

Medicina del Lavoro ed Ergonomia

C. NATALE, R. FERRANTE, F. BOCCUNI, P. FERRI, F. TOMBOLINI, S. IAVICOLI

Nanomateriali e salute sul lavoro: il contributo dell'INAIL alla ricerca per l'innovazione responsabile e la tutela dei lavoratori in Italia

P. PEDATA

Could combustion-generated nanoparticles induce cytotoxicity also at the extremely low doses typical of indoor environments?

F. CASSANO, G.M. FERRI, I. ALOISE, N.M. MANGHISI, F. CARDASCIA, V. GACCIONE, M. GARAVAGLIA, G. LABIANCA, C. MAZZOTTA, M.T. MINENNA, L. DI LORENZO

Misura sperimentale del "PAR" di sette inserti auricolari

Lettere

E. FILA, G. ROCCO, E. RUBERTI

A Long-Term Rehabilitation Protocol to Limit Public Spending of COVID-19 Patients

R. NARDELLA

Gestione del lavoratore portatore di artrosi del ginocchio

C. MENSI, A. BINAZZI, L. MILIGI, A. FRANCHI, R. CALISTI, P. GALLI, E. ROMEO, J. ZAJACOVÀ, A. MARINACCIO

Il nuovo manuale operativo ReNaTuNS per la gestione dei casi di tumore naso-sinusale

XXVI Convegno Nazionale AIRM (Associazione Italiana Radioprotezione Medica)

**Recenti sviluppi nell'impiego delle
Radiazioni Ionizzanti (RI) in campo biomedico
e sorveglianza medica degli operatori esposti.
Specificità e problematiche.**

Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Pavia, 30-31 maggio - 1 giugno 2019

A cura di: Roberto Moccaldi e Giuseppe Taino

S. ROSSI

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO): stato e prospettive

A. FACOETTI

Il rischio di secondo tumore radioindotto da adroterapia rispetto alla radioterapia tradizionale

EDITOR
MARCELLO IMBRIANI

GIMILE FREE
GIORNALE ITALIANO DI
MEDICINA DEL LAVORO Full text

TIPOGRAFIA **prime** EDITRICE Srl

PAVIA - 2020

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

Rivista di **Medicina del Lavoro** (Medicina Occupazionale e Ambientale, Igiene del Lavoro, Tossicologia Occupazionale) ed **Ergonomia** (Rapporto Uomo/Lavoro, Riabilitazione Occupazionale, Terapia Occupazionale, Psicologia del Lavoro, Ergonomia)

Rivista indicizzata da: Index Medicus, Excerpta Medica, Scopus

Editor

MARCELLO IMBRIANI

Università degli Studi di Pavia
Istituti clinici scientifici Maugeri, IRCCS

MEDICINA DEL LAVORO

COMITATO SCIENTIFICO

Giuseppe ABBRITTI, Pietro APOSTOLI, Giulio ARCANGELI, Enrico BERGAMASCHI, Ennio CADUM, Stefano M. CANDURA, Domenico CAVALLO, Massimo CORRADI, Alfonso CRISTAUDO, Mario DI GIOACCHINO, Paolo DURANDO, Concettina FENGA, Marco FERRARIO, Fabrizio M. GOBBA, Ivo IAVICOLI, Sergio IAVICOLI, Piero MAESTRELLI, Andrea MAGRINI, Cristina MONTOMOLI, Antonio MUTTI, Giacomo MUZI, Enrico PIRA, Stefano PORRU, Walter RICCIARDI, Lory SANTARELLI, Pietro SARTORELLI, Giovanna SPATARI, Mario TAVANI

MEDICINA DEL LAVORO

COMITATO DI REDAZIONE

Alberto BATTAGLIA, Rossana BORCHINI, Angela CARTA, Nicoletta CORNAGGIA, Chiara COSTA, Paolo CROSIGNANI, Marco DELL'OMO, Francesco FRIGERIO, Francesco GARDINALI, Giuseppe LA TORRE, Sara NEGRI, Enrico ODDONE, Roberta PERNETTI, Benedetta PERSECHINO, Giuseppe TAINO

MEDICINA RIABILITATIVA OCCUPAZIONALE

COMITATO SCIENTIFICO

Edoardo ALESSE, Michelangelo BUONOCORE, Carlo CALTAGIRONE, Luca CHIOVATO, Anna GIARDINI, Giuseppe LAGANGA SENZIO, Mario MELAZZINI, Antonio NARDONE, Fabrizio PAVONE, Pierluigi POLITI, Alfredo RAGLIO, Egidio TRAVERSI, Livia VISAI, Michele VITACCA

MEDICINA RIABILITATIVA OCCUPAZIONALE

COMITATO DI REDAZIONE

Tommaso CAMEROTA, Edda CAPODAGLIO, Gianni D'ADDIO, Marina MANERA, Monica PANIGAZZI, Giandomenico PINNA, Gianfranco SPALLETTA

Segreteria scientifica: Enrico Oddone - E-mail enrico.oddone@unipv.it - Fax 0382-593796

Redazione: Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia - Istituti Clinici Scientifici Maugeri Spa SB IRCCS Maugeri Pavia - Sezione di Medicina del Lavoro "Salvatore Maugeri" - Via Severino Boezio, 24 - 27100 PAVIA

Editore: PI-ME Editrice - Via Vigentina 136^A - Tel. 0382-572169 - Fax 0382-572102 - 27100 PAVIA
E-mail tipografia@pime-editrice.it



ABBONAMENTI 2021

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

CONDIZIONI DI ABBONAMENTO

Gli abbonamenti sono annuali e decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre di ogni anno. Il pagamento dell'abbonamento è anticipato. Gli abbonamenti non disdetti un mese prima della scadenza si intendono rinnovati. I fascicoli che per disguido non pervengano agli abbonati, vengono spediti gratuitamente in duplicato.

PREZZO ABBONAMENTO ANNUO

(4 fascicoli)

Italia (2021)	€ 60
Esteri (2021)	US \$ 120
1 fascicolo separato	€ 20
	(US \$ 40)

Vogliate registrare il mio abbonamento per l'anno 2021

Tipografia PI-ME Editrice Srl

Pagamento dell'importo di € _____
per mezzo di bonifico bancario **BANCA POPOLARE DI SONDRIO**
IBAN IT95 J056 9611 3000 0000 1420 X93

Si prega di trascrivere con cura l'indirizzo a cui si desidera ricevere la rivista ed eventuale corrispondenza.

Cognome _____ Nome _____

Titolo professionale e qualifica _____

Indirizzo _____

Codice Postale _____ Città _____

Inviare il seguente modulo di richiesta all'indirizzo:

Tipografia PI-ME Editrice Srl - Via Vigentina 136^A - 27100 PAVIA
Tel. 0382/572169 - E-mail: tipografia@pime-editrice.it

I N D I C E**Medicina del Lavoro**

- | | | |
|---|-----|---|
| C. Natale, R. Ferrante, F. Boccuni, P. Ferri,
F. Tombolini, S. Iavicoli | 217 | Nanomateriali e salute sul lavoro:
il contributo dell'INAIL alla ricerca
per l'innovazione responsabile
e la tutela dei lavoratori in Italia |
| P. Pedata | 225 | Could combustion-generated nanoparticles
induce cytotoxicity also at the extremely
low doses typical of indoor environments? |
| F. Cassano, G.M. Ferri, I. Aloise, N.M. Manghisi,
F. Cardascia, V. Gaccione, M. Garavaglia, G. Labianca,
C. Mazzotta, M.T. Minenna, L. Di Lorenzo | 231 | Misura sperimentale del "PAR"
di sette inserti auricolari |

Lettere

- | | | |
|--|-----|---|
| E. Fila, G. Rocco, E. Ruberti | 238 | A Long-Term Rehabilitation Protocol to Limit
Public Spending of COVID-19 Patients |
| R. Nardella | 240 | Gestione del lavoratore portatore di artrosi
del ginocchio |
| C. Mensi, A. Binazzi, L. Miligi, A. Franchi, R. Calisti,
P. Galli, E. Romeo, J. Zajacová, A. Marinaccio | 242 | Il nuovo manuale operativo ReNaTuNS
per la gestione dei casi di tumore naso-sinusale |

XXVI Convegno Nazionale AIRM
(Associazione Italiana Radioprotezione Medica)

Recenti sviluppi nell'impiego delle Radiazioni Ionizzanti (RI)
in campo biomedico e sorveglianza medica degli operatori esposti.

Specificità e problematiche.

Istituti Clinici Scientifici Maugeri
Pavia, 30-31 maggio - 1 giugno 2019

A cura di: Roberto Moccaldi e Giuseppe Taino

- | | | |
|--------------|-----|---|
| S. Rossi | 247 | Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica
(CNAO): stato e prospettive |
| A. Facchetti | 252 | Il rischio di secondo tumore radioindotto da
adroterapia rispetto alla radioterapia tradizionale |
| M. Ferrarini | 257 | Rischio espositivo per i lavoratori di un centro
di adroterapia e misure di protezione collettiva
e individuale |

(segue)

A. Delogu, G. Taino, M. Imbriani	262	La sorveglianza sanitaria degli esposti in un centro di adroterapia
A. Salvini	265	Il Reattore Nucleare di ricerca TRIGA - Mark II: storia e peculiarità
S. Manera, M. Prata, B. Smilgys	269	Rischio espositivo per i lavoratori e misure di prevenzione in condizioni ordinarie e di emergenza
G. De Luca	272	Incidente radiologico: contromisure di sanità pubblica
M. Prata, B. Smilgys, S. Manera	277	Il lavoro al ciclotrone per produzione di radioisotopi: rischi espositivi e misure di prevenzione
M. Virgili	281	La gestione delle patologie benigne della tiroide in radioprotezione medica
G. Taino, C. Buonocore, A. Stanga, M. Imbriani	292	Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) e radiazioni ionizzanti
L. Bordini, G. Malagò, G. Taino, C. Buonocore, M. Imbriani	298	Giudizio di idoneità e radiazioni ionizzanti: discussione di casi clinici
F. Gobba, A. Modenese	304	Il percorso verso nuove linee guida AIRM per la protezione dei lavoratori dal rischio da CEM: criteri e novità
R. Moccaldi	310	Le nuove LG AIRM per gli esposti a CEM: sorveglianza sanitaria e giudizio di idoneità
E. Oddone, R. Pernetti, G. Malagò, G. Taino	315	Cellulari, Radiofrequenze (RF) e salute: classificazione IARC e aggiornamenti epidemiologici
A. Polichetti	322	La giurisprudenza sulle malattie professionali da RF
A. Modenese, F. Gobba	329	Rischio di tumore cutaneo da esposizione a radiazioni ottiche naturali

Claudio Natale, Riccardo Ferrante, Fabio Boccuni, Piergiorgio Ferri, Francesca Tombolini, Sergio Iavicoli

Nanomateriali e salute sul lavoro: il contributo dell'INAIL alla ricerca per l'innovazione responsabile e la tutela dei lavoratori in Italia

INAIL - Dipartimento di Medicina Epidemiologia Igiene del Lavoro e Ambientale (DiMEILA)
Centro Ricerche Via Fontana Candida, 1 - 00078 Monte Porzio Catone (Roma)

RIASSUNTO. Le nanotecnologie sono in costante evoluzione e grazie alle loro enormi potenzialità i prodotti che le utilizzano sono in continuo aumento. Sono sempre più frequentemente impiegate nella nostra vita quotidiana, trovando applicazione in molteplici settori come quelli rappresentati dal mercato tessile, automobilistico, elettronico, alimentare, ecc. Nel 2012 la Commissione Europea ha incluso le nanotecnologie nelle cinque Key Enabling Technologies (KETs), che forniscono la base per l'innovazione e la creazione di nuovi prodotti. Il crescente interesse industriale e produttivo ha portato inevitabilmente ad un incremento del numero di lavoratori esposti, nelle fasi di sintesi e produzione fino alle fasi di smaltimento o recupero del rifiuto. Contemporaneamente alla crescita della produzione globale stimata in circa 11 milioni di tonnellate annue, sono cresciute anche le preoccupazioni riguardo i possibili effetti negativi sulla salute umana, focalizzando l'attenzione della comunità scientifica, in particolare sul tema della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro.

Anche in Italia il mercato industriale si è evoluto nella stessa direzione con importanti investimenti economici sia pubblici che privati ed un conseguente coinvolgimento di numerosi gruppi di ricerca afferenti ad Università, Istituti ed Enti di Ricerca nello studio delle principali tematiche relative allo sviluppo responsabile dei nanomateriali. In tale contesto, il presente studio intende evidenziare l'impegno della ricerca Italiana nell'ambito della salute e sicurezza dei nanomateriali ingegnerizzati, attraverso il contributo e le iniziative dell'INAIL per promuovere lo sviluppo sostenibile delle nanotecnologie.

Parole chiave: nanotecnologie, nanomateriali, salute e sicurezza sul lavoro, analisi del rischio, ricerca.

ABSTRACT. NANOMATERIALS AND OCCUPATIONAL HEALTH: THE INAIL RESEARCH CONTRIBUTION FOR RESPONSIBLE INNOVATION AND RISK PREVENTION FOR WORKERS IN ITALY. In the last years nanotechnologies and nanoproducts are constantly growing up thanks to their promising benefits for social and economic development. Nanomaterials are increasingly used in our daily life, finding application in many sectors such as textile, automotive, electronic, food, etc. In 2012, the European Commission included nanotechnologies among the Key Enabling Technologies (KETs), which provide the basis for innovation in the present century. In parallel to the growing interest at industrial and production level (estimated at about 11 million of tons per year) the number of workers potentially exposed in all nanomaterials life cycle has increased. Concurrently, concerns about the potential effects on human health arose, attracting the attention by the scientific community, in particular on health and safety issues in workplaces.

Introduzione

Negli ultimi quindici anni le nanotecnologie hanno avuto un rapido sviluppo in una vasta gamma di settori dalla farmaceutica alla medicina, dall'energia alle costruzioni, ecc. (1), sfruttando le proprietà innovative e le enormi potenzialità mostrate dai materiali alla scala nanometrica. Infatti, grazie ad una maggiore superficie per unità di volume rispetto allo stesso materiale massivo (cosiddetto "in forma bulk"), i nanomateriali (NM) posseggono proprietà chimico-fisiche completamente diverse e una maggiore reattività superficiale (2).

In letteratura, sono state date diverse definizioni di nanomateriale. Secondo la Commissione Europea (CE) si intende "un materiale naturale, derivato o fabbricato contenente particelle, in stato libero o sotto forma di aggregato o di agglomerato e nel quale, almeno il 50% della distribuzione dimensionale numerica di tali particelle possiede una o più dimensioni esterne nella classe di grandezza 1-100 nm" (3). Tale definizione è in corso di revisione sulla base delle informazioni tecnico-scientifiche prodotte dalla CE in collaborazione con il Joint Research Committee (JRC) (4). L'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione (ISO), invece, definisce con il termine "nanomateriale" un materiale con qualsiasi dimensione esterna alla scala nanometrica (1-100 nm) o con struttura nanometrica interna o superficiale (5).

Con il termine "nanomateriali ingegnerizzati" si intende identificare quei materiali alla nanoscala, intenzionalmente prodotti in laboratorio o a livello industriale, escludendo il particolato con dimensione 1-100 nm esistente in natura o proveniente in modo casuale da attività dell'uomo (6).

Il mercato globale dei NM ingegnerizzati è stimato in circa 11 milioni di tonnellate per un valore che si aggira intorno ai 20 miliardi di Euro, di cui quasi 9 miliardi nella sola UE (7). Il mercato europeo delle nanotecnologie si posiziona al secondo posto su scala mondiale, preceduto solo dagli Stati Uniti, e l'occupazione diretta nel settore è stimata tra i 300.000 e i 400.000 addetti. Il numero dei prodotti a base di nanotecnologie è in costante aumento; nel 2017 il settore maggiormente interessato era quello dei trasporti (494 prodotti), seguito dal settore sanitario (302 prodotti), dal manifatturiero (277 prodotti) e dall'energe-

In Italy the industrial market has evolved in the same direction with important economic investments both public and private. Consequently, numerous research groups belonging to the University, Institutions and Research Centers were involved in the study of the main issues to promote a responsible development of nanomaterials. In this framework, the main aim of this study is to highlight the commitment of Italian research in the field of health and safety of engineered nanomaterials, through the initiatives of Italian Workers Compensation Authority (INAIL) for sustainable development of nanotechnologies.

Key words: nanotechnology, nanomaterials, occupational safety and health, risk analysis, research.

tico (269 prodotti) (8). Molti prodotti di uso quotidiano contenenti NM sono già presenti sul mercato europeo come batterie, rivestimenti, dispositivi elettronici e cosmetici (2).

Nel 2012 la Commissione Europea ha annoverato le nanotecnologie nelle cinque Key Enabling Technologies (KETs) “quale indispensabile base tecnologica di tutta una serie di applicazioni produttive che potranno cambiare le nostre vite in futuro, come quelle necessarie per sviluppare tecnologie a bassa emissione di carbonio, migliorare l’efficienza energetica e l’utilizzo delle risorse, arginare il cambiamento climatico o permettere di invecchiare in buona salute” (9, 10).

Gli investimenti in questo settore sono nella maggior parte di natura pubblica, come indicato dalle ingenti risorse previste nel Programma Horizon 2020 della CE e nei precedenti programmi quadro, anche se negli ultimi anni sono progressivamente cresciuti anche gli investimenti privati.

Nanotecnologie in Italia

Il ruolo delle nanotecnologie come fattore fondamentale di innovazione tecnologica e sviluppo è stato ampiamente riconosciuto anche in Italia (11) e ha ottenuto negli ultimi anni attenzione ed interesse crescenti da parte sia dei Centri di Ricerca pubblici e delle Università che da parte delle aziende private.

Nei censimenti svolti dall’Associazione Italiana per la Ricerca Industriale (AIRI) riguardanti le nanotecnologie in Italia dal 2004 al 2010 è emersa un’attività del settore in continua crescita, dove nel periodo 2006 al 2009 i finanziamenti pubblici per le nanotecnologie sono stati di circa 400 milioni di Euro (100 MEuro/anno), con il 60% provenienti da programmi Italiani e il rimanente da quelli Europei (12). Piemonte e Lombardia sono le regioni in cui si concentrano la maggior parte dei finanziamenti europei raggiungendo il 50% dei fondi messi a disposizione dalla CE per il settore ricerca, questo grazie a eccellenze provenienti dall’industria o da centri di ricerca a servizio del settore industriale (13).

L’impegno della ricerca italiana nelle nanotecnologie è anche testimoniato dalla crescente produzione di lavori scientifici su riviste con indice ISI (International Scientific

Indexing), passando dalle 600 pubblicazioni del 2000 alle oltre 4600 del 2019 (14) (Fig. 1).

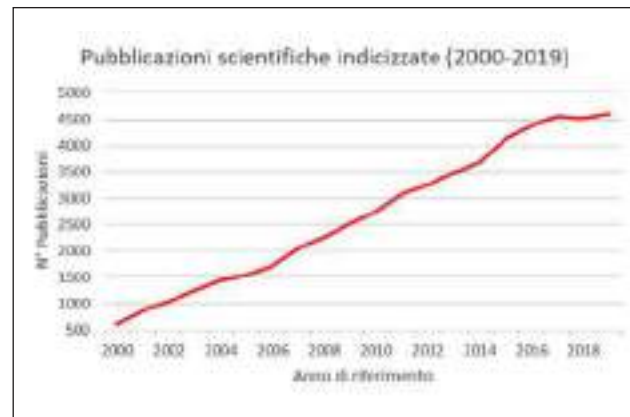


Figura 1. Pubblicazioni con indice ISI dal 2000 al 2019 in Italia su nanotecnologie

In Italia le principali aree di applicazione e di mercato alle quali si rivolge l’attività di ricerca e sviluppo (R&S) sui NM è quella dei materiali avanzati seguita da quella della chimica. Particolare importanza in termini di applicazione dei NM e delle nanotecnologie hanno anche i settori della farmaceutica, i settori energia ed ambiente e l’ICT (Information and Communication Technologies). Per quanto riguarda i NM maggiormente utilizzati, sono quelli rappresentati dagli ossidi di metalli e dai semiconduttori (in particolare biossido di titanio, silice, ossido di ferro, ossido di alluminio), dai materiali a base di carbonio (grafene e nanotubi di carbonio), dai nanopolimeri e dai metalli (oro, argento) (15).

Studi di esposizione in ambiente di lavoro

L’ampio utilizzo dei NM ha suscitato un grande interesse per gli evidenti vantaggi economici e sociali, ma contemporaneamente anche preoccupazioni circa i possibili effetti negativi di questi materiali sull’ambiente e sulla salute umana. Le proprietà innovative che possiedono sono anche proprietà intrinsecamente pericolose che possono dar luogo a tossicità e rappresentare un rischio emergente per i lavoratori che risultano essere i principali esposti durante l’intero ciclo di vita dei NM (16). L’attenzione della comunità scientifica si è quindi focalizzata sui loro potenziali effetti sulla salute umana (17-19), con particolare riguardo alla salute e sicurezza negli ambienti di lavoro in cui i NM si producono, si utilizzano, si trasportano o si manipolano (20). In particolare, la manipolazione di nano polveri è stata riconosciuta come una delle fasi maggiormente critiche per i lavoratori esposti nei processi di produzione (21, 22).

Importante, quindi, è l’identificazione dei parametri che meglio possono rappresentare la tossicità dei NM, al fine di valutare correttamente l’esposizione occupazionale (23), come le dimensioni, la concentrazione in numero e in massa, l’area superficiale, la composizione chimica e morfologica (24). Le tecniche di monitoraggio negli am-

bienti di lavoro rivestono un ruolo chiave nel quantificare tali parametri. Sulla base dell'analisi della letteratura scientifica, le linee guida tecniche pubblicate dall'Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) raccomandano un approccio multi-metrico che prevede tre livelli successivi di indagine (25, 26): il primo consiste nella raccolta di informazioni su materiali, processi e scenario espositivo; il secondo include le misure preliminari del background e di base del processo produttivo; il terzo prevede campagne di misura dettagliate con l'aggiunta di analisi chimico/morfologiche sui materiali campionati.

In letteratura sono ormai presenti diversi studi che indagano gli effetti biologici dei NM e gli effetti negativi che questi possono provocare sulle strutture cellulari (27). Per esempio la grande crescita dell'uso dei NM a base di carbonio ha portato a studiarne la tossicità dimostrando come questi siano potenzialmente responsabili di impatti sulla salute umana (28).

In Italia numerosi gruppi di ricerca facenti capo ad Università, Istituti ed Enti di Ricerca sono attivi sulle principali tematiche dello sviluppo responsabile dei NM, con particolare riferimento allo studio degli effetti sulla salute, alla valutazione dell'esposizione lavorativa e alle ricadute di policy e regolamentazione (Fig. 2).

INAIL nello sviluppo responsabile

Le tematiche di ricerca hanno mostrato un'attenzione crescente allo sviluppo responsabile delle nanotecnologie già a partire dai primi anni 2000, in cui si evidenzia un progresso per quanto riguarda il tipo di approccio ai progetti di ricerca in ambito Europeo: si è passati dai progetti del 5° Programma Quadro della CE (1998-2002) incen-

trati su ricerca cosiddetta "scattered", riguardante le questioni iniziali legate al rischio emergente, ai progetti del 6° Programma Quadro (2002-2007) concentrati principalmente sugli aspetti tossicologici e di "capacity building".

Nello stesso periodo in Italia il rischio emergente legato alle nanotecnologie in ambiente di lavoro veniva inserito all'interno delle nuove priorità di ricerca, espresse dai ricercatori coinvolti in uno studio DELPHI (29).

In questo contesto l'INAIL ha avviato le proprie attività di ricerca in tema di sviluppo responsabile delle nanotecnologie per promuovere un approccio prevenzionale a questo rischio emergente in ambiente di lavoro.

Nell'ambito del programma strategico di ricerca triennale del Ministero della Salute è stato realizzato il progetto "Metodologie innovative per la valutazione del rischio da esposizione occupazionale a nanomateriali" che ha permesso di mettere a punto un modello di studio in-vitro su linee cellulari umane per valutare gli effetti citotossici, genotossici ed ossidativi di nanotubi di carbonio opportunamente prodotti, caratterizzati e funzionalizzati, valutando i possibili meccanismi d'azione dei NM a livello cellulare e molecolare ed individuando indicatori di effetto precoce da utilizzare nella valutazione dei rischi potenziali per la salute umana.

La ricerca sugli effetti sulla salute dei NM è stata affrontata nuovamente nell'ambito del Progetto "Nano I-LuCaS" (Integrated approach to evaluate biological effects on lung, cardiovascular system and skin of occupational exposure to nanomaterials) finanziato dal Ministero della Salute, che ha sviluppato la valutazione dei meccanismi di tossicità di alcuni NM di interesse occupazionale (nanotubi di carbonio, nanoparticelle di ossido di titanio e di ossido di cobalto) su cellule di organi bersaglio (polmone, cute e sistema cardiovascolare) dei NM stessi.

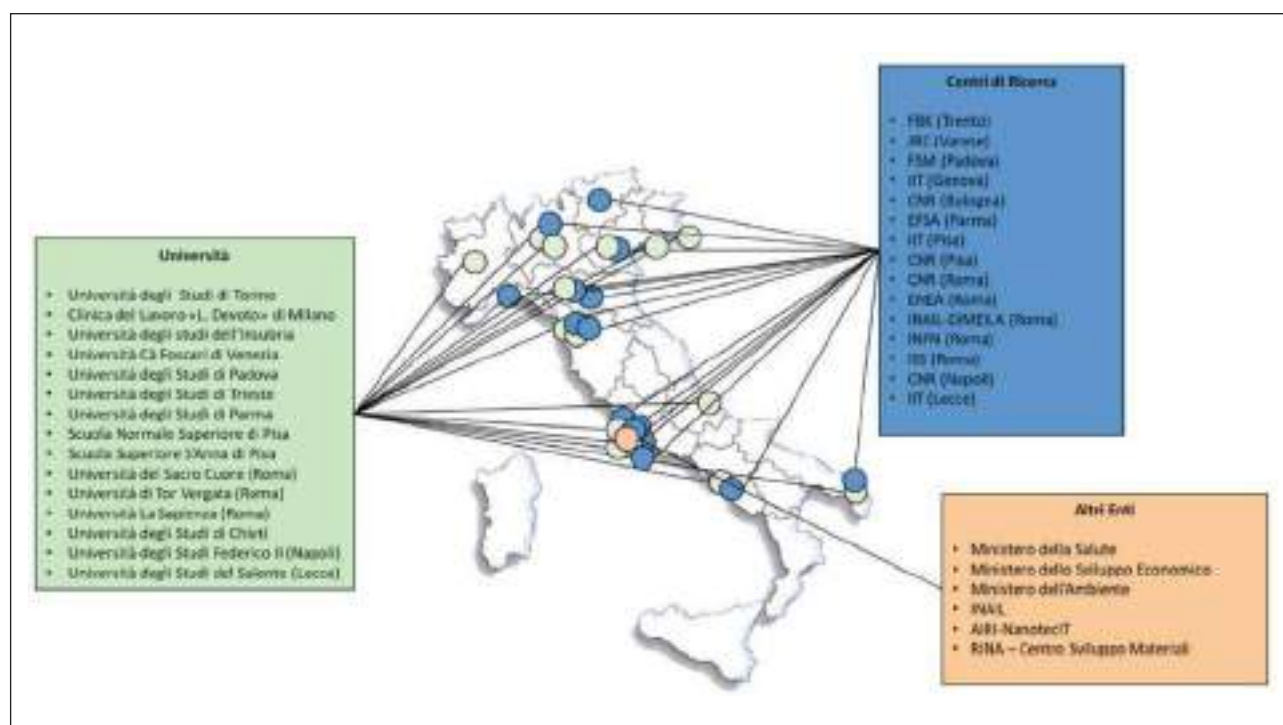


Figura 2. Principali gruppi di ricerca in Italia su nanomateriali e sviluppo responsabile

Nel 2008, per promuovere l'individuazione di misure di prevenzione e protezione connesse con l'esposizione a NM in ambito lavorativo e delle possibili ricadute di policy, è stato creato il "Network Nazionale NanOSH Italia", composto da ricercatori dell'INAIL esperti nel settore della salute e sicurezza dei NM e dai rappresentanti degli Enti e delle Università impegnati sulla tematica a livello nazionale, con i seguenti obiettivi principali:

- potenziare e consolidare a livello nazionale la collaborazione nell'attività di ricerca sui rischi da esposizione lavorativa a NM, effettuando una ricognizione dei bisogni, delle priorità e delle possibilità di finanziamento;
- sviluppare un approccio multidisciplinare alla valutazione del rischio promuovendo attività di ricerca integrate;
- individuare strumenti idonei per lo sviluppo della comunicazione ed il trasferimento delle conoscenze nel settore.

Primo risultato di questa collaborazione è stato il "Libro Bianco sull'esposizione a nanomateriali ingegnerizzati e gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori" pubblicato dall'INAIL alla fine del 2010. Tale risultato ha permesso di definire lo stato dell'arte in Italia sul tema delle nanotecnologie e ha costituito il punto di partenza per la discussione sugli impatti di salute e sicurezza del lavoro e sulle prospettive di regolamentazione, cercando il coinvolgimento delle Istituzioni e delle parti sociali (30-32).

Nel 2013 la Commissione Consultiva Permanente del Ministero del Lavoro nell'ambito delle "Proposte per una strategia nazionale di prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali" (33) sottolineava l'importanza del lavoro svolto dal network INAIL NanOSH Italia, evidenziando la necessità di approfondire le tematiche di salute e sicurezza derivanti dall'utilizzo di NM e predisporre strumenti di ausilio, come linee guida e buone prassi, per gli operatori interessati in materia.

Nell'ottica di rispondere a tali linee di indirizzo, INAIL ha finanziato nel 2016 il progetto "Metodologia di analisi dell'esposizione ai nanomateriali ingegnerizzati integrata alle tecniche di Control Banding per la gestione del rischio nei luoghi di lavoro" (acronimo NanoLab), coordinato dalla Scuola Normale Superiore di Pisa con il coinvolgimento dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), di AIRI e del Dipartimento di Medicina del Lavoro Epidemiologia Igiene del Lavoro e Ambientale (DiMEILA) dell'INAIL. Il progetto NanoLab ha sviluppato nuovi strumenti per la prevenzione dei rischi e la gestione della sicurezza dei NM nei laboratori di R&S, sulla base di un approccio precauzionale volto a garantirne lo sviluppo sicuro e responsabile. In particolare le misure di esposizione personali e ambientali nei luoghi di lavoro sono state impiegate per integrare e migliorare l'analisi del rischio per i lavoratori dei laboratori di ricerca che producono, utilizzano o manipolano NM, tramite metodologie di Control Banding e strumenti di comunicazione del rischio (15).

Dal 2017 al 2020 l'INAIL ha finanziato e sviluppato in collaborazione con IIT il progetto "Nano and Key

Enabling Technologies within the innovation processes: risk and opportunities in occupational settings by a Prevention-through-Design approach (NanoKey)". Tale ricerca è stata condotta con l'obiettivo di migliorare le metodologie e gli strumenti di analisi del rischio nei luoghi di lavoro in cui vengono prodotti nuovi NM e sono utilizzate le principali tecnologie abilitanti (KETs), per realizzare un approccio di prevenzione da attuare di pari passo con la progettazione dei processi produttivi innovativi (*Prevention-through-Design*), ampliando il campo di applicazione dei metodi di analisi anche in contesti di ricerca e sviluppo, produzione e utilizzo di nano oggetti.

Recentemente è emerso il tema dei vantaggi forniti dalle nanotecnologie anche nel campo occupazionale. Proprio in questo ambito, al fine di studiare le proprietà innovative che i materiali alla nanoscala possono offrire come opportunità per migliorare la salute e la sicurezza nei luoghi di lavoro attraverso lo sviluppo di nuovi dispositivi e tecnologie, in collaborazione con l'Università di Roma La Sapienza, Università del Salento e CNR, l'INAIL ha finanziato e realizzato il progetto "NanoDisp" per la sintesi di coating nanostrutturati con proprietà antimicrobiche per la prevenzione del rischio biologico ed applicazioni in ambiente ospedaliero.

L'impegno dell'INAIL, tramite il DiMEILA, si è esteso anche in ambito internazionale partecipando in qualità di terza parte a progetti del 7° Programma Quadro della CE come "NanoREG", per fornire le risposte necessarie all'industria, ai regolatori e ai legislatori su questioni legate alla sicurezza ambientale e per la salute dei NM. Si annovera inoltre la partecipazione come stakeholder ai progetti "NanoCode" (coordinato da AIRI) con il risultato di proporre l'implementazione del Codice di Condotta europeo delle nanotecnologie, "CaLIBRATE" (coordinato dal National Research Centre for the Working Environment danese) per l'individuazione di strumenti qualitativi di analisi del rischio e "BioRima" (coordinato dall'Università di Roma Tor Vergata) per la gestione integrata del rischio dei NM.

Il Dipartimento fa parte inoltre del Gruppo di Lavoro Nanomateriali (CtC-REACH) presso il Ministero della Salute per la promozione di azioni mirate alla protezione della salute in relazione alla fabbricazione, all'immissione e all'utilizzo sul mercato di NM e prodotti che li contengono nell'ambito del regolamento Europeo REACH. Infine dal 2012 partecipa ai lavori del Comitato Scientifico "Nanomateriali" della Commissione Internazionale di Medicina del Lavoro (ICOH). Sempre in ambito internazionale INAIL-DiMEILA ha partecipato al gruppo di lavoro per le revisioni sistematiche a supporto della pubblicazione delle Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la protezione dei lavoratori dai rischi potenziali dell'esposizione a NM (34, 35).

Le principali iniziative di ricerca sopra descritte, in parallelo con l'evoluzione delle policy e delle azioni connesse con le attività dell'INAIL in ambito nazionale e internazionale dal 2005 ad oggi, sono sintetizzate in Figura 3.

