423 per i lavoratori.
4. *Vita relativa persa*: è la perdita relativa di vita libera da cancro, e rappresenta un altro termine importante del detrimento. Viene intesa come l'intervallo di tempo tra la data della terapia primaria e la data del decesso. E' calcolata dividendo gli anni persi di vita attesa per ogni singolo tumore letale per la media degli anni attesi di vita per tutti i tumori presi in un sol gruppo. I valori sono 1,03 per la popolazione generale e 0,97 per i lavoratori. Anche qui il raffronto con i dati della Pubblicazione 60 dimostrano una riduzione dei valori stessi, con una chiara indicazione del progresso della medicina negli ultimi anni.

5. *Detrimento*: si da' ad esso un valore numerico riferito a ciascun organo (in questo caso un valore comune per tutti i "remainders"), che è 113,5 su 574 per la popolazione generale e 65,4 su 422 per i lavoratori. Il detrimento totale per una esposizione unitaria a tutto il corpo è ottenibile dalla somma estesa su tutti gli organi e tessuti.

Va sottolineata la complessità di tali valutazioni, delle approssimazioni e delle supposizioni fatte per giungere a tali quantificazioni. Ad un esame generale sembra abbastanza sorprendente che, dopo questo laborioso processo di revisione, le stime complessive di rischio ed il valore del detrimento non siano profondamente variati rispetto a quelli a suo tempo forniti dalla Pubblicazione 60. Nella scala di radioinducibilità oncogena alcuni "remainders" sono saliti, ma i coefficienti medi nei più attuali modelli di ERR per Gy basati sull'incidenza per tutti questi tumori risultano contenuti (0,22 per i maschi e 0,17 per le femmine all'età 70 per esposizione all'età 30). I coefficienti per gli effetti ereditari sono chiaramente discesi, come già espresso nella tabella 1.

Verranno indicati di seguito gli screening e i principi della oncoprevenzione secondaria per la diagnosi precoce di alcuni dei "Remainders Tissues" delle ICRP 60/1991 e 103/2007, con le relative implicazioni per la sorveglianza sanitaria per gli esposti a radiazioni ionizzanti.

La oncoprevenzione secondaria.

Mentre la prevenzione primaria cerca di impedire l'inizio biologico della neoplasia, rimuovendo i fattori eziologici o modificando la suscettibilità dell'ospite, la prevenzione secondaria mira a diagnosticare la malattia in una fase precoce, quando cioè maggiori sono le chances di guaribilità. Il diagramma riportato nella figura 1 rappresenta il *modello di Hutchinson*, che esemplifica la storia naturale della malattia neoplastica.

T1	T2	pre-clinical diagnosticable phase	T3	usual diagnosis	T4
		screening		early diagnosis	

Fig. 1. Diagramma di Hutchinson semplificato che schematizza l'evoluzione naturale della malattia neoplastica.

Il tempo T1 rappresenta l'insorgenza del danno biologico, attualmente non identificabile né dimostrabile con le tecniche diagnostiche convenzionali. Se la malattia neoplastica progredisce, essa arriverà al tempo T2, quando diventa potenzialmente rilevabile con opportune metodiche diagnostiche. Quando ciò non accade, la malattia progredisce fino a diventare sintomatica al tempo T3, mentre T4 rappresenta l'esito finale o il decesso. Per ciascuna malattia esiste un punto critico che indica il momento della storia naturale dopo il quale qualsiasi intervento terapeutico non è più in grado di determinare la guarigione. Se il punto critico è localizzato fra T1 e T2, la diagnosi precoce non è in grado di migliorare la prognosi. Viceversa se il punto critico interviene tra T3 e T4, la diagnosi abituale può essere sufficiente. Condizione essenziale per la prevenzione secondaria è che il punto critico sia localizzato tra T2 e T3.

Vi sono due possibili strategie di prevenzione secondaria:

- 1) Vigile attenzione sui sintomi iniziali della malattia (diagnosi precoce). E' volta al singolo paziente, sintomatico o asintomatico, che si rivolge spontaneamente al medico. Richiede

un continuo stato di vigilanza sui sintomi precoci, tanto da parte del paziente, quanto da parte degli operatori sanitari.

- 2) Scoperta della malattia in pazienti asintomatici (screening di massa). E' un intervento di sanità pubblica offerto attivamente a una ben definita popolazione asintomatica che potenzialmente, per le sue caratteristiche di rischio, è in grado di beneficiarne. Richiede l'organizzazione di un programma complesso, in cui ciascun soggetto della popolazione bersaglio viene invitato periodicamente a effettuare test di screening offerti dal sistema sanitario. E' chiaro che lo screening conduce, almeno in teoria, a una maggiore anticipazione diagnostica, soprattutto in presenza di un lungo intervallo T2-T3: sebbene fortemente impegnativo in termini di costi e sforzo organizzativo, rappresenta l'obiettivo auspicabile per molte neoplasie.

