



Università degli Studi di Napoli Federico II

Scuola Politecnica e delle Scienze di Base

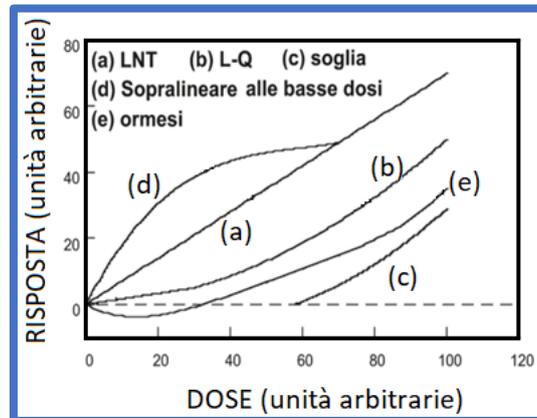
Collegio di Scienze

Dipartimento di Fisica “Ettore Pancini”

Corso di Laurea Triennale in Fisica

TESI DI LAUREA BIBLIOGRAFICA IN FISICA MEDICA

Rischio da basse dosi di radiazione ionizzante



Relatore

Prof. Paolo Russo

Candidata

Roberta Ricciardi
matr. N85/464

Anno Accademico 2016/2017

*Sono le persone che nessuno immagina,
a fare cose che nessuno può immaginare.*

Alan Turing

*Siate il meglio di qualunque cosa siate.
Cercate ardentemente di capire a cosa siete chiamati
e poi mettetevi a farlo appassionatamente.*

Martin Luther King

Indice

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1	3
Il rapporto BEIR VII e le radiazioni ionizzanti	3
1.1 Le grandezze radioprotezionistiche.....	4
1.2 Fattori che incidono sul tasso di radiazioni	7
1.3 I veterani di guerra e i sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki	11
1.4 Uranio impoverito e contaminazione radioattiva	12
1.5 L'analisi di Pierce e Preston	14
1.6 Il modello di rischio LNT	16
1.7 Il modello di rischio LAR.....	20
1.8 I problemi del modello LAR.....	21
1.9 Il modello di rischio finale.....	23
CAPITOLO 2	24
Il dibattito moderno: oppositori e sostenitori del modello LNT	24
2.1 Il modello lineare con soglia.....	25
2.2 Il modello ormetico	27
2.3 La tesi dell'International Commission on Radiological Protection (ICRP)	28
2.4 Principi fondamentali per la riduzione del rischio	29
Conclusioni	32
Bibliografia	33

INTRODUZIONE

A seguito delle stragi atomiche avvenute alla fine della seconda guerra mondiale nelle città di Hiroshima e Nagasaki, l'interesse del mondo scientifico sugli effetti delle radiazioni ionizzanti sull'essere umano è in continua crescita. Uno dei principali oggetti di studio e di dibattito, ancora oggi molto attivo, riguarda la valutazione del rischio per l'uomo degli effetti sulla salute associati alle esposizioni a basse o bassissime dosi di radiazione ionizzante. La stima di tale rischio non interessa solo situazioni straordinarie o incidentali (come il caso della centrale nucleare di Fukushima), ma soprattutto molteplici ambiti ordinari e comuni, quali ad esempio l'ambito lavorativo e le applicazioni delle radiazioni ionizzanti in campo medico, coinvolgendo dunque gran parte della popolazione mondiale. La nuova paura nei confronti di tali radiazioni nucleari si indentifica nella creazione di un nuovo termine: "radiofobia". Secondo alcuni esperti, la radiofobia genera molti più danni alla salute umana rispetto alle radiazioni rilasciate dagli incidenti nucleari, in quanto la sua influenza nelle nuove scelte energetiche della società può generare nuovi pericoli aggiuntivi. Tuttavia, poiché gli effetti sulla salute umana, di tipo stocastico e tardivo (principalmente tumori e leucemie), associati ad esposizioni dell'uomo a basse dosi di radiazioni ionizzanti, appaiono clinicamente del tutto simili ai casi spontaneamente osservabili tra la popolazione, la loro incidenza non è desumibile attraverso dati sperimentali su un singolo individuo, ma può essere ricavata unicamente mediante studi epidemiologici condotti su ampie coorti di individui esposti. Mediante tali indagini è possibile ricavare modelli di stima del rischio che esprimono la relazione che intercorre tra dose media ricevuta pro capite e frequenza di effetti dannosi nella popolazione esposta. Nel 2006, la National Academy of Sciences in USA ha rilasciato un rapporto noto come gli "effetti biologici delle radiazioni ionizzanti" (BEIR), in cui venivano fornite stime di rischio per la salute derivanti dall'esposizione a bassi livelli di radiazioni ionizzanti, dalle quali derivano un serie di studi e previsioni che ancora oggi animano il dibattito internazionale sulla questione. La finalità di questa tesi è: analizzare il settimo rapporto BEIR mettendo in risalto, nel primo capitolo, i dati elaborati nel rapporto e la costruzione del modello lineare senza soglia (LNT) di rischio radiologico scelto dal comitato BEIR; nel secondo capitolo, si metteranno a confronto le diverse tesi dei sostenitori e degli oppositori a tale modello in modo da poter fornire poi una propria visione sul delicato argomento.

CAPITOLO 1

Il rapporto BEIR VII e le radiazioni ionizzanti

Publicato nel 1996, il rapporto BEIR VII è il settimo di una serie di pubblicazioni della National Academy of Science in USA, riguardanti gli effetti nocivi delle radiazioni sulla salute umana, denominate appunto "*Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti*" (BEIR) [1]. Le radiazioni ionizzanti sono definite come radiazioni che, in virtù del loro elevato contenuto energetico, sono in grado di ionizzare la materia con cui vengono a contatto, ossia di trasformare gli atomi di cui essa è composta (elettricamente neutri) in elettroni e ioni che sono in grado di interagire con la materia circostante e dunque anche con le cellule umane. Gli esseri umani sono costantemente esposti a radiazioni ionizzanti provenienti da fonti sia naturali (radiazione cosmica naturale, radiazione terrestre) che artificiali dovuti, ad esempio, all'impiego di tecniche di imaging diagnostico sia radiologico (radiografie, TAC, radiologia interventistica), sia medico- nucleare (PET, SPECT, scintigrafia) [figura 1].

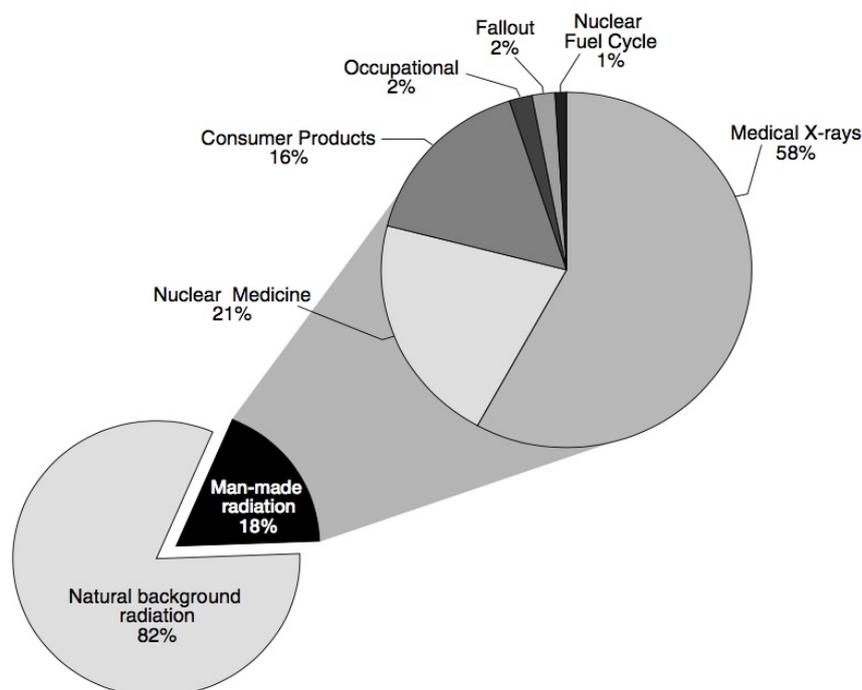


Figura 1 – Distribuzione delle sorgenti di radiazione. Il grafico a torta nella parte in basso a sinistra della figura mostra il contributo delle sorgenti di radiazioni artificiali (18%) rispetto

all'esposizione alla radiazione di fondo naturale (82%) della popolazione degli Stati Uniti. Le fonti di radiazione artificiale sono dettagliate nella parte in alto a destra del grafico a torta. [1]

La sfida principale rappresentata da questo rapporto è legata al fatto che, nonostante esistano prove sostanziali secondo le quali l'esposizione a livelli elevati di radiazioni ionizzanti possa causare malattie o morte, non si è ancora in grado di distinguere tumori dovuti all'esposizione a radiazioni a bassi livelli energetici da quelli che si verificano per altre cause. A tale scopo il BEIR VII punta la sua attenzione sugli effetti dovuti all'esposizione a radiazioni a basso trasferimento lineare di energia (**low-LET**) come raggi X e raggi gamma, le quali rilasciando meno energia lungo il percorso di radiazione, sono considerate meno dannose rispetto a quelle ad alto LET. Il fine ultimo di tale rapporto è quello di generare una stima quantitativa del rischio da radiazione basandola su precisi modelli matematici che mettono in relazione la dose assorbita e la comparsa dei tumori nell'essere umano.

1.1 Le grandezze radioprotezionistiche

Per fornire un valore associato alle dosi delle radiazioni considerate nel rapporto, è necessario introdurre le grandezze radioprotezionistiche e le loro unità di misura specifiche.

L'esposizione alle radiazioni è misurata in termini di **dose assorbita** (1), **D**, che è uguale al rapporto tra l'energia impartita e la massa del corpo o organo esposto.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1)$$

dove: **dE** è l'energia media ceduta dalle radiazioni ionizzanti alla materia in un elemento di volume; **dm** è la massa di materia contenuta in tale elemento di volume. L'unità misura¹ a è il **Gray** (Gy) pari a 1 joule per chilogrammo (J/kg). Essa rappresenta una quantità misurabile, ma l'effetto biologico associabile a tale dose dipende principalmente dalla

¹ **Louis Harold Gray** (Londra, 10 novembre 1905 – 9 luglio 1965) fisico britannico che lavorò principalmente sugli effetti delle radiazioni sugli organismi, sviluppandone la radiobiologia.

natura e dall'energia della radiazione stessa. Per questo motivo si è introdotta una nuova grandezza detta **dose equivalente** (2), H_r , la quale tiene conto di fattori correttivi che valutano il potenziale danno dei diversi tipi di radiazioni, come ad esempio il **fattore di pericolosità** w_r che definisce l'entità del danno biologico a parità di dose assorbita definita con D_r .

$$H_r = \sum_r w_r D_r \quad (2)$$

Tra i vari fattori correttivi, il principale è il **fattore di qualità** (QF), un coefficiente numerico che tiene conto della distribuzione dell'energia assorbita a livello microscopico. Esso è il parametro per mezzo del quale si considera la diversa qualità della radiazione. Poiché la distribuzione dell'energia dipende dalla natura e dalla velocità delle particelle cariche che depositano la dose, è naturale che il QF si esprima come funzione del LET. Per trasferimento lineare di energia (LET), si intende l'energia trasferita da una radiazione ionizzante ad un materiale lungo una traiettoria di lunghezza unitaria. Più il valore del LET è alto, più la radiazione cede energia al materiale e maggiore è il danno biologico. Si definisce LET ristretto (3) la grandezza:

$$L_\Delta = \left(\frac{dE}{dl} \right)_\Delta \quad (3)$$

in cui: dE rappresenta l'energia media ceduta localmente durante le collisioni da parte della particella carica lungo un segmento di traccia dl , avendo considerato nel computo del dE solo i processi collisionali dove il trasferimento di energia nei singoli eventi è inferiore alla energia Δ . In generale quando il valore del Δ è pari a infinito, il LET ristretto prende il nome di LET infinito (o semplicemente, LET) e corrisponderà al potere di frenamento delle particelle cariche. Il LET è generalmente usato per distinguere la radiazione tra quelle a basso LET ed alto LET a seconda che la loro energia sia minore o maggiore di 30-50 keV/ μ m. Radiazioni ad alto LET sono ad esempio le particelle α e i protoni; mentre radiazioni a basso LET sono i raggi β .