Dal 2015 INAIL-DiMEILA si è dotato di un Laboratorio "Nanomateriali" che effettua studi e ricerche in tema

	RICERCA		POLICY		STRUMENTI	
	ITA	INT	HARD	SOFT	ITA	INT
2005	• 2006-2008: Multi-Progetto Strategico Nazionale a salute • 2009-2012: Multi-Progetto Nazionale a salute e lavoro		• 2005-2010: "21st Century Nanotechnology" • 2008 Regolamento (CE) n. 1831/2008 "Nanotechnology" • 2009 Regolamento (CE) n. 1831/2009 "Nanotechnology"		• 2007: Multi-Task International (IT-EMMA) • 2008: Nanotechnology (IT-EMMA)	• 2007-2008: Global survey of nanotechnology for 2008 perspective
2010		• 2010-2012: CE FP7 Projects "Nanotechnology" • 2013-2015: CE FP7 Projects "Nanotechnology"	• 2010 Raccomandazione (CE) 2010/24/EU "Guidelines of nanotechnology" • 2011 Regolamento (UE) n. 528/2012 "Nanotechnology"	• 2010/2011/2012: Nanotechnology - National risk assessment • 2010/2011/2012: Nanotechnology - Occupational risk management applied to nanotechnology - Part 1: Principles and approaches • 2010/2011/2012: Nanotechnology - Occupational risk management applied to nanotechnology - Part 2: Use of the control banding approach	• 2010: INAIL, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori • 2011: Accordo di lavoro Consultivo della Nanotecnologia in Italia • 2012: INAIL, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori • 2013: INAIL, Commissione Consultiva Permanente "Nanotecnologia"	• 2010: Costituzione del Comitato Scientifico Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
2015	• 2015-2017: INAIL Progetto INAIL "Nanotechnology" • 2017-2020: INAIL, Progetto "Nanotechnology" • 2018-2020: INAIL, Progetto "Nanotechnology"	• 2015-2017: CE FP7 Projects "Nanotechnology" • 2017-2020: CE FP7 Projects "Nanotechnology"		• 2015: Report No. 10/2015 "Nanotechnology - National risk assessment" • 2015: Report No. 10/2015 "Nanotechnology - Occupational risk management applied to nanotechnology - Part 1: Principles and approaches" • 2015: Report No. 10/2015 "Nanotechnology - Occupational risk management applied to nanotechnology - Part 2: Use of the control banding approach" • 2015: Regolamento (UE) 2015/1861 "Nanotechnology"	• 2015: INAIL, Commissione Consultiva Permanente "Nanotecnologia" • 2016: INAIL, Commissione Consultiva Permanente "Nanotecnologia" • 2016: INAIL, Commissione Consultiva Permanente "Nanotecnologia"	• 2015-2016: Global survey "Nanotechnology for 2016 perspective" • 2017: Linee guida INAIL per la valutazione dei rischi delle nanotecnologie e nanomateriali
2020						

Figura 3. Cronologia delle iniziative di ricerca, policy e strumenti connessi con le attività dell'INAIL sullo sviluppo responsabile delle nanotecnologie dal 2005 ad oggi

di esposizione a nuovi materiali introdotti nei cicli produttivi, anche ai fini dell'individuazione precoce di possibili effetti avversi per la salute dei lavoratori e della messa a punto di adeguate misure di prevenzione nell'ottica di un approccio sostenibile dello sviluppo. Relativamente all'attività di monitoraggio dell'esposizione a NM nei luoghi di lavoro, il laboratorio utilizza una metodologia in accordo con gli standard ISO e OECD. Questa prevede un approccio multi-parametrico e per livelli successivi di indagine con l'utilizzo di strumentazioni real-time e off-line. Nel corso degli anni tali strumentazioni altamente performanti e specifiche per l'identificazione e la caratterizzazione di nanoparticolato aerodisperso negli ambienti di vita e di lavoro, sono state integrate all'interno del Laboratorio. Queste permettono sia misure ad alta risoluzione temporale (fino ad una misura per secondo) per la determinazione della concentrazione, della distribuzione dimensionale e della Lung-Deposited Surface Area (LDSA) (36), sia campionamenti time-integrated per la raccolta delle polveri aerodisperse con campionatori ad impatto inerziale, personali ed ambientali (37).

Inoltre sono disponibili anche strumentazioni da laboratorio per la caratterizzazione chimico-fisica e morfologica delle particelle aerodisperse raccolte quali Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS/MS), Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES), Gas chromatography Mass Spectrometry (GC-MS), Asymmetric Flow Field Flow Fractionation (AF⁴), Dynamic Light Scattering Nano (DLS Nano) e un Field Emission Gun-Scanning Electron Microscopy (FEG-SEM) equipaggiato con sonda per la microscopia a raggi X.

Le strumentazioni utilizzate e l'applicazione di metodi di misura dettati da organismi internazionali hanno permesso di raggiungere standard qualitativi elevati tali da consentire numerose collaborazioni con realtà di R&S e industriali in cui si è svolta un'intensa attività sperimentale, alcune fra le quali con importanti centri di ricerca quali l'IIT, il Laboratorio NEST della Scuola Normale Superiore di Pisa, e l'Università degli Studi di Roma Sapienza, finalizzate allo studio degli scenari di esposizione in ambiente di lavoro.

I principali NM ingegnerizzati e i relativi processi di produzione oggetto di studio sono il grafene, i nanotubi di carbonio a parete singola e multipla (SWCNT e MWCNT), ossidi di silicio e di titanio (SiO₂ e TiO₂), nanofili di arsenio di indio (InAs), nanoparticelle sferiche di silice con nucleo interno di oro (NP AuSiO₂) e nanozeoliti.

Attività sperimentale e casi studio

L'attività di ricerca in tema di salute e sicurezza sul lavoro delle nanotecnologie si focalizza sullo studio degli effetti sulla salute dei lavoratori e sulla valutazione dell'esposizione nei processi di produzione integrata con il biomonitoraggio degli esposti.

In particolare sono stati effettuati studi su linee cellulari umane di origine alveolare (A549) e bronchiale (BEAS-2B) per valutare i potenziali effetti tossici sul polmone che rappresenta uno dei principali organi bersaglio dei suddetti NM. Risultato principale di questi studi è stato quello di identificare e realizzare un modello sperimentale

che utilizza metodiche complementari in grado di testare i NM selezionati valutandone gli effetti genotossici, citotossici e infiammatori (38, 39).

La metodologia di misura dell'esposizione attraverso l'approccio multi-metrico e per livelli successivi di indagine è stata applicata in differenti casi studio di processi di produzione di nano-oggetti con differenti forme e dimensionalità quali grafene, nanofili e nanoparticelle di silice (Fig. 4).

Ciò ha permesso di evidenziare le fasi maggiormente a rischio attraverso misure quantitative di esposizione e verificando (mediante tecniche di caratterizzazione) la presenza o meno dei materiali prodotti in forma aerodispersa nella zona di respirazione dell'operatore o nell'ambiente di lavoro (40-44).

Tali evidenze sono state integrate con le tecniche qualitative di Control Banding, in un impianto metodologico finalizzato alla gestione del rischio nei luoghi di lavoro e per lo sviluppo di strumenti di comunicazione del rischio (45).

La caratterizzazione degli scenari di esposizione ha offerto inoltre un importante riferimento nello sviluppo di modelli in vitro, fornendo informazioni quantitative che hanno permesso di modulare le dosi testate in fase sperimentale rispetto alle condizioni reali (46).

Inoltre le misure e i campionamenti personali effettuati, integrati con il bio-monitoraggio dei lavoratori esposti (rispetto ai casi controllo), hanno permesso di evidenziare che alcuni biomarcatori potrebbero essere utilizzati quali indicatori di effetto in scenari complessi di esposizione a NM (47, 48).

In linea generale, le conoscenze acquisite sulle tecniche di misura dei NM possono essere utilizzate anche per il monitoraggio delle particelle ultrafini (con diametro inferiore a 100 nm) negli ambienti di vita e di lavoro (49, 50).

Infine, un ulteriore e più recente focus di ricerca riguarda le opportunità che le nanotecnologie possono offrire anche per la prevenzione dei rischi tradizionali e la protezione dei lavoratori attraverso lo sviluppo di tecnologie e materiali innovativi, quali ad esempio *coating* antimicrobici da applicare sulle superfici quale misura di protezione collettiva per la riduzione delle infezioni in ambito ospedaliero (51).

Conclusioni

Le nanotecnologie offrono grandi opportunità di sviluppo sociale ed economico in vari settori, tuttavia rimangono ancora molte questioni aperte sul loro attuale e futuro potenziale con particolare riguardo agli effetti sulla salute umana. La comunità scientifica sta concentrando i propri sforzi per colmare le lacune nelle conoscenze e promuovere la ricerca, tenendo in considerazione i rischi potenziali.

In questo ambito l'INAIL è attivo da anni ed ha avviato un percorso di ricerca sulla salute e sicurezza occupazionale delle nanotecnologie, rafforzando la rete di collaborazioni nel settore a livello nazionale e internazionale con il coinvolgimento dei principali *stakeholder*, Istituzioni ed Enti di Ricerca.

A tal fine, per uno sviluppo sostenibile delle nanotecnologie ed un approccio responsabile a questo rischio emergente in ambito lavorativo, la ricerca è stata indirizzata su tre linee principali:

1. L'analisi del rischio, tramite la caratterizzazione degli scenari di esposizione, la realizzazione di misure integrate efficaci per la quantificazione dell'esposizione, il *Prevention-through-Design* dei processi produttivi e le ricadute di regolamentazione.
2. Gli effetti sulla salute, sui temi di tossicità dei NM, i modelli in vitro e gli studi su popolazioni di lavoratori per l'individuazione di possibili biomarcatori d'effetto.
3. Le opportunità delle nanotecnologie per la salute e sicurezza sul lavoro, per la realizzazione di dispositivi di protezione, sensori e strumenti innovativi per la gestione anche dei rischi tradizionali.

Le attività sperimentali svolte in questi anni, che tengono conto di queste linee, hanno permesso di ottimizzare un protocollo di indagine efficace nella valutazione dell'esposizione professionale a NM ingegnerizzati tramite la loro caratterizzazione chimico-fisica e lo studio degli effetti genotossici, ossidativi e infiammatori su matrici biologiche. Questo ha consentito di individuare linee guida per l'applicazione nei processi produttivi e raccomandare

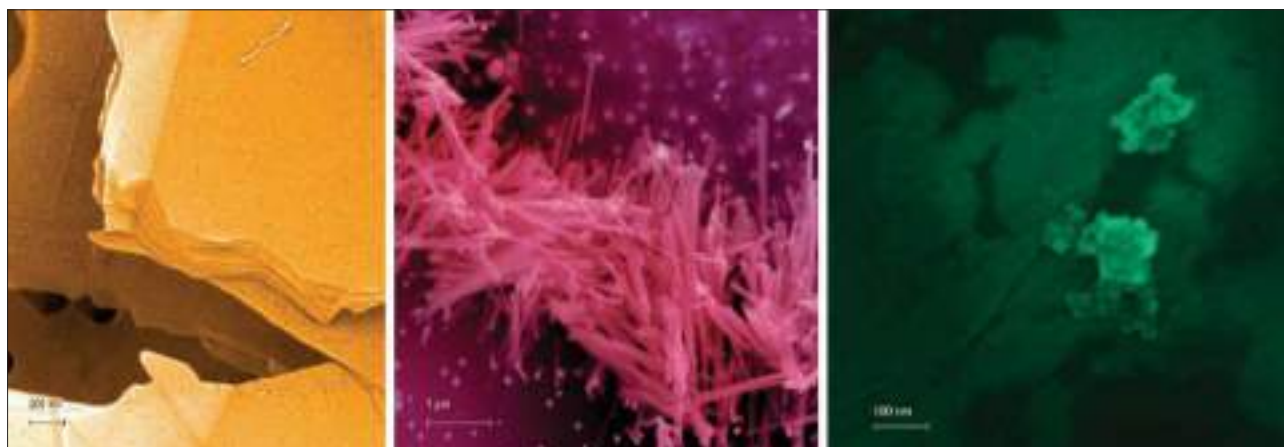


Figura 4. Immagini SEM ad alta risoluzione di nano-oggetti con differenti forme e dimensionalità. Nell'ordine da sinistra aggregati di grafene, nanofili e nanoparticelle di silice

idonee misure di protezione nelle fasi di produzione, fornendo, nel contesto generale, un importante contributo per la sostenibilità e lo sviluppo sicuro delle nanotecnologie.

Bibliografia

- Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol* 2015; 6: 1769-80.
- Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico (ENEA). Nanoscienze e nanotecnologie, dalla ricerca alle applicazioni. 2008 Disponibile al sito <https://www.enea.it/it/seguici/publicazioni/edizioni-enea/2008/nanoscienze-e-nanotecnologie> ultimo accesso 22 novembre 2020.
- Commissione Europea (CE). Raccomandazione della commissione del 18 ottobre 2011 sulla definizione di nanomateriale (2011/696/UE). Brussels, 2011.
- Joint Research Committee (JRC). Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial". Unione Europea 2014, ISBN 978-92-79-36600-0.
- International Standard Organization (ISO). Nanotechnologies-Vocabulary Part 4 - Nanostructured materials (ISO/TS 80004-4:2011). Geneva, 2011.
- Porcari A, Mantovani, E. L'importanza industriale delle nanotecnologie e dei nanomateriali. Energia, Ambiente e Innovazione, 2015.
- Commissione Europea (CE). Disponibile al sito <https://cordis.europa.eu/article/id/30565-eu-project-to-develop-nanomaterials-for-more-efficient-solar-cells/it> ultimo accesso 22 novembre 2020
- Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare. Il nuovo regolamento sui nanomateriali. 2019
- Commissione Europea (CE). A European strategy for Key Enabling Technologies - A bridge to growth and jobs. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of Regions. Brussels, 2012.
- Commissione Europea (CE). Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni. Per una rinascita industriale europea. COM(2014) 14 final. Brussel, 2014.
- Boccuni F, Rondinone B, Petyx C, et al. Potential occupational exposure to manufactured nanoparticles in Italy. *Journal of Cleaner Production*, 2008; 16: 949-956.
- Associazione Italiana per la Ricerca Industriale (AIRI). Terzo Censimento delle Nanotecnologie in Italia. Ed AIRI 2011. Disponibile al sito <http://www.airi.it/wp-content/uploads/2011/10/ProgrammaCensusAiriNanotecIT14nov2011Milano.pdf> ultimo accesso 19 novembre 2020
- Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Programma nazionale per la ricerca 2015-2020. MIUR 2014.
- StatNano. Disponibile al sito <https://statnano.com/> ultimo accesso 22 novembre 2020.
- Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Esposizione a nanomateriali nei luoghi di lavoro. Gestione e comunicazione del rischio. Ed. Inail, ottobre 2018, ISBN 978-88-7484-128-8.
- Schulte PA, Geraci CL, Murashov V, et al. Occupational safety and health criteria for responsible development of nanotechnology. *J Nanopart Res* 2014; 16: 2153.
- Hubbs AF, Sargent LM, Porter DW, et al. Nanotechnology: Toxicologic Pathology. *Toxicol Pathol* 2013; 41: 395-409.
- Lee N, Lim CH, Kim T, et al. Which hazard category should specific nanomaterials or groups of nanomaterials be assigned to and how? Geneva: World Health Organization 2017; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Gagliardi D, Rondinone BM, Mirabile M, et al. The perspective of European researchers of national occupational safety and health institutes for contributing to a European research agenda: a modified Delphi study. *BMJ Open* 2017; 7:e015336. doi:10.1136/bmjopen-2016-015336
- Schulte PA, Leso V, Niang M, et al. Current state of knowledge on the health effects of engineered nanomaterials in workers: a systematic review of human studies and epidemiological investigations. *Scand J Work Environ Health* 2019; 45(3): 217-238.
- Basinas I, Jiménez AS, Galea KS, et al. A Systematic Review of the Routes and Forms of Exposure to Engineered Nanomaterials. *Annals of Work Exposures and health* 2018; 62(6): 639-662.
- Pietroliusti A, Bergamaschi E, Campagna M, et al. The unrecognized occupational relevance of the interaction between engineered nanomaterials and the gastro-intestinal tract: A consensus paper from a multidisciplinary working group. *Particle and Fibre Toxicology* 2017; 14(1): 47
- Maynard AD, Aitken RJ. 'Safe handling of nanotechnology' ten years on. *Nat Nanotechnol* 2016; 11: 998-1000.
- Maynard AD, Aitken RJ. Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements. *Nanotoxicology* 2007; 1: 26-41.
- Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Harmonized tiered approach to measure and assess the potential exposure to airborne emissions of engineered nano-objects and their agglomerates and aggregates at workplaces. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 55 ENV/JM/MONO (2015)19.
- Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Strategies, techniques and sampling protocols for determining the concentrations of manufactured nanomaterials in air at the workplace. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 82 ENV/JM/MONO (2017)30.
- Wu I, Ma Y, Cao Y, et al. Mitochondrial toxicity of nanomaterials. *Science of The Total Environment* 2020; 702: 134994.
- Yuan X, Zhang X, Sun L et al. Cellular Toxicity and Immunological Effects of Carbon-based Nanomaterials. *Particle and Fibre Toxicol* 2019; 16: 18.
- Rondinone BM, Boccuni F, Iavicoli S, 2010. Trends and priorities in occupational health research and knowledge transfer in Italy. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36(4): 339-348.
- Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Libro Bianco. Esposizione a nanomateriali ingegnerizzati ed effetti sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. 2010. ISBN 978-88-7484-192-9.
- Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Libro Bianco. Esposizione a nanomateriali ingegnerizzati ed effetti sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. Volume di approfondimento tematico. Dal Libro Bianco alle policies: la consultazione degli stakeholders. 2013. ISBN 978-88-7484-331-2.
- Mirabile M, Boccuni F, Gagliardi D, et al. Workplace exposure to engineered nanomaterials: The Italian path for the definition of occupational health and safety policies. *Health Policy* 2014; 117(1): 128-34.
- Commissione Consultiva Permanente. Proposte per una strategia nazionale di prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali. Documento approvato il 29 maggio 2013. Disponibile al sito [https://www.lavoro.gov.it/temi-e-priorita/salute-e-sicurezza/focus-on/commissione-consultiva-permanente/Documents/Documento 29maggio2013-Strategia-nazionale.pdf](https://www.lavoro.gov.it/temi-e-priorita/salute-e-sicurezza/focus-on/commissione-consultiva-permanente/Documents/Documento%2029maggio2013-Strategia-nazionale.pdf) ultimo accesso 19 novembre 2020.
- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Linee guida per la protezione dei lavoratori dai rischi potenziali dell'esposizione a nanomateriali. [WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials]. 2017. ISBN 978-92-4-155004-8
- Boccuni F, Gagliardi D, Ferrante R, et al. Measurement techniques of exposure to nanomaterials in the workplace for low- and medium-income countries: A systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 1089-1097.
- International Commission for Radiological Protection (ICRP). Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP publication no. 66. In: Smith, H. (Ed.), *Annals of the ICRP* 1994, Tarrytown, New York.
- Ferrante R, Boccuni F, Tombolini F, et al. Measurement techniques of exposure to nanomaterials in workplaces. Nanotechnology in Eco-efficient Construction Materials, Processes and Applications Second Edition. In Pacheco-Torgal F, Diamanti M V, Nazari A, Granqvist C G, Pruna A, Amirkhanian S (Ed.), Woodhead Publishing Series in Civil and Structural Engineering, 2019.
- Cavallo D, Tomao P, Marinaccio A, et al. Evaluation of DNA damage in flight personnel by Comet assay. *Mutation Research -*

- Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 2002; 516(1-2): 148-152
- 39) Cavallo D, Ciervo A, Fresegna AM, et al. Investigation on cobalt-oxide nanoparticles cyto-genotoxicity and inflammatory response in two types of respiratory cells. *Journal of Applied Toxicology* 2015; 35(10): 1102-1113.
 - 40) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Workers' Exposure to Nano-Objects with Different Dimensionalities in R&D Laboratories: Measurement Strategy and Field Studies. *Int J Mol Sci* 2018, 19: 349; doi:10.3390/ijms19020349.
 - 41) Tombolini F, Boccuni F, Ferrante R, et al. Misure di esposizione a nanomateriali ingegnerizzati in laboratori di ricerca e sviluppo. In *Atti del 35° Congresso Nazionale di Igiene Industriale e Ambientale (AIDII)*, Torino, 13-15 giugno 2018: 314-322.
 - 42) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Occupational exposure to graphene and silica nanoparticles: Part I - Workplace measurements and samplings". *Nanotoxicology* 2020. doi:10.1080/17435390.2020.1834634
 - 43) Tombolini F, Boccuni F, Ferrante R, et al. Integrated and Multi-Technique Approach to Characterize Airborne Graphene Flakes in the Workplace Exposure During the Production Phases. Submitted for publication in *Nanoscale* 2020.
 - 44) Bellagamba I, Boccuni F, Ferrante R, et al. Workers' Exposure Assessment during the Production of Graphene Nanoplatelets in R&D Laboratory. *Nanomaterials* 2020; 10: 1520. doi:10.3390/nano10081520.
 - 45) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Workers' exposure to nano-objects in R&D laboratories: An integrated risk management and communication approach. *Safety Science* 2020; 129: 104793.
 - 46) Di Cristo L, Boccuni F, Iavicoli S, et al. A Human-Relevant 3D In Vitro Platform for an Effective and Rapid Simulation of Workplace Exposure to Nanoparticles: Silica Nanoparticles as Case Study *Nanomaterials* 2020; 10 (9): 1761. doi:10.3390/nano10091761.
 - 47) Ferrante R, Ursini CL, Boccuni F, et al. Occupational exposure to LTA Nanozeolites: strategies of exposure monitoring and toxicity evaluation. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 1323 (2019) 012009.
 - 48) Ursini CL, Fresegna AM, Ciervo A, et al. Occupational exposure to graphene and silica nanoparticles. Part II: pilot study to identify a panel of sensitive biomarkers of genotoxic, oxidative and inflammatory effects on suitable biological matrices. Accettato per la pubblicazione su *Nanotoxicology* 2020.
 - 49) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Measurement of airborne ultrafine particles in work and life environments: study design and preliminary trends in an Italian university site. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering* 609 (2019) 042077.
 - 50) Pelliccioni A, Monti P, Cattani G, et al. Integrated evaluation of indoor particulate exposure: the VIEPI project. Accettato per la pubblicazione su *Sustainability* 2020.
 - 51) Mansi A, Boccuni F, Iavicoli S. Nanomaterials as a new opportunity for protecting workers from biological risk. *Industrial Health* 2019; 57(6): 668-675.

Corrispondenza: Riccardo Ferrante - INAIL-DiMEILA, Via Fontana Candida 1, 00078 Monte Porzio Catone (Roma), Italy, Tel. +39 06 94181 467, ri.ferrante@inail.it

Paola Pedata

Could combustion-generated nanoparticles induce cytotoxicity also at the extremely low doses typical of indoor environments?

Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Salerno

ABSTRACT. *The presence of nanoparticles in the environment is mainly attributed to outdoor sources but sub-10 nm particles may also form indoor as effect of domestic activities such as cooking, heating, air freshening. Today, due to the COVID-19 pandemic, people are staying home for longer periods of times, thus being exposed to a poor indoor air quality. Due to elevated numerical concentration and large surface area, the health effect of sub-10 nm particles can go beyond what expected from their low mass concentration in the atmosphere. The objective of this study is to find, based on analysis of recent in vitro studies, a dose-effect correlation based on particle size/surface more than on particle mass. Such a correlation could be useful to assess the health effects of people exposed to very low mass doses of nanoparticles either indoor or outdoor.*

Key words: nanoparticles, indoor pollution, cytotoxicity, health effects, combustion.

RIASSUNTO. LE NANOPARTICELLE GENERATE DALLA COMBUSTIONE POTREBBERO AVERE EFFETTI CITOTOSSICI ANCHE A DOSI ESTREMAMENTE BASSE TIPICHE DEGLI AMBIENTI INDOOR? La presenza di nanoparticelle nell'ambiente è principalmente attribuita a fonti di inquinamento esterne ma particelle con diametro nanometrico, qui definite sub-10 nm, possono essere formate anche negli ambienti confinati come risultato delle attività domestiche di riscaldamento, cottura dei cibi e profumazione degli ambienti. Attualmente, a causa della pandemia da COVID-19, le persone rimangono a casa per molto più tempo ed in casa svolgono la maggior parte delle loro attività e possono, quindi, essere maggiormente esposti ad una qualità dell'aria interna influenzata dalle attività domestiche. Le particelle con dimensioni nanometriche hanno una concentrazione in massa molto bassa ma questo non deve indurci a trascurare i possibili effetti dovuti all'elevata concentrazione numerica e all'ampia superficie specifica che hanno queste particelle.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare, sulla base dell'analisi di recenti studi *in vitro*, l'esistenza di una correlazione dose-effetto ottenuta in base alla dimensione/superficie delle particelle piuttosto che in base alla loro massa. Tale correlazione può essere utile per valutare gli effetti sulla salute dovuti a basse concentrazioni in massa delle nanoparticelle sia negli ambienti indoor che in quelli outdoor.

Parole chiave: nanoparticelle, inquinamento indoor, citotossicità, effetti sulla salute, combustione.

Introduction

PM₁₀ is the mass concentration of the aerosol of particles suspended in the air with sizes below 10 micron. It comprises all particles with sizes down to few nanometers, and contains either primary emitted particles and those formed in the atmosphere due to photochemical transformation of precursor gaseous compounds. PM₁₀ is undesirable in the context of aerosol/climate science and for its dangerous effects on human health.

Human activities produce particles which are emitted directly in the atmosphere; among all, combustion processes are the major sources of such particles, particularly those which sizes fall below 2.5 µm (PM_{2.5} or fine fraction). The fine fraction of PM is of particular concern because it is known to have significant negative health impacts (1,2).

Great attention is today given also to the ultrafine fraction of PM (UFPs), i.e., the particles with an aerodynamic diameter below 100 nm (or PM_{0.1}), because they are believed to have even stronger effects on human health than PM_{2.5} (3). Among UFPs, the fraction of particles with sizes below 10 nm, here named sub-10 nm particles, is of particular relevance. These particles are emitted in huge number concentrations but they have mostly insignificant mass if compared to the largest size particles. Moreover, they are very difficult to be measured and very sophisticated diagnostic methods, not of common use, are needed for their characterization.

The fact that these nano-sized particles are not easily measured at the exhausts and in the atmosphere does not mean that they can be overlooked, particularly for those persons who live in environments in which nanoparticles are present in huge number concentrations. Sub-10 nm have up to orders of magnitude higher surface area to mass ratios compared to larger particles, have surfaces covered with adsorbed volatile and semi-volatile organic species or even are constituted by such semi-volatile species when the sizes is in the 2-5 nm range. In this context it is important to note that particle surface area is in general thought to scale best with the surface reactivity, bioactivity and toxicity of particles (4,5).

Due to elevated numerical concentration and large surface area, the health effect of sub-10 nm particles can go

beyond what expected from their low mass concentration in the atmosphere.

The presence of nanoparticles in the environment is mainly attributed to outdoor sources, such as heavy traffic conditions, industrial emissions, incineration plants, and many other human activities. Sub-10 nm particles, to a lesser extent, may also form indoor. Among indoor sources, domestic heating boilers, cook-stoves, scented candles, domestic fireplaces, cigarette smoking, electrical appliances, and biogenic substances are the dominant sources. Today, due to the COVID-19 pandemic, people are staying home for longer periods of times, often cooking and setting close to the fireplace, thus being exposed to a poor indoor air quality (6). Consequently they may get diseases, in particular respiratory and skin diseases (7), due to indoor produced nanoparticles more than to outdoor pollutants.

The assessment of the health effects of sub-10 nm particles is challenging and has been poorly documented. The fundamental objective of this study is to summarize recent literature studies on sub-10 nm particles produces indoor and outdoor and to compare the *in vitro* cytotoxicity when cells exposed to different doses of nanoparticles formed by domestic cooktop burner, gas-fueled heating boilers, bluish flames and internal combustion engines. Our aim is to find a dose-effect correlation based on particle size/surface more than on particle mass. Such a correlation could be useful to assess the health effects of people exposed to very low mass doses of nanoparticles either indoor during domestic activities or outdoor at crossroad of heavy polluted cities.

Literature data review

In this paragraph, we summarize recent literature studies on sub-10 nm particles produces indoor and outdoor with particular emphasis to those studies that analyzed the health effects of the formed nanoparticles besides particle concentrations, morphology and chemical characteristics.

There is evidence that the smallest nanoparticles readily cross the blood-brain barrier in mammals (8) causing an inflammatory response and impacting development (9). *In vitro* toxicological studies have shown that once in the organs, sub-10 nm particles are taken up by cells causing toxicity and mutagenicity (3,10,11). Various studies have also found a significant amount of oxygen on the nanoparticles surfaces (12-14) which is correlated to their hydrophilic character (11,15). This hydrophilic character leads to partial water solubility, which is cause for concern in human health.

Nano-sized particles (sub-10 nm) are emitted by combustion systems, including vehicles, industrial burners and indoor combustion sources like cookstoves/heaters, which are a significant source of airborne nanoparticles (16-20,21). Particularly concerning is that many devices operating with a blue flame, such as natural gas domestic burners or cookstoves, are producing these nanoparticles (3,20). The emission of these nanoparticles can be ex-

plained by the decreasing physical interactions between nanoparticles below 5 nm leading to low coagulation efficiencies at flame temperatures (22). Preliminary work shows that after treatment systems are only able to remove 40-50% of particles below 10 nm (23) which are thus emitted in the atmosphere in huge number concentration.

Nanoparticles are also detected indoor. They are constituted by a mix of ambient particles that have infiltrated indoors, particles emitted indoors, and particles formed indoors through reactions of gas-phase precursors originating from both indoor and outdoor sources (24). Short-term studies including residential indoor ultrafine particle measurements have been carried out by several investigators (25-27). These studies were carried out during cooking events and provided mean peak volume concentrations of particles between 10 and 500 nm. Wallace (28) monitored UFPs and accumulation mode (0.1-1 μm) particles in an occupied suburban house at 5-minute intervals for 37 consecutive months. Number concentrations for 126 particle sizes from 9.8-947 nm were measured. Of the many indoor activities, some were chosen for detailed analysis. These included cooking with a gas stove, toasting with electric toasters and toaster ovens, burning candles and incense, and using a gas-powered clothes dryer. The average duration of elevated particle concentrations ranged from 20 minutes to 3 hours. Combustion of natural gas (boiling water, gas clothes dryer) showed number peaks near 10 nm, while the electric toaster and toaster oven had peaks close to 30 nm. More complex cooking (burners plus gas oven) produced peaks in the 35-50 nm range. Burning candles and incense resulted in peaks in the 60-nm range. Finally, outdoor sources peaked at nearly 70 nm, indicating the influence of aging in shifting size modes to higher diameters.

A study conducted in nine Boston-area homes showed that indoor particle events tend to be brief, intermittent, and highly variable. In addition to dramatic source events, data demonstrate that the impacts of indoor activities are especially pronounced in the UFP and coarse (PM_{10-2.5}) modes. Furthermore, chemical analysis suggested that organic carbon is a major constituent of particles emitted during indoor source events (29).

In a recent study (30), the effects of outdoor particles and occupant activities on indoor particle concentrations were evaluated for apartment houses in South Korea. Measurement was performed in winter when the outdoor particle concentration is relatively high. The results showed that the inflow of outdoor particles is not significant because the recently built apartment houses have excellent airtightness, and the ventilation frequency is not high in winter. Cooking, in particular frying, has the greatest impact on indoor small particle concentrations, that rapidly dispersed to the living room.

Minutolo et al. (20) performed an experimental study of the emissions of new burners used for home appliances with the aim of evaluating the effect of burner configurations and operating excess air on the emissions of gaseous pollutants and organic carbon. Pollutant emissions from these burners were compared with those of

typical stove-top burners. Measurements showed that particulate matter with size in the 1-10 nm size range is formed in all the examined conditions. The emitted mass concentration of these particles was very low, but they were emitted in huge number concentrations. In the stove-top burner, a larger amount of organic aerosol was emitted. In both indoor combustion systems, soot particles were not formed, showing that also bluish flames, those not forming soot or black carbon, may produce huge amounts of sub-10nm particle. The biological reactivity of such combustion-formed sub-10nm particles was tested *in vitro* (10) and compared with sub-10nm particles collected from Diesel vehicle exhausts. A significant cytotoxic response was measured above a critical dose in mouse embryo fibroblasts NIH3T3 cells along with possible evidence of cellular uptake by optical and confocal microscopy.

Toxicological assays (31,32) showed that nanoparticles collected from bluish flames and vehicle exhausts effectively interacted *in vitro* with both prokaryotic and eukaryotic cells. Subsequent studies on the flame formed nanoparticles analyzed their possible effect on epithelial (HaCaT) and endothelial cells (EC) cells growth and production of proinflammatory lipid mediators. Results indicated a dose and time-dependent reduction in cell viability. Cells treated with nanoparticles showed a cell proliferation index significantly lower than that of control cells and an increased apoptotic cell death. The annexin assay confirmed the increased apoptotic cell death. Moreover, nanoparticles also induced a time-dependent increase of proinflammatory lysophospholipid production.

Pedata et al. (33) analyzed also the inflammatory potential of sub-10nm particles from gas cooking appliances on immortalized human keratinocyte cell line (HaCaT cells). Particles collection was performed on a mid-range cooktop burner fed with network natural gas which contains methane and ethane, lower percentages of higher alkanes and about 20ppm of sulfur. Tests were performed at the exhaust of a free flame and by putting a pot on the burner in order to simulate operating conditions closer to the domestic ones. Nanoparticles in the size range between 2.5 and 20 nm were removed from the combustion exhausts and isolated from low molecular weight gas-phase organic product. The chemical and morphological characterization of the collected material showed that carbon nanoparticles were collected together with some nitrate and sulfate particles formed during exhaust cooling, these latter also having a nanometric size. Cell viability was evaluated by crystal violet and showed a negligible reduction in cell number, except for a little positive effect in increasing cell number at the lowest particle concentrations.

Pedata and co-workers (34) also demonstrated that nanoparticles produced by biodiesel and diesel oils induced a significant increase of mortality in cells lines. The cell number of HaCaT cells and A549 cells (human alveolar epithelial-like cells) treated with different concentrations for 24 and 48 h decreased in a concentration-dependent manner, with some differences in the two cell lines and depending on the origin of the nanoparticles. A clear

evidence was found that the particle from biodiesel oil induced less cytotoxicity compared to diesel ones, on both cell models used. Although the results are limited to an *in vitro* study, they clearly shown that the dermal way of exposure is more sensitive than the inhalant way, as a demonstration that it is important to promote the culture of prevention also for the dermal way in particularly in exposed workers.

Results and Discussion

The combustion conditions examined over the years by our research group produced essentially UFPs with a bimodal number size distribution. The size distribution presents a nucleation mode particles with sizes smaller than 10 nm - mostly constituted by organic carbon and eventually nitrates, and sulphates if the fuel contains sulphur -, and a larger accumulation mode mainly peaked at 20-50 nm - composed of more graphitic soot particles with an elemental carbon structure. Only when the number of nucleated particles increases for effect of the increased local flame richness, aggregation of the soot particles and incorporation of nucleation mode particles and semi-volatile condensates on their surfaces lead to the formation of chain-like aggregates with sizes between 100 nm and 1 μ m, combustion conditions not analysed in this paper.

The relative abundance of sub-10 nm mode particles and soot particles depends on the operating conditions used and on the fuel. Slightly fuel-rich conditions promotes the formation of macromolecules which aggregates in forms of stacks of few aromatic molecules held together by van der Waals interactions, thus forming sub-10 nm particles. Increasing flame richness favours coagulation of the nucleated particles and the formation of more graphitic soot particles with sizes around 20-40nm.

Over the years, we collected combustion-generated particles from laboratory flames, cookstove exhausts, domestic heating boilers and diesel engines by using a water-based sampling method which is able to condense combustion water out of the exhaust flow. A stainless steel suction probe draws out combustion products, which are then bubbled through a condenser containing bi-distilled laboratory grade water cooled in an ice bath. All volatile components of the sampled species produced in flame and collected in water were removed by rotary evaporation before sample characterization and toxicological testing. Evaporation was performed by reducing the pressure slowly at ambient temperature to avoid boiling until a steady state was observed; then, the sample was submersed in a water-bath held at 40 °C and evaporation continued at 50 mbar until water evaporation was observed, typically 20-30 min.