Affinché la collettività possa beneficiare di un programma di screening per una determinata neoplasia, alcuni criteri debbono essere soddisfatti. In primo luogo, la neoplasia in questione deve essere causa di morbilità e mortalità sufficienti a giustificare i rischi e i costi delle procedure di screening. Deve esistere inoltre un trattamento che, qualora applicato durante la fase pre-clinica, sia più efficace di qualunque altro applicato durante la fase sintomatica. Deve essere possibile identificare in maniera chiara la popolazione a rischio da sottoporre a screening. I test di screening debbono essere infine semplici, innocui, accurati in termini di sensibilità e specificità e relativamente economici.

Il beneficio più rilevante di un adeguato programma di screening è ovviamente la riduzione della mortalità per la neoplasia in questione. Altri benefici sono: i) l'impiego di trattamenti più conservativi; ii) l'effetto psicologico positivo dovuto alla rassicurazione dei soggetti risultati negativi al test; iii) la riduzione dei costi legati a trattamenti più aggressivi e a malattie in fase terminale.

Svantaggi dovuti alla conduzione di un programma di screening sono rappresentati da: i) sovratrattamento di lesioni borderline che in assenza di screening sarebbero state misconosciute, con avvio di una serie di indagini supplementari e costi e rischi legati alle procedure di screening ii) fallace rassicurazione di soggetti con test falsamente negativi; iii) allungamento del periodo di consapevolezza della malattia in quei pazienti in cui lo screening non è in grado di modificare la prognosi.

Qui di seguito verranno brevemente ricordate alcune neoplasie comprese fra i "Remainders Tissues" delle ICRP 60/1991 e 103/2007. In una piccola parte di esse sembrano esistere i criteri per l'esecuzione di uno screening di massa, mentre in altre ai fini preventivi prevalgono i criteri basati sulla diagnosi precoce, validi sia per il paziente sia per gli operatori sanitari.

1. Carcinoma dell'utero/cervice.

La storia naturale di queste neoplasie suggerisce l'esistenza di una lunga fase pre-clinica, caratterizzata da una progressione da semplici alterazioni displastiche al carcinoma in situ e, infine, al carcinoma invasivo. Tale progressione si realizza nel corso di un periodo di 12-20 anni.

Per il BEIR VII 2006 l'excess relative risk $_{15v}$ è - 0.15 (IC 90%: - 0,29, 0,10)

Per la cervice questa fase può essere identificata attraverso l'impiego di un test semplice quale il PAP-test. L'identificazione preclinica, inoltre, garantisce una percentuale di guarigioni pressoché eguale al 100%. Per tutte le summenzionate caratteristiche, il carcinoma della cervice uterina rappresenta un candidato quasi ideale per un programma di prevenzione secondaria attraverso uno screening di massa.

Le raccomandazioni in merito dell' *American Cancer Society* prevedono l'esecuzione del PAP-test

da parte di qualunque donna a partire dal diciottesimo anno di età, da effettuarsi con periodicità triennale dopo tre consecutivi test annuali negativi. Se si raggiungesse un'elevata compliance a queste raccomandazioni da parte della popolazione generale, è stato stimato che la mortalità per questo tumore potrebbe ridursi del 75-90%. Sono attualmente in uso tecniche diagnostiche da affiancare al PAP-test allo scopo di incrementare la sensibilità del test di screening e ridurre il numero di falsi negativi (ad esempio la speculosopia con chemioluminescenza). Merita accennare alla recente importante scoperta del vaccino quadrivalente anti HPV, che consente di potenziare la prevenzione di patologie da Papillomavirus: secondo il parere dell'Health Technology Assessment (HTA) sarebbe in grado di ridurre dell'85% i casi di cancro del collo dell'utero.

Il carcinoma dell'endometrio è la neoplasia ginecologica più frequente nell'emisfero occidentale e la quarta in assoluto nel sesso femminile. L'incidenza è di circa 22 casi/100.000 con una mortalità di circa 3,8-4 casi/100.000: tale mortalità è andata diminuendo di circa il 60% negli ultimi trent'anni. Colpisce prevalentemente le donne in postmenopausa, con un picco massimo intorno ai 65 anni di età. L'esposizione prolungata ad alti livelli di estrogeni non accompagnata da analoghi livelli di progesterone è il principale fattore di rischio riconosciuto; condizioni favorevoli sono l'obesità, l'alimentazione ricca di grassi, il menarca precoce, la nulliparità, la sindrome policistica dell'ovaio, l'assunzione prolungata di estrogeni, alcuni disordini metabolici (diabete e ipotiroidismo).