L'unità di misura² della dose equivalente è il **Sievert** (Sv), pari a 1 J/kg. La differenza tra queste ultime due unità di misura sta nel fatto che, a parità di dose, il Sievert produce gli stessi effetti biologici indipendentemente dal tipo di radiazione considerata. Poiché diverse parti del corpo mostrano una diversa sensibilità alle radiazioni, quindi una diversa entità di danno a parità di dose assorbita, sono stati introdotti nuovi fattori che trasformano quest'ultima grandezza in **dose efficace** (4), E , misurata anche essa in Sv. [figura 2] Matematicamente essa può essere definita come:

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (4)$$

dove i pesi w_T tengono conto della diversa radiosensibilità degli organi e dei tessuti irraggiati. Tuttavia, è importante ricordare che, mentre per le radiazioni ad alto LET, **dose equivalente e dose efficace** rappresentano due grandezze distinte, per le radiazioni a basso LET esse sono equivalenti.

TABLE 1 Units of Dose

Unit ^a	Symbol	Conversion Factors
Becquerel (SI)	Bq	1 disintegration/s = 2.7×10^{-11} Ci
Curie	Ci	3.7×10^{10} disintegrations/s = 3.7×10^{10} Bq
Gray (SI)	Gy	1 J/kg = 100 rads
Rad	rad	0.01 Gy = 100 erg/g
Sievert (SI)	Sv	1 J/kg = 100 rem
Rem	rem	0.01 Sv

² **Rolf Maximilian Sievert** (Stoccolma, 6 maggio 1896 – 3 ottobre 1966) fisico svedese che svolse un ruolo pionieristico nella misurazione delle dosi di radiazioni, soprattutto nell'uso delle radiazioni stesse nella diagnosi e nel trattamento del cancro. Negli anni successivi, concentrò la sua ricerca sugli effetti biologici dell'esposizione ripetuta a basse dosi di radiazioni. Nel 1964 fondò l'International Radiation Protection Association, di cui è stato presidente. Presiedé il Comitato scientifico delle Nazioni Unite sugli effetti delle radiazioni atomiche. Ideò infine una serie di strumenti per misurare le dosi di radiazioni, il più noto è la camera di Sievert.

Figura 2 - Le unità internazionali indicate nel SI. Il Gray (Gy) è il nome associato all'unità (J / kg) da utilizzare per la dose assorbita; Sievert (Sv) è il nome associato dell'unità (J / kg) da utilizzare in relazione alla dose equivalente. [1]

1.2 Fattori che incidono sul tasso di radiazioni

All'interno del rapporto BEIR VII si definiscono radiazioni a basse dosi, quelle che si trovano in un intervallo di radiazioni a basso LET compreso da circa zero fino 100 mSv (0.1 Sv). Come riferimento, si tenga presente che la popolazione degli Stati Uniti risulta esposta a livelli medi annuali di radiazione di fondo di circa 3 mSv, mentre quella italiana a 2.4 mSv. Tali valori, però, possono variare per il singolo individuo, in quanto, esistono fattori che potrebbero aumentare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti. I principali elementi sono:

A) l'aumento dell'uso di radiazioni per scopi medici.

Basti pensare, infatti, che dagli anni 90 ad oggi, c'è stato un crescente uso della scansione del corpo mediante tomografia computerizzata a raggi X (CT) come metodo per lo screening dei primi segni di alcune malattie tra gli adulti asintomatici [2]. Gli esami CT forniscono dosi di radiazioni agli organi più elevate rispetto ad una radiografia convenzionale. Secondo Brenner ed Elliston [3], che hanno stimato sia la dose di radiazioni che i rischi derivanti da tali procedure, una singola scansione di tutto il corpo fornisce, in media, una dose efficace di 12 mSv. Questi, inoltre, in un rapporto nazionale sulle statistiche vitali, affermano che: “un adulto di 45 anni, che prevede di sottoporsi a 30 esami CT a cadenza annuale, maturerebbe un rischio stimato di mortalità per cancro di circa 1 su 50”. Per intendere la gravità di questo dato, essi hanno stimato che: “*la probabilità che un individuo americano possa morire in un incidente stradale risulta essere uguale a 1 su 77.*” [figura 3]. Data l'entità del problema, il comitato BEIR VII raccomanda che, nell'interesse della protezione dalle radiazioni, vi siano studi di follow-up su coorti di persone che ricevono scansioni CT, in particolare su bambini e neonati nati prematuri costantemente esposti a raggi X per accertarne lo stato del loro sviluppo polmonare.

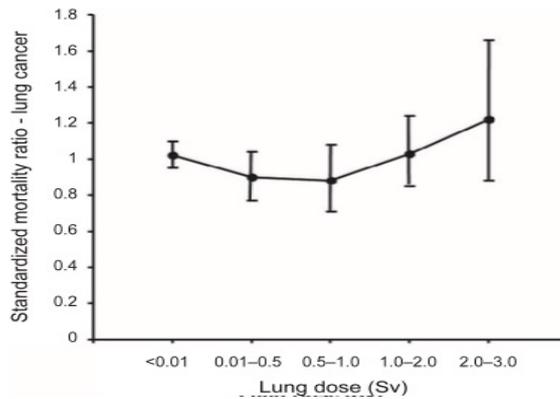


Figura 3 - Rapporto di mortalità per carcinoma polmonare in funzione della dose assorbita dai polmoni. Media di 30 anni di follow-up su soggetti esposti. [1]

B) l'esposizione professionale alle radiazioni.

Per le persone che lavorano in strutture mediche, nelle miniere e in centrali nucleari sono attuate misure serie per la loro protezione dalle esposizioni professionali alle radiazioni. La quantità massima di radiazioni che i lavoratori sono autorizzati a ricevere in relazione alle loro occupazioni è regolata dall' *International Commission on Radiological Protection* (ICRP). In generale questi limiti sono di 50 mSv all'anno per tutto il corpo, con maggiori dosi consentite alle estremità (mani e piedi). [figura 4]

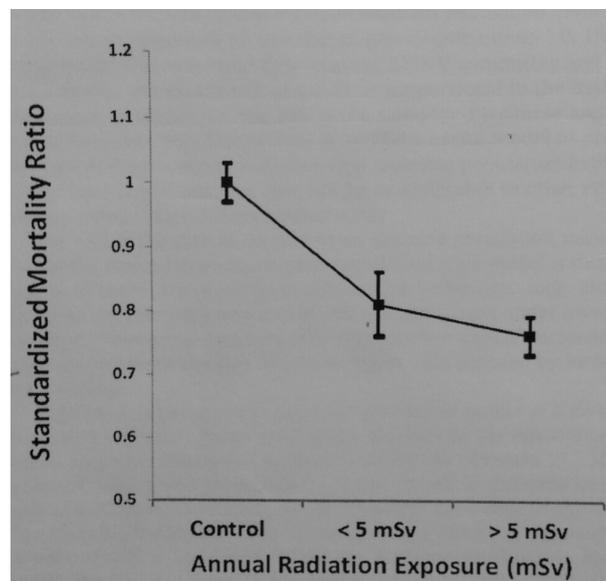


Figura 4- Rapporto di mortalità in funzione dell'esposizione annuale alle radiazioni per i lavoratori di centrali nucleari o di strutture mediche esposti alle radiazioni ionizzanti. [3]

C) il fumo di tabacco.

I fattori che potrebbero ridurre l'esposizione alle radiazioni includono:

A) la vita a basse altitudini.

Un potenziale pericolo infatti deriva da i raggi cosmici. Essi sono sciame di particelle energetiche, tra cui protoni (per circa il 90%), nuclei di elio, elettroni, fotoni e neutrini, provenienti dallo spazio esterno, alle quali è esposta la Terra. In media, ogni secondo, una particella incide su ogni centimetro quadrato della superficie terrestre. La loro origine è molto varia; tra i principali produttori vi sono: il Sole, le stelle, fenomeni astrofisici come novae e supernovae. Giunte nell'atmosfera terrestre, tali particelle interagiscono con i nuclei degli atomi all'interno delle molecole dell'atmosfera, formando così, in un processo a cascata, nuove particelle meno energetiche di quelle che le hanno generate. I raggi cosmici furono scoperti da Victor Hess nel 1912 tramite l'uso di elettrometri montati su palloni aerostatici. Egli dimostrò che le radiazioni ionizzanti aumentavano con la quota raddoppiando la loro intensità' passando dai 1000 ai 4000 metri. Dunque, vivere a basse altitudini, implica l'esposizione ad un flusso di raggi cosmici minore e dunque ad una minore dose efficace, di tipo naturale, alla popolazione rispetto a quelle che vivono alle alte altitudini.

B) vivere e lavorare nei piani superiori di un edificio.