Cell viability was determined by MTT assay, Crystal Violet staining and Trypan Blue staining after 24 h and 48 h of treatment with nanoparticles and confirmed by quantification of apoptosis, measured by flow cytometry. Details of the experimental procedures are reported in previous publications (31-34).

Figure 1 reports the percentage of apoptotic cells as a function of the exposed dose of nanoparticles. Data have been divided, when possible, by separating sub-10 nm particles from the larger soot particles. In the cases the total amount of particles have been collected together and not separated before, the cytotoxicity is reported for the total UFPs. Data are relative to particles sampled in two zones of laboratory premixed flames: the bluish zone (nucleation region - Lab Flame Bluish zone), where essentially sub-10 nm are formed, and the yellow zone, where larger soot particles are produced (Lab Flame Yellow zone), and at the exhausts of Diesel engines operating with different fuels and loads.

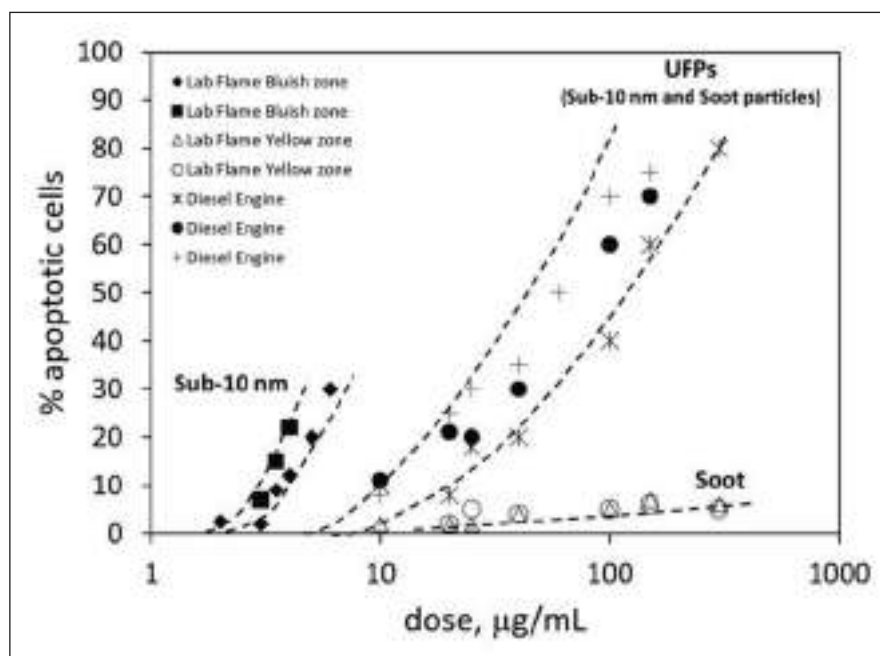


Figure 1. Percentage of apoptotic cells as a function of exposed nanoparticle doses. Data from (31-34)

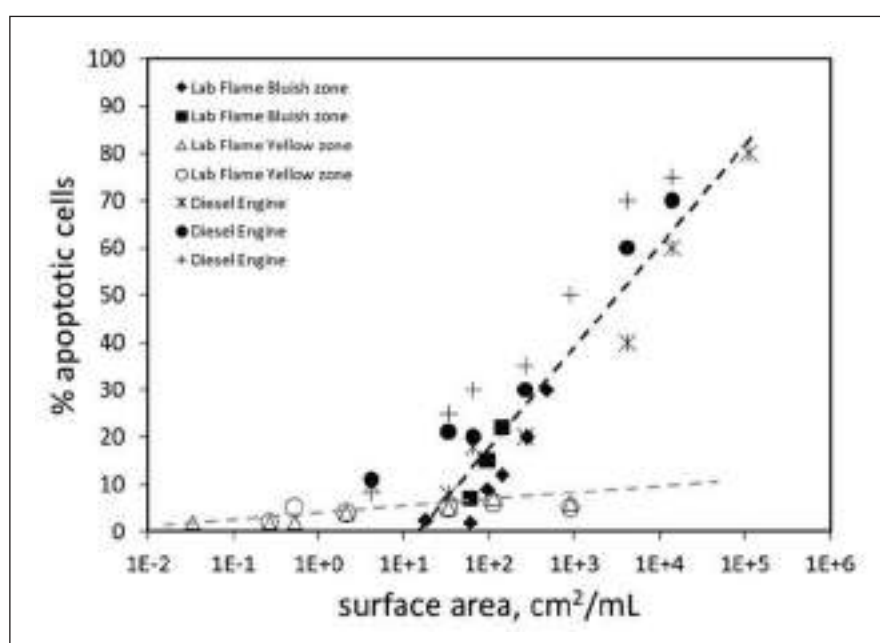


Figure 2. Percentage of apoptotic cells as a function of exposed nanoparticle surface. Data from (31-34)

Data clearly show a dose-dependent effect on cell viability which is stronger for sub-10 nm particles than for soot particles (dose data are reported on logarithmic scale). The effect of soot particle is even negligible if purely elemental, 20-50 nm carbon particle are considered. UFPs show an intermediate behaviour suggesting that for these particles it is the nanometric fraction having the stronger effect.

Based on the available size distribution of the particles, we have calculated the specific surface area of the particles considering them as spheres and using a unit mass density for the sub-10 nm particles and a density of 1.8 g/cm³ for the larger soot particles. **Figure 2** reports the

percentage of apoptotic cells as a function of the exposed specific surface area. Clearly, sub-10 nm particles contribute massively to the total specific surface area of the particles; their presence in the sample dominating the effects on cells. For this reason, data obtained at the exhaust of Diesel engines well correlate with data obtained for sub-10 nm particles in bluish flame suggesting that also for outdoor pollution great attention has to be devoted to such class of particles.

These data clearly show a stronger effect of the surface area on cell viability than the mass of the particle. The results are in agreement with suggestion of Oberdörster et al. (4) that show how particle surface area is a more appropriate dose metric than particle mass or particle number when evaluating dose-response relationships of nanoparticle-induced inflammation. Indeed, the number of surface molecules exposed to cells increases as the inverse of the diameter of the particles, therefore small nanoparticles, those comprising sub-10 nm particles, have most of their molecules on the surface and are those molecules that have interaction with cells causing a reduction of their viability.

It is important to remind that *in vitro* studies are limited to the analysis of the interactions of nanoparticles with cells and do not include their capacity to translocate into and in between cells, reaching target organs. *In vivo*-studies are necessary to definitely assess the cytotoxicity of such small nanoparticles.

Anyhow, the results clearly demonstrate that also low doses of sub-10 nm particles might induce apoptosis for a large number of cells and thus our attention has to turn to this class of combustion-generated nanoparticles. Today sub-10 nm particles effects have been overlooked; these particles might be the future major constituents of air pollution, not only outdoor but also indoor where these particles may survive for long time before being removed from the environment.

Conclusion

Sub-10 nm nanoparticles are formed by new technologies combustion systems and even indoor and are largely emitted into the atmosphere. The fundamental properties of these particles - low coagulation efficiency, hydrophilic character - and their capacity to be easily transported in vulnerable regions of the human body need our attention.

Although our results clearly demonstrate that also low doses of sub-10 nm particles might induce apoptosis for a large number of cells, sub-10 nm particles effects on health are actually overlooked. Sub-10 nm particles might be the future major health issue, particularly for indoor occupants because these particles may survive for long time before being removed from the ambient air. Therefore, there is an urgent need to establish indoor exposure limits capturing the complex properties of combustion nanoparticles and determine the health and biological effects in addition to PM_{2.5}.

References

- 1) Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, Van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology* 2013; 24(1): 44-53.
- 2) Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherry R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000; 101: 1267-1273.
- 3) Pedata P, Stoeger T, Zimmermann R, Peters A, Oberdörster G, D'Anna A. Are we forgetting the smallest, sub 10 nm combustion generated particles? *Particle and Fibre Toxicology* 2015; 12. ISSN: 1743-8977.
- 4) Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Emerging Health Perspect* 2005; 113: 823-39.
- 5) Rushton EK, Jiang J, Leonard SS, Eberly S, Castranova V, Biswas P, et al. Concept of assessing nanoparticle hazards considering nanoparticle dose-metric and chemical/biological response metrics. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73: 445-461.
- 6) Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JP, Tsang AM, Switzer P, Behar JV, Hem SC, Engelmann WH. The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): A resource for assessing exposure to environmental pollutants. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2001; 11: 231-252.
- 7) Samet JM. Indoor air pollution: a public health perspective. *Indoor Air* 1993; 3: 219-226.
- 8) Kang JH, Cho J, Ko YT. Investigation on the effect of nanoparticle size on the blood/brain tumour barrier permeability by in situ perfusion via internal carotid artery in mice. *Journal of drug targeting* 2019; 27(2952): 103-110.
- 9) Allen JL, Oberdörster G, Morris-Schaffer K, Wong C, Klocke C, Sobolewski M, Conrad K, Mayer-Proschel M, Cory-Slechta D. Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* 2017; 59(3026): 140-154.
- 10) Sgro LA, Simonelli A, Pascarella L, Minutolo P, Guarnieri D, Sannolo N, Netti P, D'Anna A. Toxicological properties of nanoparticles of organic compounds (NOC) from flames and vehicle exhausts. *Environmental science & technology* 2009; (43): 2608-2613.
- 11) Sgro A, D'Anna, Minutolo P. On the characterization of nanoparticles emitted from combustion sources related to understanding their effects on health and climate. *Journal of hazardous materials* 2012; 420-426.
- 12) Irimiea C, Faccineto A, Mercier X, Ortega IK, Nuns N, Therssen E, Desgroux P, Focsa C. Unveiling trends in soot nucleation and growth: when secondary ion mass spectrometry meets statistical analysis. *Carbon* 2019; 144: 815-830.
- 13) Cain JP, Gassman PL, Laskin A, Wang H. Micro-FTIR study of soot chemical composition: evidence of aliphatic hydrocarbons on nascent soot surfaces. *Physical Chemistry Chemical Physics* 2010; 12: 5206-5210.
- 14) Schenk M, Lieb S, Vieker H, Beyer A, Golzhauser A, Wang H, Kohse-Hoinghaus K. Morphology of nascent soot in ethylene flames. *Proceedings of the Combustion Institute* 2015; 35: 1879-1886.
- 15) Commodo M, De Falco G, Larciprete R, D'Anna A, Minutolo P. On the hydrophilic/hydrophobic character of carbonaceous nanoparticles formed in laminar premixed flames. *Experimental Thermal and Fluid Science* 2016; 73: 56-63.
- 16) Lighty JS, Veranth JM, Sarorofim AF. Combustion aerosols: factors governing their size and composition and implications to human health. *Journal of the Air & Waste Management Association* 2000; 50: 1565-1618.
- 17) Kittelson DB, Watts WF, Johnson GP. Nanoparticle emissions on Minnesota highways. *Atmospheric Environment* 2004; 38: 9-19.
- 18) Sirignano M, Conturso M, Magno A, Di Iorio S, Mancarusio E, Vaglieco BM, D'Anna A. Evidence of sub-10 nm particles emitted from a small-size diesel engine. *Experimental Thermal and Fluid Science* 2018; 95: 60-64.
- 19) Ronkko T, Virtanen A, Kannosto J, Keskinen J, Lappi M, Pirjola L. Nucleation mode particles with a nonvolatile core in the exhaust of a heavy duty diesel vehicle. *Environmental Science and Technology* 2007; 41: 6384-6389.
- 20) Minutolo P, D'Anna A, Commodo M, Pagliara R, Toniato G, Accordini C. Emission of ultrafine particles from natural gas domestic burners. *Environmental Engineering Science* 2008; 25: 1357-1364.
- 21) Sgro LA, Basile G, Barone A, D'Anna A, Minutolo P, Borghese A, D'Alessio A. Detection of combustion formed nanoparticles. *Chemosphere* 2003; 51: 1079-1090.
- 22) Hou D, Zong D, Lindberg CS, Kraft M, You X. On the coagulation efficiency of carbonaceous nanoparticles. *Journal of Aerosol Science* 2020; 140.
- 23) Sirignano M, D'Anna A. Filtration and coagulation efficiency of sub-10 nm combustion-generated particles. *Fuel* 2018; 221: 298-302.
- 24) Morawska L, Ayoko GA, Bae GN, Buonanno G, Chao CYH, Clifford S, Fu SC, Hänninen O, He C, Isaxon C, Mazaheri M, Salthammer T, Waring MS, Wierzbicka A. Airborne particles in indoor environment of homes, schools, offices and aged care facilities: The main routes of exposure. *Environment International* 2017; 108: 75-83.
- 25) Abt E, Suh HH, Catalano P and Koutrakis P. Relative Contribution of Outdoor and Indoor Particle Sources to Indoor Concentrations. *Environ Sci Tech* 2000; 34: 3579-3587.
- 26) Long C M, Suh HH, Catalano P and Koutrakis, P. Using Time- and Size-Resolved Particulate Data to Quantify Indoor Penetration and Deposition Behavior. *Environ Sci Tech* 2001; 35: 2089-2099.
- 27) Dennekamp M, Howarth S, Dick CA, Cherrie JHW, Donaldson K and Seaton A. Ultrafine Particles and Nitrogen Oxides Generated by Gas and Electric Cooking. *Occup Environ Med* 2001; 58: 511-516.
- 28) Wallace L. Indoor sources of ultrafine and accumulation mode particles: size distributions, size-resolved concentrations, and source strengths. *Aerosol Science and Technology* 2006; 40: 348-360.

- 29) Long C, Suh HH, Koutrakis P. Characterization of Indoor Particle Sources Using Continuous Mass and Size Monitors. *Journal of the Air & Waste Management Association* 2000; 50(7): 1236-1250.
- 30) Hyungkeun K, Kyungmo K, Taeyeon K. Effect of occupant activity on indoor particle concentrations in Korean Residential buildings. 2020. *Sustainability*
- 31) Pedata P, Boccellino M, La Porta R, Napolitano M, Minutolo P, Sgro AL, Zei F, Sannolo N, Quagliuolo L. Interaction between combustion-generated organic nanoparticles and biological systems: in vitro study of cell toxicity and apoptosis in human keratinocytes. *Nanotoxicology* 2012; 6: 338-352.
- 32) Pedata P, Bergamasco N, D'Anna A, Minutolo P, Servillo L, Sannolo N, Balestrieri ML. Apoptotic and proinflammatory effect of combustion-generated organic nanoparticles in endothelial cells. *Toxicology Letters* 2013; 219: 307-314.
- 33) Pedata P, Malorni L, Sannolo N, Conturso M, Scantone S, Sirignano M, Ciajolo A, D'Anna A. Characterization and inflammatory potential of sub-10nm particles from gas cooking appliances. *Chemical Engineering Transactions*. 2016; 47: 433-438.
- 34) Malorni L, Guida V, Sirignano M, Genovese G, Petrarca C, Pedata P. Exposure to sub-10 nm particles emitted from a biodiesel-fueled diesel engine: In vitro toxicity and inflammatory potential. *Toxicology Letters* 2017; 270: 51-61.

Correspondence: Paola Pedata, Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Salerno, Via Salvatore Allende 43, 84081 Baronissi (Salerno), Italy, papedata@unisa.it

Filippo Cassano¹, Giovanni Maria Ferri¹, Ingrid Aloise¹, Nicola Mariano Manghisi¹, Francesco Cardascia¹, Vincenzo Gaccione¹, Michela Garavaglia¹, Graziano Labianca¹, Cosimo Mazzotta¹, Maria Teresa Minenna¹, Luigi Di Lorenzo¹

Misura sperimentale del “PAR” di sette inserti auricolari

¹ Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

RIASSUNTO. Lo studio si è posto l’obiettivo di valutare, mediante l’utilizzo dell’E-A-Rfit™ Validation System, il reale abbattimento (PAR) per l’orecchio destro (AuD), per l’orecchio sinistro (AuS) e l’abbattimento binaurale relativi a ciascuno dei sette inserti auricolari attualmente prodotti dalla ditta 3M. Inoltre, si è voluto verificare l’eventuale differenza tra i suddetti PAR in considerazione della tendenza ad usare in maniera predominante la mano destra (*destrimani*) o quella sinistra (*mancini*) ed in rapporto al genere. Infine per ogni inserto e per ogni soggetto è stato condotto un esame audiometrico ad inserto indossato, per confrontare il valore di PAR medio ottenuto dal sistema E-A-Rfit™ per ognuno dei sette inserti e per tutti i soggetti selezionati, con la curva dell’abbattimento determinata attraverso la misura audiometrica della soglia uditiva ad inserto indossato. L’utilizzazione del sistema E-A-Rfit™ per la scelta dell’inserto auricolare porta a vantaggi importanti nella protezione di tutti i lavoratori. I DPI acustici modellabili sono risultati generalmente più efficienti rispetto ai non modellabili, tanto che gli SNR più elevati (forniti dal produttore), specie se riferiti a inserti non modellabili, sono risultati ingannevoli sulle reali capacità di abbattimento personale degli stessi inserti. Le curve audiometriche medie, ottenute con i diversi inserti indossati, hanno confermato che tutti garantiscono un abbattimento maggiore per le alte frequenze rispetto a quelle “sociali”.

Parole chiave: rumore, reale abbattimento, inserti auricolari, misura sul campo:

ABSTRACT. The study aimed to evaluate, through the use of the EA-Rfit™ Validation System, the real reduction (PAR) for the right ear (AuD), for the left ear (AuS) and binaural reduction related to each of the seven earplugs currently produced by 3M. In addition, we wanted to verify any difference between the aforementioned PARs in consideration of the tendency to predominantly use the right hand (right-handed) or the left hand (left-handed) and in relation to gender. Finally, for each insert and for each subject, an audiometric examination was conducted with the insert worn, to compare the average PAR value obtained by the EA-Rfit™ system for each of the seven inserts and for all selected subjects, with the determined abatement curve through the audiometric measurement of the hearing threshold with the insert worn. The use of the E-A-Rfit™ system for the choice of the ear insert leads to important advantages in the protection of all workers. Moldable acoustic PPE generally proved to be more efficient than non-moldable, so much so that the higher SNRs (provided by the manufacturer), especially when referring to non-moldable inserts, were found to be misleading as to the real personal abatement capacity of the inserts. The average audiometric curves, obtained with the different inserts worn, confirmed that all of them guarantee a higher reduction for high frequencies than for “social” ones.

Key words: noise, real hearing attenuation, earplugs, measurement on field.

Introduzione

L’art. 193 del Testo Unico sulla Salute e Sicurezza sul Lavoro (D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.) – Titolo VIII (Agenti fisici) – Capo II (Protezione dei lavoratori contro i rischi di esposizione al rumore durante il lavoro) (1) prevede che, nel caso in cui i rischi derivanti dal rumore non possano essere evitati con le misure di prevenzione e protezione, il datore di lavoro fornisca i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) per l’udito. Inoltre la normativa precisa che il datore di lavoro ne verifica l’efficacia e tiene conto dell’attenuazione prodotta dagli stessi DPI uditivi indossati dal lavoratore solo ai fini di valutarne l’efficacia ed il rispetto dei valori limite di esposizione.

Il calcolo delle capacità di abbattimento dei DPI per il rumore deve essere effettuato dal produttore come da ISO 4869/1 (2). Tali test, secondo la norma, si basano sulla valutazione della soglia uditiva a dispositivo non indossato e indossato, vanno effettuati su 16 soggetti “altamente selezionati” e i risultati relativi all’attenuazione del dispositivo sono espressi come valore medio e deviazione standard, per banda di ottava. L’utilizzo di questi dati teorici di abbattimento per la valutazione del livello di esposizione a dispositivo indossato è impropria e può essere fonte di una serie di errori di valutazione.

Numerosi studi hanno dimostrato la scarsa affidabilità delle misurazioni effettuate in laboratorio secondo la procedura della norma ISO 4869/1 (2), ai fini della valutazione della reale attenuazione dei dispositivi di protezione uditivi individuali o di gruppo per i lavoratori professionalmente esposti, rendendo peraltro approssimativa la corretta scelta degli stessi dispositivi in condizioni di concreta esposizione (3-11). A tal proposito, l’appendice E della UNI 9432:2008 premette che non è possibile ottenere un valore preciso di perdita di attenuazione dei dispositivi di protezione auricolare quando sono impiegati negli ambienti di lavoro, in quanto i valori forniti e certificati dai fabbricanti sono ottenuti in laboratorio (12).

Al fine di correggere la perdita di attenuazione, i valori ottenuti con il metodo OBM, HML o SNR per i diversi tipi di DPI acustici, cuffie, inserti espandibili o modellabili, inserti preformati o non modellabili, devono essere moltiplicati per i coefficienti (β) 0,75, 0,50, 0,23 rispettivamente (13).

In due precedenti studi ci siamo occupati dell'argomento. Nel primo abbiamo determinato sperimentalmente il reale abbattimento conseguito da un inserto auricolare utilizzando il sistema di validazione E-A-RfitTM della 3M, secondo la tecnica Field-Microphone-In-Real-Ear (F-MIRE) (14,15). Raffrontando il reale livello di attenuazione personale del rumore (PAR), ottenuto mediante l'E-A-RfitTM Validation System, con quello teorico dichiarato dal fabbricante (SNR), è stato possibile dimostrare che l'abbattimento reale garantito dagli inserti auricolari è nettamente inferiore a quello teorico fornito dal produttore (14).

Nel secondo studio, condotto sempre utilizzando l'E-A-RfitTM Validation System, abbiamo dimostrato un aumento di circa 12 dB tra le medie di abbattimento del rumore ottenute prima e dopo l'informazione e la formazione individuale dei lavoratori sull'uso degli inserti auricolari e, ancora una volta, che il PAR è effettivamente inferiore al SNR (16).

Obiettivo dello studio

Questo studio ha l'obiettivo di valutare, mediante l'utilizzo dell'E-A-RfitTM Validation System, il PAR per l'orecchio destro (AuD), per l'orecchio sinistro (AuS) e il PAR biaurale relativi a ciascuno dei sette inserti auricolari attualmente prodotti dalla ditta 3M.

Inoltre, si è voluto verificare se esistano delle differenze tra i suddetti PAR in considerazione della tendenza dei soggetti ad usare in maniera predominante la mano destra (*destrimani*) o quella sinistra (*mancini*) per compiere i movimenti automatici e volontari della vita quotidiana e in considerazione del genere.

Infine per ogni inserto e per ogni soggetto è stato effettuato un esame audiometrico ad inserto indossato, con lo scopo di confrontare il valore di PAR medio ottenuto dal sistema E-A-RfitTM per ognuno dei sette inserti e per tutti i soggetti selezionati, con la curva dell'abbattimento determinata attraverso la misura audiometrica della soglia uditiva ad inserto indossato.

Soggetti e Metodi

Soggetti

In riferimento alla norma ISO 4869/1 (2) sono stati reclutati su base volontaria 32 soggetti di età compresa fra i 20 e i 35 anni, di cui 8 femmine destrimani e 8 mancine e 8 maschi destrimani e 8 mancini. Tutti i soggetti sono stati preliminarmente sottoposti a esame otoscopico e poi a esame audiometrico, che hanno permesso di escludere la presenza di malformazioni del canale uditivo esterno, di cerume in eccesso e di deficit audiometrici di qualunque tipo e grado. Quindi gli stessi soggetti sono stati formati e informati singolarmente sulla corretta vestizione dei DPI acustici da valutare in questo studio. La loro manipolazione e inserimento nei canali auricolari esterni di sinistra e di destra rispettivamente sono state effettuate con la

mano omolaterale all'orecchio da esaminare, indipendentemente dall'appartenenza al gruppo dei *destrimani* o dei *mancini*.

Inserti o DPI auricolari

Gli inserti adoperati sono stati quelli appositamente predisposti dall'azienda fornitrice per l'uso con E-A-RfitTM. Sono stati utilizzati tre DPI auricolari non modellabili manualmente e quattro modellabili, di seguito elencati con, tra parentesi, il rispettivo SNR in dB indicato dal produttore: i tre non modellabili sono *Push-Ins* (38), *Express* (28), *Ultrafit* (23); i quattro modellabili sono *FX* (39), *1100* (37), *Yellow-Neon* (36) e *Classic* (28) (Figura 1).

E-A-RfitTM

Si ricorda brevemente che l'E-A-RfitTM è gestito da un personal computer, con *software* dedicato in grado di produrre un suono di intensità nota, e da due microfoni, di cui uno è posto all'esterno e l'altro all'interno dell'inserto nei pressi della membrana timpanica (Figura 1). È stato così possibile misurare l'intensità del suono all'esterno di ciascun inserto auricolare e quella che arriva, prevedibilmente attenuata, all'interno di ciascun DPI, ovvero il suo PAR, in AuS e in AuD, rispettivamente e contemporaneamente (14,16).

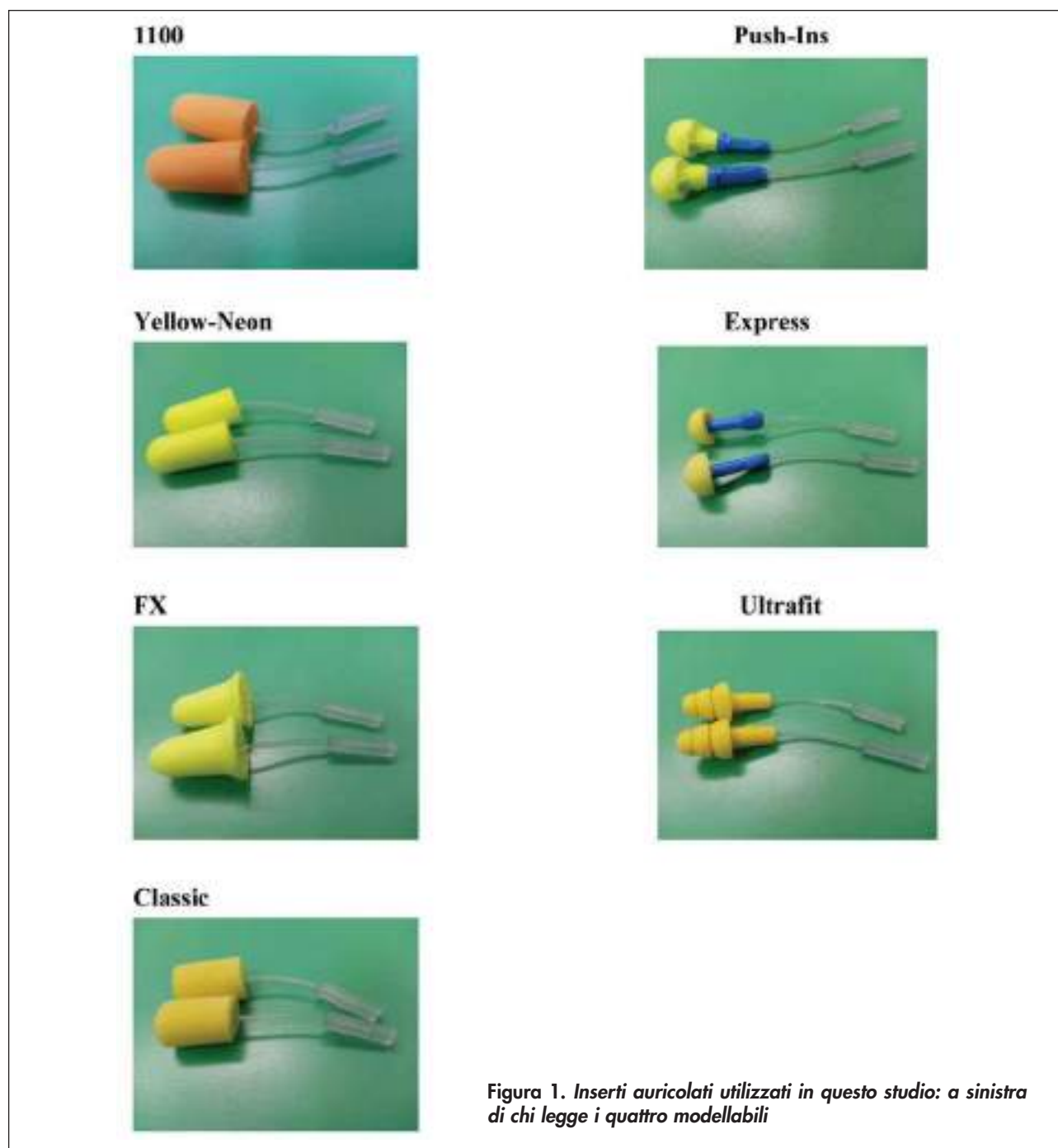
Oltre ai valori di PAR misurati in AuS e in AuD per ciascuno dei sette inserti utilizzati, alla fine della suddetta misurazione il *software* fornisce un altro valore di PAR, unico per ciascuna coppia di inserto e per ciascun soggetto. Questo PAR, detto biaurale, è automaticamente corretto per un "valore di variabilità", che tiene conto di tutti i fattori che potrebbero influenzare la misura dei PAR, quali la corretta calibrazione dello strumento, l'adattamento dell'inserto al lavoratore, la variabilità nella tecnica di vestizione, le variazioni riscontrate nello spettro del rumore dell'utilizzatore, l'incertezza "insita" alla misurazione stessa. Ogni misurazione dell'abbattimento del suono è durata circa 10 secondi, ha valutato sette frequenze di prova standard da 125 Hz a 8 kHz (4).

Il *software* del sistema fornisce quindi una specifica scheda di valutazione personale del reale abbattimento del rumore: sono state così ricavate sette schede per ciascun soggetto, contenenti i valori di PAR in Aus, AuD e biaurale relative a ogni singolo inserto.

Per le audiometrie è stato utilizzato un audiometro diagnostico Usb Pro versione "3S" della ditta Oscilla collegato a un personal computer con *software* dedicato, preliminarmente e adeguatamente sottoposto a taratura.

Tutte le operazioni sono state eseguite nell'ambulatorio del nostro Istituto, la cui rumorosità ambientale è paragonabile a quella di un normale ufficio di lavoro e quindi intorno ai 60 dBA Leq, come verificato da misure fonometriche da noi effettuate.

Tutti i test EAR sono stati effettuati prima sull'orecchio destro, poi sul sinistro. Per ogni soggetto che si è sottoposto allo studio, sono stati necessari almeno 60 minuti per espletare l'intera batteria di test prevista (Figura 2).



Risultati

I risultati dei PAR ottenuti, sia nel gruppo dei destrimani che in quello dei mancini, in AuS e in AuD, sono molto differenti a seconda dell'inserto auricolare esaminato anche nello stesso soggetto. Inoltre 212/224 (94,6%) valori di PAR biaurale sono risultati inferiori ai valori di SNR proposti dal produttore degli inserti auricolari impiegati

La variabilità fra le medie delle serie dei valori di PAR biaurali ottenuti nei 32 soggetti esaminati con i sette DPI acustici utilizzati è risultata statisticamente significativa. In particolare i tre inserti auricolari non modellabili (*Push-Ins*, *Express* e, soprattutto, *Ultrafit*) hanno realizzato i valori medi più bassi (Tabella I).

Tabella I. Analisi della varianza tra le differenze fra le serie di alcune variabili in studio misurate con i sette inserti auricolari testati su tutti i 32 soggetti esaminati. In corsivo i DPI acustici non modellabili

	1100	Yellow-Neon	FX	Classic	Push-Ins	Express	Ultrafit	Test di Fischer
PAR biaurali (dB) media (d.s.)	23,7 (5,1)	21,7 (6,2)	22,2 (6,1)	19,1 (4,2)	18,5 (8,2)	18,7 (6,9)	14,8 (7,2)	F=129,5 p<0,0001
$\frac{\text{PAR biaurali}}{\text{SNR}} \times 100$ media (d.s.)	63,9 (13,9)	60,2 (17,3)	56,9 (15,7)	68,3 (15,0)	48,8 (21,7)	66,9 (24,7)	64,3 (31,4)	F=129,5 p<0,0001
PAR (dB) AuS media (d.s.)	25,8 (5,0)	24,2 (6,5)	24,7 (6,8)	24,2 (6,5)	23,3 (9,2)	21,5 (6,6)	16,8 (7,2)	F=132,6 p<0,0001
AuD	25,5 (6,4)	24,4 (6,6)	23,7 (7,5)	24,4 (6,6)	19,9 (8,2)	19,9 (7,3)	16,5 (7,9)	F=172,6 p<0,0001

Inoltre la variabilità fra le medie delle serie dei rapporti percentuali tra i valori di PAR biaurali ottenuti nei 32 soggetti esaminati con ciascuno dei DPI acustici utilizzati e i rispettivi valori di SNR è risultata statisticamente significativa (Tabella I).

Infine anche le variabilità fra le medie delle serie dei valori di PAR ottenuti nei 32 soggetti esaminati con ciascuno degli inserti auricolari utilizzati, relative all'orecchio destro e a quello sinistro rispettivamente, sono risultate statisticamente significative (Tabella I).

Le medie delle serie di PAR misurate nei soggetti destrimani e mancini, rispettivamente, sia in AuS che in AuD, con i diversi inserti auricolari utilizzati non sono risultate significativamente diverse (dati non presentati nel dettaglio).

È stata osservata una significativa associazione fra essere mancini e presentare con maggiore frequenza valori di PAR misurati in AuD inferiori a quelli misurati in AuS (Tabella II).

Tabella II. Associazione fra soggetti con diversa mano prevalente e diversi valori di PAR misurati in AuD e in AuS rispettivamente

PAR	Destrimani n.	Mancini n.	
AuD>AuS	60	21	Chi ² =31,0
AuD<AuS	40	78	P<0,00001
AuD=AuS	12	13	

Anche le medie delle serie di PAR misurate nei soggetti di genere maschile e femminile, rispettivamente, sia in AuD che in AuS, con i diversi DPI acustici impiegati non sono risultate significativamente diverse (dati non presentati nel dettaglio).

Per rappresentare i risultati di attenuazione ottenuti mediante gli esami audiometrici (misura della soglia uditiva ad inserto indossato) è stato realizzato un grafico per ogni inserto testato, costituito dalle curve di abbattimento medio della media di tutte le attenuazioni registrate dalle audiometrie ad inserto indossato, senza distinzione tra i due gruppi. I grafici presentano due curve di abbattimento

medio, per l'orecchio destro (in rosso) e per il sinistro (in azzurro), di tutte le frequenze analizzate. Inoltre, due linee trasversali, senza alcun riferimento alle frequenze, segnano il valore del PAR biaurale medio calcolato (in nero) e del SNR dichiarato dal produttore (in grigio) (Figure 3-9).

Discussione

La diversità interindividuale e intraindividuale dei PAR ottenuti, sia nel gruppo dei destrimani che in quello dei mancini, in AuS e in AuD dipende verosimilmente dal gran numero di variabili che possono entrare nel loro determinismo, tra le quali: le caratteristiche della forma, delle dimensioni e dei materiali costitutivi dei sette DPI acustici utilizzati, tre dei quali peraltro non sono modellabili manualmente, dalla morfologia fisiologicamente diversa dei condotti uditivi esterni di sinistra e di destra dei soggetti e, talvolta, dello stesso soggetto, e dalla differente attitudine degli stessi soggetti a compiere i movimenti fini con le dita delle mani, necessari per vestire correttamente gli stessi DPI. Di conseguenza anche i risultati dei PAR biaurali, anch'essi singolarmente piuttosto differenti, risentono similmente delle molteplici e imprevedibili combinazioni fra le caratteristiche degli inserti auricolari utilizzati e quelle dei trentadue soggetti esaminati. Inoltre è opportuno ricordare che il PAR biaurale espresso dal sistema è il peggiore di quelli misurati per ogni soggetto.