Anche il carcinoma dell'endometrio è candidato favorito per un programma di prevenzione secondaria attraverso uno screening di massa: la citologia esfoliativa (PAP-test) può rilevare la presenza di cellule endometriali con anomalie citologiche in circa il 50% delle pazienti. La diagnosi di certezza viene raggiunta tramite l'esame istopatologico del materiale ottenuto dal raschiamento sequenziale della cavità uterina o dall'isteroscopia. La tomografia assiale computerizzata con mezzo di contrasto della pelvi e della cavità addominale sono gli esami radiologici basilari per valutare l'estensione della malattia. La scintigrafia ossea e la TAC dell'encefalo sono praticate solo in caso di sospetta diffusione metastatica. In alcune pazienti la PET può dare un contributo alla stadiazione. I livelli sierici di alcuni marcatori tumorali, quali CEA, CA 15.3, Ca 125 e TPA possono essere aumentati e quindi utilizzati per il monitoraggio della malattia e nella definizione della risposta alla terapia; dovrebbe essere determinata la presenza a livello della neoplasia dei recettori per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR), considerato l'elevato valore prognostico insieme al grading istopatologico.

2. Carcinoma renale.

Nell'emisfero occidentale il carcinoma del rene rappresenta circa il 3% delle neoplasie dell'adulto (incidenza di circa 11 casi/100.000 maschi e di 5 casi/100.000 femmine) con una mortalità del 50%. Il tasso di incidenza è in aumento, e cresce con l'età a partire dai 35 anni. L'età più colpita è la fascia fra i 50 e i 75 anni (40 casi/100.000 abitanti). I principali fattori di rischio sono la malattia cistica renale nei pazienti emodializzati, l'esposizione ad agenti chimici nell'industria (cadmio, idrocarburi aromatici), il fumo di sigaretta e l'assunzione cronica di analgesici a base di fenacetina. Neoplasie renali possono insorgere nel 50-80% dei soggetti affetti da sindrome di von Hippel-Lindau (malattia autosomica dominante): la lesione molecolare di tale sindrome è a carico di un gene oncosoppressore (VHL), con delezione del braccio corto del cromosoma 3 e alterazioni anche a carico dei cromosomi 11, 13, e 17.

Per il BEIR VII 2006 l'excess relative risk_{15v} è 0,71 (IC 90%: - 0,11, 2,2).

In caso di sospetto di neoplasia renale l'indagine ecotomografia addominopelvica è l'esame diagnostico primario, insieme alla tomografia assiale computerizzata total body con mezzo di

contrasto. In casi particolari l'urografia permette uno studio più accurato dell'apparato urinario. Eventuali localizzazioni ossee secondarie sono evidenziate dalla scintigrafia ossea. L'esame Doppler a ultrasuoni permette di verificare l'eventuale diffusione della neoplasia alla vena renale. I sistemi di stadiazione più utilizzati sono il TNM e quello di Robson. L'agoaspirazione transcutanea per la diagnosi citologica non trova applicazione in presenza di masse renali solide, ma solo nell'accertamento diagnostico di alcune cisti renali con aspetti ecoradiografici incerti e di masse extrarenali.

L'unica indagine per uno screening di massa resta l'ecotomografia addomino-pelvica, proposta dall'American Cancer Society una volta l'anno nei soggetti con età superiore ai 45 anni.

3. Adenocarcinoma della colecisti.

È una neoplasia rara, frequentemente associata alla colelitiasi (80% dei casi). I sintomi iniziali sono del tutto identici a quelli delle più comuni patologie biliari. Nei casi avanzati insorge ittero di tipo ostruttivo per invasione dei dotti biliari. L'ecografia consente una diagnosi abbastanza agevole, che può essere confermata dalla TAC addominale con contrasto e dalla colangiografia transparietoepatica. La prognosi, anche nei casi chirurgicamente resecabili, è severa, tanto da indurre a dubitare dell'efficacia dell'intervento chirurgico.

Per il BEIR VII 2006 l'excess relative risk $_{15v}$ è 0,12 (IC 90%: - 0,27, 0,72).

L'ecografia epatica, praticata con cadenza annuale nei soggetti colelitiasici, rappresenta sia lo screening di massa sia il mezzo di oncoprevenzione secondaria che consente una diagnosi precoce.