L'esposizione annuale di fondo a livello mondiale, dovuta a fonti naturali, di radiazioni LET basse è di circa 1 mSv, un grande contributo proviene dall'esposizione al gas radon e ai suoi prodotti di decadimento. Nel rapporto del **Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)** del 1999, **Effetti sulla Salute dell'Esposizione al Radon (BEIR VI)** [5] il radon è descritto come un gas inerte, incolore e inodore che viene emanato dalla Terra. Esso deriva dal decadimento nucleare del radio che a sua volta proviene dall'uranio. Questi elementi sono presenti fin dalle origini della terra, in quantità molto variabile, in tutta la crosta terrestre e quindi anche nei materiali da costruzione che da questa derivano (cementi, tufi, laterizi, pozzolane, graniti, ecc.). L'uranio-238 è il capostipite di una catena naturale che attraverso successivi decadimenti del nucleo si trasforma in elementi e isotopi diversi fino a raggiungere l'isotopo stabile del piombo-206. Durante tutto il processo vengono emesse, ad ogni trasformazione nucleare, radiazioni ionizzanti a basse LET di diverso tipo: alfa, beta, gamma o combinazioni di esse [6] (figura 5). I prodotti di decadimento o figli, essendo elettricamente carichi, hanno la capacità di attaccarsi alle polveri sottili presenti in

aria e possono quindi essere inalate fissandosi alle superfici dei tessuti polmonari. I nuclei degli atomi, così depositati (in particolare Po-218 e Po-214), sono, a loro volta radioattivi ed emettono radiazioni alfa che possono danneggiare le cellule (figura 6). I danni prodotti dal radon sono generalmente riparati dai meccanismi biologici. In alcuni casi, il danno genetico è così grave da uccidere le cellule; in altri, esiste la probabilità che il danno cellulare sia di tipo degenerativo e che la cellula mantenga la sua capacità di riproduzione entrando a far parte di un processo cancerogeno. Il radon può essere pericoloso se accumulato in aree sotterranee come scantinati scarsamente ventilati, in quanto è capace di infiltrarsi negli edifici attraverso le fessure dei pavimenti, delle pareti e nei passaggi degli impianti termici, idraulici, delle utenze elettriche, del gas, eccetera. L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro dell'OMS nel 1988 ha classificato il radon e i suoi prodotti di decadimento fra le sostanze per le quali vi è la massima evidenza di cancerogenicità per l'uomo. La percentuale di tumori polmonari connessi al radon, che è la seconda causa di tumore polmonare dopo il fumo di sigaretta, è compresa fra il 3% e il 14%, a seconda della concentrazione media nazionale del gas [22]. L'Istituto Superiore di Sanità ha stimato che in Italia, sulla base degli

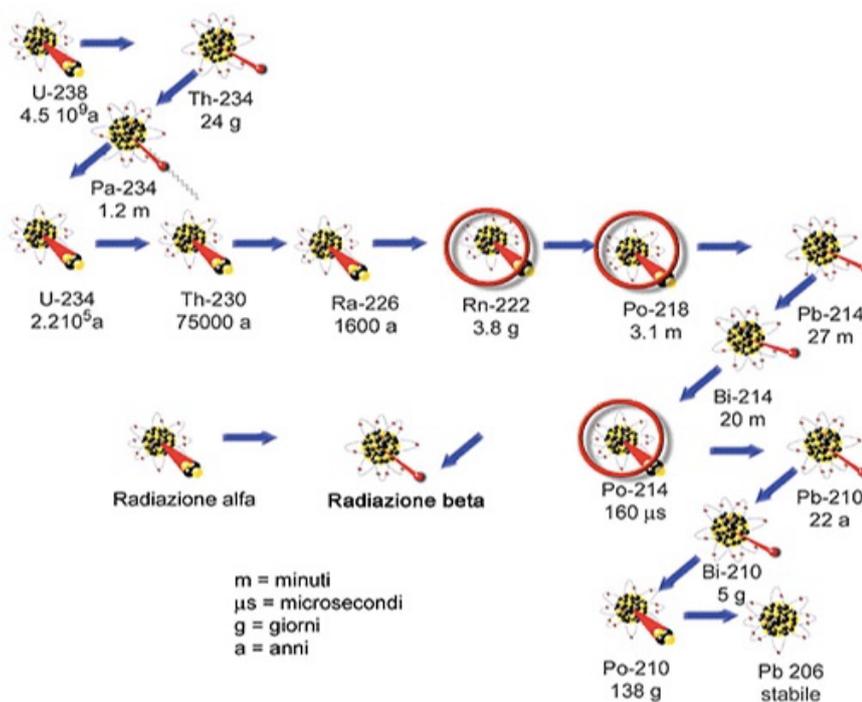


Figura 5- Decadimento del radon

Studi epidemiologici più recenti, il numero di casi di tumore polmonare attribuibili al radon è il 10% del totale di circa 32.000 tumori polmonari che si verificano ogni anno; l'intervallo di confidenza va dal 4% al 16%. La gran parte di questi casi avviene tra i fumatori a causa della sinergia tra radon e fumo di sigaretta: il rischio da radon per i fumatori risulta infatti circa 25 volte superiore a quello per i non fumatori. [21]

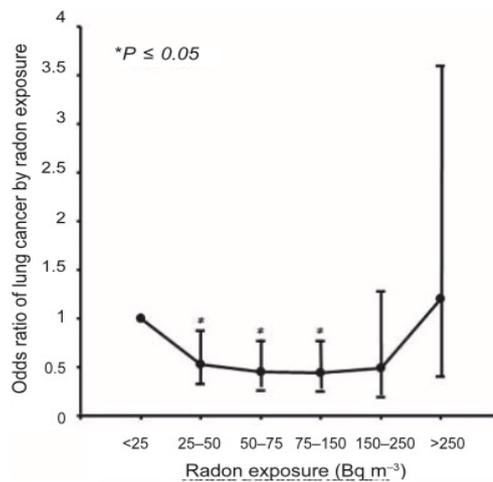


Figura 6 - rapporto di probabilità del cancro del polmone in funzione della concentrazione di radon nell'ambiente domestico. [3].

1.3 I veterani di guerra e i sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki

Tutte queste classi di individui, precedentemente analizzate, diventano nel rapporto BEIR VII, la principale fonte da cui attingere dati sugli effetti stocastici delle radiazioni ionizzanti. Nel rapporto, inoltre, è inclusa anche l'analisi di altri due fondamentali campioni: i veterani degli Stati Uniti durante e dopo il secondo conflitto mondiale e i sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki.

Dal 1945 al 1962, in Nevada (New Mexico), circa 210.000 militari e personale civile sono stati esposti direttamente a circa 200 test atmosferici di bomba atomica esplosa in superficie. Questi test avevano lo scopo di far familiarizzare le squadre di combattimento con le condizioni che sarebbero state presenti durante una potenziale guerra atomica. Durante questi test, le squadre di combattimento hanno sperimentato dosi di basso LET a partire da 0.4 mSv e fino a 31 mSv. Questa gamma di esposizioni corrisponderebbe all'equivalente di circa cinque radiografie del torace, per la squadra da combattimento meno esposta, a circa 390 radiografie del torace. Nonostante le alte dosi assorbite dai veterani, i meccanismi che portano a effetti nocivi sulla salute dopo l'esposizione a

radiazioni ionizzanti non furono completamente compresi. Infatti, agli effetti delle radiazioni ionizzanti, si contrappongono i complessi e sofisticati meccanismi cellulari di riparazione del danno. L'evidenza indica che solo una piccolissima frazione dei cambiamenti dovuti alle interazioni con le radiazioni, può comportare il cancro o altri effetti dannosi sulla salute. In particolare, particolarmente dannose sono le mutazioni indotte da radiazioni che si verificano nelle cellule riproduttive del corpo umano (spermatozoi e uova), le quali possano causare una nuova malattia ereditaria. Purtroppo, quest'ultimo rischio, nel caso delle basse dosi, è sufficientemente piccolo da non essere stato rilevato negli esseri umani, anche in quelle popolazioni maggiormente irradiate ed accuratamente studiate come quelle di Hiroshima e Nagasaki. Il 65 % di questi sopravvissuti, infatti, ha ricevuto una dose di radiazioni pari a 100 mSv. Una dose di 100 mSv equivale a circa 40 volte l'esposizione annuale media alle radiazioni di fondo in tutto il mondo da tutte le fonti (2.4 mSv) o circa 100 volte l'esposizione mondiale di fondo da radiazioni LET basse, descritte nel rapporto. A tali dosi, ciò che si è osservato nei sopravvissuti alle bombe atomiche sganciate sul Giappone, è un aumento in eccesso di tumori rispetto a quelli medi attesi prima della bomba. Tale numero si è poi dimostrato essere linearmente dipendente dall'eccesso di radiazioni assorbite. In altre parole, al crescere del livello di esposizione alle radiazioni, aumentava linearmente anche il numero di tumori solidi sviluppati. Particolare importanza venne data allo studio dell'esposizione dei feti durante la gravidanza a radiazioni a basso LET. Ciò che fu determinato, è che il rischio di cancerogenesi per l'embrione o il feto risulta pari o, al più, circa tre volte maggiore rispetto a quello della popolazione nel suo insieme. I rischi mutavano a seconda dell'età gestazionale e della dose assorbita, generando effetti quali la sterilità, ritardi mentali, malformazioni, ed in casi estremi alla morte del feto.

1.4 Uranio impoverito e contaminazione radioattiva [11]

A seguito di indagini epidemiologiche su militari impegnati in missioni di pace in Bosnia e Kosovo, sono stati individuati numerosi casi di cancro per i quali è ancora sotto indagine la correlazione con l'esposizione ad uranio impoverito presente nei proiettili degli armamenti. L'uranio impoverito è lo scarto del procedimento di arricchimento dell'uranio ottenuto dalla miscela di ^{235}U e ^{238}U . L'uranio impoverito è principalmente utilizzato come combustibile nelle centrali nucleari e come principale elemento detonante nelle armi

nucleari. Il materiale risultante (scarto) consiste principalmente in ^{238}U , che ha una minore attività specifica dell'uranio naturale. Il termine è una traduzione dall'inglese **depleted uranium** spesso indicato anche con la sigla DU. L'uranio impoverito è un metallo pesante tossico come il piombo, anche se risulta essere tre volte più denso, piroforico e leggermente radioattivo. A causa di queste proprietà fisiche e chimiche, viene utilizzato comunemente per applicazioni in medicina (schermi per le radiazioni), aviazione (contrappesi e zavorre), mineralogia (apparecchiature per le scavatrici nei pozzi petroliferi), ed applicazioni militari. Il DU, infatti, garantisce una maggiore penetrazione dei proiettili nei mezzi pesanti, essendo in grado di perforare le corazze dei mezzi blindati. Quando un proiettile di metallo impatta contro lo stesso elemento a tre volte la velocità del suono o superiore, si frantuma, vaporizzandosi. Nel punto di impatto con l'acciaio, il penetratore, formato da una lega di uranio impoverito, si incendia, fondendosi con il bersaglio e propagandosi al suo interno. Dallo studio dei bossoli dei proiettili in territori di guerra si è stimato che [10]: nel 2003 in Iraq, le forze USA, nella guerra contro Saddam Hussein, utilizzarono milioni di colpi all'uranio impoverito spargendo centinaia di migliaia di chili di metallo pesante nel corso della guerra. In realtà, queste armi erano già state utilizzate durante la guerra del Golfo contro l'Iraq nel 1991, e successivamente durante l'intervento NATO in Bosnia. Anche se meno radioattivo dell'uranio originale, il DU è tossico ed è considerato da parte dell'Agenzia della Protezione Ambientale degli Stati Uniti come "pericoloso per le radiazioni quando a contatto con l'uomo". Il DU, infatti, è per il 40% meno radioattivo dell'uranio naturale, ma possiede la stessa tossicità chimica apportando danni all'uomo. I potenziali effetti nocivi, sia tossici che radioattivi, del DU sono legati alla sua incorporazione all'interno dell'organismo, che può avvenire generalmente in 2 modi: per ingestione o per inalazione. Circa il 90% dell'uranio inalato o ingerito viene escreto con le urine nel giro di 3 giorni. In tempo di dimezzamento effettivo, ovvero il tempo necessario affinché la metà della quantità di radionuclide venga eliminato dall'organo, è quindi completamente dominato dal tempo di dimezzamento biologico, ed è dell'ordine di un giorno. L'uranio che non viene escreto si distribuisce in tutti gli altri organi, principalmente nei reni, nel fegato e nei polmoni. In particolare, nei reni l'effetto dell'uranio è quello di inibire la secrezione degli anioni organici (ioni di sodio, potassio, calcio) e l'assorbimento del glucosio e degli amminoacidi comportando la disfunzione di uno o di entrambi i reni e, a concentrazioni molto alte di DU nell'organismo, il blocco