Come era prevedibile, la quasi totalità dei valori di PAR biaurale sono risultati inferiori a quelli di SNR proposti dal produttore degli inserti auricolari impiegati. Questo risultato conferma sperimentalmente che il reale abbattimento garantito dai DPI acustici è effettivamente, e talvolta nettamente, inferiore a quello teorico fornito dai produttori. Pertanto il responsabile del servizio prevenzione e protezione insieme al medico competente dovranno tenerne conto, al fine di scegliere gli inserti auricolari più adeguati ad attenuare i livelli di rumorosità ambientale e dovranno insistere sulla formazione e informazione dei lavoratori sul corretto impiego degli inserti auricolari, verificandolo durante i sopralluoghi negli ambienti di lavoro. Inoltre questo risultato conferma sperimentalmente l'utilità dell'uso del sistema l'E-A-RfitTM per valutare il reale livello di attenuazione personale del rumore

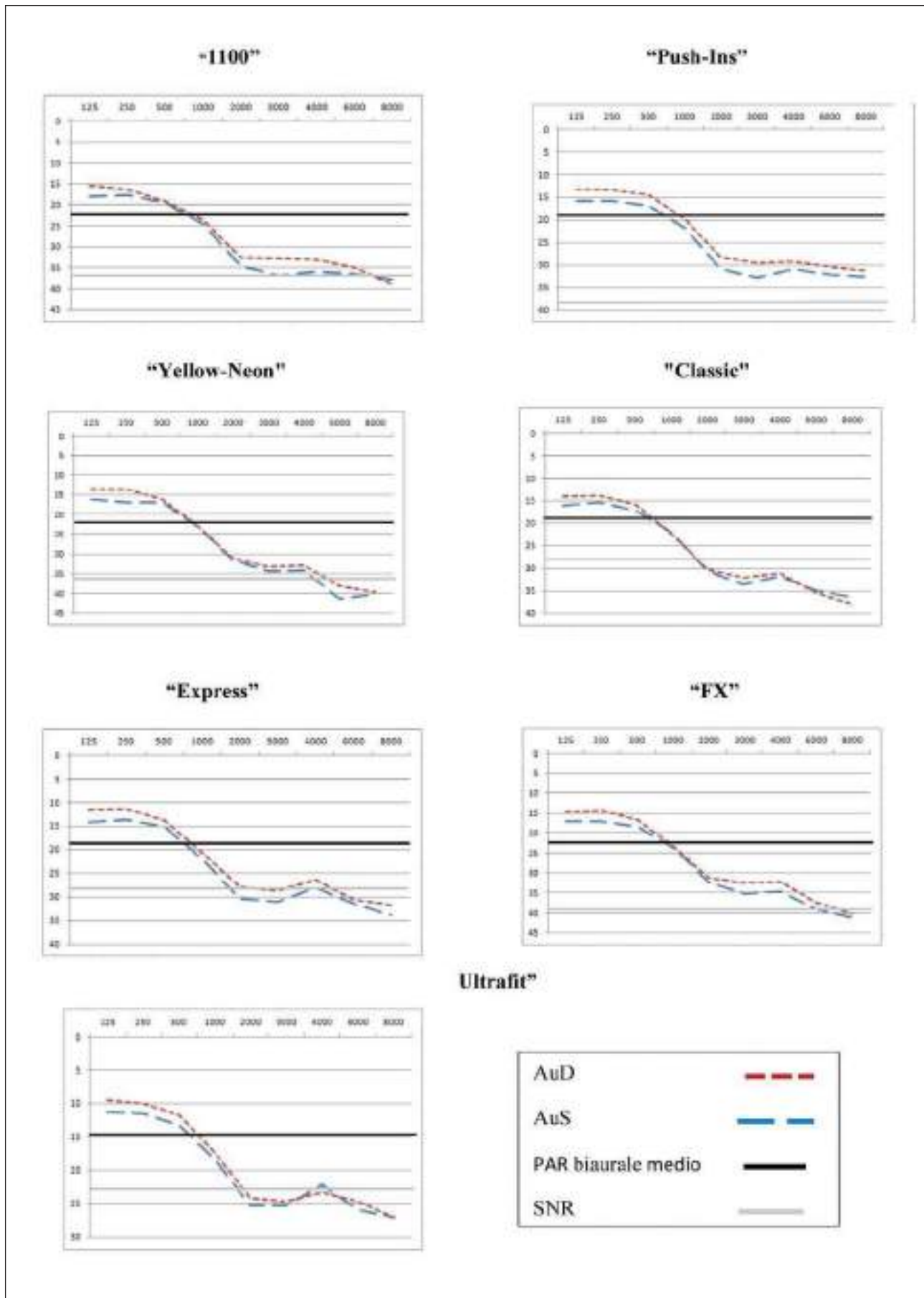


Figura 3. Abbattimento medio valutato attraverso le misure audiometriche della soglia uditiva nei 32 soggetti in studio, per ciascuno degli inserti utilizzati. A sinistra di chi legge sono presentate le curve audiometriche medie ottenute con i quattro inserti modellabili

(PAR) dei diversi inserti auricolari esaminati per ogni singolo lavoratore.

Le medie dei PAR biaurali ottenute nei 32 soggetti esaminati con i tre inserti auricolari non modellabili (*Push-Ins*, *Express* e, soprattutto, *Ultrafit*) sono risultate significativamente inferiori rispetto a quelle ottenute con quelli modellabili. Questo risultato è verosimilmente dovuto alla migliore adattabilità dei DPI acustici modellabili ai canali auricolari fisiologicamente diversi dei soggetti esaminati. Se però si considera l'ampia e significativa variabilità delle medie delle serie dei rapporti tra i PAR bilaurali e i SNR dei sette inserti auricolari impiegati, si evidenzia che solo quello riferito al *Push-Ins*, non modellabile, è inferiore al 50% mentre quelli relativi agli altri due non modellabili e, in particolare quello relativo all'*Ultrafit* (64,3%), sono simili a quelli relativi agli altri inserti modellabili. Questi dati sono comunque condizionati anche dai differenti SNR proposti dal produttore. Infatti il SNR dell'*Ultrafit* (23 dB) è il più basso e quello del *Push-Ins* (38 dB) è tra i più alti rispetto a quello degli altri DPI acustici esaminati.

Anche considerando le medie delle serie di PAR ottenute nei 32 soggetti in studio, insieme considerati, con i sette inserti auricolari impiegati per AuS e AuD rispettivamente, si può notare che quelle relative agli inserti non modellabili *Push-Ins* e soprattutto *Ultrafit* sono significativamente inferiori rispetto alle altre. Le stesse medie relative all'*Express* (non modellabile) e al *Classic* (modellabile) presentano un valore intermedio fra quelle dei suddetti due inserti e quelle relative al 1100, allo *Yellow-Neon* e al *FX* (tutti modellabili). È verosimile che la morfologia cilindrica degli stessi inserti *Classic* richieda una maggiore manualità per manipolarli adeguatamente e questo potrebbe contribuire a spiegare i rispettivi livelli medi relativamente più bassi di PAR biaurali e di PAR misurati in AuS e in AuD rispetto a quelli degli altri inserti modellabili.

L'uso prevalente della mano sinistra o destra nel nostro studio non sembra influenzare significativamente la variabilità fra le medie delle serie di PAR misurate in AuS e quelle misurate in AuD. Negli stessi soggetti si è però verificata una significativa associazione fra l'essere mancini e il numero di misure di PAR in AuS superiori a quelle ottenute in AuD, come a indicare che i soggetti mancini hanno qualche difficoltà in più rispetto ai destrimani a effettuare con la mano non prevalente, cioè la destra, i fini movimenti necessari al corretto inserimento dell'inserto nell'orecchio contro laterale alla mano prevalente. Nei corsi di formazione sul corretto uso dei DPI acustici questa informazione dovrebbe essere considerata da parte del medico competente e del RSPP.

Il genere non sembra influenzare significativamente i risultati dei vari PAR ottenuti a conferma che sono altre le caratteristiche, individuali e legate agli inserti auricolari impiegati, che entrano nel determinismo dei risultati.

Dalla osservazione dei grafici dell'attenuazione conseguita attraverso la misura audiometrica della soglia uditiva ad inserto indossato (Figura 3), si apprezza la netta distanza tra le due linee trasversali che segnano i valori medi di PAR ed SNR e che, ribadiamo, non tengono conto delle

frequenze analizzate. Le basse frequenze, per tutti gli inserti esaminati, sono prossime al valore del PAR biaurale medio, ma distanti dall'SNR e l'abbattimento è massimo per le frequenze "industriali" e minore per quelle "sociali". Questo conferma che, pur riducendo l'esposizione alle frequenze più dannose per la salute uditiva, gli inserti testati dovrebbero consentire una sufficiente comunicazione verbale tra i lavoratori protetti. Infine, solo per gli inserti "*Push-Ins*" ed "*Express*" si evidenzia come vi sia una differenza apprezzabile tra le due orecchie, con la sinistra più performante della destra. Negli altri casi i livelli di abbattimento sono sovrapponibili o incrociati per alcune frequenze. Questi dati sono una indiretta conferma della opportunità di utilizzare, come PAR biaurale, il dato peggiore misurato, per una miglior protezione uditiva dei lavoratori.

Conclusioni

In definitiva l'ampia variabilità interpersonale dei PAR biaurali e di quelli ottenuti in AuS e in AuD rispettivamente con i sette inserti auricolari impiegati nei 32 soggetti esaminati conferma la difficoltà di scegliere un unico DPI acustico valido per qualunque individuo e per qualunque livello di esposizione a rumore industriale.

Ricordando che il valore del SNR proposto dal produttore per i vari inserti auricolari testati è indicativo della loro massima capacità di attenuare il rumore in laboratorio, i risultati di questo studio ribadiscono l'opportunità di utilizzare il sistema E-A-RfitTM per la scelta dell'inserto auricolare più adeguato alla protezione di tutti i singoli lavoratori. Inoltre lo stesso sistema E-A-RfitTM può essere validamente impiegato per una più accurata definizione degli effettivi livelli di esposizione a rumore industriale dei lavoratori, da inserire nel documento di valutazione dei rischi, come previsto dalla normativa vigente (1,17).

Inoltre i DPI acustici modellabili sono risultati generalmente più efficienti rispetto ai non modellabili, come evidenziato dai valori di PAR biaurali ottenuti e, almeno in parte, dai valori di PAR ottenuto per AuD e AuS rispettivamente. Si segnala inoltre che il dispositivo *Classic*, di forma cilindrica, è risultato meno performante degli altri inserti modellabili verosimilmente per la sua morfologia cilindrica che, probabilmente, richiede maggior manipolazione per essere inserito correttamente.

Gli SNR più elevati, specie se riferiti a inserti non modellabili, possono risultare ingannevoli sulle reali capacità di abbattimento personale degli stessi inserti.

Inoltre, i soggetti mancini hanno presentato maggiore difficoltà a inserire con la mano destra l'inserto in AuD e pertanto è opportuno dedicare loro una maggiore attenzione nella formazione della corretta vestizione degli stessi inserti nei due canali auricolari esterni.

Infine le curve audiometriche medie, ottenute con i diversi inserti indossati, hanno confermato (18, 19) che tutti questi garantiscono un abbattimento maggiore per le alte frequenze rispetto a quelle "sociali". La valutazione dell'attenuazione del rumore con metodo audiometrico richiede tempi relativamente lunghi e una serie di variabili

soggettive: collaborazione del lavoratore, deficit uditivi non professionali, tappi di cerume, spostamento temporaneo della soglia uditiva, ecc. L'E-A-RfitTM, invece, fornisce informazioni oggettive sul reale abbattimento garantito dall'inserimento in tempi molto contenuti.

Bibliografia

- 1) D.Lgs. n. 81 del 9 aprile 2008. Testo Unico sulla salute e sicurezza sul lavoro. Pubblicato su G.U. n. 101 del 30 aprile 2008, S.O. n. 108.
- 2) Norma UNI EN 24869-1: 1993 [ISO 4869-1: 1990]. Metodo soggettivo per la misura dell'attenuazione sonora.
- 3) Berger EH. Assessment of the performance of hearing protectors for hearing conservation purposes. *Noise & Vibration Control Worldwide* 1984; 15(3): 75-81.
- 4) Berger EH, Voix J, Kieper RW, Le Cocq C. Development and validation of a field microphone-in-real-ear approach for measuring hearing protector attenuation. *Noise Health* 2011; 13(51): 163-175.
- 5) Franks JR, Murphy WJ, Johnson JL, Harris DA. Four earplugs in search of a rating system. *Ear Hear* 2000; 21(3): 218-226.
- 6) Galbiati C. Dispositivi di protezione individuale: considerazioni sui requisiti e sulle caratteristiche di scelta ed uso. *G Ital Med Lav Erg* 2010; 32: 259-262.
- 7) Huttunen KH, Sivonen VP, Poykko VT. Symphony orchestra musicians' use of hearing protection and attenuation of custom-made hearing protectors as measured with two different real-ear attenuation at threshold methods. *Noise Health* 2011; 13(51): 176-188.
- 8) Merluzzi F, Di Credico N. Determinazione dei criteri per la scelta e la utilizzazione dei mezzi personali di protezione acustica. *Med Lav* 1993; 84(2): 162-177.
- 9) Neitzel R, Somers S, Seixas N. Variability of real-world hearing protector attenuation measurements. *Ann Occup Hyg* 2006; 50(7): 679-691.
- 10) Nelisse H, Gaudreau MA, Boutin J, et al. Measurement of hearing protection devices performance in the workplace during full-shift working operations. *Ann Occup Hyg* 2012; 56(2): 221-232.
- 11) Perbellini L, Veronese N, Rainieri E, Rava M, Riolfi A. Ipoacusia da rumore: I programmi di sorveglianza sanitaria sono sempre efficaci? *Med Lav* 2009; 100: 20-23.
- 12) UNI 9432: 2008, Acustica – Determinazione del livello di esposizione personale al rumore nell'ambiente di lavoro, giugno 2008.
- 13) Peretti A, Pedrielli F, Pasqua di Bisceglie A, Bonomini F. Valutazione dell'adeguatezza dei dispositivi individuali di protezione uditiva. *G Ital Med Lav Erg* 2010; 32: 267-270.
- 14) Cassano F, Aloise I, Labianca G, Gaccione V, Mazzotta C, Cardascia F, Garavaglia M, Scarselletta RS, Di Lorenzo L. La misura del reale abbattimento soggettivo di rumore con uso di inserti auricolari tramite sistema E-A-RfitTM. *Med Lav* 2013; 104(3): 213-223.
- 15) Custom Protect Ear. How do you find out what hearing protection you have? Are FAES the answer? Disponibile online all'indirizzo: <http://www.protectear.com/>, consultato in data 4 marzo 2015.
- 16) Cassano F, Aloise I, Labianca G, Gaccione V, Mazzotta C, Cardascia F, Garavaglia M, Germano C, Dentamaro A, Di Lorenzo L. Il peso di informazione e formazione dei lavoratori sul corretto utilizzo di inserti auricolari nella valutazione del reale abbattimento del rumore mediante il sistema E-A-RfitTM. *Med Lav* 2015; 106, 4: 284-293.
- 17) Norma UNI EN 458: 1995 (rev. 2005). Raccomandazioni per la selezione, l'uso, la cura e la manutenzione dei protettori auricolari.
- 18) Cassano F, Elia G. Possibilità e limiti della protezione acustica in esposti a rumori industriali. *Riv Med Lav Ig Ind* 1983; 7: 28.
- 19) Cassano F, Elia G. Possibilità e limiti della protezione acustica individuale: gli inserti auricolari. *Riv Med Lav Ig Ind* 1984; 8: 95.

Corrispondenza: Prof. Filippo Cassano, filipcassano@gmail.com

Eriona Fila¹, Gennaro Rocco², Enzo Ruberti³

Lettera al Direttore

A Long-Term Rehabilitation Protocol to Limit Public Spending of COVID-19 Patients

¹ Ospedale San Giovanni Battista - ACISMOM, Rome, Italy

² Department of Biomedicine and Prevention, Faculty of Medicine, University Tor Vergata, Rome, Italy

³ Department of Human Neuroscience, Sapienza University of Rome, Italy

Key words: COVID-19, Pulmonary rehabilitation, SARS-CoV-2, Public Spending.

Parole chiave: COVID-19, Riabilitazione Polmonare, SARS-Cov-2, Spesa Pubblica.

Contributors: Andrea Giacalon conducted the research and wrote the first draft of the manuscript.
Gennaro Rocco supported manuscript revisions.
Enzo Ruberti conducted the research, drafting of the manuscript.

Declaration of interests: We declare no competing interests.

Dear Editor,

In December 2019, the wet market in the city of Wuhan, China saw the beginning of a deadly outbreak with an unexpected new strain of beta-coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), causing coronavirus disease 2019 (COVID-19). Beginning as an outbreak within China, this virus rapidly spread across many nations and continents making it a pandemic that is now posing the worst situation after the 1918 Spanish flu virus pandemic which killed millions of people. Presently, SARS-CoV-2 has rapidly spread to more than 215 countries while killing nearly 0.65 million people out of 16 million confirmed cases as of 26th July, 2020. In addition to a very severe global health concerns it also led to very high social and economic instability and huge panic and fear to the public (1). Fever, fatigue, cough and expectoration are the most frequent presenting symptoms, but muscle soreness, anorexia, chest tightness, dyspnea, nausea, vomiting, diarrhea, headache also occurred frequently. The majority of patients developing COVID-19 pneumonia had bilateral lung lesions (75.7%, 95% CI=65.7-84.5%) and respiratory failure or acute respiratory distress syndrome (ARDS) occurred in 9.5% (95% CI=5.0%, 40.3%) of patients (2). The most common neurologic complaints in COVID-19 are anosmia, ageusia, and headache, but other diseases, such as stroke, impairment of consciousness, seizure, and encephalopathy, have also been reported (3). This pattern of disease, somewhat similar to that described in earlier coronavirus outbreaks such as SARS and MERS, also dovetails with the blueprint thoracic radiologists recognize as the archetypal response to acute lung injury whereby an initial (often infectious or inflammatory) acute insult causes ground-glass opacities that may coalesce into dense consolidative lesions, and then progressively evolve and organize in often a more linear fashion with predilection for the lung periphery (and somewhat with a “crazy” paving pattern or emergence of a “reverse halo” sign) (4). In the early months of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, an iconic image has been the “proned” patient in intensive care, gasping for breath, in imminent need of artificial ventilation. This is the deadly face of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (5). Available data indicate that about 40% of patients with

COVID-19 develop ARDS, and 20% of ARDS cases are severe (6). Patients who survive the acute respiratory distress syndrome are at risk for physical and neuropsychological complications of the lung injury itself, associated multiorgan dysfunction, and their long stay in the intensive care unit (ICU) (7). Patients who survived acute respiratory distress syndrome have a persistent functional limitation one year after being discharged from intensive care, largely due to muscle waste and weakness and, to a lesser extent, trapping neuropathy, heterotopic ossification and intrinsic lung morbidity. The results suggest that the inability to exercise is primarily due to extrapulmonary disease; the impression is that impaired muscle function has had an important effect on long-term outcomes in these patients (8). Viral infections may act as triggers for the initiation of IPF or as agents exacerbating existing fibrosis. Especially the elderly population is prone to viral-induced fibrosis due to immunosenescence and with viral infections acting as cofactors (9). Survivors of the intensive care unit are at risk of neuropsychiatric and cognitive sequelae, referred to as post-intensive care syndrome (PICS), particularly patients who require prolonged mechanical ventilation and develop delirium-both of which are frequently encountered in severe COVID-19 infection. Approximately half of the survivors who require prolonged mechanical ventilation develop anxiety and depression, one-quarter develop post-traumatic stress disorder (PTSD), and half demonstrate neurocognitive impairments that, in some, might persist for 2 years following hospital discharge (10). Having said that, we understand that with the number of infected people worldwide increasing rapidly, we will soon have an increasing number of Sars-Cov-2 patients and an increasing percentage of patients with pulmonary fibrosis. To date, there are no proven protocols for respiratory rehabilitation in patients affected by Sars-Cov-2, both because of the lack of data given the new pandemic still in progress and because of the difficulty of health workers in contact with infected patients. The use of personal protective equipment and all anti-contage regulations make work very difficult. Public expenditure will be increasing for the treatment of patients suffering from pulmonary fibrosis, for which there is currently no definitive treatment. After the challenge of finding a valid vaccine to treat the sick, a new

challenge will be the rehabilitation of post-Covid-19 patients. It would be useful to integrate as soon as possible rehabilitation protocols on patients in intensive care and immediately afterwards in the wards until the complete recovery of the patient, healing not only from the virus but until the resolution of respiratory problems, establishing protocols in long-term management and not only related to the acute event but also and especially after discharge from the hospital. Only in this way will we limit the damage of this pandemic and, above all, limit the public expenditure of states already deeply affected by the economic crisis for this pandemic.

References

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- 2) Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>
- 3) Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* 2020; 77(8): 1018-1027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065
- 4) Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* Feb 20 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463> [Epub ahead of print].
- 5) COVID-19 Case Tracker. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020. Accessed at <https://coronavirus.jhu.edu> on 26 May 2020.
- 6) Wu C, Chen X, Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. published online March 13.
- 7) Peters JI, Bell RC, Prihoda TJ, et al. Clinical determinants of abnormalities in pulmonary functions in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1163-1168.
- 8) Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(8): 683-693. doi:10.1056/NEJMoa022450
- 9) Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4(6): 759-771. doi:10.1586/ers.10.73
- 10) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40(2): 502-509. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75

Correspondence: Enzo Rubert, Department of Human Neuroscience, Sapienza University of Rome, Italy, cell. +39 3920354728, Enzo.ruberti@uniroma1.it

Renato Nardella

Lettera al Direttore

Gestione del lavoratore portatore di artrosi del ginocchio

Specialista in Medicina del Lavoro, Service Santé au Travail en Savoie, 13, Parc de l'Étalope - Bassens (France), renatonard@yahoo.it

Gentile Direttore,

L'invecchiamento della popolazione ha posto molti paesi di fronte al problema del progressivo declino della percentuale di persone che partecipano alla forza-lavoro. Si stima che nel 2050 le persone con più di 60 anni saranno il 37% dell'intera popolazione europea e il 22% di quella mondiale. L'allungamento delle carriere lavorative e l'aumento della partecipazione al mondo del lavoro sono di conseguenza diventati importanti obiettivi strategici in taluni paesi nordici come in tanti altri paesi occidentali (1).

Lo sviluppo di artrosi a livello del ginocchio, dato l'intenso utilizzo e le importanti sollecitazioni a cui è sottoposta l'articolazione, è estremamente frequente. Si stima che al mondo l'artrosi del ginocchio colpisca circa 250 milioni di persone (2).

Sebbene l'osteoartrosi sia considerata tradizionalmente una patologia legata all'età le fasi iniziali della patologia cominciano a manifestarsi in età ove le persone normalmente sono ancora al lavoro.

In passato si credeva che l'artrosi del ginocchio fosse esclusivamente il risultato di lesioni degenerative della cartilagine. Attualmente, le ultime evidenze scientifiche hanno portato a ritenere che l'artrosi del ginocchio sia un'entità multifattoriale che vede come causa di patologia diversi fattori quali pregressi traumi, infiammazioni, sollecitazioni meccaniche dell'articolazione, reazioni biochimiche e alterazioni metaboliche (3).

Essendo priva di vascolarizzazione e d'innervazione la cartilagine non è in grado di produrre infiammazione o dolore. Quindi, si ritiene che, principalmente, il dolore è causato da strutture non cartilaginee quali la capsula articolare, la membrana sinoviale, l'osso subcondrale, i legamenti e i muscoli periarticolari. Diversamente da altre forme artritiche, l'artrosi del ginocchio è caratterizzata da un'infiammazione cronica di grado lieve (4).

Età, obesità, alcune attività lavorative, pratica intensa di talune discipline sportive e disallineamento delle ossa del ginocchio sono i principali fattori di rischio. Entrerebbe in gioco anche una componente genetica e recenti evidenze tendono a includere il sesso tra i fattori di rischio (3).

La distinzione tra fattori di rischio che inducono la comparsa della patologia e fattori di rischio che ne sostengono la progressione è controversa. Alcuni studi individuano in taluni specifici fattori di rischio i responsabili

della progressione della malattia: obesità, malformazioni ossee, traumi pregressi, deposizioni di cristalli intra articolari e sovraccarico biomeccanico dell'articolazione (1).

Nella relazione tra età e artrosi del ginocchio entrano in gioco diversi fattori individuali che incidono in maniera sempre più netta con l'avanzare dell'età. Vanno citati: i danni ossidativi, l'assottigliamento della cartilagine, l'indebolimento dei muscoli e la perdita della sensibilità propriocettiva tipica della popolazione anziana. Inoltre, i meccanismi di regolazione dell'omeostasi dei tessuti declinano con gli anni, inducendo, a seguito di stress e traumi a livello dell'articolazione, riduzione o perdita di tessuto articolare (5).

La perdita di peso, in quadri patologici conclamati, si è dimostrata un intervento efficace nel ridurre il dolore e dare stabilità all'articolazione. Diversi studi hanno chiamato in causa il mal allineamento delle ossa del ginocchio non solo nella genesi della patologia ma anche come fattore determinante nella sua evoluzione (6).

Un ruolo importante, riguardo all'evoluzione del quadro artrosico, è anche attribuito all'attività fisica e all'obesità. Numerosi recenti studi hanno dimostrato che l'attività fisica può migliorare la funzionalità dell'articolazione senza provocare danni alle cartilagini o al tessuto sinoviale. Un numero esiguo d'indagini scientifiche si sono focalizzate sulla relazione tra perdita di peso e artrosi anche se comunque sembra chiaro che il controllo del peso corporeo influisca positivamente sulla funzionalità dell'articolazione e nella gestione del dolore (7).

Una dieta di tipo "occidentale" è stata associata ad un rischio aumentato di progressione radiografica e clinica dell'artrosi del ginocchio. In linea di massima, una dieta ricca in vegetali, frutta, legumi e cereali integrali può condurre ad un miglioramento clinico e radiologico della malattia (8).

Carenza di vitamina D è associata a dolore, disabilità e progressione radiologica della malattia. Bisogna comunque evidenziare che i risultati degli studi che hanno ricercato una efficacia della supplementazione di vitamina D al fine di contrastare la progressione della malattia sono ancora inconsistenti (9).

Diverse revisioni sistematiche di letteratura sono giunte alla conclusione che l'artrosi del ginocchio è correlata a specifici fattori di rischio lavorativi ma il loro peso nello sviluppo e progressione della patologia non è stato quantificato (10).

I fattori di rischio che vengono regolarmente chiamati in causa sono: lavorare in ginocchio, in posizione accovacciata, sollevare pesi e salire/scendere le scale.

Posizione a ginocchio o accovacciata per periodi significativi della giornata di lavoro, frequenti sollevamenti di carichi pesanti, salire/scendere le scale e carichi di lavoro importanti sono causa di progressione della malattia e contribuiscono a esacerbare la sintomatologia (11).

Si stima che i casi di artrosi al ginocchio la cui insorgenza è riconducibile a esposizioni lavorative sarebbero il 13% del totale, ovvero, circa un caso su sette dei casi totali osservati. Tenuto conto del numero considerevole di casi che globalmente si verificano e del costo che la patologia comporta per le casse pubbliche se ne intuisce l'importanza dell'adozione di misure preventive volte a ridurre l'insorgenza della patologia e il contenimento dei suoi effetti invalidanti (12).

Due sono i meccanismi patogenetici che, in ambito professionale, intervengono nello sviluppo della patologia. Il primo è dato dallo stress non fisiologico a carico delle strutture dell'articolazione provocato dalla forza di esecuzione, dai movimenti ripetitivi e dalle posture assunte dall'articolazione per eseguire i compiti lavorativi. Il secondo è dato dal maggior rischio, per talune categorie di lavoratori, di subire traumi con conseguente necessità di ricorso a interventi chirurgici (13).

Comunque, una volta che la patologia si è sviluppata i movimenti ripetitivi e le sollecitazioni intense dell'articolazione non fanno altro che peggiorare la situazione (14).

Sebbene attualmente si è arrivati ad una maggiore comprensione dei meccanismi alla base dello sviluppo e progressione della patologia, i più moderni presidi terapeutici utilizzati per contrastare la patologia si rivelano più efficaci nel controllo del dolore ma sembrano meno efficaci nell'influenzarne la progressione.

Una moderna gestione dell'artrosi del ginocchio dovrebbe esser basata su un approccio individualizzato che vada oltre il semplice controllo, quanto più possibile ottimale, delle sole manifestazioni algiche. Risulta essenziale l'identificazione e gestione dei differenti fattori di rischio. Nella ricerca della migliore strategia terapeutica i clinici dovrebbero porre maggiormente attenzione a quei fattori di rischio sui quali è possibile intervenire. Infatti, fino ad adesso non la dovuta attenzione è stata rivolta a quei fattori di rischio che possiamo classificare come modificabili quali le comorbidità, il regime dietetico ed i fattori occupazionali (13).

Sono veramente in numero limitato gli studi che si sono interessati ai possibili interventi da porre in essere nei luoghi di lavoro per rendere meno faticosa l'attività lavorativa per soggetti già affetti da artrosi del ginocchio (15).

A ciò si aggiunge che gli studi che si sono occupati della valutazione d'efficacia delle diverse misure di tipo organizzativo/procedurale in ambito lavorativo, eventualmente affiancate a misure terapeutiche sul singolo lavoratore, nella gestione del lavoratore portatore di artrosi del ginocchio sono un numero veramente esiguo.

Probabilmente questo può essere in buona parte attribuito al falso convincimento ancora radicato in molti contesti lavorativi dell'impossibilità di poter modificare le procedure di lavoro in modo da renderle meno pesanti da

un punto di vista dell'impegno articolare senza nel contempo incidere negativamente sui livelli di produttività.

Tenuto conto del suo grande impatto in termini economici e sociali e in considerazione altresì del progressivo invecchiamento della popolazione, condizione che nel corso degli anni non farà altro che acuire il problema, appare indispensabile investire maggiori energie nella ricerca di soluzioni praticabili ed efficaci. Un importante contributo può arrivare dall'introduzione di nuove tecnologie e procedure di lavoro.

È fortemente auspicabile un approccio globale alla gestione del rischio che contempli sia i rischi individuali che quelli occupazionali.

Bibliografia

- 1) Kontio T, Viikari-Juntura E, Solovieva S. To what extent do education and physical work load factors explain occupational differences in disability retirement due to knee OA? A nationwide register-based study in Finland. *BMJ Open* 2018; 8: e023057. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023057.
- 2) Martel-Pelletier J, Barr AJ, Flavia Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nature Reviews/Disease Primers* Article Number: 16072 doi: 10.1038/nrdp.2016.72. published on line 13 Oct 2016.
- 3) Verbeek J, Mischke C, Robinson R, et al. Occupational exposure to knee loading and the risk of osteoarthritis of the knee: A systematic review and a dose-response meta-analysis. *Safety and health at work* 2017; 8: 130-142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.shaw.2017.02.001>.
- 4) Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *Journal of Pain Research* 2018; 11: 2189-2196.
- 5) Gurdeep S Dulay, Cooper C, Dennison EM. Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2015; 29: 454-461. <http://dx.doi.org/j.berh.2015.05.005>.
- 6) Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008 Aug; 34(3): 515-529. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.007.
- 7) Maly MR, Marriott KA, Chopp-Hurley JN. Osteoarthritis year in review 2019: Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis cartilage* 2020 Mar; 28(3): 249-266. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.008. Epub 2019 Dec 23.
- 8) Xu C, Marchano NE, Driban JB, et al. Dietary patterns and progression of knee osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *AM J Clin Nutr* 2020 Mar 1; 111(3): 667-676. doi: 10.1093/ajcn/nqz333.
- 9) Heidari B, Babaei M. Therapeutic and preventive potential of Vitamin D supplementation in knee osteoarthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019 Jul; 19(7): 829-839. doi: 10.1002/acr.1042.eCollection 2019 Jul.
- 10) McWilliams DF, Leeb BF, Muthuri SG, et al. Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011 Jul; 19(7): 829-839. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.016. Epub 2016.
- 11) Palmer KT. Occupational activities and osteoarthritis of the knee. *Br Med Bull* 2012 June; 102: 147-170. doi: 10.1093/bmb/lds012.
- 12) Van der Molen HF, Hulshof CT, Kuijper PP. How to improve the assessment of the impact of occupational diseases at a national level? The Netherlands as an example. *Occup Environ Med* 2019; 76(1): 30-32. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105387>.
- 13) Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. *Rheumatology International* 2019; 39: 1145-1157 <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04290-z>.
- 14) Klusmann A, Gebhardt H, Liebers F, et al. Individual and occupational risk factors for knee osteoarthritis – Study protocol of a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008 Feb 26; 9: 26. doi: 10.1186/1471-2474-9-26.
- 15) Fernandes L, Hagen KB, Bijlmsa JW, et al. EULAR Recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 72(7): 1125-1135 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>.

Carolina Mensi¹, Alessandra Binazzi², Lucia Miligi³, Alessandro Franchi⁴, Roberto Calisti⁵, Paolo Galli⁶, Elisa Romeo⁷, Jana Zajacová⁸, Alessandro Marinaccio²

Il nuovo manuale operativo ReNaTuNS per la gestione dei casi di tumore naso-sinusale

¹ Centro Operativo Regionale Tumori Naso-Sinusali Lombardia, UOC Medicina del Lavoro, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

² INAIL - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, Roma

³ Centro Operativo Regionale Tumori Naso-Sinusali Toscana, SS Epidemiologia dell'ambiente e del lavoro - SC Epidemiologia dei fattori di rischio e degli stili di vita. Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (Ispro), Firenze

⁴ Università degli studi di Pisa, Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia

⁵ Centro Operativo Regionale Tumori Naso-Sinusali Marche, ASUR Marche, Dipartimento di prevenzione, SPreSAL Epidemiologia occupazionale Civitanova Marche

⁶ Centro Operativo Regionale Tumori Naso-Sinusali Emilia-Romagna, UOC Prevenzione e sicurezza ambienti di lavoro Ovest, Dipartimento di sanità pubblica, Azienda USL di Bologna

⁷ Centro Operativo Regionale Tumori Naso-Sinusali Lazio, Dipartimento di epidemiologia del SSR, ASL RM1 - Regione Lazio, Roma

⁸ Centro Operativo Regionale Tumori Naso-Sinusali Piemonte, ASL CN1, Cuneo

I tumori maligni naso-sinusali (TuNS) sono tumori rari ma con una elevata frazione eziologica professionale: infatti, a fronte della bassa incidenza nella popolazione generale, una rilevante quota di casi si verifica in lavoratori esposti a specifici agenti causali (1). Sulla base delle evidenze disponibili, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha valutato alcuni agenti o circostanze di esposizione con evidenza certa o limitata di cancerogenicità per l'uomo (gruppi 1 e 2A) per le cavità nasali ed i seni paranasali. Le polveri di cuoio e le polveri di legno, i composti del nichel, la produzione di alcol isopropilico con il metodo degli acidi forti, il fumo di tabacco, il radio 226- e 228 e i prodotti del loro decadimento sono riconosciuti cancerogeni certi per tali sedi, mentre le attività di carpenteria e falegnameria, i composti del cromo esavalente, la formaldeide e le lavorazioni tessili con limitata evidenza di cancerogenicità (2). Nell'art. 244 del D.Lgs. 81/2008 è prevista la sorveglianza epidemiologica dei TuNS attraverso un registro tumori specializzato; per tale motivo presso l'INAIL è stato istituito il Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS) per la stima dell'incidenza dei casi di TuNS in Italia e la raccolta di informazioni sulla loro eziologia, che si avvale di Centri operativi regionali (COR) con l'obiettivo di identificare i casi e definire le circostanze di esposizione professionale (3). Attualmente sono attivi e hanno trasmesso i dati al ReNaTuNS i registri regionali (COR TuNS) di Piemonte, Lombardia, Provincia Autonoma di Trento, Emilia-Romagna, Toscana, Marche e Lazio. Recentemente è stato istituito il registro nella Provincia Autonoma di Bolzano e sono in corso esperienze di sperimentazione in Sardegna, Campania, Puglia e Veneto.