4. Neoplasie cerebrali.

Le neoplasie del sistema nervoso centrale sono complessivamente rare, costituendo l'1,7% di tutte le neoplasie (7,5 casi/100.000 maschi; 5,1 casi/100.000 femmine). Hanno un'alta mortalità (70% dei casi). L'incidenza ha un caratteristico andamento bifasico, rappresentato da più frequenti neoplasie solide dell'infanzia (incidenza 3.1 casi/100.000 nei bambini al di sotto dei 5 anni), con declino nella seconda infanzia e nell'adolescenza (1,8 casi/100.000) e graduale incremento successivo sino a raggiungere i 20 casi/100.000 al di sopra dei 70 anni.

Fra i fattori di rischio vanno segnalati i disordini genetici (neurofibromatosi, tuberoclerosi, sindrome di Li-Fraumeni, poliposi familiare di Turcot) e l'esposizione al cloruro di vinile monomero. L'associazione tra neoplasie del SNC ed esposizione a pesticidi, fertilizzanti, radiazioni ionizzanti e campi elettromagnetici non è dimostrata.

Le neoplasie di origine gliale costituiscono circa il 60% delle neoplasie del SNC, seguite da meningiomi (18%), neurinomi (9%), e adenomi ipofisari (5%). Circa il 70% è rappresentato da astrocitomi, classificati in base a caratteristiche morfologiche quali la cellularità e le atipie nucleari (grado 1 e 2: astrocitomi non aggressivi, senza atipie cellulari; grado 3 e 4 glioblastomi maligni, con pleomorfismo cellulare e nucleare).

Per il BEIR VII 2006 l'excess relative risk $_{15v}$ è 0,26 (IC 90%: - 0,23, 1,3).

Le procedure diagnostiche in presenza di sospetta neoplasia del SNC sono le seguenti:

- Esame obiettivo clinico e neurologico;
- Esame del fondo oculare (edema della papilla) e del campo visivo;
- Risonanza magnetica e/o tomografia assiale computerizzata;
- Biopsia (chirurgica o stereotassica) per la definizione dell'istologia e del grado della neoplasia.

Una percentuale oscillante fra il 20 e il 40% delle neoplasie del SNC è dovuta a localizzazione metastatica di altre neoplasie. Le neoplasie cerebrali primitive in genere non metastatizzano al di fuori del SNC, mentre possono disseminare attraverso il liquido cefalo-rachidiano (metastasi "a cascata" a livello dello speco vertebrale). La sede della neoplasia è un importante criterio di stadiazione, insieme alla grandezza della neoplasia e al suo grado di differenziazione.

La risonanza magnetica con mezzo di contrasto (gadolinio) è l'indagine diagnostica di elezione, soprattutto per la localizzazione di sede (tronco cerebrale e fossa posteriore) e per la definizione di estensione. La TAC può essere complementare (rilevazione di calcificazioni intracraniche e di emorragie).

Fra le procedure diagnostiche invasive si ricordano la biopsia stereotassica, che consente la definizione istologica con una accuratezza del 90-95%, pur gravata da un certo rischio di mortalità (2%), e la puntura lombare, che può rilevare disseminazione della neoplasia a livello del liquor (ependimoma, medulloblastoma): quest'ultima è controindicata in caso di idrocefalo non comunicante (pericolo di erniazione tentoriale). La diagnostica di laboratorio non ha un ruolo particolare: i marcatori tumorali (CEA, CA 19/9, CA 15.3, Ca 50, NSE, beta HCG e alfa FP) sono utili per la diagnosi differenziale con lesioni di tipo metastatico.

I principali fattori prognostici sono la localizzazione della neoplasia (prognosi peggiore per il tronco cerebrale, migliore per la localizzazione occipitale), il grading istopatologico (gliomi ben differenziati: sopravvivenza 5-7 anni; gliomi indifferenziati: sopravvivenza meno di un anno), l'età (prognosi peggiore con l'avanzare dell'età), l'assenza o presenza di sintomatologia convulsiva (che potrebbe favorire una diagnosi precoce della malattia), la possibilità di effettuare una chirurgia radicale. In genere le neoplasie primitive del SNC ricadono, divenendo progressivamente più aggressive e portando a morte il paziente.

L'oncoprevenzione secondaria è legata essenzialmente alla diagnosi precoce, e non esistono validi screening di massa.