renale. L'uranio impoverito presente negli armamenti potrebbe rappresentare un materiale pericoloso più per la sua tossicità chimica che per quella radiologica: infatti, a causa della sua bassa attività, le concentrazioni interne necessarie per raggiungere delle dosi di radiazione significative dal punto di vista del rischio sono più alte di quelle di attenzione per le tossicità chimica [11]. Per questo motivo, recentemente si sono svolti degli esami per verificare una relazione tra l'uranio impoverito e l'insorgenza di leucemie e linfomi riscontrati ad alcuni militari inviati in quelle zone di guerra. Il dato più sorprendente si è ottenuto tra i soldati italiani: su 53.000 soldati 30 hanno sviluppato un tumore, di cui 8 del tipo denunciato come conseguenza dell'uranio. Il punto è, così come confermato nel 2014 dall'**Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica**, che il munizionamento DU è ancora oggi considerato legale, poiché non esplicitamente vietato dalle convenzioni delle Nazioni Unite come, ad esempio, quelle sulle armi chimiche, continuando ad esporre i tutti i soldati, compresi quelli italiani, a questo pericolo. Basti infatti pensare che il 16 febbraio 2017 il Pentagono ha ufficialmente confermato l'impiego del munizionamento all'uranio impoverito contro obiettivi dello Stato islamico (ISIS), in Siria, verso la fine del 2015. La minaccia, dunque, è ancora presente.

1.5 L'analisi di Pierce e Preston [7]

Durante l'ultimo decennio si sono verificati importanti progressi in diverse aree rilevanti per la valutazione dei rischi a basse dosi di radiazioni. Questi progressi hanno contribuito a una maggiore comprensione delle risposte molecolari e cellulari alle radiazioni ionizzanti e alla natura della relazione tra l'esposizione alle radiazioni e i tipi di danno per la salute. Inoltre, negli anni successivi sono stati portati avanti ulteriori studi che hanno fornito nuovi dati sui tumori indotti da radiazioni negli esseri umani, come quelli di Pierce e Preston [7]. Essi hanno analizzato i sopravvissuti che vivevano entro 3 km dall'ipocentro e che quindi sono stati esposti a dosi inferiori a 500 mSv. Su 50.000 sopravvissuti, sono stati diagnosticati un totale di circa 7.000 tumori radio-indotti che hanno fornito utili stime di rischio da confrontare con il modello lineare già provato ed accettato. Ciò che conclusero è che vi erano poche prove di non linearità nella risposta alla dose, fatta eccezione per un piccolo intervallo, 0.15-0.3 Sv, in cui vi era un aumento del rischio rispetto alla linearità.

I due studiosi, a questo punto, stimando il parametro di curvatura θ , definito come il rapporto tra i coefficienti quadratici e lineari per la dose gamma, hanno corretto il

coefficiente lineare, per quell'intervallo, stimandolo a circa 1.9. A tale valore viene dato il nome di **fattore di efficacia del rateo di dose (DREF)** o "**fattore di sovrastima**". Pierce e Preston, in tal modo, mettono in guardia contro la sovra interpretazione della dose minima per l'intervallo in questione, indicando che "in presenza di dati disponibili, non è né una valida interpretazione statistica né una prudente valutazione del rischio, considerare il rischio pari a zero in alcuni range di basse dosi". [Figura 7]

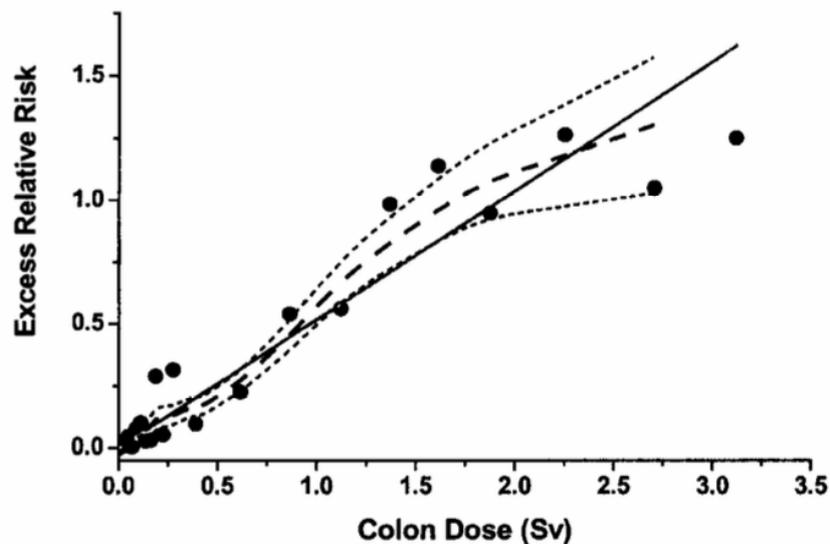


Figura 7 - La mortalità da carcinoma ha una funzione dose-risposta mediamente sovradimensionata per l'età raggiunta (70 anni) dopo l'esposizione a 30 anni. La retta continua è la stima della pendenza lineare, i punti sono stime ERR specifiche per dose-categoria, mentre la curva tratteggiata è una stima derivata dall'andamento dei punti. Le curve tratteggiate in modo più intenso indicano limiti di errore standard superiori e inferiori sulla stima livellata. [3]

Analizzando il grafico ciò che è possibile osservare è che i dati dipendono dalla dose assorbita in modo lineare nell'intervallo da 0 a 2 Gy, mentre è presente un appiattimento della risposta alla dose a dosi più elevate. Inoltre, il rischio di generare un tumore radioindotto, per coloro esposti ad una dose di 0,15 Gy o meno, risulta essere statisticamente significativo. Volendo suddividere il rischio in base al sesso e all'età di esposizione degli individui, è stato stimato che: i tassi di tumori solidi aumentano di circa il 35% per Gy per gli uomini e 58% per Gy per le donne. Analizzando tutti i tumori solidi nel complesso, il rischio relativo (ERR per Gy) diminuisce di circa il 17% per decade di età di esposizione. Nonostante tale calo, i tassi assoluti di rischio sembravano aumentare durante

tutto il periodo di studio, fornendo un'ulteriore prova che l'esposizione a radiazioni ionizzanti, seppur a basso LET, sia in grado di aumentare il tasso di cancro durante tutta la vita, indipendentemente dall'età all'esposizione. Per le donne tale tasso risulta essere leggermente più elevato rispetto agli uomini, ma questa differenza scompare quando l'analisi è limitata ai tumori non specifici del genere [7]. L'insieme di tali dati sono stati raccolti e valutati nel rapporto BEIR VII al fine di definire precisi modelli di rischio universali.

1.6 Il modello di rischio LNT

Un importante compito del comitato BEIR VII è stato quello di sviluppare "modelli di rischio" per stimare la relazione tra l'esposizione a bassi livelli di radiazioni ionizzanti a basso LET e gli effetti nocivi sulla salute.

Come dimostrato nel paragrafo precedente, a dosi di 100 mSv o meno, le limitazioni statistiche rendono difficile valutare il rischio di cancro negli esseri umani, ma una revisione completa dei dati biologici e biofisici disponibili ha portato il comitato a concludere che il rischio abbia un andamento lineare a basse dosi senza una soglia, e che anche l'esposizione ad una dose più piccola potrebbe potenzialmente causare un lieve aumento del rischio per l'uomo. Questa ipotesi è ben descritta matematicamente dal modello "**lineare-no-soglia**" (LNT). [Figura 8]

Al fine di capire meglio la scelta di tale modello, bisogna introdurre innanzitutto i concetti di: **tasso di incidenza e rischio**.

Il tasso di incidenza è una misura dell'insorgenza della malattia comunemente utilizzata nell'epidemiologia del cancro. Esso si riferisce a nuovi casi di malattia che si verificano in individui in precedenza sani. Estendendo il concetto ad una popolazione, esso, quindi, indica il numero di nuovi casi di malattia (d_j) che si verificano in un determinato intervallo di tempo (t_j) diviso per la somma dei tempi di osservazione sugli individui precedentemente sani (n_j). In generale, il tasso di incidenza dipende dal tempo, dal punto di partenza dell'intervallo e dalla sua lunghezza temporali.

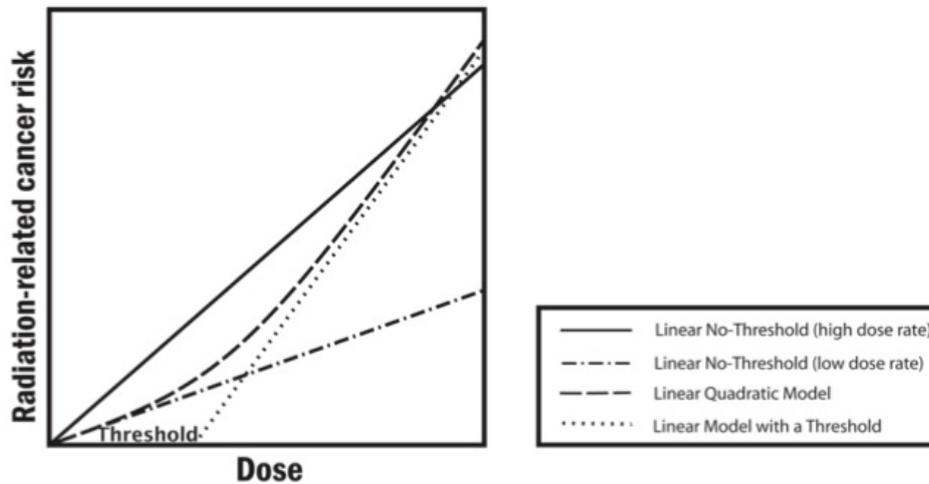


Fig
ura 8 – Il modello lineare senza soglia (LNT). Il comitato del BEIR VII ritiene che, tale modello sia un punto di partenza conveniente. Le stime del rischio effettivo sono aggiustate utilizzando un fattore DDREF moltiplicativo che determina una stima del rischio ai bassi dosaggi ed è approssimativamente equivalente all'utilizzo della linea "No-Threshold lineare" "(Basso dosaggio). Quest'ultima è la tangente a dose zero del modello quadratico lineare. Mentre sarebbe possibile utilizzare direttamente il modello lineare-quadratico, la regolazione del DDREF al modello lineare viene utilizzata per conformarsi al precedente storico dettato in parte dalla semplicità dei calcoli. Nell'intervallo di interesse a basse dosi, non c'è sostanzialmente alcuna differenza tra i due. [1, 3]

Dividendo tale periodo in intervalli di lunghezze L_j aventi punti medi t_j per $j = 1, \dots, J$, si può stimare un **tasso di frequenza** (5) per ciascun intervallo:

$$\hat{\lambda}(t_j) = \frac{d_j}{n_j L_j} \quad (5)$$

Il denominatore in $\lambda(t_j)$ rappresenta un'approssimazione del tempo di osservazione effettivo, il quale indica che le diagnosi di malattia non si sono verificate esattamente nell'istante del tempo in cui sono state rilevate.