Il pool delle Regioni coinvolte nella rilevazione dei casi di TuNS e l'INAIL hanno da poco licenziato il Manuale Operativo per la classificazione e codifica delle informazioni raccolte dai COR del ReNaTuNS (4). Il volume aggiorna la precedente versione che aveva consen-

tito la pubblicazione di un Report nazionale e di un articolo sull'incidenza dei TuNS e sui settori lavorativi coinvolti nell'esposizione agli agenti eziologici (5,6). La definizione dell'esposizione è basata sulla raccolta dettagliata della storia lavorativa, extra-lavorativa e degli stili di vita del caso attraverso un questionario standardizzato, somministrato ai pazienti o ai loro familiari da personale opportunamente formato. Il volume descrive la metodologia seguita dai COR a partire dalle fonti di segnalazione, ai criteri di inclusione dei casi, ai sistemi di codifica e classificazione delle informazioni relative alla diagnosi e all'esposizione a cancerogeni. Sono inoltre forniti in Appendice i materiali utilizzati per la sorveglianza quali le schede di segnalazione dei casi e il questionario anamnestico-espositivo, oltre ai recapiti dei COR TuNS finora attivi.

Una rilevante parte di territorio nazionale a oggi non dispone del COR TuNS, con conseguente limitazione dell'analisi epidemiologica e degli approfondimenti di ricerca. Tale carenza ha ricadute pratiche anche sui malati ed i loro familiari, spesso inconsapevoli di una malattia che potrebbe essere professionale e di avere diritto all'accesso ai benefici assicurativi.

Il Manuale, frutto della condivisione delle esperienze regionali già attive sul territorio, è accessibile online al sito <https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/pubblicazioni/catalogo-generale/pubbl-renatuns-sorv-epid-tumori-naso-sinusali-manuale.html> ed ha lo scopo di rendere omogenee e standardizzate le procedure dei singoli COR per consentire confronti a livello nazionale oltre che essere di aiuto per i COR di nuova istituzione. La diffusione di metodi di ricerca attiva dei TuNS su tutto il territorio nazionale e l'armonizzazione dei criteri di definizione diagnostica (in sinergia con i sistemi di registrazione dei tumori su base di popolazione) e di ricostruzione delle modalità di esposizione agli agenti cancerogeni causali rappresentano un obiettivo di grande rilevanza per la prevenzione primaria nei luoghi di lavoro,

oltre a fornire un importante contributo alla conoscenza del fenomeno dei TuNS in Italia e delle sue cause. È auspicabile che, grazie a questo strumento, la ricerca attiva dei casi di TuNS e l'analisi dell'esposizione diventino un'attività sistematica e coordinata, per garantire la tutela dei diritti dei soggetti ammalati e dei loro familiari e la corretta gestione delle risorse di sanità pubblica. Come evidenziato anche dall'attuale emergenza pandemica, il modello della sorveglianza epidemiologica degli eventi morbosi su base territoriale e con un coordinamento nazionale è uno strumento essenziale per l'efficacia delle azioni di prevenzione.

Bibliografia

- 1) Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 49.
- 2) International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 123. Disponibile all'indirizzo: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf>
- 3) Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro", pubblicato nella Gazzetta ufficiale Serie generale n. 101 del 30 aprile 2008 - Supplemento ordinario n. 108.
- 4) Binazzi A, Miligi L, Giovannetti L, et al. ReNaTuNS. Sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusal - Manuale operativo. Inail, 2020 Disponibile all'indirizzo: <https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/publicazioni/catalogo-generale/pubbl-renatuns-sorv-epid-tumori-naso-sinusal-manuale.html>
- 5) Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M et al. Registro nazionale dei tumori naso-sinusal (ReNaTuNS). I Rapporto. Inail, 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.inail.it/cs/internet/attivita/ricerca-e-tecnologia/area-salute-sul-lavoro/sorveglianza-epidemiologica-negli-ambienti-di-lavoro-e-di-vita/renatuns.html>
- 6) Binazzi A, Corfiati M, Di Marzio D, et al. Sinonasal cancer in the Italian national surveillance system: Epidemiology, occupation, and public health implications. *Am J Ind Med* 2018; 61(3): 239-250.

XXVI Convegno Nazionale AIRM
(Associazione Italiana Radioprotezione Medica)

**Recenti sviluppi nell'impiego delle
Radiazioni Ionizzanti (RI)
in campo biomedico e sorveglianza medica
degli operatori esposti.
Specificità e problematiche.**

Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Pavia, 30-31 maggio - 1 giugno 2019

A cura di: Roberto Moccaldi e Giuseppe Taino

Sandro Rossi

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO): stato e prospettive

Fondazione CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), Pavia

RIASSUNTO. Presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia è stato costruito un complesso acceleratore di particelle, detto sincrotrone, in grado di scomporre gli atomi e creare fasci di particelle da indirizzare sulle cellule del tumore per distruggerle. È l'adroterapia, una radioterapia molto avanzata per il trattamento dei tumori resistenti alla terapia con raggi X o non operabili. In particolare il sincrotrone del CNAO di Pavia è l'unico in Italia capace di estrarre dall'atomo gli ioni carbonio, che sono le particelle più potenti in grado di distruggere il DNA delle cellule cancerogene preservando i tessuti sani circostanti. L'adroterapia è stata recentemente inserita dal Ministero della Salute nei livelli essenziali di assistenza, riconoscendone la validità scientifica. Tutti i cittadini italiani possono accedere ai trattamenti all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, secondo definite modalità. Quotidianamente vengono trattati al CNAO più di 50 pazienti e ad oggi oltre 2300 malati oncologici provenienti da tutta Italia hanno potuto beneficiare dell'adroterapia. L'articolo illustrerà l'innovazione tecnologica del centro di Pavia e si soffermerà sui più interessanti progetti di ricerca e di sviluppo.

Parole chiave: adroterapia, protoni, ioni carbonio, tumori radioresistenti, sincrotrone.

ABSTRACT. A complex particle accelerator has been built at the Italian National Centre for Oncological Adrotherapy in Pavia, called synchrotron, which is able to decompose atoms and create beams of particles to be directed to tumour cells in order to destroy them. It is the hadrontherapy, a very advanced radiation therapy for the treatment of X-ray resistant or inoperable tumours.

In particular, the CNAO synchrotron in Pavia is the only one in Italy capable of extracting carbon ions from the atom, which are the most powerful particles capable of destroying the DNA of cancer cells while preserving the surrounding healthy tissues. Hadrontherapy has been recently included by the Italian Ministry of Health into the essential levels of assistance, recognizing its scientific validity. All Italian citizens can access treatments within the National Health System, according to defined modalities. More than 50 patients are treated at CNAO every day and to date more than 2300 cancer patients from all over Italy have been able to benefit from hadrontherapy. The article will illustrate the technological innovation of the centre in Pavia and will focus on the most interesting research and development projects.

Key words: hadrontherapy, protons, carbon ions, radioresistant tumours, synchrotron.

Introduzione

A Pavia è stato creato ed è funzionante il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) per il trattamento di pazienti oncologici con particelle nucleari. Il CNAO è dotato di un complesso acceleratore di particelle, detto sincrotrone, l'unico in Italia capace di estrarre dall'atomo i protoni e gli ioni carbonio, che sono le particelle più potenti in grado di distruggere il DNA delle cellule cancerogene preservando i tessuti sani circostanti.

Il Ministero della Salute ha recentemente inserito l'adroterapia nei livelli essenziali di assistenza, riconoscendone la validità scientifica. Quotidianamente vengono trattati al CNAO più di 50 pazienti e a metà 2019 oltre 2300 malati oncologici provenienti da tutta Italia hanno potuto beneficiare dell'adroterapia.

Adroterapia: il razionale e le indicazioni cliniche

L'adroterapia è una tecnica avanzata di terapia con radiazioni che fa uso di fasci composti dai nuclei degli atomi di idrogeno, i protoni, e dai nuclei degli atomi di carbonio. Il termine adroterapia deriva dall'uso terapeutico degli adroni, nome collettivo che definisce le particelle costituite dai quark, come sono appunto i nuclei in questione. Infatti la parola greca "adros" significa "forte", per indicare il tipo di forza che tiene uniti in maniera indissolubile i quark all'interno dei nuclei di carbonio e nel protone.

L'idea di utilizzare tali particelle per la cura dei tumori risale a oltre settant'anni fa, quando lo scienziato americano Bob Wilson (1) intuì le potenzialità dei fasci grazie alle loro caratteristiche fisiche. Trattandosi di particelle "pesanti", rispetto agli elettroni che circondano i nuclei, tendono a muoversi in linea retta quando entrano nei tessuti del corpo umano e quindi a percorrere una distanza definita e determinata. Nel loro percorso le particelle interagiscono con gli atomi del tessuto, cedono progressivamente alla materia la loro energia e infine si arrestano in pochi millimetri finali dove liberano la maggior parte del loro potere distruttivo, il cosiddetto picco di Bragg. Grazie al picco di Bragg il fascio di adroni risulta adatto a colpire con precisione bersagli solidi all'interno del corpo umano e quindi a conformare il danno (nel gergo dei radioterapisti).

pisti la dose, ossia l'energia liberata per unità di massa del tessuto) con precisione millimetrica. Questa precisione balistica è particolarmente utile per colpire bersagli tumorali vicino ad organi critici e per ottenere un risparmio significativo dei tessuti sani, riducendo il rischio di secondi tumori legati agli effetti delle radiazioni.

Gli adroni sono particelle cariche, nuclei degli atomi a cui sono stati strappati gli elettroni: la carica del protone è unitaria e positiva, la carica del nucleo di carbonio è positiva e pari a 6 volte quella del protone. A sua volta la massa del nucleo di carbonio è circa 12 volte la massa del protone e ne risulta che la "tendenza" a mantenere la linea retta di cui si è detto in precedenza è ancora più accentuata rispetto al protone. Da qui ne deriva una maggior precisione raggiunta nella conformazione della dose al volume tumorale ottenibile con i fasci di ioni carbonio, rispetto ai protoni.

Nel caso degli ioni carbonio occorre tenere conto di un effetto aggiuntivo legato alla massa, dodici volte superiore rispetto al protone. Infatti, mentre per penetrare in profondità in acqua o materiale tessuto equivalente sono necessari fasci di protoni di 250 MeV di energia (MeV significa Milioni di ElettronVolt ed è un'unità di misura dell'energia su scala atomica), nel caso degli ioni carbonio occorrono oltre 5100 MeV per raggiungere la stessa penetrazione. A parità di profondità raggiunta, l'energia depositata per unità di lunghezza di traccia dal fascio di ioni carbonio è quindi in media venti volte superiore. In altre parole la densità di danno prodotta su distanze tipiche del DNA cellulare, ossia in pochi milionesimi di metro (nanometri), è molto più alta nel caso degli ioni carbonio rispetto ai protoni. Questo fenomeno determina la generazione di danni multipli e concentrati che non sono rimediabili dai meccanismi cellulari di riparazione e quindi portano a irreversibili processi di morte delle cellule colpite. Questa accresciuta efficacia terapeutica degli ioni carbonio, li rende adatti al trattamento dei tumori cosiddetti radioresistenti, cioè che non reagiscono né alla radioterapia convenzionale (raggi X) né ai protoni.

Lo stato dell'arte dell'adroterapia nel mondo mostra una situazione di forte espansione, con 78 centri di protonterapia operativi, come riportato dal sito del PTCOG, Particle Therapy co-operative Group (2), e 13 centri che utilizzano gli ioni carbonio. I centri di protoni si trovano principalmente negli USA (34), in Europa (20) e in Giappone (13). I centri di ioni carbonio sono in Giappone (6), Europa (4) e Cina (3); 6 di questi producono sia ioni carbonio sia protoni e potenzialmente altre specie ioniche, quindi sono denominati centri multi-particella, tra di essi il CNAO di Pavia in Italia. Allo stato attuale sono stati trattati oltre 220 mila pazienti di cui 190 mila con protoni e

28 mila con ioni carbonio. Ogni anno 22 mila nuovi pazienti si aggiungono alla casistica di protonterapia e 4.500 a quella degli ioni carbonio. Il numero di centri in costruzione o in fase di progettazione è tale che nel prossimo quinquennio il numero dei centri operativi è destinato a raddoppiare. Infine è utile sottolineare che lo standard tecnologico della protonterapia prevede sale dotate di testate rotanti (gantry) e un numero complessivo di oltre 190 sale di trattamento, mentre nel caso degli ioni carbonio sulla ventina di sale di trattamento esistenti al mondo, solo 2 sono equipaggiate con testate rotanti. Questa limitazione è legata alle dimensioni, ai consumi e ai costi dei gantry per ioni carbonio, che sono attualmente proibitivi per gli standard ospedalieri, ma altresì oggetto di numerosi progetti di ricerca e sviluppo.

È importante valutare quali pazienti possono trarre beneficio dall'uso degli adroni, tenendo presente che la radioterapia convenzionale è già oggi in grado di dare risposte efficaci a quasi la metà dei pazienti affetti da patologie tumorali. A maggior ragione, visti i costi di realizzazione degli impianti di adroni, superiori a quelli della radioterapia convenzionale, è importante identificare le patologie che il SSN deve indirizzare a queste terapie innovative. Questo lavoro è stato svolto a più riprese dalle comunità di radioterapisti sia nazionali che internazionali, con il supporto delle società scientifiche come l'Associazione Italiana dei Radioterapisti Oncologi (AIRO). Le immagini seguenti (Figure 1 e 2) riportano i risultati di tali indagini e la valorizzazione del numero di pazienti attesi all'anno per ciascuna categoria, come si desume dall'analisi dei Registri Tumori italiani.

Occorre considerare che ogni anno in Italia oltre 150 mila pazienti sono sottoposti a cure di radioterapia convenzionale, pertanto le patologie indicate nelle figure precedenti sono relativamente rare. Da qui la necessità di costruire reti ospedaliere e meccanismi di selezione e indirizzamento al CNAO dei pazienti elettivi per l'adroterapia.



Figura 1. Patologie e pazienti potenzialmente trattabili con protoni all'anno, in Italia (3)



Figura 2. Patologie e pazienti potenzialmente trattabili con ioni carbonio all'anno, in Italia (3)

A metà del 2019 il numero di pazienti trattati al CNAO ha superato le 2.300 unità (Figura 3). Dopo una prima fase servita all'ottenimento della marcatura CE del dispositivo

medico CNAO, a partire dal 2014 l'adroterapia è entrata nel novero delle prestazioni cliniche riconosciute e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale.

Nel 2017 l'adroterapia è stata inclusa nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ma senza il riconoscimento di una tariffa nazionale, che di fatto condiziona ancora le autorizzazioni dei pazienti extra regione Lombardia. A seguito di questi fatti si è registrata una crescita costante dei pazienti trattati all'anno fino ad un livellamento nell'ultimo biennio. Su questo aspetto incide negativamente la difficoltà di creare una rete che raccolga in maniera efficiente i pazienti elettivi di adroterapia, che, come indicato in precedenza, sono perlopiù affetti da patologie relativamente rare. L'immagine riportata in

Figura 3 mostra anche l'incidenza delle diverse patologie, che sono, nella maggior parte dei casi, tumori radioresistenti per i quali si utilizzano gli ioni carbonio.

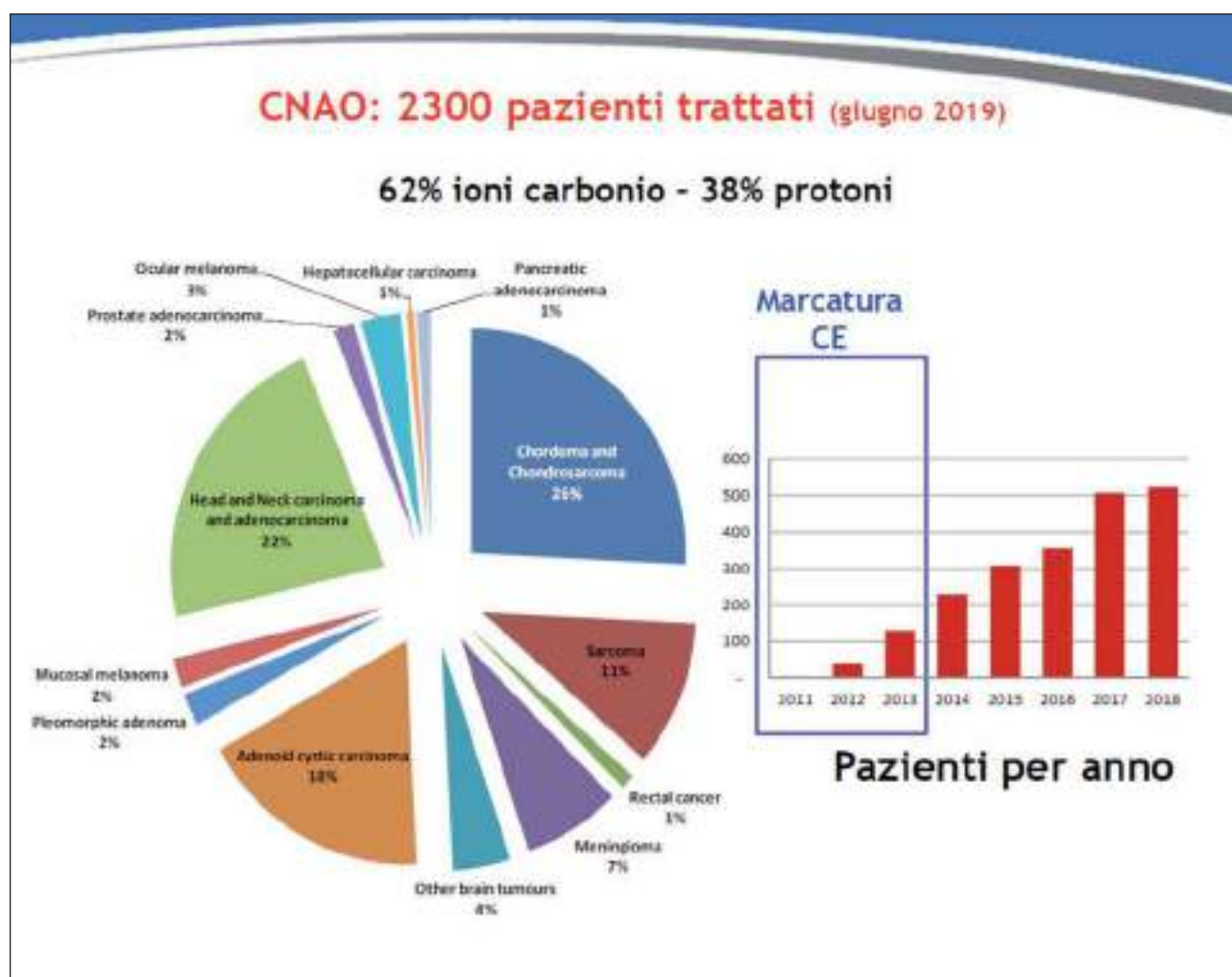


Figura 3. Tipologia e pazienti per anno trattati al CNAO

Il CNAO: la tecnologia della fisica fondamentale al servizio dei pazienti

Il cuore del CNAO è costituito da un sincrotrone per la produzione e l'accelerazione dei fasci di protoni e ioni carbonio (Figure 4 e 5). Il design della macchina nasce da una collaborazione tra Fondazione CNAO, INFN e CERN di Ginevra, mentre la realizzazione ha visto il contributo di numerosi Enti: in particolare Fondazione TERA a cui è dovuta l'idea originale e la progettazione definitiva, le Università di Milano e di Pavia, il Politecnico di Milano e altri (4-5). Il layout è piuttosto compatto: sorgenti e preacceleratore lineare (linac) sono inseriti all'interno dell'anello che costituisce il sincrotrone vero e proprio. I fasci estratti sono poi indirizzati in quattro linee di fascio, tre orizzontali e una verticale, che servono tre sale di trattamento.

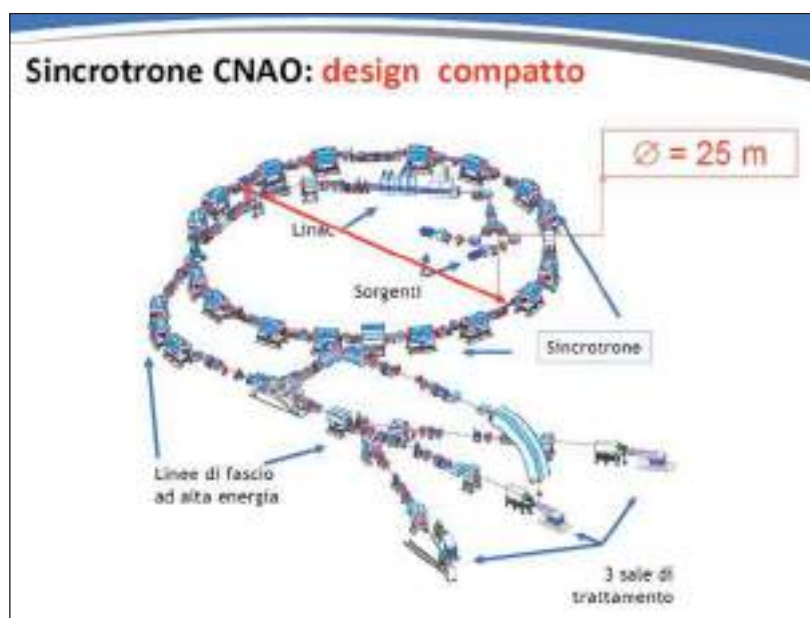


Figura 4. Rappresentazione del sincrotrone e delle linee di trasporto dei fasci



Figura 5. Foto del sincrotrone e delle linee di trasporto dei fasci

La carica elettrica degli adroni consente ai fisici l'utilizzo di campi magnetici per curvarne la traiettoria. In questo modo è possibile indirizzare i fasci in punti prestabiliti nelle direzioni trasversali rispetto alla direzione di moto delle particelle: in alto o in basso, a destra o a sinistra, a seconda dell'orientamento, della polarità e dell'intensità dei campi magnetici utilizzati. Combinando in maniera opportuna l'energia delle particelle (il regolatore della profondità raggiunta dal picco di Bragg) e l'intensità del campo magnetico (responsabile della deflessione trasversale alla direzione di propagazione) si può colpire in maniera precisa e selettiva un volumetto di tessuto, delle dimensioni di circa un centimetro cubo, posto in qualunque punto all'interno di un volume di 20 centimetri di altezza, 20 centimetri di larghezza e 30 centimetri di profondità, intorno alla direzione iniziale del fascio di particelle. Il sistema di distribuzione del danno appena de-

scritto è quello utilizzato in tutti i centri di adroterapia di nuova generazione e consente di sfruttare al meglio la precisione balistica degli adroni.

Alla realizzazione del sincrotrone hanno partecipato circa 600 ditte, coordinate dal gruppo di progetto della Fondazione CNAO, che ha elaborato le specifiche, seguito la realizzazione e si è incaricato della integrazione e messa in funzione dei numerosi sistemi. La vera sfida nella realizzazione del sincrotrone è costituita dalla necessità di far lavorare in maniera integrata i diversi sistemi, siano essi prodotti industriali o dispositivi medici, oppure lavorazioni uniche e prototipali. Il processo deve garantire la sicurezza dei pazienti e degli operatori, l'efficienza e la massima disponibilità dei fasci alle cure, l'affidabilità affinché le attività programmate siano svolte con la necessaria puntualità, la manutenibilità semplificata adatta all'ambito ospedaliero. Le performance del dispositivo medicale CNAO, raccolte dal 2011, anno del primo paziente, a fine 2018, certificano un'efficienza del sistema superiore al 92% e un'affidabilità complessiva superiore al 97%, numeri che hanno consentito l'ottenimento della marcatura CE e il soddisfacimento dei più alti standard operativi.

Una Ricerca al top nel mondo

Il CNAO è anche un centro di ricerca. Le caratteristiche dei fasci di particelle e le potenzialità delle macchine acceleratrici fanno del CNAO uno strumento adatto alle attività di ricerca in svariati settori, dalla clinica alla radiobiologia, dallo sviluppo dei rivelatori

alla dosimetria e allo studio dei materiali. Nel corso del 2018 oltre 200 sono state le ore di fascio dedicate alle attività di gruppi di ricerca esterni, sia nazionali che stranieri. In collaborazione con l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare è terminata la costruzione della nuova linea sperimentale che porta il fascio di ricerca in una sala dedicata. Nei primi sei mesi del 2019 i fasci sono stati qualificati e l'operatività della sala sperimentale è stata definitivamente messa a punto.

In quest'ottica si inseriscono le attività di collaborazione con gruppi americani e cinesi per sviluppare nuove tecnologie applicate alla cura dei tumori metastatizzati e con gruppi stranieri che vedono nel CNAO competenze cliniche e tecniche capaci di testare e validare i loro modelli per la futura commercializzazione.

Il progetto di espansione del CNAO

La Legge 145 del 30 Dicembre 2018, ha previsto nuove disponibilità finanziarie per “*consentire la prosecuzione delle attività di ricerca, di assistenza e di cura dei malati oncologici, mediante l'erogazione della terapia innovativa salvavita denominata ‘adroterapia’*”.

Il primo obiettivo del *piano degli investimenti* riguarda l'aggiunta di una sala di protonterapia con acceleratore e testata rotante (gantry). La recente evoluzione tecnologica ha messo a disposizione soluzioni interessanti, compatte e relativamente poco costose per disporre di fasci rotanti di protoni. Le testate rotanti consentono di muovere il fascio attorno al paziente e non viceversa, riducendo da un lato i tempi di posizionamento e dall'altro ampliando le soluzioni terapeutiche (ad esempio la testata che si vuole introdurre è particolarmente indicata per i trattamenti pediatrici, per l'irraggiamento degli organi in movimento e per patologie estese che richiedono un largo campo di trattamento). Con questa aggiunta, il CNAO va a completare l'offerta terapeutica.

In secondo luogo il *piano degli investimenti* prevede l'aggiunta di una terza sorgente di ioni, che consentirà sia di incrementare l'intensità attuale di corrente, in modo da ridurre i tempi di trattamento, sia di poter disporre di altre specie ioniche. La terza sorgente sarà inizialmente impiegata nella sala sperimentale per attività di ricerca. Uno degli obiettivi sarà quello di validare nella pratica clinica adroni diversi dai protoni e dagli ioni carbonio e disporre di ioni sempre più precisi e adeguati ad un trattamento personalizzato. Infine, il *piano degli investimenti* si completa con l'allestimento degli spazi e degli strumenti a servizio della ricerca. Il laboratorio prevede nuovi locali per un'area complessiva di circa 250 mq e attrezzature varie (tra cui cappe, incubatori, microscopi, centrifughe, banchi di lavoro ecc.) a servizio degli utilizzatori.

Sono infine da menzionare due progetti di ricerca e sviluppo a medio e lungo termine che appaiono interes-

santi per dare all'eccellenza e all'efficacia del CNAO un carattere di continuità.

Il primo riguarda la possibilità di poter disporre nel futuro di una testata rotante per ioni carbonio. Allo stato attuale la tecnologia non sembra ancora matura per procedere alla scelta di una soluzione, ma vale la pena investire nella ricerca di una tecnologia innovativa, poco costosa e di dimensioni contenute. In questo senso è importante attivare sinergie con enti come INFN e CERN e coinvolgere industrie interessate allo sviluppo di un nuovo gantry per ioni carbonio.

Il secondo progetto riguarda la BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*) (6-7). Si tratta di un progetto di ricerca clinica che ha l'obiettivo di estendere le tecniche radioterapiche innovative a tumori che oggi non si possono trattare, come per esempio le patologie infiltranti o le metastasi. In questo ambito è già attiva una collaborazione con INFN, la ditta statunitense TLS e la ditta cinese Neuboron. La stessa Università di Pavia ha mostrato interesse e intenzione di partecipare a questa iniziativa. L'introduzione della BNCT necessita di una fase di ricerca multidisciplinare adeguatamente strutturata e con competenze distribuite (medici, radiobiologi, fisici medici...), che richiedono la partecipazione di enti qualificati.

Conclusioni

Il CNAO rappresenta un centro di eccellenza voluto e sostenuto dal Ministero della Salute e dalla Regione Lombardia. Costituisce un'avanguardia tecnologica al servizio della ricerca clinica a vantaggio dei pazienti affetti da patologie difficili e che non hanno valide alternative di cura. In aggiunta all'attività clinica che ha già portato al trattamento di oltre 2300 pazienti, sono fondamentali i contributi dati dai fasci di adroni alle attività di ricerca in svariati settori, spesso finalizzate alla traslazione della ricerca in ambito clinico. Il CNAO ha inoltre progetti di ricerca e sviluppo che manterranno l'avanguardia del centro anche nei prossimi anni e amplieranno in misura notevole le capacità di risposta a patologie aggressive e difficili da combattere.

Bibliografia

- 1) Wilson R.R., Radiology 1946; 47:487.
- 2) www.ptcog.ch
- 3) Gruppo di Studio sulle Radiazioni con Adroni, Pubblicazione AIRO, 30 settembre 2003.
- 4) Rossi S. The Status of CNAO. Eur Phys J Plus 2011; 126: 78.
- 5) Rossi S. The National Centre for Oncological Hadrontherapy (CNAO): status and perspectives. Physica Medica 2015; 31: 333-351.
- 6) Nedunchezian K, et al. Boron Neutron Capture Therapy - A literature review. Journal of Clinical Diagnostics Research 2016 Dec; Vol-10(12): ZE01-ZE04.
- 7) Barth R, et al. A realistic appraisal of Boron Neutron Capture Therapy as a cancer treatment modality. Cancer Commun 2018; 38: 36.

Angelica Facoetti

Il rischio di secondo tumore radioindotto da adroterapia rispetto alla radioterapia tradizionale

Dipartimento Ricerca e Sperimentazione, Fondazione CNAO - Pavia

RIASSUNTO. Il trattamento radioterapico svolge sempre più un ruolo fondamentale nel percorso terapeutico oncologico. Dal momento che la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore è in continuo miglioramento, gli effetti tardivi dei trattamenti, compresi quelli correlati al trattamento radiante, possono influenzare la qualità di vita e la salute dei pazienti stessi in modo maggiore. Soprattutto negli ultimi 20 anni, con l'implementazione di nuove tecniche/forme di radioterapia, il rischio di sviluppare tumori radio-indotti a seguito di un trattamento radioterapico è diventato un argomento molto dibattuto, soprattutto in ambito pediatrico. I pazienti pediatrici infatti sono intrinsecamente più sensibili ai carcinogeni rispetto agli adulti e hanno un'aspettativa di vita più lunga. Ad oggi, in letteratura è presente un solo studio, del 2019, che analizza il rischio di tumori secondari dopo radioterapia con ioni carbonio rispetto a chirurgia o trattamento con fotoni e si riferisce a pazienti trattati per tumore alla prostata. Malgrado l'alto grado di incertezza, i dati acquisiti fino ad ora suggeriscono che la radioterapia con particelle, in particolar modo con protoni erogati con scanning attivo, comporti un rischio minore di tumori radioindotti rispetto alle terapie convenzionali con fotoni. Ciò è dovuto in maggior parte alle minori dosi a cui vengono esposti i tessuti sani e al basso rischio relativo associato all'esposizione ai neutroni di tutto il corpo, soprattutto quando appunto si utilizzano fasci a scansione attiva.

Parole chiave: radioterapia, tumori radioindotti, protoni, adroterapia.

ABSTRACT. Radiation therapy increasingly plays a fundamental role in the treatment of cancer. Since the survival of cancer patients is continuously improving, the late effects of treatments, including those related to radiation treatment, can affect the quality of life and health and of the patients themselves to a greater extent. Especially in the last 20 years, with the implementation of new techniques/forms of radiation therapy, the risk of developing radiation-induced tumors following radiation therapy has become a hotly debated topic. Malignant tumors induced by radiation therapy represent a particularly important problem for pediatric patients, who are intrinsically more sensitive to carcinogens than adults and have a longer life expectancy. To date, there is only one study in the literature, from 2019, which analyzes the risk of secondary tumors after carbon ion radiation compared to surgery or photon treatment and refers to patients treated for prostate cancer. Despite the high degree of uncertainty, the data acquired so far suggest that particle radiation therapy, especially with protons delivered with active scanning, carries a lower risk of

Introduzione

La radioterapia svolge sempre più un ruolo fondamentale nel percorso terapeutico oncologico: si stima che più del 50% dei malati di cancro venga sottoposto a trattamento radioterapico, con intento curativo o palliativo. Dal momento che la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore è in continuo miglioramento, gli effetti tardivi dei trattamenti, compresi quelli correlati al trattamento radiante, possono influenzare maggiormente la qualità di vita e la salute dei pazienti stessi. Inoltre, l'aspettativa di vita dei pazienti oncologici pediatrici è notevolmente aumentata, passando secondo stime recenti statunitensi, da una sopravvivenza a 5 anni del 30% a 5 anni del 1960 all'80% attuale (Smith et al, 2010).

Poiché le radiazioni ionizzanti sono in grado di danneggiare il DNA delle cellule e alterare l'ambiente che le circonda, esse possono indurre l'insorgenza di tumori maligni secondari (TMS) radioindotti. Lo sviluppo di tali tumori può avere periodi di latenza molto lunghi che potenzialmente si estendono a decenni dopo il trattamento. I TMS che insorgono a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti sono inoltre associati ad una prognosi peggiore rispetto ai tumori maligni sporadici per le caratteristiche biologiche più aggressive di questi tumori e per i rischi dovuti alla tossicità cumulativa dei trattamenti precedenti.

La maggior parte dei dati raccolti fino ad ora sulla correlazione tra radiazioni ionizzanti e cancro deriva da studi epidemiologici condotti sulle persone sopravvissute alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki. Si tratta tuttavia di condizioni di esposizione molto particolari (tempo di irraggiamento, dose rate, tipo di radiazioni, etc.) e quindi non tutte le conclusioni possono essere traslate all'esperienza clinica.

Quello che è stato confermato ad oggi è che anche basse dosi di radiazioni possono essere carcinogeniche e che si tratta di effetti stocastici, ovvero effetti che non richiedono il superamento di un valore soglia per manifestarsi, che hanno una frequenza di comparsa molto piccola e per i quali l'aumento della dose non rende l'effetto più grave ma solo più probabile ("tutto o nulla").