5. Neoplasie della regione respiratoria extratoracica.

Comprendono le neoplasie del distretto cervicofacciale. Nei paesi occidentali l'incidenza di nuovi casi/anno è stabile, attestandosi intorno al 5% di tutte le neoplasie e raggiungendo un picco attorno ai 70-75 anni. Caratteristica è la presenza di paesi con alta incidenza (estremo oriente) e di paesi con bassa incidenza (Norvegia, ex Jugoslavia). Tale variabilità è dovuta ad abitudini dietetiche, al diverso consumo di alcoolici e a fattori eziologici di tipo virale. Il sesso maschile è nettamente più colpito di quello femminile (16,5 casi/100.000 nei maschi e 6,8 casi/100.000 nelle femmine). Sideropenia, carenze vitaminiche e fumo di sigaretta sono altri fattori di rischio. Il virus di Epstein-Barr è implicato nella patogenesi del carcinoma della mucosa orale e di quello rinofaringeo. La masticazione del tabacco e del betel è associata a una maggiore incidenza di tumori del cavo orale.

Le forme che originano dalla mucosa del tratto iniziale delle vie aeree e del tubo digerente sono per la maggior parte carcinomi a cellule squamose; i tumori maligni delle ghiandole salivari sono generalmente adenocarcinomi. Tali neoplasie diffondono per contiguità (interessando i linfonodi regionali), per via linfatica ed ematogena (metastasi polmonari ed epatiche).

Per il BEIR VII 2006 l'excess relative risk $_{15v}$ è 0,95 (IC 90%: 0,60, 1,4).

L'esame clinico deve rivelare l'esatta localizzazione, la grandezza e la possibile esistenza di lesioni multiple di tipo sincro (presenti nel 15-20% dei casi). Ogni lesione sospetta deve essere sottoposta a biopsia chirurgica, ad eventuale agoaspirazione della lesione, con esame citologico completato dall'indagine immunoistochimica per escludere con certezza malattie linfoproliferative. Tali approcci sotto guida TAC possono essere vantaggiosamente utilizzati nello

studio delle lesioni profonde o metastatiche. La diagnostica per immagini RM o TAC riveste un ruolo essenziale nella definizione dell'estensione della neoplasia; in particolare la RM è in grado di definire le alterazioni strutturali dei tessuti molli. Le localizzazioni ossee sono rivelate dalla scintigrafia ossea, che viene utilizzata anche nella valutazione della lesione primaria quando questa sia contigua a strutture ossee.

Fattori prognostici avversi sono lo stadio avanzato della neoplasia, l'invasione vascolare, la scarsa differenziazione istologica, l'invasione perineurale, l'alta cinetica e le metastasi a distanza. Il trattamento combinato chirurgico-radioterapico è indicato nelle forme tumorali con fattori prognostici che sottendono un consistente rischio di recidiva loco regionale. Il rischio di ricaduta è strettamente legato all'interessamento linfonodale: pazienti N 0-1 adeguatamente trattati hanno un rischio di recidiva del 19%, mentre pazienti con maggiore impegno linfonodale (N 2-3) ricadono nel 60% dei casi.

Anche per queste neoplasie non esistono validi screening di massa.

6. Neoplasie dei tessuti molli.

Sono rappresentati essenzialmente da sarcomi, che originano da tessuti di derivazione mesenchimale (muscolatura liscia e striata, tessuto adiposo, connettivo, vascolare, ecc.). L'istogenesi della neoplasia è spesso di difficile definizione.

Il sesso femminile è colpito 1,1-1,5 volte più frequentemente di quello maschile.

Tali neoplasie insorgono a livello degli arti inferiori (40%) e superiori (15%), a livello del tronco (30%), nella regione testa-collo e solo raramente a livello del tessuto mesodermico dei visceri. Il grado di differenziazione istopatologica dei sarcomi (basso, medio e alto a seconda dell'indice mitotico, del grado di necrosi, della morfologia nucleare e del pleomorfismo cellulare) rappresenta un importante fattore prognostico, insieme alle dimensioni (superiori ai 5 cm), l'insorgenza a livello della radice delle estremità e del distretto cervicofaciale, la presenza di metastasi linfonodali e l'età avanzata.

Per il BEIR VII 2006 l'excess relative risk $_{15y}$ è 0,63 (IC 90%: 0,52, 0,74).

Ogni lesione sospetta deve essere sottoposta a biopsia chirurgica, che è la procedura diagnostica di scelta per le lesioni superficiali. L'agoaspirazione della lesione sotto guida TAC può essere utilizzata nello studio delle lesioni profonde: in questi casi deve essere sempre completata dall'analisi immunoistochimica. L'indagine ecografica, la tomografia assiale computerizzata, la risonanza magnetica e la tomografia ad emissione di positroni (PET) sono essenziali nella definizione dell'estensione della neoplasia, mentre la scintigrafia ossea è l'esame di scelta nello studio dello scheletro.