Il rischio è definito come la probabilità che un individuo sviluppi una specifica malattia in un intervallo di tempo specificato, supponendo che tale individuo sia vivo e precedentemente sano. Come per il tasso di incidenza, il rischio dipende dal tempo, dal punto di partenza dell'intervallo e dalla sua lunghezza temporale. Una stima del **rischio** e quindi della **probabilità di insorgenza della malattia** (6) in un intervallo di tempo j , è definito come il rapporto tra i nuovi eventi tra gli individui (d_j) e quelli sani (n_j) al tempo (t_j):

$$\hat{p}(t_j) = \frac{d_j}{n_j} \quad (6)$$

Tassi di incidenza e rischi sono correlati tramite la formula generale, **rischio** = **tasso** × **tempo** (7) che scritta sotto forma d'equazione matematica diventa:

$$\hat{p}(t_j) = \hat{\lambda}(t_j)L_j \quad (7)$$

È chiaro quindi che il tasso di incidenza gioca un ruolo importante nella modellazione stocastica del verificarsi della malattia diventando, in tal modo, il dato principale per la costruzione di modelli e metodi per studiare la dipendenza tra la ricorrenza della malattia e l'esposizione.

A questo punto, ipotizzando che i campioni d'individui siano stati divisi per età, sesso, e, eventualmente, altri fattori legati allo sviluppo della malattia, si possono definire tassi di incidenza specifici. Nel caso semplice in cui i campioni vengono divisi in due categorie, esposti e non esposti, $\lambda_E(t)$ e $\lambda_U(t)$ denotano rispettivamente i tassi di incidenza dei gruppi esposti e non esposti. Se l'incidenza della malattia non fosse correlata all'esposizione alle radiazioni, ci si aspetterebbe che $\lambda_E(t)$ sia uguale a $\lambda_U(t)$, in caso contrario tale correlazione sarebbe verificata. Nel rapporto BEIR VII, un primo modo per valutare la **discrepanza tra i tassi di incidenza** (8) è la differenza

$$\mathbf{EAR}(t) = \lambda_E(t) - \lambda_U(t) \quad (8)$$

$$-1 \leq \mathbf{EAR} \leq 1 \quad (9)$$

che è definito come **eccesso di rischio assoluto** (EAR) (9), in cui si presuppone che la tendenza di una popolazione a sviluppare il cancro, non influenzi il tasso dei danni indotti dalle radiazioni ionizzanti. Riordinando (9) i termini si ha (10):

$$\lambda_E(t) = \lambda_U(t) + \mathbf{EAR}(t) \quad (10)$$

L'EAR, dunque, rappresenta un fattore additivo nella dipendenza lineare del tasso di incidenza associato all'esposizione. Ad esempio, se l'EAR è costante ($\mathbf{EAR}(t) = b$), l'effetto dell'esposizione è quello di aumentare il tasso di incidenza in modo costante e proporzionale a bin tutti i periodi di tempo. Nel caso in cui b sia uguale a 0, non

esisterebbe nessuna correlazione tra i due tassi. Un secondo metodo di misura della discrepanza, è la determinazione dell'**eccesso di rischio relativo (ERR)**. Esso venne utilizzato anche nel rapporto BEIR V e presuppone che l'eccesso di rischio di cancro sia proporzionale all'incidenza di base del cancro in una popolazione.

Definendo il **rischio relativo (RR)** come (11):

$$RR(t) = \frac{\lambda_E}{\lambda_U} \quad (11)$$

si ha che, riorganizzando i termini (12):

$$\lambda_E(t) = RR(t) \lambda_U(t) \quad (12)$$

Il rischio relativo, quindi, descrive un fattore d'aumento moltiplicativo nel tasso di incidenza associato all'esposizione. Quando l'RR è costante ($RR = r$), il tasso di incidenza si altera di un fattore r : se l'esposizione aumenta il rischio, allora avremo che $r > 1$, se l'esposizione diminuisce il rischio, si avrà che $r < 1$. Nel caso in cui $r = 1$, tasso di incidenza ed esposizione non sono correlati in nessun modo. A questo punto, si può definire l'ERR come (13):

$$ERR(t) = RR(t) - 1 \quad (13)$$

Gli ERR dei tassi di incidenza esposti e non esposti sono determinati tramite l'equazione (14):

$$\lambda_E(t) = \lambda_U(t)[1 + ERR(t)] \quad (14)$$

Bisogna però ricordare che i due metodi di valutazione della discrepanza non sono equivalenti; infatti, mentre l'EAR può essere applicato a qualsiasi tipo di campione da esaminare che differisce per vari fattori da quello di riferimento, l'applicazione dell'ERR è limitata a tutti e soli quei campioni che si trovano nelle stesse condizioni prese in esame.

Entrambi i modelli consentono di calcolare il rischio del cancro in un momento specifico dopo l'esposizione, oltre a tener conto del sesso e dell'età del soggetto esaminato. Quindi tale rischio, per un soggetto di 30 anni, sottoposto ad una dose di un 1 Gy all'età di 10 anni, sarà diverso da quello di un 60enne che ha ricevuto a stessa dose all'età di 40 anni.

1.7 Il modello di rischio LAR

Per calcolare il rischio di generare un cancro radioindotto durante tutta durata la vita, si utilizza un terzo modello chiamato **Lifetime Attributable Risk (LAR)**. Esso è essenzialmente la sommatoria della stima dei tassi di incidenza di cancro effettuati con ERR o EAR in ogni anno dopo l'esposizione, fino ad un tempo previsto di circa 80 anni. La LAR per una persona esposta alla dose **D** all'età **e**, è possibile calcolarla come (15):

$$LAR(D, e) = M_a(D, e, a) \frac{S(a)}{S(e)} \quad (15)$$

In cui:

- **a = e + L** è un'età annotata (in anni)
- **L** è un periodo latente privo di rischi (L = 5 per tumori solidi).
- $M(D, e, a) = EAR(D, e, a) \frac{\lambda_M^c(a)}{\lambda_S^c(s, a)}$

In cui $\lambda_M^c(a) / \lambda_S^c(a)$, è il rapporto tra i tassi di mortalità e tassi di incidenza, per cancro radio indotto, specifici per età e sesso della popolazione statunitense.

- L'apice **c'**indica il sito o la categoria del ceto del campione.
- **S(a)** è la probabilità di sopravvivere fino all'età **a**
- il rapporto **S(a) / S(e)** è la probabilità di sopravvivere dall'età **a** fino all'età **e**.

Tutti i calcoli sono specifici per sesso, in modo da eliminare la dipendenza di tutte le quantità dal sesso. Le quantità **S(a)**, inoltre, risultano essere tabulate per la popolazione degli Stati Uniti del 1999 ad opera di **Anderson e DeTurk** nel 2002.

A quei tempi le stime del rischio a vita erano basate su modelli **ERR** e definite in tal modo:

- per l'incidenza di cancro radio indotto

$$M(D, e, a) = ERR(D, e, a) \lambda_I^c(a)$$

in cui $\lambda_1^c(a)$ rappresentano i tassi di incidenza del cancro negli Stati Uniti dal 1995 al 1999, specifici per sesso ed età, ottenute dai registri di **Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)**. L'apice **c** indica il sito o la categoria del ceto.

- per la mortalità dovuto a cancro radio indotto

$$M(D, e, a) = ERR(D, e, a)\lambda_M^c(a)$$

in cui $\lambda_M^c(a)$ risultano essere i tassi di mortalità per cancro, specifici per sesso ed età, dal 1995 al 1999 ottenuti dai registri del governo. L'apice **c**, anche in questo caso, indica il sito o la categoria del ceto.

Queste percentuali erano disponibili per ogni fascia di età di 5 anni con interpolazione lineare utilizzata per sviluppare le stime per i singoli anni di età.

1.8 I problemi del modello LAR

A questo punto, però, si pongono due grandi problemi che hanno portato il comitato a valutare i dati ottenuti per il LAR con un sano scetticismo. Analizzando i dati ottenuti nel rapporto BEIR VII, infatti, ciò che il comitato ha notato è una grande discrepanza tra i fattori di rischio valutati per coloro che si sottopongono a CT o che lavorano a stretto contatto con sorgenti di radiazioni ionizzanti, e per quelli valutati per i superstiti della bomba atomica. Ciò evidenzia le incertezze che si hanno su ogni singolo individuo e che il comitato ha dovuto affrontare nella valutazione delle stime del rischio.

Il secondo problema è rappresentato dal fatto che vi è mancanza di correlazione tra i modelli EAR e ERR. Se provassimo a graficare le stime della LAR basate sul modello ERR in funzione di quelle basate sul modello EAR, valutati entrambi per una popolazione con una composizione per età simile a quella della popolazione statunitense esposta a 0,1 Gy, otterremo gli stessi grafici analizzati da **M.K. O'Connor** e **W. R. Hendee**, all'interno del loro articolo Radiation *Risks of Medical Imaging: Separating Fact from Fantasy (2012)* [8]. (Figura 9 – Tabella 1). In tale grafico, ogni punto rappresenta un diverso tumore per uomini e donne; per alcuni organi esiste un accordo ragionevole, come ad esempio la LAR per il cancro del colon degli uomini, i cui valori con i modelli EAR e ERR sono rispettivamente 180 e 200. Per altri organi questo accordo si perde: basta infatti notare i

valori del LAR per il cancro del fegato nelle donne secondo i due modelli che risultano differire per un fattore 9 l'uno dall'altro: 9 per l'ERR e 85 per l'EAR. Tali dati, inoltre, sono stati ulteriormente analizzati da **O Connor M.K.** nell'articolo **Risk of low-dose radiation and the BEIR VII report: a critical review of what it does and doesn't say** [23], oltre a mettere in evidenza la mancata correlazione tra i modelli EAR e ERR precedentemente analizzata, sostiene inoltre che la decisione di accettare il modello LNT per il rischio di carcinogenesi a basse dosi di radiazione sia basata su prove scientifiche non generalizzabili a tutta la popolazione mondiale, in quanto i dati più rilevanti per la costruzione di tale modello sono stati dedotti dall'analisi di popolazioni giapponesi in specifiche condizioni di vita ed esposizione.