Il primo che descrisse dei criteri per definire un TMS radioindotto fu Cahan nel 1948 che valutò 11 casi di osteosarcoma insorti dopo roentgenterapia, successiva-

radiation-induced tumors than conventional photon therapies. This is largely due to the lower doses to which healthy tissues are exposed and the low relative risk associated with exposure to neutrons throughout the body, especially when active scanning beams are used.

Key words: radiotherapy, radiation-induced tumors, protons, hadrontherapy.

mente Singh e colleghi li adattarono alle altre istologie (Singh et al, 2017):

- a) Il TMS radioindotto deve insorgere in un'area esposta alle radiazioni.
- b) Tra l'esposizione e l'insorgenza del presunto TMS radioindotto deve intercorrere un sufficiente periodo di latenza, preferibilmente maggiore di 4 anni.
- c) Sia il tumore radiotrattato che quello presunto devono essere stati biopsiati e devono avere istologia differente.
- d) Il tessuto nel quale si sviluppa il presunto TMS radioindotto doveva essere stato metabolicamente e geneticamente normale prima dell'esposizione alla radiazione.

L'analisi del rischio di TMS a seguito di radioterapia è molto complessa perché si tratta di valutare il rischio per un evento raro che si manifesta molti anni dopo il trattamento e difficilmente è possibile avere a disposizione un appropriato gruppo di controllo, ovvero un gruppo di pazienti con la stessa malattia iniziale ma trattati senza radiazioni. Fanno eccezione i pazienti affetti da tumore alla prostata ed alla cervice per i quali la chirurgia rappresenta un'alternativa.

Pazienti pediatrici

In termini assoluti il rischio di sviluppare TMS a seguito di trattamento radioterapico negli adulti è basso rispetto ai benefici che si hanno dalla radioterapia ma potrebbe non esserlo per i tumori pediatrici. Infatti, si è stimato che il rischio di sviluppare TMS tra i bambini sottoposti a radioterapia possa essere fino a 10 volte maggiore rispetto ai pazienti adulti (Hall EJ 2006). Le ragioni di questa maggiore suscettibilità non sono chiare, sebbene sia stato ipotizzato che, oltre ad una aspettativa di vita maggiore, uno dei motivi principali possa essere attribuito ai danni genotossici indotti alle cellule staminali, che sono maggiormente attive nei tessuti dei bambini rispetto a quello degli adulti. È inoltre necessario tenere in considerazione le mutazioni ereditarie, i fattori legati allo stile di vita e/o i fattori ambientali che possono aver determinato l'insorgenza del primo tumore. Infine, le ridotte dimensioni del corpo dei pazienti pediatrici rendono molto più grande il volume di tessuto sano che viene esposto alle radiazioni di leakage, soprattutto con le moderne tecniche di radioterapia, come ben illustrato da Hall E nel suo lavoro del 2006 (Hall EJ, 2006). Nel 2010 Shuryak I ha ipotizzato nei suoi modelli matematici che, a seconda dell'età, ci possano essere fattori dominanti diversi alla base delle variazioni nel rischio di tumori radioindotti: i meccanismi di

azione della radiazione come iniziatore e come promotore avrebbero "pesi" diversi a seconda dell'età in cui si è esposti. Nel caso di esposizione in età pediatrica la radiazione agirebbe principalmente come iniziatore e le cellule "iniziate" avrebbero maggior tempo per manifestare il loro vantaggio di crescita sulle cellule normali. Nei pazienti irradiati in età adulta invece i tessuti avrebbero già accumulato più cellule premaligne nel corso della vita e su queste cellule la radiazione agirebbe come promotore (Shuryak I et al, 2010).

Dal punto di vista epidemiologico, i dati raccolti in diversi studi europei e statunitensi confermano che la dipendenza dalla dose di radiazione nell'induzione di TMS è diversa nei vari organi e tessuti, anche in ambito pediatrico. Le alte dosi che si raggiungono nel volume di trattamento o molto vicino ad esso causano più spesso l'insorgenza di sarcomi dei tessuti molli (che rappresentano il 50% di tutti i secondi tumori nell'intero studio epidemiologico), mentre i carcinomi, in particolare gli adenocarcinomi della mammella e della tiroide si verificano per lo più nella zona di penombra del campo di radiazione (Robinson LL et al, 2002; Tukenova M et al, 2011). Il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) ha pubblicato il più ampio studio retrospettivo in pazienti pediatrici oncologici valutando 14359 pazienti, di cui 2703 hanno sviluppato TMS (Neglia et al, 2006; Newhauser WD & Durante M, 2011). Da questo studio è emerso che esisterebbe una relazione tra il rischio relativo e la dose ricevuta per il trattamento del tumore primario per l'insorgenza di TMS nel sistema nervoso centrale, nella mammella e nella tiroide. I gliomi sono stati principalmente osservati nelle regioni ad alte dosi prima di raggiungere i 30 anni nei pazienti che erano stati precedentemente radiotrattati per tumori cerebrali, mentre i tumori al seno sono stati osservati nelle regioni a bassa dose dopo i 30 anni di età. Tra i TMS, i meningiomi rappresentano la forma tumorale più frequente del SNC, seguiti appunto dai gliomi, la maggior parte di alto grado. L'eccesso di rischio per i tumori cerebrali aumenterebbe con l'aumentare della dose per entrambe le istologie ed è maggiore per i bambini con meno di 5 anni. I gliomi sono stati osservati dopo una media di 9 anni dalla diagnosi del tumore originario, i meningiomi dopo 17 anni. Infine, i meningiomi radioindotti sono risultati essere spesso multipli, in contrasto rispetto ai meningiomi non associati a precedente radioterapia. La loro incidenza è associata con la giovane età, mostrano istologia aggressiva e caratteristiche citogenetiche peculiari, comprese delezioni 1p e 22q (Braunstein and Nakamura, 2013).

Radioterapia con fotoni

La correlazione esistente tra dose ed istologia era già stata osservata nello studio pionieristico del 1999 di Brenner sull'incidenza di secondi tumori in pazienti trattati con radioterapia (51.584 pazienti) o chirurgia (70.539 pazienti) per tumore alla prostata. In questo studio, il 50% dei TMS attribuibili al trattamento radioterapico si è verificato nel volume a bassa dose, cioè il midollo e il midollo osseo (dosi <1-3 Gy) e il 50% si è verificato nel volume

ad alta dose, con dosi massime >60 Gy, ovvero vescica e retto. In termini assoluti, è stato stimato un rischio di sviluppare TMS associato alla radiazione di 1 su 290 per tutti i pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con radioterapia, rischio che aumenta a 1 su 70 per i sopravvissuti a lungo termine (>10 anni).

La diversa dose-dipendenza a seconda dell'organo/tessuto suggerisce che vi siano alla base diversi meccanismi radiobiologici che però non sono ancora stati messi in evidenza in modo chiaro (Trott KR, 2017). Quello che si è ipotizzato è che le cellule target per l'induzione di sarcoma sono cellule quiescenti che richiedono quindi alte dosi affinché il danno indotto sia in grado di stimolarne la proliferazione.

Questo del 1999 rappresenta il più grande studio presente in letteratura sull'induzione di secondi tumori in pazienti trattati per tumore alla prostata con radioterapia rispetto a pazienti simili trattati con la sola chirurgia. Tuttavia, è necessario sottolineare come questo studio, come molti presenti in letteratura, si basi su dati raccolti in pazienti trattati con tecniche di radioterapia ormai obsolete. Nel caso del lavoro di Brenner, infatti, si parla di trattamenti effettuati prima del 1993, radioterapia con ^{60}Co , dose uniforme di 60 Gy a tutto il distretto pelvico per cui la dose stimata ai polmoni è stata di 0.6 Gy, ovvero inferiore di due ordini di grandezza rispetto alla vescica e al retto, spiegando l'alta incidenza di carcinomi polmonari radioindotti registrati in questi pazienti.

Questi dati quindi non possono essere traslati in termini di valori assoluti alle moderne tecniche di radioterapia per cui, soprattutto negli ultimi 20 anni il rischio di sviluppare tumori radio-indotti a seguito di un trattamento radioterapico è diventato un argomento molto dibattuto. È infatti evidente che le nuove tecniche di collimazione utilizzate nei moderni acceleratori lineari permettono di aumentare in modo significativo la dose al tumore e quindi di migliorare il controllo locale, tuttavia, i materiali ad alto Z che vengono interposti tra il fascio ed il paziente per le sofisticate tecniche di collimazione causano la formazione di neutroni secondari che vanno a sommarsi alle altre radiazioni di leakage. Inoltre, la necessità di erogare la dose utilizzando diversi campi di ingresso aumenta il volume di tessuto sano che riceve radiazioni. A questo proposito, diversi studi di dosimetria che mettono in evidenza un rischio potenziale di TMS maggiore dopo trattamento con IMRT rispetto alle tecniche di radioterapia convenzionale (Followill D et al, 1997; Verellen D et al, 1999; Hall EJ & Wu C, 2003; Kry SF et al, 2005) hanno acceso il dibattito fino ad indicare la proton terapia come la tecnica radioterapica auspicabile per ridurre il rischio di TMS radioindotti, in particolar modo per i pazienti pediatrici. Eric Hall, nel 2006 ha pubblicato un articolo in cui ha evidenziato come il rischio di TMS a seguito di IMRT rispetto a radioterapia con fotoni sia maggiore, ma soprattutto come la modulazione passiva dei fasci di protoni determini un aumento della dose ai limiti del campo di irraggiamento di un fattore 10. Viceversa, se il fascio di protoni viene scannerizzato attivamente si ottengono i maggiori benefici con una dose fuori dal volume target ridotta fino a dieci volte (Hall EJ, 2006).

Adroterapia

Ad oggi, quindi, è possibile trarre ipotesi e conclusioni attendibili per quanto riguarda i fotoni, mentre per i trattamenti adroterapici, soprattutto con gli ioni carbonio, non è ancora possibile avere indicazioni convincenti a causa del breve tempo di follow-up e dello scarso numero di pazienti disponibili rispetto agli studi epidemiologici di questo tipo.

Dai molteplici studi di dosimetria e dai modelli matematici sviluppati fino ad ora si evince che la radioterapia con ioni riduce il rischio di TMS dal momento che l'esposizione dei tessuti normali alle radiazioni viene ridotta. Tuttavia le molte incertezze a riguardo sono legate alla difficoltà di scelta dei valori di RBE (efficacia biologica relativa) per le radiazioni ad alto LET (trasferimento lineare di energia) come ioni carbonio e neutroni per l'induzione di tumori, specialmente per i bambini. Gli esperimenti condotti sugli animali hanno infatti prodotto valori di RBE che variano a seconda dei tessuti considerati, del tipo di radiazione e dell'età al momento dell'irraggiamento. Da un lato sono quindi auspicabili studi *in vivo* più completi, per contro, le combinazioni possibili di dosi, specie di particelle, energie di particelle, tessuti ed età sono molteplici per cui tali studi risulterebbero estremamente complessi e laboriosi. Rimane inoltre ancora aperto il dibattito su come i risultati ottenuti da studi condotti sugli animali possano essere utilizzati/traslati per la predizione del rischio in clinica. Infatti, come ben schematizzato da Baunstein e Nakamura nel 2013 molteplici fattori legati al singolo paziente (genetici, demografici, stile di vita, tumore primitivo, terapie adiuvanti, protocolli radioterapici, esposizione a fattori ambientali e biologici) possono influenzare la risposta alla radioterapia e la radiosensibilità dei tessuti sani.

In parallelo, alcuni studi *in vivo* hanno anche avuto come obiettivo quello di valutare la presenza di alterazioni genetiche caratteristiche dei tumori indotti da ioni carbonio. Ad esempio, un gruppo di ricercatori giapponesi ha analizzato in dettaglio i linfomi a cellule T indotti da irraggiamento con ioni carbonio (20 campioni) e da fotoni (12 campioni) per caratterizzare le modificazioni genetiche nei due gruppi. Per gli irraggiamenti con ioni carbonio, gli animali sono stati esposti a fasci a LET basso (13 keV/ μm) per simulare l'esposizione dei tessuti sani nella pratica clinica. Gli animali sono stati esposti a dosi di 4-4,8 Gy erogati o in singola dose oppure in quattro frazioni, una alla settimana. Sebbene il classico set di geni associati ai linfomi T indotti da radiazioni sono risultati essere coinvolti in entrambi i tipi di radiazione analizzati, è emerso che la frequenza delle delezioni interstiziali di grandi dimensioni era più elevata a seguito dell'irraggiamento con ioni carbonio (Blyth BJ et al, 2015).

Il lavoro precedentemente citato di EJ Hall sul rischio di TMS indotti dai neutroni generati dall'interazione dei protoni ad alta energia con la materia (nella testa dell'acceleratore o nel corpo del paziente) ha suscitato molto scalpore, paura ma anche ricerca. L'articolo pubblicato successivamente da Chung e colleghi è stato pesantemente

criticato per il design approssimativo e la loro conclusione di minor rischio di TMS dopo radioterapia con protoni è stata respinta dagli epidemiologi dell'NCI (Chung CS et al, 2013; Bekelman JE et al, 2013). Tuttavia, questi risultati hanno sicuramente gettato le basi per un'accesa discussione sul rischio cancerogeno da neutroni secondari che rappresentano un problema sia per i trattamenti con fotoni ad alta energia che per quelli con particelle cariche. In effetti, i fotoni a energie superiori agli 8-10 MV producono neutroni mediante reazioni fotonucleari. I fotoni ad alta energia forniscono una migliore distribuzione della dose in profondità e sono quindi preferibili rispetto ai raggi X di energia inferiore per il trattamento dei tumori profondi. Questi fotoni interagiscono però con i materiali dei collimatori e con il sistema di trasmissione del fascio e causano reazioni fotonucleari che producono neutroni secondari contribuendo al rischio di TMS. I fotoneutroni sono i principali contributori delle dosi dei fotoni a 18 MV a distanze superiori a 20 cm dal bersaglio per cui il paziente risulta immerso in un "bagno di neutroni" (Newhauser WD & Durante M, 2011).

Con la modulazione passiva del fascio di protoni vengono prodotti molti neutroni, e si ipotizza che il leakage di questi neutroni possa aumentare sostanzialmente il rischio di TMS negli organi distali. Anche gli ioni pesanti producono particelle secondarie mediante frammentazione nucleare e queste particelle possono depositare la loro energia nei tessuti normali. I neutroni vanno incontro a collisioni nucleari con i protoni in acqua, generando ulteriori particelle cariche che possono ionizzare le molecole circostanti. L'esposizione a neutroni leakage può essere significativamente ridotta utilizzando fasci a scansione magnetica rispetto a quelli a scansione passiva.

Ad oggi, in letteratura è presente un solo studio, del 2019, che analizza il rischio di TMS dopo radioterapia con ioni carbonio rispetto a chirurgia o trattamento con fotoni e si riferisce a pazienti trattati per tumore alla prostata. Tale studio retrospettivo, compara i dati di 1455 pazienti trattati con ioni carbonio presso il centro Giapponese NIRS (follow-up 7,9 anni), di 1983 pazienti trattati con fotoni (follow-up 5,7 anni) e di 5948 pazienti che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (follow-up 6,0 anni). Nonostante le numerose criticità di questo studio messe in luce dagli Autori stessi, è emerso che i pazienti trattati con ioni carbonio hanno un rischio minore di sviluppare tumori primari successivi rispetto a quelli che sono stati trattati con fotoni (Mohamad O et al, 2019).

Bystander effects

A seguito di molte evidenze raccolte sperimentalmente, la radiobiologia delle basse dosi ha assistito negli ultimi due decenni ad un importante cambiamento di prospettiva, stabilendo che gli effetti biologici delle radiazioni non sono limitati alle sole cellule colpite direttamente, ma possono coinvolgere anche cellule che si trovano in prossimità (contatto fisico o chimico) di quelle colpite dalla radiazione. Si ritiene che alla base di questi effetti, chiamati "effetti bystander", vi sia la comunica-

zione cellulare mediata da molecole segnale (citochine, radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto) tra cellule irradiate e non attraverso gap junction e/o il terreno di coltura. Tali effetti non sembrano essere correlati con la dose, ovvero non crescono con il crescere della dose e la loro rilevanza quindi potrebbe essere maggiore per le basse dosi. Sono stati registrati diversi effetti bystander, tra cui aumento della trasformazione cellulare, induzione di apoptosi, aumento della produzione di specie reattive derivate dall'ossigeno e dall'azoto, aumento dello scambio di cromatidi fratelli, aumento della frequenza di micronuclei, aumento dell'instabilità genomica. Poiché molti di questi effetti sono correlati con la carcinogenesi, il loro ruolo nella stima del rischio di tumori a seguito di esposizioni occupazionali, mediche e ambientali potrebbe non essere trascurabile.

Mancuso M e colleghi nel 2008 hanno dimostrato sperimentalmente per la prima volta *in vivo* che il danno genetico da radiazioni ionizzanti può interessare anche organi non direttamente esposti alle radiazioni stesse e che tale danno indiretto è in grado di indurre sviluppo di tumori nei tessuti non esposti. Questo studio è stato condotto utilizzando un modello murino eterozigote per il gene *Patched*, che determina suscettibilità a sviluppare tumori dopo esposizione alle radiazioni ionizzanti. Nei loro esperimenti gli Autori hanno osservato un gruppo di topi irraggiati con singola dose di 3 Gy di raggi X "whole body" a 2 giorni di età con la testa schermata da un cilindro di piombo. Gli Autori hanno osservato sviluppo di medulloblastoma nel 39% dei topi irraggiati con la testa schermata. Poiché gli studi di dosimetria sia sperimentale che modellistica avevano messo in evidenza che una percentuale pari all'1,2% della dose impiegata (3 Gy) avrebbe potuto raggiungere l'encefalo nonostante la schermatura, gli Autori, per fugare ogni dubbio, hanno irraggiato "whole body" un ulteriore gruppo di topi con una dose di 0,036 Gy. In questo gruppo di animali non è stata osservata l'insorgenza di alcun tumore. Successivamente, ulteriori evidenze sperimentali sull'induzione di effetti bystander sono state accumulate a seguito di esposizione *in vivo* di zebrafish, di varie specie di lombrichi e anche di vegetali: tali effetti si sono dimostrati essere specie e tessuto-dipendenti (Rusin A et al, 2019; Kong EY et al, 2016; Wang T et al, 2016).

Conclusioni

È evidente che i TMS indotti dalla radioterapia e, in generale da qualsiasi trattamento oncologico, rappresentano un problema particolarmente importante per i pazienti pediatrici, i quali sono intrinsecamente più sensibili alla tumorigenesi indotta da carcinogeni rispetto agli adulti e hanno un'aspettativa di vita più lunga. Dall'analisi dei dati raccolti dall'esperienza condotta fino ad ora, sia con fotoni che con protoni, è emerso che i rischi relativi di cancro nei bambini esposti a radiazioni per trattamenti oncologici possono essere molto alti a seguito di schemi di radioterapia standard, soprattutto con le moderne tecniche di collimazione passiva dei fasci. Inoltre si è osservato che

i trattamenti radioterapici possono indurre un'ampia varietà di tipi istologici tumorali, che non possono essere distinti dal tumore naturale e che i carcinomi e le leucemie sono comunemente osservati negli organi/tessuti che ricevono basse dosi di radiazioni o lontano dal sito di trattamento. I sarcomi invece si osservano prevalentemente nei tessuti o negli organi che ricevono alte dosi di radiazioni o nel campo di trattamento.

Malgrado l'alto grado di incertezza dovuto ai pochi pazienti trattati e soprattutto al breve tempo di follow-up intercorso, i dati acquisiti fino ad ora e gli studi dosimetrici/modellistici suggeriscono che la radioterapia con particelle, in particolar modo con protoni erogati con scanning attivo, comporti un rischio minore di TMS rispetto alle terapie convenzionali con fotoni. Ciò è dovuto in maggior parte alle minori dosi a cui vengono esposti i tessuti sani e al basso rischio relativo associato all'esposizione ai neutroni di tutto il corpo, soprattutto quando si utilizzano appunto fasci a scansione attiva.

Bibliografia

- Bekelman JE, Schultheiss T, Berrington de Gonzalez A. Editorial Subsequent malignancies after proton versus photon radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol* 87:1-3, 2013.
- Blyth BJ, Kakinuma S, Sunaoshi M, Amasaki Y, Hirano-Sakairi S, Ogawa K, Shirakami A, Shang Y, Tsuruoka C, Nishimura M, Shimada Y. Genetic Analysis of T Cell Lymphomas in Carbon Ion-Irradiated Mice Reveals Frequent Interstitial Chromosome Deletions: Implications for Second Cancer Induction in Normal Tissues during Carbon Ion Radiotherapy. *PLoS One* 30;10(6):e0130666, 2015.
- Braunstein S and Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol* 3:73, 2013.
- Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer* 1:3-29, 1948.
- Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:46-52, 2013.
- Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:667- 672, 1997.
- Hall EJ, Wu C. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:83-88, 2003.
- Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 65:1-7, 2006.
- Kong EY, Yeung WK, Chan TK, Cheng SH, Yu KN. Exogenous Nitric Oxide Suppresses in Vivo X-ray-Induced Targeted and Non-Targeted Effects in Zebrafish Embryos. *Int J Mol Sci* 12;17(8), 2016.
- Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, Rosen II. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:1195-1203, 2005.
- Mohamad O, Tabuchi T, Nitta Y, Nomoto A, Sato A, Kasuya G, Makishima H, Choy H, Yamada S, Morishima T, Tsuji H, Miyashiro I, Kamada T. Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2019 Published online.
- Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1528-37, 2006.
- Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 11:438-48, 2011.
- Mancuso M, Pasquali E, Leonardi S, Tanori M, Rebessi S, Di Majo V, Pazzaglia S, Toni MP, Pimpinella M, Covelli V, Saran A. Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 12445-12450, 2008.
- Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, Li FP, Meadows AT, Mulvihill JJ, Neglia JP, Nesbit ME, Packer RJ, Potter JD, Sklar CA, Smith MA, Stovall M, Strong LC, Yasui Y, Zeltzer LK. Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 38:229-39, 2002.
- Rusin A, Lapied E, Le M, Seymour C, Oughton D, Haanes H, Mothersill C. Effect of gamma radiation on the production of bystander signals from three earthworm species irradiated in vivo. *Environ Res* 168:211-221, 2019.
- Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. A new view of radiation-induced cancer. *Radiat Prot Dosimetry* 143:358-64, 2011.
- Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ. Cancer risks after radiation exposure in middle age. *J Natl Cancer Inst* 102:1628-36, 2010.
- Trott KR. Special radiobiological features of second cancer risk after particle radiotherapy. *Physica Medica* 42: 221-227, 2017.
- Tukenova M, Guibout C, Hawkins M, Quiniou E, Mousannif A, Pacquement H, Winter D, Bridier A, Lefkopoulou D, Oberlin O, Diallo I, de Vathaire F. Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:339-48, 2011.
- Verellen D, Vanhavere F. Risk assessment of radiation induced malignancies based on whole-body dose equivalent estimates for IMRT in the head and neck region. *Radiother Oncol* 53:199-203, 1999.
- Wang T, Xu W, Deng C, Xu S, Li F, Wu Y, Wu L, Bian P. A pivotal role of the jasmonic acid signal pathway in mediating radiation-induced bystander effects in *Arabidopsis thaliana*. *Mutat Res* 791-792:1-9, 2016.

Corrispondenza: Angelica Facoetti, Dipartimento Ricerca e Sperimentazione, Fondazione CNAO - Pavia, angelica.facoetti@cnao.it

Michele Ferrarini

Rischio espositivo per i lavoratori di un centro di adroterapia e misure di protezione collettiva e individuale

Fondazione CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), Pavia

RIASSUNTO. Negli ultimi anni si sta assistendo a una notevole diffusione degli acceleratori per adroterapia, che utilizzano ioni (principalmente carbonio) e protoni per la cura di tumori radioresistenti o situati in prossimità di organi critici. Al progetto e l'utilizzo di queste macchine si accompagnano una serie di problemi di radioprotezione nuovi e diversi rispetto a quelli a cui spesso sono abituati i professionisti del settore.

Per gestire la radioprotezione di un impianto di questo tipo è necessario risolvere vari problemi: caratterizzare i campi di radiazione prodotti dalla macchina, disegnare le schermature, progettare le logiche di intervento dei sistemi di sicurezza, gestire i problemi legati all'attivazione dei materiali e delle strutture (Pe11). Bisogna inoltre implementare i sistemi di dosimetria ambientale e personale, particolarmente complessi a causa della natura dei campi di radiazione prodotti, che sono spesso campi misti (cioè costituiti da vari tipi di particelle) e di alta energia.

L'approccio ai problemi di radioprotezione è quindi solitamente più complesso di quello richiesto per macchine di energia inferiore, ed è mutuato dai metodi che si utilizzano per gestire i grandi acceleratori da ricerca. Vista la complessità della fisica delle interazioni radiazione/materia, le valutazioni vengono spesso effettuate tramite codici Monte Carlo, e affidandosi al corpus di misure su impianti esistenti descritte in letteratura (Na06). Le misure di radioprotezione operativa devono essere invece effettuate con strumenti pensati apposta per questo tipo di campi, o con strumenti convenzionali di cui si è in grado di ricostruire il comportamento anche in campi misti (Na04).

Il progetto delle schermature e la valutazione delle attivazioni dipendono ovviamente dalle diverse tecnologie prescelte (ciclotroni o sincrotroni), dalle particelle accelerate e dalle energie utilizzate. Le tecnologie impiegate per i sistemi di sicurezza sono piuttosto consolidate, mentre quelle per i sistemi di dosimetria ambientale o personale sono a tutt'oggi oggetto di studio e di sviluppo. Lo stato dell'arte della strumentazione risulta in alcuni casi ancora lontano dall'essere pienamente soddisfacente, ma sono comunque disponibili molti tipi di rivelatori, sia commerciali che sperimentali, che costituiscono spesso delle valide opzioni per affrontare i problemi che un impianto di questo tipo può porre.

Parole chiave: adroterapia, campi misti e di alta energia, radioprotezione.

ABSTRACT. In the last few years a wide dissemination of hadrontherapy facilities is taking place. In these facilities, proton or heavy ion (mainly carbon) accelerators are used to treat cancers in peculiar positions (i.e. close to critical organs),

Introduzione

L'Adroterapia è un tipo di radioterapia nella quale vengono utilizzate particelle cariche pesanti, quali protoni e ioni carbonio (ma sono oggetto di studio anche altri ioni leggeri, quali elio, litio o ossigeno) per la cura di tumori radioresistenti o situati in particolari distretti corporei.

La scelta di utilizzare queste particelle, invece dei raggi X di alta energia utilizzati con le tecniche più diffuse (e prodotti da piccoli acceleratori lineari, detti Linac, in grado di accelerare elettroni fino ad energie di 18-25 MeV) dipende fondamentalmente dalla fisica dell'interazione tra radiazione e materia. I raggi X rilasciano energia soprattutto all'inizio del loro percorso all'interno della materia, e si attenuano con un andamento circa esponenziale (rif. Figura 1). Le particelle cariche pesanti, invece, si fermano ad una profondità che dipende dalla loro energia di partenza (es. un protone da 60 MeV può percorrere circa 3,1 cm in acqua, mentre uno da 200 MeV circa 26), e rilasciano energia soprattutto alla fine del loro percorso nella materia (in quello che viene chiamato "picco di Bragg").

In questo modo è possibile ottenere distribuzioni di dose molto più favorevoli di quanto sia possibile ottenere con i raggi X, riuscendo così a trattare lesioni poste in zone critiche, vicino ad organi radiosensibili, e permettendo un significativo risparmio di dose indebita ai tessuti sani. Un confronto tra i diversi profili di rilascio di dose di fotoni di varie energie e di ioni carbonio è mostrato in Figura 1 (da Ro11).

Va anche citato il fatto che particelle cariche pesanti, in grado di rilasciare più energia per unità di percorso, sono anche in grado di danneggiare in modo più efficace il DNA delle cellule irraggiate, risultando così più efficaci (rispetto ai raggi X) nel trattamento di tumori resistenti.

L'utilizzo di questo tipo di terapia richiede però impianti piuttosto imponenti, con costi significativamente superiori a quelli dei più diffusi Linac per raggi X (indicativamente 40-50 milioni di € per un impianto di protonterapia, 200-250 per un centro di adroterapia con ioni). Ad oggi, in tutto il mondo sono operativi 83 centri di adroterapia, di cui 12 con fasci di carbonio e 71 solo con protoni (Ptocog). In Italia sono operativi il centro di Catania (Catana, presso i Laboratori del Sud dell'INFN), che effettua terapie all'occhio con protoni, il centro di protonterapia di

or with peculiar biological features that make them not eligible for conventional radiation therapy with photons.

During the design, the commissioning and the use of these facilities many radiation safety issues are to be addressed, that are different from the ones that the professionals in the field are used to facing.

Many problems need to be solved, among which the characterization of the radiations fields produced by the accelerators, the shielding design, the design of the interlock systems, and the management of the activated materials (PE11). Both the personal and environmental dosimetry systems need to be set up and implemented, taking into consideration the peculiarities of the involved radiation fields, that are often made of many different high energy particles.

So, the approach to this kind of problems is usually much more complex than the one that is required for lower energy machines, and the adopted techniques are much more similar to the ones used for the high energy research accelerators. Due to the complexity of the physics involved in the radiation/matter interaction at these energies, the radiation safety calculations are often based on Monte Carlo simulations (that take into account all the physical processes for all the particles involved), and the data should be cross-checked with the experimental data available in literature (e.g. Na06). Moreover, all the radiation measurements must be carried out with instruments conceived for this kind of radiation fields, or anyway with instruments whose behavior can be foreseen also when measuring in high energy mixed fields (Na04).

The shielding design and the activation evaluations obviously depend on the different accelerator technologies (e.g. if synchrotrons, or cyclotrons, are used) and on the energy and nature of the accelerated beam. On the other hand, while the technologies used for the interlock safety systems are well known, a big research and development effort is still ongoing about the technologies adopted for personal or environmental dosimetry. Anyway, while the state-of-the-art of instrumentation is still far from being completely satisfactory, many detectors are available, that can be a good option to solve some of the measurement problems found in such environments.

Key words: hadrontherapy, high energy fields, mixed fields, radiation safety.

Trento, e il CNAO di Pavia, che offre terapie sia con protoni che con ioni carbonio.

Tipologia di impianti

Un impianto per adroterapia deve essere dotato di un acceleratore in grado di accelerare protoni fino a 230/250 MeV, o ioni carbonio fino a 400/430 MeV per unità di massa atomica, in modo che le particelle abbiano un percorso in tessuto di almeno 27-30 cm. Inoltre, poiché per poter irraggiare un determinato volume è necessario disporre di fasci di diverse energie, l'acceleratore deve essere in grado di produrre un fascio con energie variabili, in modo che per ogni ciclo il massimo del picco di Bragg possa trovarsi a profondità diverse nel tessuto. Infine, è necessario un fascio di corrente ridotta (nell'ordine di 1 nA) in modo da poter somministrare ratei di dose adeguati ad una radioterapia.

Tutti gli impianti esistenti che accelerano ioni carbonio sono basati su sincrotroni (Am10), ovvero macchine basate su magneti a campo magnetico variabile, comandati da una

catena di alimentatori che ne aggiustano il campo magnetico man mano che le particelle vengono accelerate. Questo tipo di macchine, molto imponenti (con un diametro di 25-30 metri) e particolarmente complesse, sono però flessibili e in grado di accelerare il fascio ad energie variabili (diverse per ogni ciclo di accelerazione). Nei centri per protonterapia si trovano invece sia piccoli sincrotroni (con diametro di 6-8 metri) sia ciclotroni (AM10). Questi ultimi non sono in grado di produrre fasci di energie variabili, e per poter erogare fasci di bassa intensità (pochi nA) sull'intervallo di energia richiesto (tipicamente 60-250 MeV) devono accelerare il fascio alla massima energia, e poi rallentarlo facendolo passare per un sistema di selezione dell'energia. In questo processo il fascio viene degradato, e (in molti casi) nuovamente collimato per poter essere ulteriormente trasportato verso il paziente. Per questo motivo, per poter trasportare 1-2 nA di fascio al paziente, queste macchine devono essere in grado di accelerare correnti di fascio molto più elevate (centinaia di nA), e finiscono per perdere la grande maggioranza (in molti casi il 95-99%) della corrente accelerata sui collimatori del sistema di selezione dell'energia.

Problemi di radioprotezione

I problemi di radioprotezione posti da questo tipo di macchine sono piuttosto diversi da quelli che ci si trova ad affrontare in un tipico ambiente ospedaliero, e sono invece molto più simili a quelli che si presentano nei grossi impianti da ricerca.

I pericoli da cui tutelare i lavoratori sono quelli tipici degli ambienti di acceleratore: quello di essere colpiti direttamente da fascio primario, quello di essere esposti alle

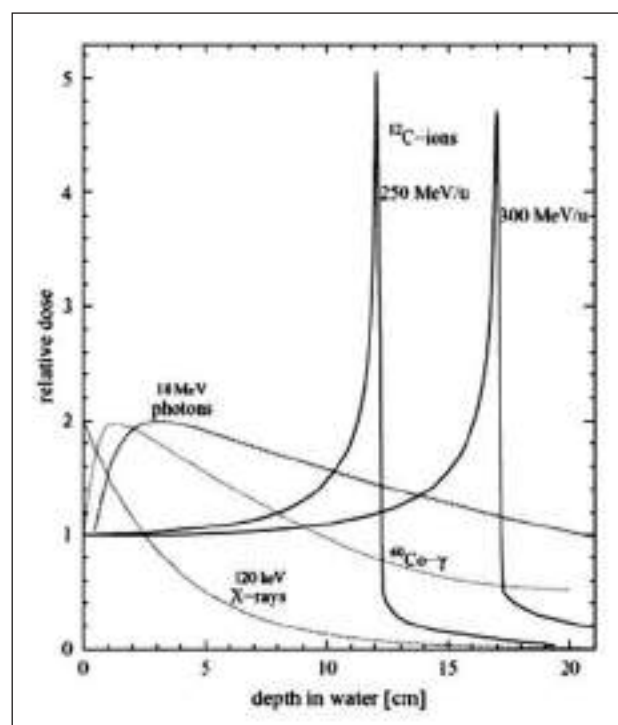


Figura 1. Profili di distribuzione di dose di fotoni di varie energie, confrontati con il profilo di distribuzione di dose di ioni carbonio (da Ro11)

radiazioni secondarie prodotte dall'impatto del fascio sui materiali irraggiati, quello di essere esposti alle radiazioni dovute alle attivazioni dei materiali (Pe11). Inoltre, dal punto di vista dall'Esperto Qualificato, esiste il problema di riuscire a caratterizzare adeguatamente i campi di radiazione prodotti, che sono campi misti di alta energia, ai quali spesso gli strumenti rispondono in modo inadeguato.