Queste neoplasie dimostrano scarsa applicabilità di validi screening di massa, e la diagnosi precoce è l'unico fattore importante per l'oncopenzione.

7. Melanoma cutaneo.

Il melanoma origina dalla trasformazione neoplastica dei melanociti, cellule embriologicamente derivate dalla cresta neurale e collocate nello strato basale dell'epidermide e deputate alla sintesi della melanina; è caratterizzato da un cospicuo aumento di alterazioni a carico dei geni coinvolti nella regolazione della proliferazione e del ciclo cellulare (BRAF, che produce una tirosino-chinasi, enzima chiave nella regolazione della trasmissione dei segnali proliferativi; PTEN, che inibisce l'apoptosi e aumenta la proliferazione cellulare e l'attività dei melanociti; CDK4 e CDKN2A, anch'essi coinvolti nella regolazione della fase S del ciclo cellulare).

Il melanoma costituisce circa il 3% di tutte le neoplasie maligne; la sua incidenza negli ultimi anni è aumentata drammaticamente (5 - 7% l'anno). Colpisce più frequentemente il sesso maschile, con 11,2 nuovi casi ogni 100.000 maschi rispetto a 8,4 nuovi casi ogni 100.000 femmine. I principali fattori di rischio sono la razza e la pigmentazione cutanea, l'esposizione alle radiazioni ultraviolette (UV-A e UV-B), la familiarità e la presenza della sindrome nevo-displastica (locus 1p del cromosoma 1) e dello xeroderma pigmentosum (ridotta attività di riparo dei danni del DNA causati dalle radiazioni ultraviolette).

L'unica forma di prevenzione primaria è quella di una cauta esposizione alle radiazioni solari. La prevenzione secondaria prevede un programma di sorveglianza sanitaria per una diagnosi precoce, specie nei soggetti che presentano una predisposizione genetica.

Generalmente la progressione del melanoma è caratterizzata da una fase di crescita radiale (intraepidermica orizzontale) e da una fase successiva di crescita verticale (infiltrazione nel derma e nell'ipoderma) con diffusione loco regionale ai linfonodi e a distanza attraverso i vasi linfatici e sanguigni.

Oggi la visita dermatologica classica, ad occhio nudo, è integrata dalla dermatoscopia o microscopia in epiluminescenza e soprattutto dalla biopsia incisionale o escissionale di ogni lesione sospetta, che deve interessare tutti gli strati cutanei, derma compreso, per ottenere un *accurato microstaging*. Il rischio di diffusione metastatica, linfonodale o viscerale, è strettamente legato al grado di invasione cutanea viscerale della lesione primitiva. Nella stadiazione del tumore è opportuno ricorrere alla diagnostica per immagini (TAC con mezzo di contrasto, RM, scintigrafia ossea, immunoscintigrafia con anticorpi monoclonali radio marcati specifici) per rilevare precocemente localizzazioni secondarie. Il numero di linfonodi interessati è il fattore prognostico più importante in grado di predire la sopravvivenza: attualmente per i melanomi localizzati viene praticata la linfadenectomia selettiva previa linfoscintigrafia intraoperatoria per identificare i linfonodi drenanti prossimali alla lesione primaria, o linfonodi sentinella, e per procedere alla loro exeresi a all'esame bioptico.

8. Altri tumori cutanei.

Sono rappresentati essenzialmente dall'epitelioma basocellulare e da quello spinocellulare. Per queste forme l'excess relative risk _{15v} per il BEIR VII 2006 è 1.0 (IC 90%: 0,41, 1,9).

Gli epiteliomi basocellulari insorgono di solito su cute sana, meno spesso su cute con dermatosi precancerose (cheratosi attinica, cicatrici da ustione). Incidono per circa il 60% sul complesso delle neoplasie maligne della cute, con sede elettiva sui due terzi superiori del volto, ma con localizzazioni anche sul tronco. Hanno lenta evoluzione con malignità solo locale e non danno metastasi loco regionali o a distanza. Il fattore causale efficiente rimane sempre l'esposizione solare prolungata per azione delle radiazioni UV-B comprese fra 290 e 320 nm.

Gli epiteliomi spino cellulari insorgono su precancerosi da cause ambientali (cute dei marinai, cute dei contadini), da cause professionali (lavoratori del catrame, della pece, dei prodotti arsenicali), da dermatopatie preesistenti (radiodermiti croniche in esposti a radiazioni ionizzanti), su dermatosi cronica attinica e cheilite attinica, su lesioni leucoplasiche da cause voluttuarie (tabacco, betel da masticare). Il tumore è particolarmente maligno per l'accrescimento rapido e per le metastasi precoci regionali e a distanza.