Cancer Site	Males			Females		
	LAR Based on Relative Risk Transport ^a	LAR Based on Absolute Risk Transport ^b	Combined and Adjusted by DDREF ^c (Subjective 95% CI ^d)	LAR Based on Relative Risk Transport ^a	LAR Based on Absolute Risk Transport ^b	Combined and Adjusted by DDREF ^c (Subjective 95% CI ^d)
<i>Incidence</i>						
Stomach	25	280	34 (3, 350)	32	330	43 (5, 390)
Colon	260	180	160 (66, 360)	160	110	96 (34, 270)
Liver	23	150	27 (4, 180)	9	85	12 (1, 130)
Lung	250	190	140 (50, 380)	740	370	300 (120, 780)
Breast				510 Not used	460	310 (160, 610)
Prostate	190	6	44 (<0, 1860)			
Uterus				19	81	20 (<0, 131)
Ovary				66	47	40 (9, 170)
Bladder	160	120	98 (29, 330)	160	100	94 (30, 290)
Other	470	350	290 (120, 680)	490	320	290 (120, 680)
Thyroid	32	No model	21 (5, 90)	160	No model	100 (25, 440)
Sum of site-specific estimates	1400	1310 ^e	800	2310 ^f	2060 ^e	1310
All solid cancer model ^g	1550	1250	970 (490, 1920)	2230	1880	1410 (740, 2690)

Tabella 1 –Lifetime Attributable Risk of Solid Cancer Incidence. Numero di casi per 100.000 persone di età mista esposte a 0.1 Gy. [1]

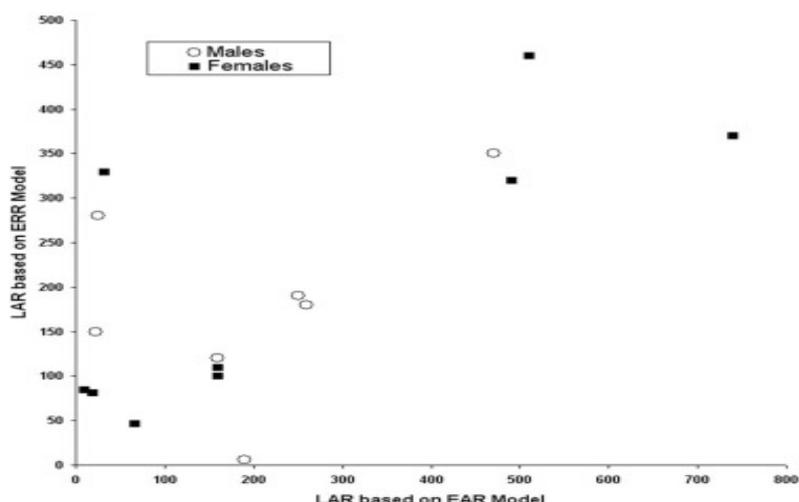


Figura 9 – Correlazione tra il LAR per l'incidenza di tumori solidi basati sui modelli di EAR e ERR, per persone di età mista di esposizione a 0.1 Gy. [8, 23]

1.9 Il modello di rischio finale

Per generalizzare e stimare il LAR, il comitato nel rapporto BEIR VII, ha optato per la realizzazione di un modello di rischio finale basato su tale equazione (16):

$$\text{Final Risk Model} = xERR + (1 - x)EAR \quad (16)$$

in cui il fattore x è stato determinato soggettivamente dal comitato. Di conseguenza, come citato nel rapporto, “l’intervallo di valori plausibili per il LAR è etichettato come un intervallo di sicurezza soggettiva per enfatizzare la sua dipendenza dalle opinioni, in aggiunta alle osservazioni numeriche dirette.” In conclusione, il comitato accetta il modello lineare senza soglia (LNT), secondo cui l’esposizione a basse dosi di radiazioni a basso LET comporta effetti ridotti ma non nulli, rispetto a quelli osservati a dosi elevate e, tale riduzione, è descritta dal parametro DREF. Nel rapporto BEIR V, esso assume il valore di 1.5, anche se l’uso di un DREF maggiore di 1 converte il modello LNT in un modello lineare-quadratico che poco si discosta da esso, mentre per valori superiori a 5 o 10 la validità di tale modello si annulla (figura 10).

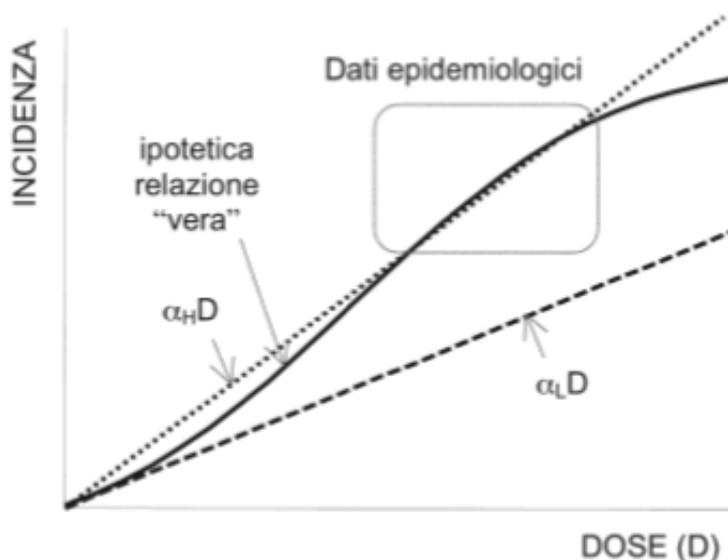


Figura 10 - Andamento schematico dell'incidenza di tumori con la dose. Il DDREF è definito come il rapporto $\alpha_H / \alpha_L = w_H / w_L$ [11].

Tuttavia, la valutazione di questo parametro è materia di un forte dibattito che ancora oggi anima i ricercatori del campo i quali sostengono che il modello LNT sia in realtà un modello troppo semplicistico per l'analisi di un fenomeno così complesso.

CAPITOLO 2

Il dibattito moderno: oppositori e sostenitori del modello LNT

Come analizzato nel capitolo precedente, il modello LNT si basa sull'esistenza di una relazione lineare, tra dose e danno al DNA, nell'intervallo di valori compresi da 1 mGy a 100 Gy (low-LET). Tale modello si basa essenzialmente su due ipotesi:

- 1) ogni rottura di entrambi i filamenti della doppia elica ("Double Strand Breaks" DSB) porterebbe la stessa probabilità di indurre una trasformazione cellulare, indipendentemente dalla quantità di doppie rotture che siano presenti simultaneamente. [12]
- 2) ogni trasformazione cellulare si ipotizza possa avere la stessa probabilità di evolversi in una forma cancerogena invasiva, indipendentemente dalla dose erogata al tessuto. [12]

I progressi negli ultimi due decenni in biologia delle radiazioni, la comprensione della carcinogenesi e la scoperta di difese contro di essa sfidano il modello LNT che appare messo in discussione. Ed è per questo che, in alternativa al modello lineare senza soglia, sono stati proposti vari altri modelli in opposizione (figura 1)

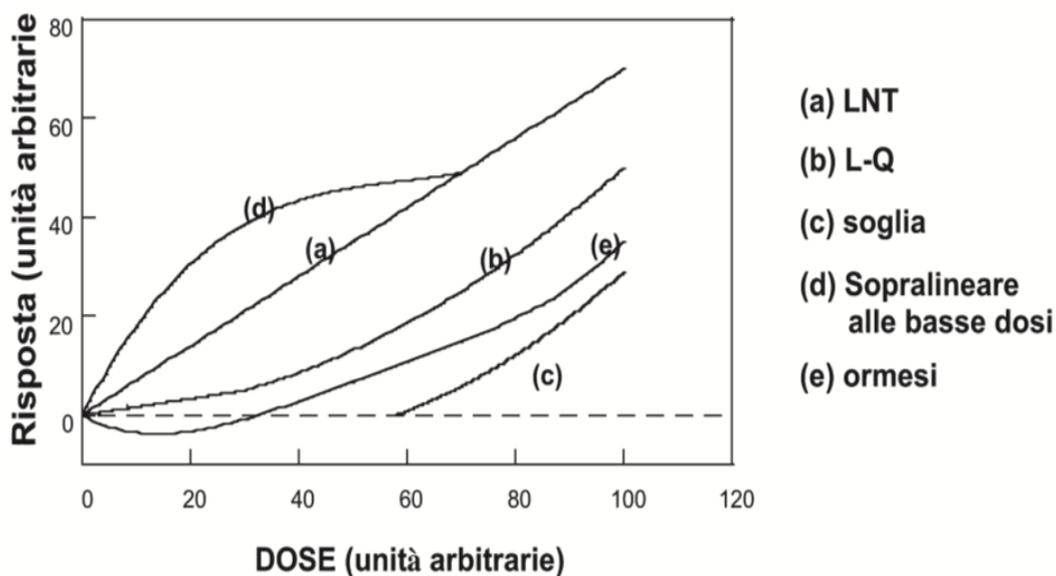


Figura 1 – Modelli in opposizione al modello LNT [12]

2.1 Il modello lineare con soglia [12]

Uno fra i più accreditati modelli che si oppone al LNT è il **modello lineare con soglia**. (figura 2). Esso presuppone un livello soglia di dose equivalente al di sotto del quale, ovvero ai bassi livelli di dose assorbita, l'esposizione alle radiazioni non comporterebbe danni all'organismo. Secondo questo modello l'organismo sarebbe dunque in grado di riparare i danni causati dalle radiazioni a basse dosi assorbite.

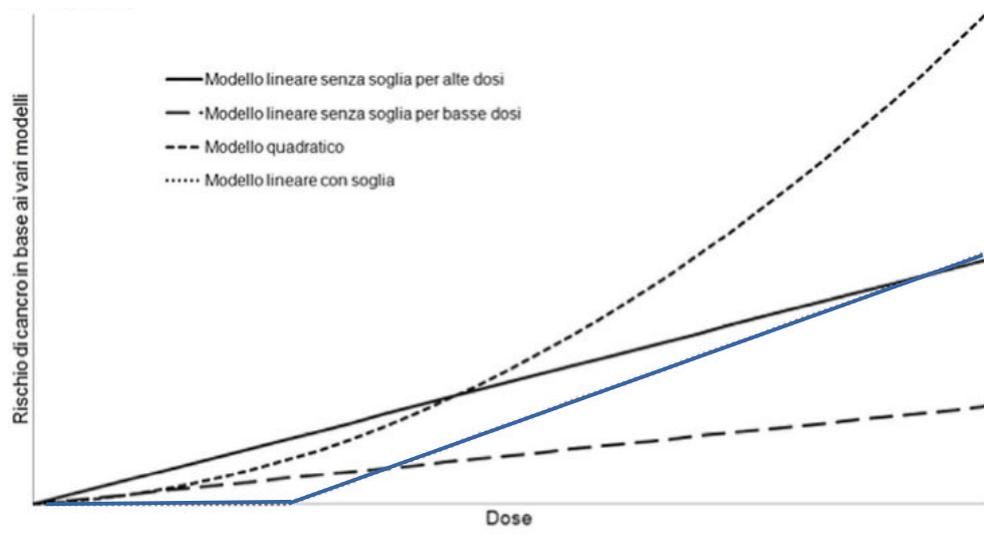


Figura 2 – Curve dose- risposta in base a vari modelli. La curva in blu rappresenta il modello lineare con soglia. [12]

Esistono infatti potenti difese contro gli effetti cancerogeni delle radiazioni ionizzanti. Si è dimostrato che l'efficacia di tali difese risulta essere molto più elevata per basse dosi rispetto alle alte; questo è incompatibile con il modello LNT ma è coerente con gli attuali modelli di carcinogenesi. I dati suggeriscono che una combinazione di riparazione del DNA esente da errori e l'eliminazione delle cellule preneoplastiche fornisce soglie pratiche da tener conto per la costruzione di un modello realistico (Figura 3). Il diagramma, in figura 3, mostra che a dosi inferiori a 3 mSv, non si verificano segnalazioni ai meccanismi di riparazione del DNA in quanto la cellula muore spontaneamente durante la mitosi. Ad una dose di 3-50 mSv si ha o una riparazione corretta del DNA o l'eliminazione di cellule aberranti attraverso l'apoptosi o altri tipi di morte mitotica.