Rischio di irraggiamenti incidentali

L'incidente di riferimento in un impianto di questo tipo è quello di irraggiamento di un operatore che si trovi all'interno di una Sala di Trattamento o della Sala dell'acceleratore, quando la macchina è in funzione. In questo caso, l'operatore può trovarsi esposto direttamente al fascio o al campo di radiazioni secondarie, prodotto dal suo impatto sul paziente o sugli altri materiali posti sul suo percorso. Un fascio di adroni di queste energie, infatti, quando interagisce con la materia promuove un particolare tipo di reazione nucleare, chiamato cascata intranucleare. In questo processo, l'impatto di una particella accelerata con un nucleo del bersaglio ne rompe la struttura, portando all'emissione di varie particelle, quali neutroni, protoni, frammenti nucleari e particelle leggere (elettroni, fotoni ecc...), con energia massima confrontabile con quella del fascio incidente (Na06). Questa radiazione secondaria è quella per cui sono costruiti i bunker delle Sale di irraggiamento e quello dell'acceleratore.

Il caso di irraggiamento da parte del fascio primario è quello con conseguenze potenzialmente più gravi per l'operatore, e può portare ad effetti acuti, ma, stando alle statistiche degli incidenti (riportate per es. nel report Unsear 2008, annex C), si tratta di un evento estremamente raro.

Più statisticamente significativo è invece il rischio di irraggiamento di un operatore che si trovi esposto alla radiazione secondaria, per quanto, con le macchine da adroterapia, difficilmente si possano rischiare effetti acuti. In questo caso, comunque, la maggioranza della dose è spesso dovuta alle particelle cariche di alta energia, e, allo stato dell'arte della dosimetria personale (Fe18), è di difficile valutazione, proprio per la particolare natura e distribuzione di energia del campo di radiazione.

Vale comunque la pena dire che questi eventi sono, nella maggior parte degli impianti, statisticamente molto remoti, visti i sistemi di tutela che vengono abitualmente messi in campo: per prevenire questi eventi, infatti, in tutti gli acceleratori di particelle sono previsti sistemi di interlock che, in vario modo, impediscono l'accensione delle macchine se vi sono operatori nelle stanze interessate, e che, una volta verifi-

cata l'assenza di persone e permessa l'accensione delle macchine, ne bloccano immediatamente il funzionamento in caso di accessi accidentali. I sistemi di interlock, negli impianti per adroterapia (e in generale nei grandi impianti con acceleratori) gestiscono anche una serie di altri segnali e dispositivi, quali lampade di segnalazione, sirene, monitor di radiazioni.

Schermature

Come sopra citato, l'impatto del fascio su qualsiasi materiale genera un campo misto di particelle di alta energia, che, oltre ad essere la più significativa fonte di rischio per gli operatori che lavorano intorno ad un acceleratore per adroterapia, è anche la ragione principale per cui è necessario che le macchine e le sale di irraggiamento siano ospitate in bunker con pareti di calcestruzzo abbastanza spesse da schermare le radiazioni prodotte. Va detto che, tra le varie componenti del campo di radiazioni prodotto, tutte le componenti costituite da particelle cariche vengono schermate facilmente dai primi strati (30-50 cm) di calcestruzzo, ma i neutroni di alta energia interagiscono relativamente poco con la materia, arrivando a costituire la componente principale (responsabile di oltre il 90% della dose ambientale) del campo di radiazione all'esterno delle schermature (Ag01).

Alle energie in gioco (sia per macchine da protontoterapia che per macchine che accelerano ioni) gli spessori necessari ad abbattere le dosi ambientali di un fattore 10 sono nell'ordine del metro (Na04, Si01), con il risultato che le schermature di queste macchine possono facilmente arrivare, nei punti più delicati, ad essere spesse 5-6 metri.

Per consentire l'accesso ai bunker, in alcuni casi le radiazioni sono attenuate per riflessione, costruendo dei labirinti di accesso al termine dei quali possono essere utilizzate porte non schermate (Ag05). In Figura 2, per esempio, è mostrato un layout di una tipica sala trattamento, in cui è evidenziato l'andamento del campo di radiazione lungo il labirinto.

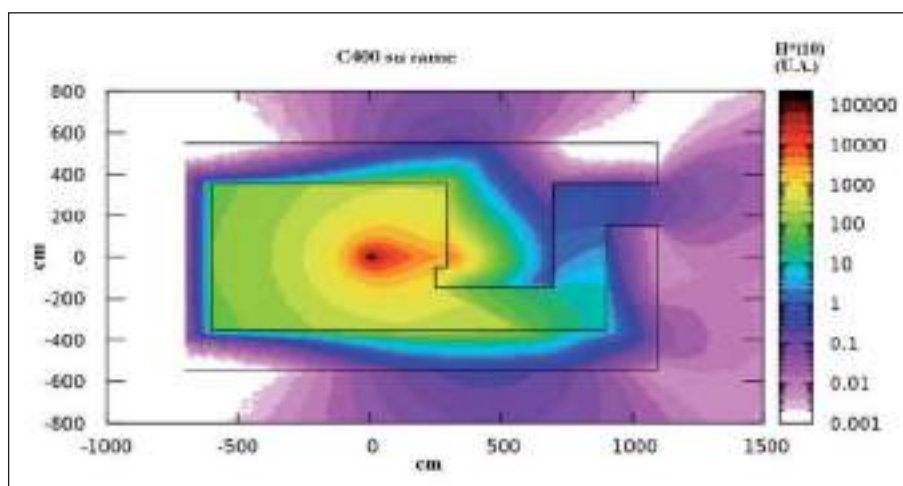


Figura 2. *Mapa di dose, costruita con il software di simulazione Monte Carlo FLUKA, di una tipica sala di trattamento, a scopo esemplificativo dell'attenuazione del campo di radiazione attraverso schermature e labirinti. Campo di radiazione generato da ioni carbonio da 400 MeV/u su bersaglio di rame, curve isodose in unità arbitrarie (simulazione dell'autore)*

Uno degli effetti più caratteristici degli acceleratori di particelle è l'effetto di skyshine (St94), ovvero la riflessione dei neutroni nell'atmosfera, che può portare a significativi contributi di dose in tutte le zone circostanti l'impianto. Questo effetto è da tenere in considerazione all'atto di dimensionare il tetto di un acceleratore, che va schermato adeguatamente, indipendentemente dal fatto che sia o meno poco frequentato (o addirittura interdetto a macchina accesa). Vale anche la pena ricordare che l'effetto di skyshine (e quindi la dose ambientale nelle aree circostanti) è tanto più significativo tanto maggiore è l'area del tetto. Per esempio, in Figura 3 è mostrato un particolare della costruzione del tetto del CNAO, dove, a causa di questo fenomeno è stato necessario schermare il soffitto della Sala Sincrotrone con spessori di calcestruzzo compresi tra 110 e 220 cm (Figura 3).



Figura 3. Fase di montaggio del tetto schermato del CNAO

Attivazioni

Come esito delle reazioni nucleari che avvengono quando il fascio interagisce con la materia vengono prodotti vari nuclidi instabili, che trasformano di fatto tutti i materiali irraggiati in potenziali sorgenti radioattive le cui caratteristiche (attività, tempi di decadimento, miscela di radionuclidi contenuti) dipendono da vari parametri, tra cui la composizione chimica del materiale irraggiato, natura e intensità del fascio e la durata dell'irraggiamento (NCRP144). Questo capita anche, in misura minore, per interazione delle radiazioni secondarie di alta energia prodotte dall'interazione del fascio.

In ambiente di acceleratore, le operazioni su materiali attivati sono inevitabili, e costituiscono la prima causa di esposizione degli operatori. Lo stesso avviene, in particolare, intorno alle macchine per adroterapia, dove le attività quotidiane prevedono, a titolo di esempio, manutenzioni su macchina e linee di trasporto del fascio, ma anche attività sui pazienti appena irraggiati, sui dispositivi di immobilizzazione (maschere, cuscini per il posizionamento) e sulla strumentazione utilizzata per i controlli di qualità del fascio.

Le scelte tecnologiche utilizzate nelle macchine influenzano pesantemente su questi aspetti. A titolo di esempio, le attivazioni intorno ai sincrotroni sono solitamente molto gestibili, viste le minori correnti accelerate e le minori perdite di fascio. Intorno ai ciclotroni di alta corrente, e in particolare intorno ai sistemi di selezione dell'energia, i ratei di dose possono invece facilmente arrivare nell'ordine dei mSv/h, richiedendo l'imposizione di tempi di attesa significativi per l'accesso alle macchine e per l'effettuazione delle operazioni di manutenzione.

L'attivazione dei materiali, inoltre, crea dei notevoli problemi per la gestione e lo smaltimento dei materiali irraggiati, che devono essere misurati e adeguatamente caratterizzati prima di deciderne il destino.

Misure

I campi di radiazione prodotti dalle macchine per adroterapia sono qualitativamente diversi da quelli che si trovano solitamente negli ambienti ospedalieri: sono campi misti (cioè costituiti da diverse particelle) e di alta energia (cioè con energie che si estendono fino a centinaia di MeV). Queste caratteristiche fanno sì che gli strumenti solitamente utilizzati in ambiente ospedaliero per dosimetria ambientale (es. camere a ionizzazione, contatori geiger, scintillatori plastici per i fotoni, e rem counter per i neutroni) possano risentirne in vari modi (Fe18).

Per esempio, un effetto tipico è quello per cui particelle diverse da quelle per cui è costruito lo strumento rilascino energia (e quindi segnale) nel volume sensibile del rivelatore, e questo segnale venga interpretato dall'elettronica dello strumento come dovuto alla particella per cui questo è costruito, dando luogo a letture fuorvianti. Allo stesso modo, diversi effetti (saturazione, risposta ai campi pulsati, risposta all'energia inadeguata all'estensione in energia del campo da misurare) possono inficiare la correttezza delle misure fatte dall'Esperto Qualificato (Ca14).

Una menzione a parte meritano i dosimetri personali, i cui risultati vengono utilizzati come base per le valutazioni di dose efficace ricevuta dal personale. I dosimetri per fotoni, come noto, sono soggetti alle incertezze di misura definite dalle cosiddette "curve a trombeta" (ICRP35) definite dall'ICRP (Figura 4) che alle basse dosi ammettono un'incertezza di misura che può essere superiore a un fattore 2. Una volta noto questo, va però detto che dal punto di vista misuristico questi dosimetri risultano sostanzialmente efficaci, considerato che la maggior parte della dose agli operatori, in ambiente di adroterapia, è dovuta al lavoro su parti attivate. Lo stesso non si può dire dei dosimetri per neutroni, che spesso funzionano in modo adeguato (i.e. entro le incertezze delle curve a trombeta) solo per certe geometrie di irraggiamento e solo in un ridotto intervallo di energie (Va10-Ha17).

In particolare in questo tipo di ambienti, il medico addetto alla sorveglianza sanitaria dovrebbe essere conscio dell'esistenza di questi limiti e delle incertezze delle dosi comunicate dall'Esperto Qualificato, e tenerne conto, quanto possibile, nei casi in cui sia necessario esprimere delle valutazioni in base ai dati ricevuti.

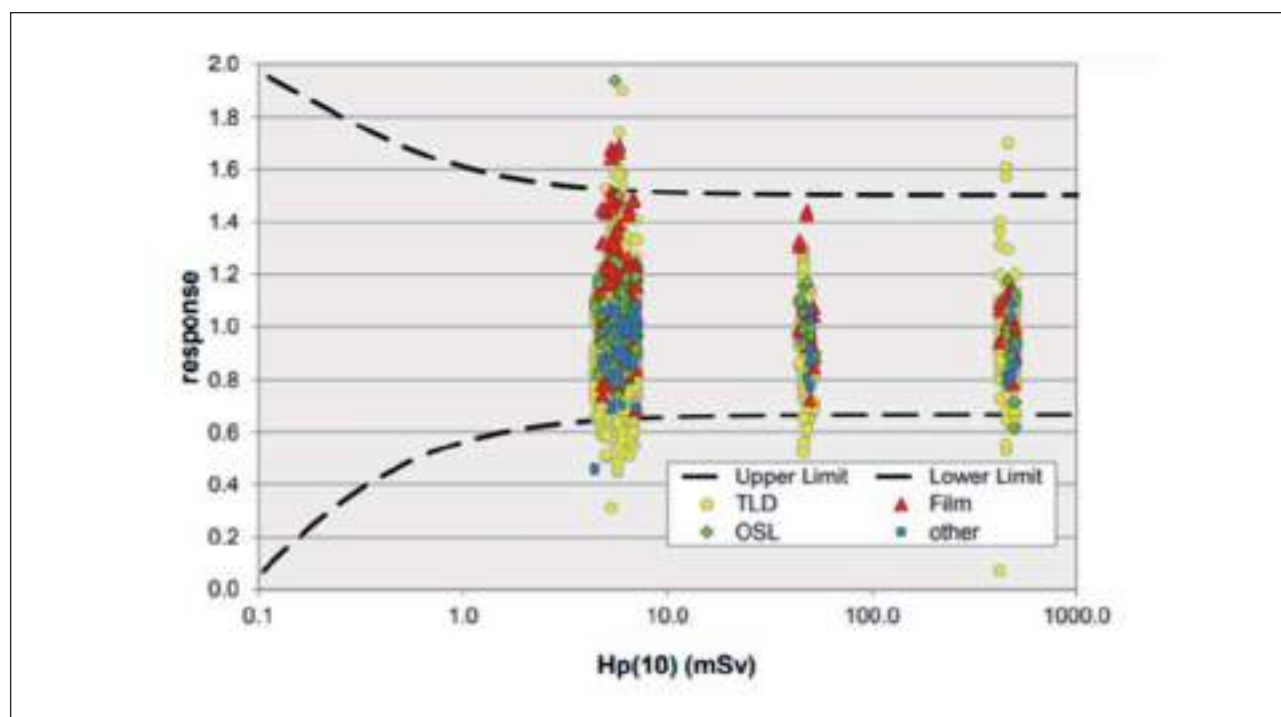


Figura 4. Esempio di distribuzione di letture di dosimetri personali rispetto alle curve a trombetta ICRP (da Ha17)

Bibliografia

- Ro11) Rossi S. The status of CNAO. Eur Phys J Plus 2011; 126: 78. DOI: 10.1140/epjp/i2011-11078-8
- Ptcog) <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation> sito controllato il 21/10/2019.
- Am10) Amaldi U, et al. Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs. NimA620 2010; 563-577.
- Unsear 2008) Sources and Effects of Ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2008 Report Volume II Annex C (Radiation exposures in accidents), pg 13, ch. 98-100, UNITED NATIONS PUBLICATION Sales No. E.11.IX.3 ISBN-13: 978-92-1-142280-1.
- Ca14) Caresana M, et al. Intercomparison of radiation protection instrumentation in a pulsed neutron field 2013 NIMA Volume 737, 11 February 2014, Pages 203-213.
- Na06) Nakamura T, Heilbron L. Handbook of secondary particle production and transport by high energy heavy ions. World Scientific, 2006 ISBN10:9812565582.
- SI01) Silari M. Special Radiation Protection Aspects of Medical Accelerators. RPD Volume 96, Issue 4, 1 August 2001, Pages 381-392.
- Ag05) Agosteo, et al. Monte Carlo simulations for the design of the treatment rooms and synchrotron access mazes in the CNAO Hadrontherapy facility. Radiation Protection Dosimetry, Volume 113, Issue 3, 28 April 2005, Pages 266-274.
- Ag01) Agosteo S. Radiation protection at medical accelerators. Radiation Protection Dosimetry, Volume 96, Issue 4, 2001, Pages 393-406.
- NCRP144) NCRP report n. 144, radiation protection for particle accelerator facilities, NCRP2003.
- St94) Stapleton, et al. Accelerator skyshine: tyger, tyger, burning bright particle accelerators. 1994; Vol 44(1): pp 1-15.
- Pe11) Pelliccioni M. Radiation protection at Hadron Therapy facilities. Radiation Protection Dosimetry, Volume 146, Issue 4, 1 July 2011, Pages 407-413.
- Na04) Nakamura T, et al. Overview of recent experimental works on high energy neutron shielding. Progress in Nuclear Energy 2004; 44, No. 2, pp 85-187.
- Fe18) Ferrulli F. Caratterizzazione di rivelatori a gas in campi misti e di alta energia in adroterapia. Tesi laurea magistrale, Politecnico di Milano - Ingegneria nucleare, 2018.
- ICRP35) ICRP, 1982. General Principles of Monitoring for Radiation Protection of Workers. ICRP Publication 35. Ann. ICRP 9 (4).
- Va10) Vanhavere F. Testing 3 types of personal neutron dosimeters for application in a nuclear research centre. Radiation Measurements 2010; 45: 1593-1596.
- Ha17) Hajek M, et al. Overview of the IC2017n Results. Eurados meeting, LODZ 2017 (www.Eurados.org).
- EU12) EURADOS Intercomparison 2012 for Whole Body Dosimeters in Photon Fields, ISBN 978-3-943701-09-8.

Corrispondenza: Michele Ferrarini, michele.ferrarini@cnao.it

Alberto Delogu¹, Giuseppe Taino¹, Marcello Imbriani^{1,2}

La sorveglianza sanitaria degli esposti in un centro di adroterapia

¹ IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia, Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del lavoro (UOOML)

² Università degli Studi di Pavia

RIASSUNTO. Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia è l'unica struttura italiana in grado di somministrare trattamenti terapeutici radioterapici con particelle pesanti (ioni carbonio, protoni) accelerate; oltre a ciò, è sede di rilevante attività di ricerca, sia come ricerca di base, sia per applicazioni d'ordine sanitario. Da un punto di vista radioprotezionistico, il profilo di rischio di gran lunga prevalente è quello legato all'irraggiamento esterno, riconoscendo tre categorie di sorgenti: fasci esterni accelerati (oltre ai fasci di trattamento sono presenti acceleratori lineari convenzionali), materiali attivati a seguito d'irraggiamento in corso di trattamento o durante attività di ricerca, isotopi instabili impiegati a fini diagnostici. La struttura ospitante CNAO è stata progettata e realizzata per garantire la massima sicurezza tanto all'operatore quanto al paziente o visitatore, con sistemi ampiamente ridondanti al fine di escludere l'evenienza d'irraggiamento accidentale, e per minimizzare il rischio di esposizione a materiali attivati. La coorte di lavoratori presenta caratteristiche "atipiche" per le strutture sanitarie in ragione dell'assoluta sproporzione tra classificati e non classificati, dell'omogeneità dei percorsi formativi, delle caratteristiche demografiche. La sorveglianza sanitaria degli esposti, tutti classificati in categoria B ai sensi del D.Lgs 230/95, si basa sull'adozione del Protocollo AIRM, temperato sulle caratteristiche specifiche del processo lavorativo. Le principali criticità legate alla sorveglianza sanitaria degli esposti di CNAO giungono dalle energie impiegate, con rilevante capacità di attivazione, e dalla presenza di personale in formazione.

Parole chiave: radioprotezione, medicina del lavoro, fasci ad alte energie.

ABSTRACT. The Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) of Pavia is the only Italian structure capable of administering therapeutic radiotherapy treatments with heavy particles (carbon ions, protons) accelerated; in addition to this, it hosts significant research activity, both as basic research and for health-related applications.

From the perspective of radioprotection, the most significant risk profile is that linked to external irradiation, from three categories of sources: accelerated external beams (in addition to the treatment beams there are conventional linear accelerators), materials activated following irradiation during treatment or during research activities, unstable isotopes used for diagnostic purposes. The CNAO building has been designed and built to guarantee maximum safety both to the operator and to the patient or visitor, with widely redundant systems in order to exclude the occurrence of accidental irradiation, and to minimize the risk of exposure to activated materials. The cohort of workers shows "atypical" characteristics for healthcare

Introduzione

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) è una struttura, unica nel suo genere in Italia, finalizzata ad erogare trattamenti terapeutici con particelle pesanti accelerate (ioni carbonio e protoni), essenzialmente indirizzati a patologie di pertinenza oncologica.

Oltre all'attività clinica, CNAO svolge una rilevante attività scientifica, sia come ricerca in campo medico, che radioprotezionistico e fisico, e un'attività tecnica altamente specializzata conseguente alla necessità di mantenere operativo il sincrotrone.

Da questi aspetti discendono una serie di specificità, in tema di sorveglianza sanitaria in senso lato, e sorveglianza medica degli esposti in ambito più focalizzato, che distinguono CNAO da strutture sanitarie di natura più convenzionale: innanzitutto un'atipica omogeneità dei percorsi formativi a livello del comparto sanitario; una frazione di lavoratori classificati estremamente elevata; la presenza, nell'ambito dei lavoratori classificati, di una rilevante quota di personale tecnico deputato agli interventi di manutenzione sull'acceleratore; un'elevata rotazione legata ad accessi temporanei di personale in formazione (questa è una caratteristica comune per i centri sanitari che svolgano anche attività di ricerca e formazione, ma generalmente si tratta di strutture notevolmente maggiori per dimensioni della forza lavoro, e pertanto il personale in formazione risulta frazionalmente molto inferiore).

A ciò s'aggiungono caratteristiche espositive che, quantunque non esclusive o nemmeno eccezionali in termini generali, tendono tuttavia ad essere alquanto atipiche per le strutture o i servizi di radioterapia oncologica che, in ambito sanitario, sono le realtà più affini a CNAO, ponendosi in una certa qual misura a cavallo con l'industria radiofarmaceutica o il settore della ricerca.

Infine, sebbene non rappresenti una caratteristica intrinseca al tipo di attività, ma sia mera conseguenza del percorso genetico di CNAO e in misura minore della scala relativamente ridotta, la coorte dei lavoratori presenta una variabilità anagrafica inferiore rispetto a realtà sanitarie più dimensionalmente più estese o esistenti da più lungo tempo.

facilities due to the absolute disproportion between classified and unclassified personnel, the homogeneity of training paths, and demographic characteristics. The health surveillance of the exposed, all classified in category B pursuant to Legislative Decree 230/95, is based on the adoption of the AIRM Protocol, tempered on the specific characteristics of the work process. The main critical issues related to the health surveillance of the exposed CNAO workers come from the energies used, with significant activation capacity, and from the presence of personnel in training.

Key words: radioprotection, occupational health, high energy beams.

Caratteristiche di esposizione

Il personale classificato di CNAO è potenzialmente oggetto a esposizione da parte di fasci accelerati, dai prodotti del decadimento di materiali attivati e da parte di radioisotopi instabili impiegati a scopo diagnostico.

La prima evenienza dev'essere contemplata nel novero delle possibilità ma ne va sottolineata l'estrema implausibilità, giacché misure tecniche e organizzative impediscono l'attivazione del sincrotrone e l'erogazione del fascio nelle sale trattamento in presenza di personale; occorre inoltre ricordare che il fascio particolato, per le sue caratteristiche fisiche, tende a mantenere la coerenza e l'incidenza dei fenomeni di *scattering* è decisamente inferiore rispetto a fasci fotonici (acceleratori lineari di tipo diagnostico sono comunque presenti nella struttura, per quanto il loro impiego sia finalizzato alle operazioni propedeutiche all'erogazione del trattamento).

Lo scotto da pagare è tuttavia rappresentato da fenomeni di attivazione di portata più rilevante, sia a carico delle componenti dell'acceleratore che delle strutture e dell'ambiente delle sale di trattamento; se il secondo caso non pone particolari criticità in tema di sorveglianza sanitaria degli esposti, nel primo caso si può facilmente identificare uno scenario espositivo "tipico" e potenzialmente ricorrente per il personale tecnico nel corso di interventi di manutenzione sul sincrotrone, con mani e arti superiori come organi bersaglio per la necessità di manipolare le componenti attivate.

Trattandosi di interventi programmati (o, in ogni caso, *programmabili*) per la tutela della salute dei lavoratori coinvolti le misure organizzative e l'addestramento svolgono un ruolo di gran lunga preponderante.

Caratteristiche della popolazione

La caratteristica che meglio descrive la coorte di lavoratori afferenti a CNAO è l'omogeneità, soprattutto a carico del dipartimento sanitario.

Per quanto ciò non costituisca certamente un aspetto insolito nell'ambito di realtà sanitarie altamente specializzate, di regola si tratta di un riscontro a livello di reparto/struttura complessa (assai più raramente coinvolge

livelli organizzativi più elevati quali dipartimenti, etc...); più insolite le conseguenze pratiche sul versante della sorveglianza sanitaria, dove la tendenza all'atomizzazione caratteristica di realtà complesse e quasi "artigianali" nelle modalità di lavoro risulta pressoché annullata.

I vantaggi tuttavia non si limitano agli aspetti più burocratici o formali (gestione delle convocazioni, etc...) ma si estrinsecano in forma assai più concreta nei fondamentali ambiti della comunicazione e formazione, soprattutto nell'ambito più specifico della radioprotezione.

Discende invece da fattori meramente contingenti la peculiare demografia della coorte; nondimeno, le ricadute sulla sorveglianza sanitaria sono relevantissime, sia per le implicazioni sanitarie (patologie *age-related*) che sociali (*turn-over* più rapido, tutela della maternità/paternità).

Non stupisce infine la distribuzione per genere, riflettendo di fatto quanto da anni ormai si verifica a livello formativo nell'ambito degli studi biologici-sanitari (forte prevalenza della componente femminile).

Per alcuni aspetti differente è la situazione a livello del dipartimento tecnico, il "ramo" di attività che si occupa della gestione degli impianti.

In questo settore la necessità di professionalità differenti determina una maggior eterogeneità dei percorsi formativi e modalità di accesso alla sfera della radioprotezione più variegata; mantengono tuttavia inalterato valore le considerazioni già espresse sugli aspetti demografici direttamente influenzati dal percorso genetico di CNAO.

Sorveglianza medica degli esposti e sorveglianza sanitaria

Per quanto segua una normativa specifica, specie nei casi in cui il Medico Autorizzato rivesta al contempo il ruolo di Medico Competente, la sorveglianza medica degli esposti tende a sfumarsi nella, se si concede il termine, più "generica" sorveglianza sanitaria, anche in considerazione del fatto che ragioni innanzitutto di natura etica (minimizzare il disagio per la popolazione sorvegliata) e in secondo luogo organizzative spingono all'adozione di un protocollo sanitario unico e a una calendarizzazione unificata; nonostante ciò specifiche e differenti istanze soprattutto conseguenti alle matrici normative tendono a scindere le due dimensioni, specialmente in una realtà con le caratteristiche demografiche precedentemente illustrate.

Nello specifico, l'adozione di un protocollo unificato non pone particolari sfide, anche in ragione dei presupposti largamente comuni tra i presupposti di ambito strettamente sanitario, e lo stesso può dirsi della calendarizzazione, ove il razionale medico-scientifico trova riscontro nella prescrizione del Legislatore, almeno in condizioni ordinarie.

È tuttavia sempre necessario ricordare la differenza ontologica tra la sorveglianza medica degli esposti, finalizzata alla tutela del lavoratore da un rischio e sostanzialmente indipendente dalla mansione, e la sorveglianza sa-

nitaria, incentrata sul concetto di mansione specifica, in quanto responsabile di una serie di smagliature nel tessuto della tutela sanitaria dei lavoratori (qui, e in seguito, i termini “lavoro” e “lavoratore” andranno intesi nel senso tecnico, più ampio rispetto all’originario valore semantico) che tendono ad emergere in circostanze precise, tra le quali particolare attenzione rivestono l’inizio e la fine del rapporto lavorativo.

All’atto pratico, in coerenza con i principi della *evidence-based medicine*, si è optato per seguire l’impianto generale suggerito dalle Linee Guida AIRM 2013, con gli opportuni adattamenti legati agli scenari espositivi e modulato dalla necessità di “coprire” gli altri rischi lavorativi evidenziati.

Corrispondenza: Alberto Delogu, alberto.delogu@icsmaugeri.it

Bibliografia

- 1) Linee guida AIRM - Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti. AA.VV. Ipsoa 2013.
- 2) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP Volume 37/2-4, 2008.
- 3) Taino G, et al. Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica. Med Lav 2014 Nov 24; 105(6): 445-72.
- 4) Taino G, Oddone E, Corona G, Foti R, Imbriani M. The fitness to work certificate in a worker exposed to ionizing radiation with an oncological disease: criteria and assessment process. Radioprotection 2019; 54(4): 303-307. DOI<https://doi.org/10.1051/radiopro/2019036>

Andrea Salvini

Il Reattore Nucleare di ricerca TRIGA - Mark II: storia e peculiarità

LENA - Laboratory of Applied Nuclear Energy, University of Pavia, Via Aselli 41, 27100, Pavia, Italy

RIASSUNTO. Meno di cinque anni dopo il dicembre del 1953, data in cui risale il discorso Atoms for Peace del presidente degli Stati Uniti Dwight D. Eisenhower presentato all'assemblea generale delle Nazioni Unite, fu concepito, costruito e messo in condizioni operative, presso la Divisione della General Atomic a San Diego, il TRIGA® (acronimo di Training, Research, Isotope production, General Atomic), un nuovo tipo reattore intrinsecamente sicuro sviluppato per la ricerca nucleare, il training e la produzione di isotopi. Nel corso degli anni, la filiera TRIGA si è evoluta diventando in breve tempo il reattore di ricerca più diffuso al mondo, con livelli di potenza di esercizio fino a 14 MW, e progetti fino a 25 MW. Il Laboratorio di Energia Nucleare Applicata (LENA) dell'Università di Pavia gestisce dal 1965 un Reattore di ricerca della filiera TRIGA con 250 KW di potenza termica. L'impianto è utilizzato per supportare programmi di istruzione e formazione, attività di analisi per attivazione neutronica, ricerca medica, applicazioni industriali ed in generale è dedicato alla scienza nucleare applicata in generale. Queste attività saranno presentate unitamente agli aspetti storici e tecnici del Reattore Nucleare di Ricerca.

Parole chiave: reattore nucleare, ricerca, produzione isotopi.

ABSTRACT. Less than five years after the "Atoms for Peace" speech by US President Dwight D. Eisenhower to the United Nations General Assembly in December 1953, TRIGA® (acronym for Training, Research, Isotopes, General Atomics), a new inherently safe type reactor developed for nuclear research, training and isotope production, was conceived, built and operated at the General Atomic Division in San Diego. Over the years, the TRIGA industry has soon evolved into the most widely used research reactor in the world with operating power levels up to 14 MW and designs up to 25 MW. Since 1965 the Laboratory of Applied Nuclear Energy (LENA) of the University of Pavia has been operating a TRIGA research reactor with thermal power levels of 250 kW. The installation is used to support education and training programs, neutron activation analysis activities, medical research, industrial applications, and is mainly dedicated to applied nuclear science in general. These activities will be presented together with the historical and technical aspects of the Nuclear Research Reactor.

Key words: nuclear reactor, research, isotope production.

Introduzione

Il LENA è un "Centro Servizi Interdipartimentale" dell'Università degli Studi di Pavia che gestisce le due principali apparecchiature, il reattore nucleare di ricerca TRIGA® MARK II (Training Research Isotopes General Atomics) di 250 kW di potenza ed il ciclotrone per la produzione di radioisotopi β^+ emettitori modello IBA CYCLONE® 18/9. Il Laboratorio è dotato, inoltre, di altre sorgenti di radiazioni, tra cui un irraggiatore RX ad uso industriale e un irraggiatore con Co-60, e di laboratori per la manipolazione di materiali radioattivi prodotti per attivazione neutronica nel reattore.

Gli impianti sono a disposizione di ricercatori dell'Ateneo pavese e di altri utenti, pubblici e privati, per lo svolgimento di attività di ricerca applicata, di didattica e di servizio. Il Centro svolge direttamente attività di ricerca e di formazione ed eroga servizi ai privati incoraggiando il trasferimento dei risultati della ricerca nel campo delle tecnologie nucleari al sistema produttivo.

Il Centro LENA è inserito nel Polo Nucleare Cravino a cui afferiscono l'area di Radiochimica ed il Laboratorio di Monitoraggio Ambientale.

Il Reattore TRIGA

Nel corso degli anni, la filiera TRIGA (1) si è evoluta diventando in breve tempo il reattore di ricerca più diffuso al mondo (Figura 1), con livelli di potenza di esercizio fino a 14 MW, e progetti fino a 25 MW.

Alla fine del 2014 il database IAEA (International Atomic Energy Agency) dei reattori di ricerca contava nel mondo una rete diffusa di 66 reattori costruiti, di cui 37 in esercizio e 29 in fermo macchina o in smantellamento. La Tabella I mostra la lista dei reattori TRIGA in esercizio aggiornata al 2014.

In Tabella II due sono elencate le specifiche del combustibile a basso arricchimento per i reattori tipo TRIGA.

La diffusione dei reattori tipo TRIGA nel mondo è da ricercarsi prendendo in considerazione le sue caratteristiche di progetto che si traducono in una lista di considerazioni positive di seguito elencate:

- Economicità di installazione. Se comparata a reattori di stessa potenza ma con differente combustibile.