Il protocollo diagnostico è analogo a quello del melanoma (visita specialistica dermatologica, dermatoscopia in epiluminescenza, biopsia escissionale, diagnostica per immagini per il rilievo precoce delle localizzazioni secondarie). La prognosi è in genere buona, quando si pervenga ad una diagnosi precoce.

Conclusioni.

Per la maggior parte dei tumori solidi, sulla base della migliore interpretazione dei dati radio epidemiologici e radiobiologici da parte degli organismi scientifici più accreditati, viene considerata una dose-probabilità di effetto di tipo lineare passante per l'origine degli assi. Ciò porta all'adozione di un modello che prevede una probabilità di insorgenza di neoplasie che cresce in maniera lineare con la dose ricevuta. La elaborazione di detto modello è stata fatta in base ad osservazioni epidemiologiche relative a dosi medie e alte (sopra a 0,5 Sv), mentre per dosi basse (minori di 0,1 Sv) mancano evidenze certe, soprattutto a causa del mascheramento dovuto alla fluttuazione dell'incidenza "naturale" o "spontanea" di questo tipo di patologie. Questo modello consente di valutare il rischio (con evidente risultato sbilanciato verso il legame causale) con un criterio che si potrebbe definire "a posteriori" o di tipo induttivo che, partendo da una specifica osservazione clinica di un tumore riscontrato oggi, consente di risalire indietro nel tempo per valutare quanto una esposizione pregressa possa essere ritenuta responsabile nell'induzione di quella specifica patologia.

Il meccanismo intrinseco con cui le radiazioni ionizzanti possono indurre l'insorgenza di tumori è ben noto e trova, come nel caso di tutte le noxae oncogene, nella mutazione genica la sua origine eziopatogenetica. Va notato che alle radiazioni ionizzanti vengono riconosciute le caratteristiche sia di agenti iniziatori, sia di agenti promuoventi il processo oncogeno.

Per quanto riguarda la sede del tumore va tenuta presente l'appartenenza dell'organo o tessuto irradiato ed interessato dalla neoplasia all'elenco dei siti oncologici per i quali le evidenze epidemiologiche indicano "positività" evidente di radioinduzione tumorale.

Va rilevato però che anche con la piena convergenza di tutti gli elementi causali ora indicati verso la attendibilità del nesso tra esposizione e tumore, per la caratteristica indistinguibilità del tumore radioindotto entro un vasto numero di analoghe patologie "spontanee" o "naturali" che costituiscono oltre il 25% delle cause di morte nel nostro Paese, potrebbe invece con eguale forza dialettica essere negato un qualsiasi rapporto di causalità per la stessa fattispecie. Nel giudicare in merito alla attribuibilità eziologica di tali patologie è pertanto necessario ricorrere a criteri che siano fondati su presupposti più obiettivi e sviluppati con strumenti valutativi più scientificamente credibili.

Il criterio che è apparso più pertinente in questa e in altre analoghe situazioni per dirimere il problema causale è fornito dalla probabilità causale o *Probability of Causation*. La patologia stocastica radioindotta, per le caratteristiche di specificità, di lunga latenza, di assoluta casualità di comparsa è indistinguibile da analoghe patologie imputabili ad altre cause. Le indagini radiobiologiche e radioepidemiologiche, sia pure attraverso particolari modelli, hanno consentito di correlare in maniera quantitativa questi effetti con l'entità dell'esposizione attraverso coefficienti di rischio specifici per sesso, età all'esposizione, periodo di latenza, tempo trascorso fino alla diagnosi del tumore o fino alla morte, consentendo così l'effettuazione di valutazioni "personalizzate" del rischio e fornendo pertanto una chiave interpretativa a posteriori per risalire ad una possibile associazione causale nel caso di una patologia oncologica.

In questo scritto è stato dato largo e prevalente spazio al rischio oncogeno, il più rilevante che chi utilizza le radiazioni ionizzanti debba temere per i lavoratori esposti. E' stato riferito come nella stima di questo rischio l'apporto della ICRP 103/2007 sia stato utile, per l'uso di fonti, soprattutto

epidemiologiche, più attendibili per il miglioramento degli strumenti interpretativi e di calcolo. Le variazioni metodologiche sono tali da rendere abbastanza sorprendente che la stima globale del rischio oncogeno non sia molto dissimile da quella della ICRP 60/1991, e questa può essere considerata una riprova della bontà della stima già allora effettuata. Quel che è cambiato è il giudizio sulla radioinducibilità e sul detrimento connessi a particolari tipi di tumore, anche se scarsi mutamenti sono stati evidenziati per i "Remainders Tissues".