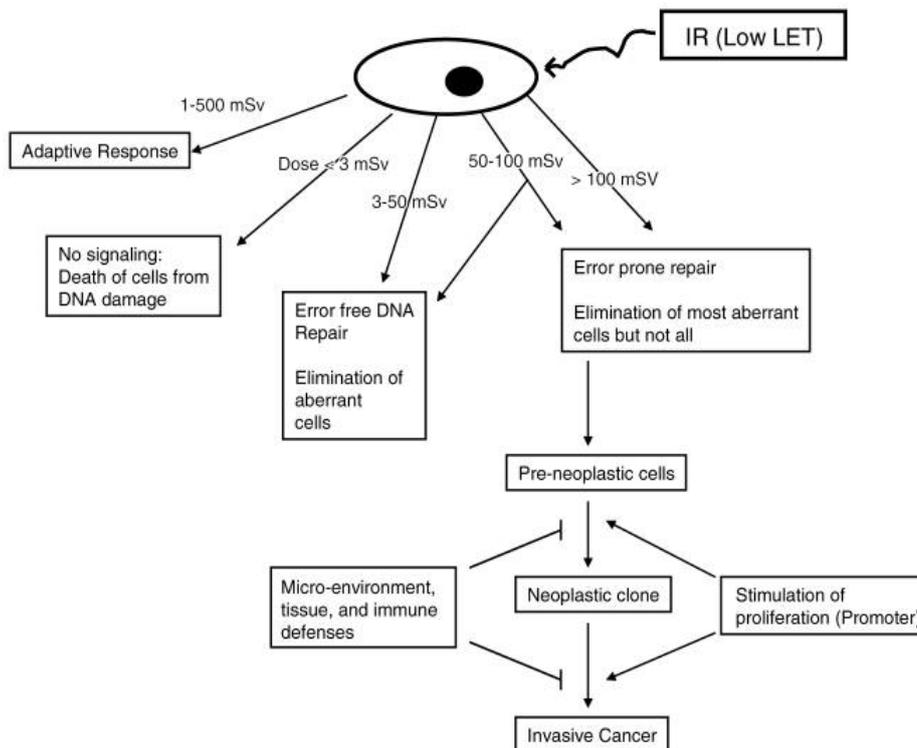


Figura 3 - Effetti della radiazione ionizzante a basso LET su cellule umane. [12]

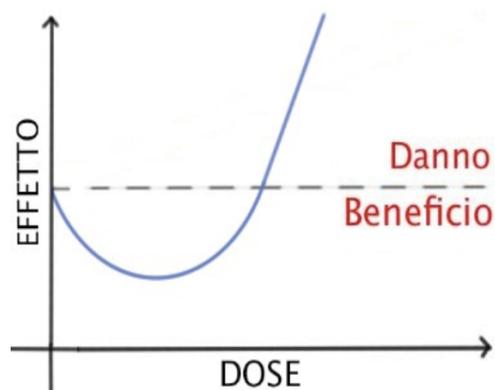
A dosi comprese tra 50 e 100 mSv, a seconda del tasso di dose e del tipo di cellula si può avere o una riparazione corretta del danno o un sostanziale danneggiamento del DNA che porta alla formazione di cellule aberranti. Con dosi superiori a 100 mSv, la riparazione del DNA è compromessa in modo irreversibile. Fortunatamente, la maggior parte delle cellule aberranti viene eliminata o attraverso le vie di morte cellulare o vengono eliminate dalle difese immunitarie o diventano senescenti. Dunque, l'ipotesi del LNT o lievi modifiche di questo modello attraverso la modifica del DDREF, risultano non compatibili con le prove scientifiche che mostrano la natura e l'efficacia dei sistemi di difesa immediata e ritardata. Si annullano in tal modo anche le paure associate a tale modello, nello specifico: l'idea che qualsiasi dose, anche la più piccola, sia cancerogena, manca di giustificazione scientifica. Per questo motivo, è necessario introdurre il concetto di soglia per la costruzione di un modello più realistico. Ciò significa che al di sotto della soglia, il rischio cancerogeno, se esiste, è talmente piccolo che è privo di importanza clinica: dunque la paura della carcinogenesi da esami diagnostici a raggi X (ad esempio, TC) è quindi immotivata.

Sovrastimare i rischi derivanti dall'irradiazione diagnostica con i raggi X può danneggiare i pazienti in quanto, per timore di potenziali danni genetici, ad essi vengono sospese indagini diagnostiche appropriate. Occorre dunque definire un rapporto vantaggioso tra il rischio associato ad un esame radiologico e il beneficio da esso derivante.

2.2 Il modello ormetico

L'ormesi (dal greco "ormao", stimolare) è una funzione adattativa caratterizzata da una risposta bifasica dose-dipendente, che si manifesta come conseguenza dell'esposizione a un range molto ampio di stimoli [16]. Il dott. E.J. Calabrese, applicando tale funzione al caso delle esposizioni a basso LET e a bassi ratei di dose di radiazioni ionizzanti, ha provato che, nella costruzione di un modello di rischio radiologico, non solo sia effettivamente possibile individuare una soglia minima di dose al di sotto della quale non è riscontrabile alcun rischio di danni biologici stocastici a lungo termine, ma anzi, in numerose occasioni, vi sia la possibilità concreta di un loro effetto benefico per l'organismo umano [17]. Tale effetto consisterebbe in una stimolazione del sistema immunitario e dei naturali meccanismi di riparazione dei danni subiti, quando l'organismo viene esposto a dosi di radiazioni ionizzanti inferiori alla dose di tolleranza (soglia), da cui deriva un sostanziale incremento della radioresistenza delle cellule stesse. Questi sistemi di riparazione non potrebbero invece attivarsi nel caso di esposizione ad alte dosi, poiché per esse il danno prodotto è così grave che non viene stimolato il funzionamento di determinati geni preposti alla riparazione del danno [18]. L'organismo, invece, una volta che si sia verificata l'attivazione ottimale di tali processi di difesa biologica e di riparazione del danno, risulta maggiormente idoneo a sopportare dosi successive più elevate di radiazioni ionizzanti, riducendone le potenzialità cancerose e il detrimento che da esse deriva, mediante un processo di adattamento selettivo (*adaptive radiation triggering*) delle cellule agli effetti dannosi dell'irraggiamento. Tenendo conto di tale fenomeno, noto come risposta adattativa, è possibile ipotizzare un modello alternativo di caratterizzazione della curva dose-danno per le radiazioni ionizzanti, noto come modello ormetico (figura 4) caratterizzato da una curva grafica dose-effetto di forma parabolica (*U-shaped dose-response relationship*). Secondo tale modello, al di sotto di una dose di soglia ben definita, è possibile identificare una zona di rischio negativo, cioè di beneficio per l'organismo irradiato.

In base a tale prospettiva, tra i sostenitori del modello ormetico per le radiazioni ionizzanti sta sorgendo l'ipotesi di utilizzare l'irraggiamento a bassi dosaggi come forma di “pre-condizionamento” (*preconditioning*), ovvero un processo per il quale, irraggiando volutamente l'organismo con una bassa dose controllata, il suo sistema immunitario può



sviluppare una preparazione difensiva contro possibili esposizioni susseguenti a dosi acute e dannose, in una sorta di analogia concettuale con l'immunità che si genera con gli anticorpi a seguito di una vaccinazione [18].

Figura 4 Andamento tipico della curva dose-effetto per il modello ormetico, indicante le zone di rischio di danno stocastico e di beneficio. [17]

In aggiunta a ciò, numerosi studi hanno dimostrato anche la capacità dell'organismo di sviluppare, in seguito ad una risposta adattativa conseguente ad una irradiazione a bassi dosaggi, una naturale resistenza anche contro la cancerogenesi spontanea e la formazione di tumori maligni non direttamente provocati dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti [19].

2.3 La tesi dell'International Commission on Radiological Protection (ICRP) [13-14]

Il lavoro della Commissione internazionale per la protezione radiologica (ICRP) aiuta a prevenire il cancro e altre malattie ed effetti associati all'esposizione alle radiazioni ionizzanti e a proteggere l'ambiente [15]. Dal 1928, ICRP ha sviluppato, mantenuto ed elaborato il Sistema Internazionale di Protezione Radiologica usato in tutto il mondo come base comune per gli standard di protezione radiologica, la legislazione, le linee guida, i programmi e le pratiche. L'ente ha, infatti, pubblicato più di cento relazioni su tutti gli aspetti della protezione radiologica tutte in accordo con il modello LNT analizzati nel modello BEIR VII [12]. In particolare, nei **rapporti 99 e 103** [13-14], l'ICRP prende in

considerazione le prove relative al rischio di cancro associate all'esposizione a basse dosi di radiazioni a basso LET, focalizzando l'attenzione sull'evidenza della linearità della relazione dose-risposta per tutti i tumori solidi (modello LNT). Il comitato, infatti, partendo da studi epidemiologici su popolazioni umane esposte, estrapola stime di rischio correlato alle radiazioni a basse dosi e tassi di dose analizzando lo sviluppo di mutazioni e aberrazione a carico del DNA indotte da quest'ultime. Ciò che si è provato è che, sebbene le cellule abbiano una vasta gamma di meccanismi di risposta ai danni, questi meccanismi non sono infallibili e comportano la formazione di cellule danneggiate o alterate che sono in grado di riprodursi. In conclusione, per dosi da radiazione inferiori a circa 100 mSv all'anno, la Commissione assume che l'incremento nell'incidenza degli effetti stocastici (tumori radioindotti) sia caratterizzato da una bassa probabilità e sia proporzionale all'aumento di dose della radiazione al di sopra della dose del fondo naturale. Dunque, l'utilizzo del modello lineare-senza-soglia (linear-no-threshold, LNT) è considerato dalla Commissione ICRP il miglior approccio pratico per gestire il rischio derivante dall'esposizione alle radiazioni a basse dosi e a bassi ratei di dose, rimanendo una base prudente di riferimento per la radioprotezione.