Se per i fini della radioprotezione gli attuali orientamenti ammettono il rischio alle piccole dosi senza definirne una soglia, si ha l'impressione che le difformi opinioni che si nutrono sul detrimento nascano da istinto, temperamento, carattere, e che si cerchi poi, in una letteratura radiobiologica pletorica e talora contraddittoria, di offrire a tutti argomenti e motivazioni a sostegno di tesi opposte: vi sono correnti che tendono a ritenere scarso l'effetto dannoso delle piccole dosi o ad assolverle del tutto (esse vedono come estremisti gli ormetici, per i quali addirittura le radiazioni ionizzanti, se centellate, produrrebbero vantaggi e non danni) e correnti per le quali le piccole dosi portano gravi danni (è la posizione prevalente dei protezionisti, specie se ambientalisti).

Il merito delle ICRP è quello di aver tenuta la barra al centro, fondando le proprie affermazioni su presupposti più obiettivi, sviluppati con strumenti scientificamente attendibili, quali i più ampi dati epidemiologici di incidenza, il miglioramento degli strumenti interpretativi e di calcolo e le ipotesi più plausibili della componente ereditaria del danno stocastico.

Bibliografia essenziale.

- American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: *Genetic testing for cancer susceptibility*. J. Clin. Oncol. 21, 2397, 2003
- Bianco A.R.: *Manuale di oncologia Clinica*. McGraw-Hill Companies, Milano, 2007
- Benda J.: *Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications*. Semin. Oncol., 21, 3, 1994
- Bonadonna G, Robustelli della Cuna G.: *Medicina Oncologica*. Masson. Milano, 1999.
- Elias A.D.: *The clinical management of soft tissue sarcomas*. Semin. Oncol., 19 (suppl. 12), 19, 1992.
- Garber J.E., Offit K.: *Hereditary cancer predisposition syndromes*. J. Clin. Oncol., 23, 276, 2005.
- Guidelines for Detection, Prevention & Risk Reduction – National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html
- Hellman S., Rosemberg S.A.: *Cancer. Principles and practice of oncology*. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1997
- Homesley H., Zaino R.: *Endometrial cancer. Prognostics factors*. Semin. Oncol., 21, 71, 1994
- ICRP - Recommendations of the International Commission on Radiological Protection: *Publication 60*. Ann. ICRP 21 (1-3), 1991
- ICRP - Recommendation of the International Commission on Radiological Protection: *Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk*. Publication 99, Elsevier, 2004
- ICRP - Recommendation of the International Commission on Radiological Protection: *Publication 103*. Ann. ICRP 37 (2-3), 2007
- Jacobs C.: *Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancer*. Semin. Oncol., 18, 504, 1991

- Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor E., Ward E., Thun M.J: *Cancer Statistic 2003*. CA Cancer J. Clin., 53, 5, 2003
- Kirkwood J.M., Stradermann M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H.: *Adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J. Clin. Oncol., 14, 7, 1996
- NAS/NRC: *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Board on Radiation Effects Research, National Research Council of the National Academies, Washington DC, 2006
- NCRP - National Council on Radiation Protection and Measurements. *Evaluation of the Linear-non threshold Dose-response Model for Ionizing Radiation*. NCRP Report, 136, 2001
- Nesbit M.E., Gehan E.A., Burgert E.O. et al.: *Multimodal Therapy for the Management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study*. J. Clin. Oncol., 8, 1988, 1990
- Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al.: *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998*. Radiat. Res., 168, 1, 2007
- Stenzi A., De Kerneion J.B.: *Pathology, biology and clinical staging of renal cell carcinoma*. Semin. Oncol., 16(suppl. 1), 3, 1989
- UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation: *Sources, Effects and Risk on Ionizing Radiation, Annex F. Radiation Carcinogenesis in Man*. United Nations, New York, 1988.
- UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of ionizing Radiation: *Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. II. Effects. Report to the General Assembly with Scientific Annex*. United Nations, New York, 2000
- UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation: *Heritable Effects of Radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annex*. United Nations, New York, 2001
- UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation: *Effects of Ionizing Radiation*. United Nations, New York, 2006
- Ushio Y.: *Treatment of gliomas in adults*. Curr. Opinion Incol., 3, 467, 1991
- Vokes E.E., Weichselbaum R., Lippman S.M. et al.: *Head and neck cancer*. N. Engl. J. Med., 328, 184, 1993