2.4 Principi fondamentali per la riduzione del rischio [12,14,20]

É possibile ridurre gli effetti dannosi indotti dalle radiazioni ionizzanti rispettando i tre principi fondamentali del sistema di protezione radiologica:

- A) Giustificazione: nessuna attività umana che esponga alle radiazioni deve essere accettata o proseguita, a meno che la sua introduzione o prosecuzione produca un beneficio netto e dimostrabile.
- B) Ottimizzazione: ogni esposizione umana alle radiazioni ionizzanti deve essere tenuta "tanto bassa quanto ragionevolmente ottenibile" come citato dal principio "As Low As Reasonably Achievable" (ALARA), facendo luogo a considerazioni economiche e sociali.
- C) Limitazione delle dosi individuali: la dose equivalente ai singoli individui non deve superare determinati limiti appropriatamente sicuri e stabiliti.

Mentre i primi due principi possono essere applicati qualsiasi siano le situazioni di esposizione, il terzo principio si applica solo in quelle situazioni di esposizione programmata.

Analizzando nel dettaglio l'impiego del **principio di giustificazione** in ambito medico, possiamo definire in tre livelli di applicazione [14]:

- Un primo livello prevede che l'impiego delle radiazioni in medicina sia accettato in quanto in grado di produrre un beneficio netto per il paziente.
- Un secondo livello prevede che una particolare procedura sia definita e giustificata con uno specifico obiettivo (per esempio, la radiografia del torace per pazienti con specifica sintomatologia, o per un gruppo di individui a rischio per particolari condizioni che possono essere diagnosticate e trattate). Lo scopo del secondo livello di giustificazione è di valutare se la procedura radiologica migliorerà la diagnosi o il trattamento o fornirà le informazioni necessarie sugli individui esposti.
- Un terzo livello prevede che sia giustificata la procedura radiologica per il singolo paziente cioè, si dovrebbe giudicare se una particolare procedura produce un beneficio netto per il singolo paziente. Quindi tutte le singole esposizioni sanitarie dovrebbero essere giustificate in anticipo, considerando gli obiettivi specifici dell'esposizione e le caratteristiche della persona in esame.

Il Comitato Scientifico delle Nazioni Unite per lo studio degli Effetti delle Radiazioni ionizzanti (UNSCEAR), il cui scopo è quello di determinare livelli ed effetti dovuti all'esposizione a radiazioni ionizzanti considerati sorgenti autorevoli di informazione da governi di tutto il mondo e organizzazioni internazionali, nel rapporto del 2000 [20] ha stimato che nei paesi avanzati, più del 20% delle esposizioni mediche effettuate non sono necessarie e molte indagini radiologiche sono ripetute inutilmente, in contraddizione con il principio di giustificazione.

Passando all'analisi del **principio di ottimizzazione** possiamo dire che esso consiste nell'adozione di tutte le metodiche adeguate a ridurre, quanto possibile, l'esposizione alle radiazioni, secondo alcuni parametri di protezione:

- la distanza dalla sorgente di radiazioni, all'aumentare della quale il rischio si riduce generalmente come l'inverso del suo quadrato;

- il tempo di esposizione, che deve essere ridotto il più possibile compatibilmente con le esigenze lavorative;
- l'adozione di adeguate schermature, che devono essere progettate in considerazione del tipo e dell'intensità delle radiazioni da schermare;
- Il controllo della contaminazione radioattiva, che deve essere mantenuta entro livelli molto contenuti.

Conclusioni

In conclusione, possiamo attribuire al modello di rischio lineare senza soglia (LNT) il merito di rappresentare uno strumento pragmatico nella gestione della radioprotezione e di fornire valutazioni cautelative sul rischio da radiazioni. Tale modello, pur essendo accettato dalla stragrande maggioranza degli organi internazionali per la radioprotezione come l'ICRP, è ancora oggi oggetto di dibattito per quanto riguarda la definizione del rischio da radiazioni a basso LET. Tuttavia, i modelli in opposizione al modello LNT, quali il modello oremetico e il modello con soglia, ad oggi non posseggono sufficienti prove scientifiche in grado di poter sostituire il modello universalmente accettato. Si conclude quindi che occorre proseguire ed approfondire lo studio diretto e statistico della fenomenologia connessa all'esposizione a basse dosi di radiazioni ionizzanti al fine di disporre di ulteriori risultati sperimentali che possano portare ad una migliore determinazione del rischio da radiazioni a basso LET.

Bibliografia

- [1] National Research Council. 2006. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11340>.
- [2] Department of Health and Human Services. 2003. *Full-Body CT Scans: What You Need to Know*. U.S.A.
- [3] Brenner, D.J., and C.D. Elliston. 2004 Sep. *Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening*. *Radiology*. 232(3):735-8.
- [4] Kevin D. Crowley, Harry M. Cullings, Reid D. Landes, Roy E. Shore, and Robert L. Ullrich. 2015 April. *Comments on Estimating Risks of Low Radiation Doses—A Critical Review of the BEIR VII Report and Its Use of the Linear No-Threshold (LNT) Hypothesis by Edward J. Calabrese and Michael K. O'Connor*. *Radiation Research*: 183(4):476-481.
- [5] National Research Council. 1999. *Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI*. Washington DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/5499>.
- [6] <http://www.isprambiente.gov.it/it/temi/radioattivita-ambientale/Radon>
- [7] Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. 2007 Jul. *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998*. *Radiat Res*. 168(1):1-64.
- [8] Hendee WR1, O'Connor MK. 2012 Aug. *Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy*. *Radiology*. 264(2):312-21. doi: 10.1148/radiol.12112678.
- [9] <http://www.psr.org/nuclear-bailout/resources/beir-vii-health-risks-from-exposure.pdf>
- [10] <http://www.ilgiornale.it/news/mondo/usa-hanno-utilizzato-proiettili-alluranio-impovertito-siria-1364478.html>
- [11] Durante M. 1999. *Uranio impoverito nelle armi utilizzate nella guerra del Kosovo: esiste un rischio di contaminazione radioattiva?* <https://www.bulgaria-italia.com/fry/docs/durante.html>

- [12] Tubiana M., Feinendegen L. E., Yang C. and Kaminski. J. C. 2009 Apr. *The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data*. *Radiology*. 251(1): 13–22.
- [13] ICRP Publication 99. *Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk*. 2005. Ann. ICRP 35 (4).
- [14] ICRP Publication 103. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. 2007. Ann. ICRP 37 (2-4).
- [15] <http://www.icrp.org>
- [16] Calabrese E.J., Baldwin L.A., 2002, “*Defining hormesis*”, *Human and Experimental Toxicology*, 21/91-97, USA
- [17] Calabrese, E.J, Baldwin, A.L. 2003. *Hormesis: The Dose-Response Revolution*, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicology. 43/175–97, USA
- [18] <http://www.associazioneitaliananucleare.it/wp-content/uploads/2013/11/Esposizione-a-basse-dosi-di-radiazioni-ionizzanti.pdf>
- [19] Giovanetti, A. 2011. *Le attuali conoscenze sugli effetti delle radiazioni ionizzanti a basse dosi*, presentazione online da ENEA, Italia.
- [20] UNSCEAR 2000 report Vol. I *Sources and effects of ionizing radiation* http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.html
- [21] Istituto Nazionale della Sanità 2013. *Il radon e i suoi effetti sulla salute* <http://www.iss.it/radon/index.php?id=168&tipo=25&lang=1>
- [22] World Health Organization (WHO). sept 2009. *Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective*
- [23] O'Connor MK.2017 *Risk of low dose radiation and the BEIR VII report: a critical review of what it does and doesn't say*. *Physica Medica* 43 153-158

Ringraziamenti

In questo giorno “che con un nuvolo di amici e parenti intorno, di eccellentissimo comprodivisa” desidero ringraziare tutti coloro che hanno contribuito al raggiungimento di questo traguardo.

Vorrei ringraziare in primis il professor Paolo Russo, relatore di questa tesi, per la sua grande disponibilità, per tutti gli incoraggiamenti, per il tempo che mi ha dedicato ma soprattutto per aver visto in me un desiderio da alimentare con la sua conoscenza e saggezza, imparando a conoscermi come persona ancor prima che come studente. Essere un professore vuol dire anche essere un esempio e lei lo è stato pienamente: grazie per ogni singolo insegnamento professionale e di vita.

Passerei poi col ringraziare il dott. Biagio Rossi per avermi aiutato a capire che la genialità è fantasia, intuizione, decisione, velocità di esecuzione ed in particolare impegno. Nessuno nasce genio, è solo la costanza e la passione per quello che si fa a farci diventare tali.

Grazie a tutte le ragazze del laboratorio di fisica medica per avermi fatto sentire parte di una piccola famiglia in cui si condivide qualsiasi cosa. Siete state un validissimo “team” di supporto nei momenti difficili.

Un ringraziamento speciale va poi alla mia famiglia cominciando dalle due sue colonne portanti: mia madre e mio padre. Mia madre, la mia forza, la mia ancora nei momenti di sconforto è da lei che ho imparato che non esiste forza più grande al mondo quale la volontà che trasforma ogni difficoltà in possibilità, perché è solo superando sé stessi che si raggiunge l'impossibile.

A mio padre, invece, devo la conoscenza del vero significato della parola sacrificio, perché grazie a quello suo quotidiano che oggi ho la possibilità di laurearmi e di inseguire i miei sogni professionali e di vita. Non penso esista atto d'amore più grande.

Un grazie va anche a mia sorella Lucrezia che con la sua allegria e voglia di vivere mi ha aiutato a crescere e migliorato la vita ogni giorno dal momento in cui è nata. Ogni suo sorriso è per me fonte di spensieratezza.

Grazie a mia nonna Lina, il mio supereroe preferito, capace di non stancarsi mai e sempre pronta a dispensare consigli, per me, fondamentali.

Un grazie generale va poi a tutti i miei cugini e zii parte fondamentale della mia vita e famiglia per avermi sempre supportato con il loro affetto.

Grazie ad Emanuele, amore, amico, consulente e primo sostenitore della mia felicità. Colui che non ha mai avuto nessun dubbio sulle mie potenzialità, anche su quelle che pensavo di non possedere, trovando sempre il modo, ma soprattutto la pazienza, di convincermi a non aver paura dell'ignoto e a provare tutte le possibilità della vita.

Alla famiglia Del Conte va poi un ringraziamento speciale, per avermi accolto in casa come una figlia, sorella, nipote acquisita imparando ad amarmi nonostante i miei difetti e piccole stranezze. "Cuor contento" è felice di avervi incontrato nella sua vita.

In ultimo, ma non per importanza, vorrei ringraziare tutti i miei amici: Caterina, Nello, Gigi, Matteo, Sara, Claudio, i miei adorati PONYS, i ragazzi dell'auletta del policlinico e tutti quelli che hanno contribuito anche in minima parte ad apportare gioia e quel pizzico di follia necessario a rendere la mia vita unica e perfetta.

Grazie a tutti per la meravigliosa vita.