Figura 1. Mappa dei reattori di ricerca tipo TRIGA nel mondo (IAEA-GA)

Tabella I. Reattori TRIGA in esercizio (fonte IAEA)

	Country	Facility Name	TRIGA Type	Power		First criticality
				Steady State (kW)	Pulsing (MW)	
1	AUSTRIA	TRIGA II VIENNA	MARK II	250	250	1962-03-07
2	BANGLADESH	TRIGA MARK II	MARK II	3 000	3,900	1986-09-14
3	BRAZIL	IPR-RI	MARK I	100	-	1960-11-06
4	COLOMBIA	IAN-R1	CONVERSION	30		1997-08-29
5	FINLAND	FIR-1	MARK II	250	250	1962-03-27
6	GERMANY	FRMZ	MARK II	100	250	1965-08-03
7	INDONESIA	TRIGA MARK II, BANDUNG	MARK II	2 000	-	1964-10-19
8	INDONESIA	KARTINI-PTAPB	MARK II	100	-	1979-01-25
9	ITALY	LENA, TRIGA II PAVIA	MARK II	250	250	1965-11-15
10	ITALY	TRIGA RC-1	MARK II	1 000	-	1960-06-11
11	JAPAN	NSRR	ACPR	300	22,000	1975-06-30
12	MOROCCO	MA-R1	MARK II	2 000	-	2007-05-02
13	MEXICO	TRIGA MARK III	MARK III	1 000	2,000	1968-11-08
14	MALAYSIA	TRIGA PUSPATI (RTP)	MARK II	1 000	1,200	1982-06-28
15	ROMANIA	TRIGA II PITESTI - SS CORE	MPR	14 000		1980-02-02
16	ROMANIA	TRIGA II PITESTI - PULSED	ACPR	500	22,000	1980-02-02
17	SLOVENIA	TRIGA- MARK II LJUBLJANA	MARK II	250	-	1966-05-31
18	THAILAND	TRR-1/M1	CONVERSION	2 000	1,200	1977-11-07
19	TURKEY	ITU-TRR, TECH UNIV	MARK II	250	250	1979-03-11
20	USA	MUTR UNIV. MARYLAND	CONVERSION	250	-	1974-12-01
21	USA	OSTR, OREGON STATE UNIV.	MARK II	1 100	3,200	1967-03-08
22	USA	UC DAVIS/MCCLELLAN N. RESEARCH CENTER	MARK II	2 000	1,200	1990-01-20
23	USA	TRIGA II UNIV. TEXAS	A MARK II	1 100	1,600	1992-03-12
24	USA	TRIGA UNIV. UTAH	MARK I	100	-	1975-10-25
25	USA	NRAD	CONVERSION	250	-	1977-10-12
26	USA	KANSAS STATE TRIGA MK II	MARK II	250	250	1962-10-16
27	USA	GSTR USGS GEOLOGICAL SURVEY	MARK I	1 000	1,200	1969-02-26
28	USA	UNIVERSITY OF CALIFORNIA, IRVINE	MARK I	250	250	1969-11-25
29	USA	AFRRI TRIGA	MARK F	1 000	3,300	1962-01-01
30	USA	DOW TRIGA	MARK I	300	-	1967-07-06
31	USA	RRF REED COLLEGE	MARK I	250	-	1968-07-02
32	USA	UWNR UNIV. WISCONSIN	CONVERSION	1 000	2,000	1967-03-26
33	USA	WSUR WASHINGTON ST. UNIV.	CONVERSION	1 000	2,000	1967-03-13
34	USA	PSBR PENN ST. UNIV.	CONVERSION	1 000	2,000	1965-08-15
35	USA	ANN. CORE RES. REACTOR (ACRR)	ACPR	4 000	22,000	1967-06-01
36	USA	AEROTEST OPERATIONS	CONVERSION	250	-	1965-07-09
37	USA	NSCR TEXAS A&M UNIV.	CONVERSION	1 000	2,000	1968-01-01

Tabella II. Specifiche per il combustibile TRIGA LEU U-ZrH-Er

Uranium content	8.5, 12, 20, 30 or 45 wt%		
Uranium enrichment	19.7±0.2 wt%		
Uranium homogeneity	Manufacturing process produces a homogenous distribution of uranium		
Burnable poison	Erbium: Nominal range is 0.5-1.6 wt%, depending on uranium content, core reactivity and burn-up requirements. The low uranium density fuels, i.e. fuel with 8.5 wt% and 12 wt% has no erbium		
Erbium homogeneity	Manufacturing process produces a homogenous distribution of erbium		
H/Zr ratio	Nominal value is 1.60 (range 1.57-1.65)		
Cladding material	304 Stainless steel or Incoloy 800 with a $B_{eq} < 8$.		
Cladding thickness	Nominal element OD	(cm)	Nominal thickness (mm)
	3.81		0.51
	1.27		0.41

- **Economicità di esercizio.**
- **Basso consumo di combustibile.** Combustibile arricchito fino a quasi il 20% su reattori con potenza medio bassa. La vita media del combustibile risulta superiore a molte altre filiere di reattori anche in considerazione del massimo burnup permesso.
- **Di semplice esercizio.** La sicurezza intrinseca di questa filiera di reattori, li rende semplici nell'utilizzo. Essi sono infatti impiegati come strumenti di training per i futuri operatori di facilities più complesse.
- **Sicuro.** I reattori tipo TRIGA sono intrinsecamente sicuri per eventi di inserzione incontrollata di reattività. Considerando la bassa densità di potenza e le caratteristiche del combustibile TRIGA si può considerare sicuro anche per l'incidente di riferimento di perdita del vettore di raffreddamento.
- **Bassa severità dei requisiti di sito.** Basso inventario dei materiali fissili.
- **Versatilità.** Il reattore può seguire cicli di funzionamento molto flessibili. Risulta minimo, se comparato con altri impianti, il tempo necessario ad effettuare variazioni di potenza, startup o spegnimento. La sua versatilità trova riscontro nei molteplici campi di applicazione possibili quali:
 - Formazione sia accademica che specialistica
 - Applicazioni in campo biologico
 - Applicazioni in campo chimico
 - Scienza della terra
 - Scienza dei materiali
 - Mediche
 - Metallurgiche
 - Applicazioni industriali
 - Applicazioni forense
 - Rivelazione delle radiazioni
 - Radiobiologia
 - Sicurezza radiologica e nucleare
 - (a) Waste management
 - (b) Nuclear safeguards

tura di servizi di irraggiamento e di misure nucleari, e nel supporto ad attività di ricerca di base e applicata, nonché nel campo dell'education & training specialistico.

Le tipologie di utenti del LENA possono essere raggruppati nelle seguenti categorie: Dipartimenti dell'Università degli Studi di Pavia, altre Università ed istituzioni nazionali ed internazionali, soggetti privati. I principali campi di Ricerca nei quali è coinvolto il reattore di Pavia, sia direttamente che come supporto tecnico, è di seguito riportato:

- Analisi per Attivazione Neutronica (NAA)
- Boron neutron capture therapy (BNCT)
- Attività nel campo della Metrologica
- Produzione di radioisotopi
- Fisica del Reattore ed Ingegneria Nucleare
- Risposta alle radiazioni di dispositivi elettronici
- Danni da radiazioni
- Analisi Ambientali

Istruzione e formazione presso il Centro LENA

Il settore nucleare (industria, autorità governative, organizzazioni di Ricerca e Sviluppo e le istituzioni educative) ha la costante necessità di personale altamente qualificato. Elevati standard di prestazione sono attesi per la forza lavoro impiegata in questo settore e la loro specializzazione è una questione fondamentale per garantire e mantenere livelli di efficienza e di sicurezza elevata. L'Università di Pavia, grazie alla profonda esperienza maturata ed al contesto accademico in cui opera, offre una vasta gamma di programmi di istruzione e formazione, a livello nazionale ed internazionale, che coprono la maggior parte dei temi legati al settore nucleare: dalla cultura della sicurezza e radioprotezione alla manutenzione di un reattore di ricerca, alla gestione qualità. I corsi di formazione sono tenuti da tecnici altamente qualificati del LENA, o da docenti dell'Università di Pavia, o sono una parte del percorso formativo di altre Università o istituzioni che contribuiscono a corsi di Ingegneria Nucleare, Fisica, Master internazionali con tematiche quali la fisica dei reattori, radiochimica, la radioprotezione e strumentazione e misure nucleari. La Figura 2 mostra lo schema delle attività presenti.

Attività di Servizio, Ricerca e collaborazioni del centro LENA

Fra le varie applicazioni possibili, l'utilizzo del reattore del Centro LENA consiste principalmente nella fornir-

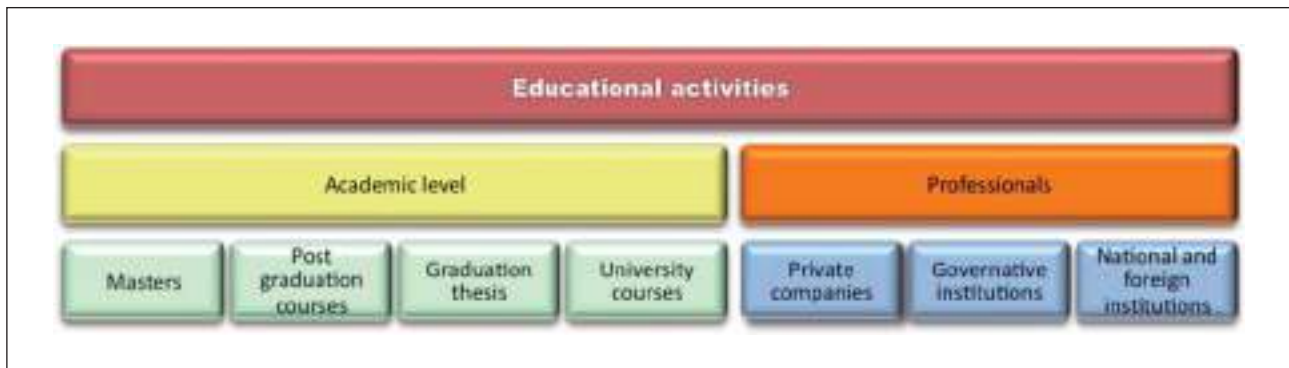


Figura 2. Istruzione e formazione (schema)

Nel campo della formazione è inclusa anche la preparazione (tirocinio) per i candidati all'esame per l'abilitazione professionale di Esperto Qualificato.

Oltre alle attività sopra descritte rivolte a studenti universitari e professionisti, da molti anni, il LENA offre visite guidate al reattore. Questa attività si rivolge in particolare agli studenti delle scuole superiori, al fine di promuovere la cultura nucleare e di fornire informazioni tecnico-scientifiche a coloro che andranno a scegliere una istruzione superiore nel settore nucleare. Il numero medio di visitatori all'anno è di circa 1500 studenti con attività didattiche per circa 200 ore/anno.

Conclusioni

In conclusione si può affermare che il reattore TRIGA MKII installato presso il Centro LENA dell'Università degli Studi di Pavia è, dal punto di vista di progetto, da considerarsi ancora attuale e corrispondente alle esigenze

di Ricerca Applicata ed a quelle Formative. Tali considerazioni, largamente condivise in ambito internazionale, ne fanno uno strumento ideale ed indispensabile per il mantenimento di una cultura nucleare. Queste affermazioni trovano riscontro nel rinnovamento effettuato da impianti analoghi per età e caratteristiche, vedasi l'Università di Vienna e Mainz e le dichiarazioni del *Department of Energy* (DOE) Statunitense, che sta considerando di farsi promotore e finanziatore di un ripristino della produzione del combustibile TRIGA. Conferma di quanto affermato è la dimostrazione di interesse a livello mondiale per una fornitura globale di circa 600 nuovi elementi di combustibile.

Bibliografia

- 1) INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, TECHNICAL REPORT SERIES No. 482, History, Development and Future of TRIGA Research Reactors, IAEA, Vienna (2016).

Corrispondenza: Andrea Salvini, LENA - Laboratory of Applied Nuclear Energy, University of Pavia, Via Aselli 41, 27100 Pavia, Italy, asalvini@unipv.it

Sergio Manera¹, Michele Prata¹, Bárbara Smilgys²

Rischio espositivo per i lavoratori e misure di prevenzione in condizioni ordinarie e di emergenza

¹ L.E.N.A. - Laboratorio Energia Nucleare Applicata, Università degli Studi di Pavia, Via Aselli 41, 27100 Pavia (PV), Italy

² Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia, Via Bassi 6, 27100 Pavia (PV), Italy

RIASSUNTO. La valutazione del rischio radiologico e la definizione del programma di sorveglianza fisica della radioprotezione applicata alla realtà di un reattore nucleare di ricerca da 250 kW termici esercito da un grande ente pubblico italiano. Elementi utili per la prevenzione delle esposizioni del personale, criteri di classificazione dei lavoratori, modalità di riduzione del rischio e ottimizzazione delle esposizioni, criticità più comuni nelle attività dell'impianto.

Analisi delle principali operazioni connesse alle attività di irraggiamento e ricerca scientifica con un occhio alle esigenze dei ricercatori e uno alle indicazioni di prevenzione. Metodiche consolidate di intervento per le attività ordinarie e per le situazioni di emergenza. Esame dettagliato dei possibili eventi imprevedibili o iniziatori di incidenti fermandosi alla definizione dei termini sorgente relativi ad emergenze interne all'impianto. Cause di origine nucleare e cause convenzionali di incidente. Analisi delle conseguenze radiologiche. Indicazioni di per la difesa in profondità e il monitoraggio di lungo termine della salute dei lavoratori, popolazione e ambiente.

Parole chiave: barriere protettive, difesa in profondità, monitoraggio, radioprotezione.

ABSTRACT. The radiological risk assessment and the definition of the radioprotection physical surveillance program applied to a 250 kW (thermal power) research nuclear reactor operated by a large Italian public body. Useful elements for the prevention of personnel exposures, classification criteria for workers, risk reduction methods and optimization of exposures, most common criticalities in plant activities.

Analysis of the main operations related to the activities of irradiation and scientific research with an eye to the needs of researchers and one to the indications of prevention. Consolidated intervention methods for ordinary activities and for emergency situations. Detailed examination of the possible unforeseen events or accidents initiators, stopping the assessment at the definition of the source terms related to emergencies inside the plant. Nuclear and conventional causes of accidents and analysis of the radiological consequences. Indications for in-depth-defense and long-term monitoring of the safety of workers, individuals of population and the environment.

Key words: protective barriers, defense in depth, monitoring, radioprotection.

Introduzione

In questa breve sintesi della presentazione del 30 maggio 2019 si intende ripercorrere le ragioni della scelta del materiale da esporre per meglio far comprendere il punto di vista dell'Esperto Qualificato incaricato per la Sorveglianza Fisica della radioprotezione presso un reattore nucleare classe TRIGA, esercito da un grande ente pubblico (Università di Pavia). Si tratta infatti di un punto di vista particolare ed atipico rispetto alle considerazioni ordinarie relative al mestiere dell'Esperto Qualificato che lavora presso strutture che impiegano attrezzature a scopo diagnosi/terapia in ambito sanitario. Da questa atipicità si spiega il taglio quasi impiantistico di "Fisica dei reattori nucleari" che ha caratterizzato tutto il lavoro di scelta del materiale da presentare alla conferenza.

Dopo aver illustrato l'intenzione di dividere la presentazione in tre grossi blocchi (attività di routine, emergenze nucleari, emergenze non nucleari), si è portata la discussione sul cuore del problema di prevenzione del rischio espositivo presso un reattore nucleare, di taglio "piccolo" rispetto ad un impianto di potenza commerciale del tipo "Caorso". E cioè il meticoloso lavoro necessario a garantire le condizioni di sicurezza dell'impianto in qualsiasi condizione operativa, inclusi i malfunzionamenti e gli eventi inattesi. Quella regola definita delle 3C nella terminologia utilizzata in USA, controllo della potenza, raffreddamento del combustibile e contenimento dell'enorme inventario di radioattività del nocciolo e delle altre parti rilevanti dell'impianto.

Corpo dell'articolo

Deve essere chiaro che il normale esercizio, le manutenzioni e anche la gestione di piccoli eventi inattesi pone problematiche di radioprotezione enormemente più contenute rispetto alla gestione di emergenze vere dovute al fallimento "impiantistico" di anche solo una delle tre regole sopra esposte. Problematiche che ovviamente devono essere viste nell'ottica del processo di ottimizzazione delle esposizioni anche se i normali valori di dose attribuita sono trascurabili rispetto ai pertinenti limiti derivanti dalla normativa. Lo provano le statistiche dosimetriche del per-

sonale, e per questo durante l'esposizione si passa in rassegna un sunto statistico delle dosimetrie e piccole contaminazioni personali avvenute nell'ultimo ventennio di esercizio presso il reattore di Pavia. Viceversa le condizioni di emergenza nucleare, tra l'altro rara o nulla per strutture che impiegano fonti radiogene in ambito sanitario, hanno un impatto non trascurabile sulla popolazione e l'ambiente circostante l'impianto, un impatto che può essere significativo dal punto di vista radiologico specie in relazione alla dispersione di alcuni inquinanti radioattivi particolarmente efficaci nel portare dose (il rischio espositivo si misura con la dose) a fasce della popolazione che più necessitano attenzioni e tutele, esempio i bambini, i lattanti, le donne in gravidanza, etc.

Con questa idea espositiva in mente la presentazione si dilunga sull'esame delle barriere protettive impiantistiche, sul loro significato e sulla loro difesa in profondità, mostrando quando e in che modo le stesse possano venir meno alla loro funzione in caso di incidente e come la radioattività confinata al loro interno possa sfuggire verso il personale in primis e poi verso la popolazione e l'ambiente. Si esaminano le barriere tempo e distanza, gli effetti del riparo al chiuso e dei contenimenti dinamici di aeriformi e si termina con l'osservazione che anche i DPI sono barriere e che il corpo umano stesso ha un funzionamento a barriere di non trascurabile efficacia. Tutto il discorso porta l'attenzione all'esame dell'esposizione del personale (ma anche della popolazione e dell'ambiente) come un percorso di dispersione, attraversamento di barriere sino a raggiungere i bersagli biologici importanti per la radioprotezione, siano essi individui, organi o parti di essi.

Il LENA ha un reattore nucleare di ricerca circa 200.000 volte più "piccolo" di una centrale per elettroproduzione, ad esempio l'impianto ad acqua bollente di Caorso. A questo risultato si arriva facilmente con considerazioni che riguardano la quantità di combustibile, la potenza termica di esercizio, l'inventario di radioattività e i fattori di utilizzo su base annua. Nondimeno la normativa italiana in materia di impianti nucleari parifica tagli così diversi di macchine, per lo meno per alcuni aspetti importanti di sorveglianza ambientale e necessità di un piano di emergenza esterno.

All'interno dell'impianto la valutazione del rischio radiologico è sviluppata sulla base dell'esame dei campi di radiazione individuabili e quantificabili. Radiazione elettromagnetica e neutronica ad ampio spettro di energia, prodotti di attivazione residua neutronica e protonica, frammenti di fissione sono oggetto della valutazione. Si ritrovano radionuclidi di emivita che va da pochi secondi a centinaia di anni. I contaminanti possono essere in forma solida, liquida o gassosa ponendo differenti problematiche di gestione secondo i casi.

La valutazione del rischio tiene conto delle operazioni ordinarie, cioè le attività di tutti i giorni che riguardano la produzione e l'utilizzo di materiali radioattivi, campioni di interesse scientifico e l'uso o le lavorazioni che possono potenzialmente arrecare esposizione ai lavoratori. Oltre a ciò essa comprende la disamina dei piccoli malfunzionamenti, piccoli incidenti che possono costituire maggiore aggravio di esposizione ai lavoratori in virtù delle caratteristiche di imprevedibilità o semplicemente dispersione di radioattività nell'ambiente di lavoro.

La valutazione del rischio deve poi tener conto dei problemi impiantistici che possono portare ad emergenze nu-

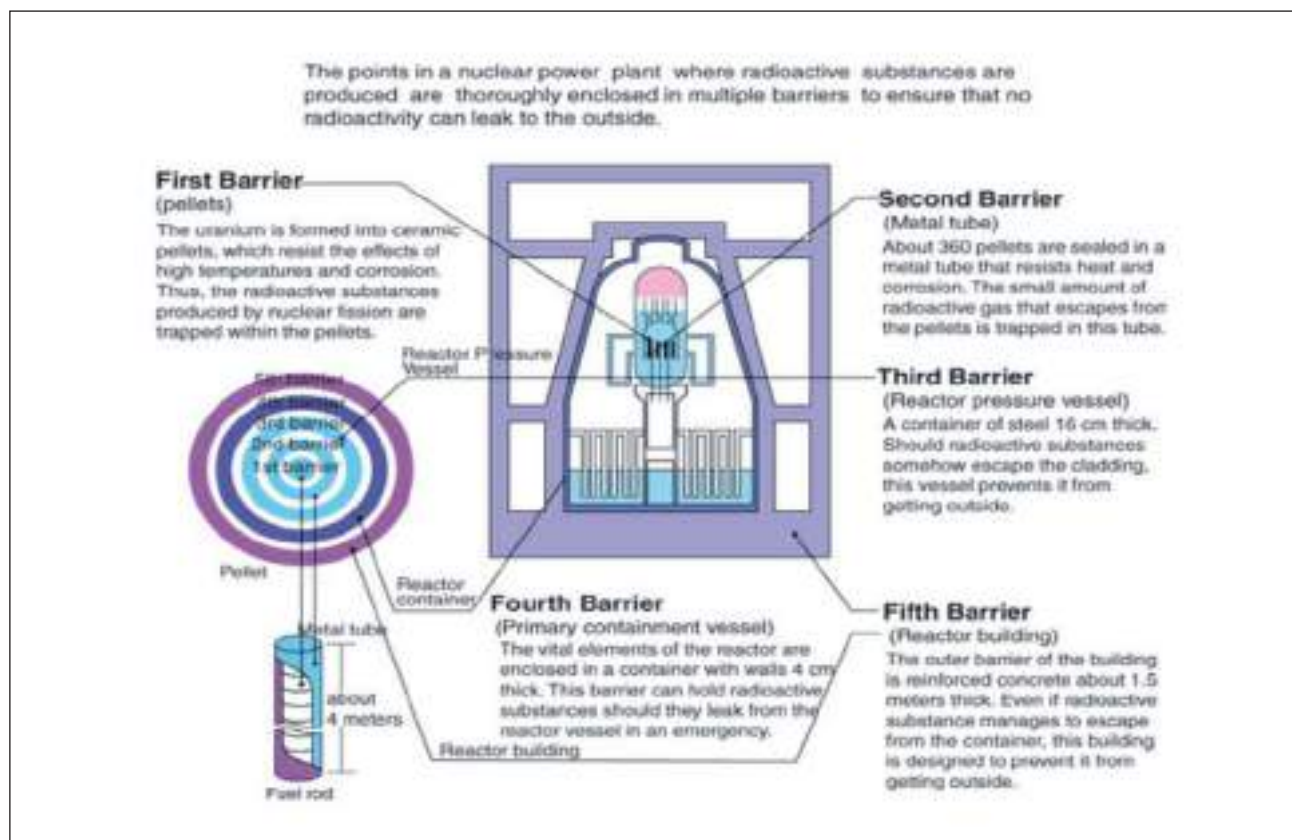


Figura 1. Schema barriere in un impianto nucleare

cleari, interne all'impianto (cioè senza che la radioattività esca dall'edificio) ed esterne con coinvolgimento dell'ambiente e della popolazione limitrofa. Secondo recenti rivalutazioni delle possibili cause iniziatrici di questi eventi, la valutazione di rischio è estesa a tutte quelle cause, anche non nucleari, che possano costituire un pericolo per il confinamento della radioattività o che possano concorrere, insieme ad altre cause, ad un aggravamento della situazione espositiva durante un'emergenza.

La presentazione passa quindi in rassegna, in primis, i diversi possibili eventi iniziatori di carattere nucleare così sistetizzabili:

- Inserzioni incontrollate e reattività, possibili divergenze della potenza termica oltre i parametri di esercizio e relative esposizioni del personale e della popolazione.
- Rotture di vario tipo delle guaine di protezione degli elementi di combustibile con relativa fuoriuscita di prodotti di fissione gassosi.
- Eventi di perdita di refrigerante con conseguenze per la salute del reattore e per l'ambiente circostante.
- Eventualità che l'intero nocciolo del reattore possa trovarsi al di fuori delle barriere di protezione, ad esempio a seguito di uno svuotamento parziale o totale dell'acqua della piscina reattore, con conseguenti esposizioni da nocciolo scoperto.
- Incidenti, guasti, rotture e manovre scorrette in fase di spostamento o gestione del combustibile esausto e relative conseguenze.

Successivamente si prendono in esame gli effetti di emergenze non nucleari distinte in grandi classi:

- Incendio in zona controllata.
- Allagamento in zona controllata.
- Rischio sismico.
- Effetto di cause esterne sulla sicurezza dell'impianto quali ad esempio caduta della rete elettrica, fulmini, tornadi, frane o crolli di edifici limitrofi, vento forte, eventi meteorologici estremi.

Conclusioni

In conclusione si torna a posare l'accento sulla diversità di approccio delle operazioni di routine rispetto alle necessarie azioni da intraprendere laddove il rischio nucleare si manifesti in forma veramente pericolosa a causa del fallimento di logiche di sicurezza e integrità delle barriere di protezione. Si fa brevemente cenno al fatto che oltre alle valutazioni di rischio radiologico che appartengono al genere "safety" esistono parallelamente altre valutazioni di rischio appartenenti alla categoria "security" che sempre più necessitano di attenzione e delle quali generalmente non si parla in ambito di convegni o altri eventi pubblici.

Bibliografia

- 1) "Radiazioni ionizzanti: dosimetria, protezione e prevenzione", di A. Venier 1974.
- 2) "Defence in depth in nuclear safety INSAG-10, A report by the International Nuclear Safety Advisory Group", IAEA Vienna 1996.
- 3) "Conferenza AIRP sull'incidente di Chernobyl: atti del convegno 23 giugno 1986", A.i.r.p.
- 4) ICRP, 1984. Protection of the Public in the Event of Major Radiation Accidents - Principles for Planning. ICRP Publication 40. Ann. ICRP 14 (2).
- 5) ICRP, 2016. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2. ICRP Publication 134. Ann. ICRP 45(3/4), 1-352.
- 6) ICRP, 2014. Protection of the Environment under Different Exposure Situations. ICRP Publication 124. Ann. ICRP 43(1).
- 7) ICRP, 2008. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. Ann. ICRP 38 (3).
- 8) ICRP, 1997. Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers (preface and glossary missing). ICRP Publication 78. Ann. ICRP 27 (3-4).
- 9) CEVaD Centro di Valutazione ed Elaborazione Dati - Emergenze nucleari eradiologiche, manuali e linee guida.
- 10) Software RODOS "Realtime Online Decision Support System for nuclear emergency management", Last modified: Mar 25, 2015.

Corrispondenza: Sergio Manera, L.E.N.A. - Laboratorio Energia Nucleare Applicata, Università degli Studi di Pavia, Via Aselli 41, 27100 Pavia (PV), Italy, Tel. +39 0382 98 7307, manera@unipv.it

Giuseppe De Luca

Incidente radiologico: contromisure di sanità pubblica

ISPRA - Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale

RIASSUNTO. Tra gli obiettivi della risposta in emergenza nucleare/radiologica ve ne sono diversi che hanno attinenze di carattere sanitario, tra questi: Salvare vite umane; Evitare/minimizzare gravi effetti deterministici; Garantire il primo soccorso, le prime cure mediche e i trattamenti per le situazioni critiche che mettono in pericolo la vita, gestire il trattamento sanitario delle lesioni da radiazioni; Ridurre il rischio (la probabilità) di effetti stocastici.

Nella Fase di risposta urgente, che va dall'individuazione delle condizioni che necessitano azioni di emergenza da attuare rapidamente alla completa attuazione di tutte queste azioni e può durare ore o giorni, trovano applicazione le azioni di attenuazione da parte dell'operatore e le azioni protettive urgenti. Nella Fase di risposta precoce (early), che inizia quando la situazione radiologica è ben caratterizzata e può durare giorni/settimane, trovano applicazione le azioni protettive precoci.

Un'Azione protettiva urgente è quella che deve essere messa in atto rapidamente (entro poche ore, giorni) per essere efficace e la cui efficacia è grandemente ridotta dal ritardo (es.: ITB - Iodine Thyroid Blocking, evacuazione, riparo al chiuso, decontaminazione delle persone, prevenzione del consumo di alimenti, acqua contaminati). Un'azione protettiva urgente si definisce precauzionale se viene adottata prima o immediatamente all'inizio del rilascio radioattivo sulla base delle condizioni del momento al fine di evitare o minimizzare gravi effetti deterministici.

Un'Azione protettiva precoce (early) è quella che può essere messa in atto entro giorni o settimane (es.: relocation; restrizione del consumo di alimenti potenzialmente contaminati). Nell'implementazione delle azioni tecniche di attenuazione sull'impianto non va assolutamente trascurata la protezione dei lavoratori in emergenza. Sono stati definiti "Valori guida" per limitare l'esposizione dei lavoratori in emergenza il più importante dei quali è il valore guida di 500 mSv (Dose equivalente/efficace) che non dovrebbe essere superato per i lavoratori incaricati di mettere in opera azioni per prevenire effetti deterministici gravi e lo sviluppo di condizioni catastrofiche. Le azioni protettive urgenti, precoci, le azioni di attenuazione e le altre azioni devono far parte di una complessiva strategia di protezione basata, tra l'altro sulla definizione di un livello di riferimento in termini di dose residua, tipicamente nel range 20-100 mSv di dose efficace acuta o annuale, comprendente dosi per tutte le vie di esposizione oltre che sulla definizione – sulla base dei risultati della giustificazione ed ottimizzazione delle strategie di risposta – di criteri generici in termini di dose assorbita o proiettata superati i quali vanno implementate azioni protettive o altre azioni di risposta per evitare/mitigare gli effetti deterministici gravi e ridurre il rischio di effetti stocastici.

Sono stati definiti e sono riportati in Pubblicazioni IAEA i Criteri generici per dosi ricevute in periodo di tempo più

Premessa - Obiettivi della risposta in emergenza

Quando presso un impianto nucleare, un'attività a rischio radiologico, una sorgente di radiazioni, si determinano condizioni che indicano un'emergenza nucleare/radiologica potenziale o effettiva, deve essere prevista una risposta in emergenza i cui principali obiettivi possono essere così riassunti:

- Recuperare il controllo della situazione e limitarne le conseguenze negative.
- Salvare vite umane.
- Evitare/minimizzare gravi effetti deterministici.
- Garantire il primo soccorso, le prime cure mediche e i trattamenti per le situazioni critiche che mettono in pericolo la vita, gestire il trattamento sanitario delle lesioni da radiazioni.
- Ridurre il rischio (la probabilità) di effetti stocastici.
- Garantire l'informazione della popolazione e mantenere la fiducia nelle azioni intraprese.
- Minimizzare quanto più possibile le conseguenze non radiologiche.
- Proteggere quanto meglio possibile la proprietà privata e l'ambiente.
- Prepararsi per la ripresa delle normali attività sociali ed economiche.

Diversi di questi obiettivi hanno attinenze di carattere sanitario e richiedono l'attuazione di contromisure che a pieno titolo possono essere considerate contromisure di sanità pubblica.

Fasi della risposta in emergenza

Nella risposta in emergenza si possono distinguere due fasi:

1. Fase di risposta urgente: dall'individuazione delle condizioni che necessitano azioni di emergenza da attuare rapidamente alla completa attuazione di tutte queste azioni (azioni di attenuazione da parte dell'operatore; azioni protettive urgenti). Può durare ore o giorni.
2. Fase di risposta precoce (early): da quando la situazione radiologica è già sufficientemente ben caratterizzata in modo da valutare la necessità di attuare azioni protettive precoci e/o provvedere all'attuazione completa delle stesse. Dura giorni - settimane.

Si è parlato di azioni di attenuazione e di azioni protettive urgenti o precoci, vediamo di cosa si tratta: le

o meno brevi per cui siano previste azioni protettive o altre contromisure al fine di evitare o limitare gravi effetti deterministici ovvero per ridurre la probabilità di effetti stocastici.

Da questi set di criteri generici vanno ricavati limiti (o criteri) operativi di intervento (Operational Intervention Levels - OIL) per dare inizio alle differenti parti della pianificazione di emergenza e per intraprendere azioni protettive ed altre azioni.

Parole chiave: emergenza nucleare o radiologica, azioni protettive urgenti, azioni protettive precoci, blocco tiroideo con iodio stabile.

ABSTRACT. Several measures in a response to a nuclear or radiological emergency have in common the aim of protecting human life and health, among these: to save lives; to avoid or to minimize severe deterministic effects; to provide first aid, critical medical treatment and to manage the treatment of radiation injuries; to reduce the risk of stochastic effects.

In the phase of the urgent response (the first hours or few days from the declaration of the emergency) mitigatory actions have to be taken by the operating personnel of a nuclear facility to prevent the escalation of the emergency and mitigate the consequences of radioactive releases and exposure; along with these, urgent protective actions have to be implemented. Examples of urgent protective actions are: sheltering, evacuation of people residing near the plant and iodine thyroid blocking (ITB): these actions can be also precautionary if taken before or immediately after the beginning of the radioactive release. In the second phase of the emergency (the early response phase) which can last days or weeks, early protective actions, like relocation, restrictions on the food chain and on water supply etc., should be taken.

The mitigatory and protective actions should be part of a general protective strategy of the population, based on generic criteria and generic guidance values for restricting exposure of the emergency workers and of the general population.

Key words: nuclear or radiological emergency, urgent protective actions, early protective actions, Iodine thyroid blocking.

Azioni di attenuazione sono interventi tecnici o tecnico-organizzativi in genere messi in atto da parte dell'operatore dell'impianto per ridurre la possibilità di evoluzione peggiorativa dell'incidente con il possibile risultato di una situazione di emergenza.

Le Azioni protettive hanno l'obiettivo di evitare o ridurre le dosi di radiazioni che altrimenti potrebbero essere ricevute in una situazione di esposizione di emergenza o in una situazione di esposizione esistente, esse possono essere distinte in:

1. Azioni protettive urgenti che devono essere messe in atto rapidamente (entro poche ore, giorni) per essere efficaci e la cui efficacia è grandemente ridotta dal ritardo (es.: Iodine Thyroid Blocking (Blocco tiroideo con

iodio stabile - ITB), evacuazione, riparo al chiuso, decontaminazione delle persone, prevenzione del consumo di alimenti, acqua contaminati). Un'azione protettiva urgente può anche essere precauzionale se viene adottata prima o immediatamente all'inizio del rilascio radioattivo sulla base delle condizioni del momento al fine di evitare o minimizzare gravi effetti deterministici.

2. Azioni protettive precoci (*early*) che possono invece essere messe in atto entro giorni o settimane (es.: relocation; restrizione del consumo di alimenti potenzialmente contaminati).

Tra le altre azioni di risposta: le più comuni sono controlli medici (visite) e terapie; registrazione e follow-up a medio-lungo termine; counselling psicologico; informazione alla popolazione, ecc.

Protezione dei lavoratori in emergenza

Nell'attuazione delle azioni di attenuazione che, come detto, sono interventi tecnici o tecnico-organizzativi in genere messi in atto tempestivamente da parte dell'operatore dell'impianto al fine di evitare un'evoluzione peggiorativa dell'incidente, non va assolutamente trascurata la protezione dei lavoratori in emergenza.

Nella Tabella I, tratta da IAEA GSR Part 7 - 2015 vengono riportati i Valori guida per limitare l'esposizione dei lavoratori in emergenza.

Strategia complessiva di protezione

Le azioni protettive urgenti e precoci, le azioni di attenuazione e tutte le altre azioni di risposta devono far parte di una complessiva strategia di protezione basata, tra l'altro, sulla:

- definizione di un livello di riferimento in termini di dose residua, tipicamente nel range 20-100 mSv di dose efficace acuta o annuale, comprendente dosi per tutte le vie di esposizione;
- definizione – sulla base dei risultati della giustificazione ed ottimizzazione delle strategie di risposta – di criteri generici in termini di dose assorbita o proiettata, superati i quali vanno implementate azioni protettive o altre azioni di risposta per evitare/mitigare gli effetti deterministici gravi e ridurre il rischio di effetti stocastici.

Nelle tabelle seguenti, tratte da IAEA GSR Part 7 - 2015 vengono riportati i criteri generici definiti da IAEA per la messa in atto di azioni protettive ed altre azioni al

Tabella I. Valori guida per limitare l'esposizione dei lavoratori in emergenza (IAEA GSR Part 7 - 2015)

Azioni per prevenire effetti deterministici gravi e lo sviluppo di condizioni catastrofiche	< 500 mSv
Azioni salvavita	I valori guida di 500 mSv (Dose equivalente/ efficace) possono essere superati in condizioni per le quali i benefici attesi (in termini ad es. di salvezza di vite umane o prevenzione di evoluzione catastrofica degli eventi) siano chiaramente maggiori dei rischi sanitari personali (i volontari devono essere informati e esprimere il loro consenso)
Azioni per evitare un'elevata dose collettiva	< 100 mSv

fine di evitare o minimizzare gli effetti deterministici gravi e ridurre il rischio di effetti stocastici. In particolare, nella Tabella II vengono riportati i Criteri generici per dosi ri-

cevute in un breve periodo di tempo per cui siano sempre previste azioni protettive o altre contromisure al fine di evitare o limitare gravi EFFETTI DETERMINISTICI.

Tabella II. Criteri generici per dosi ricevute in un breve periodo di tempo per cui siano sempre previste azioni protettive o altre contromisure al fine di evitare o limitare gravi EFFETTI DETERMINISTICI (IAEA GSR Part 7 - 2015)

Dose assorbita al midollo	1 Gy
Dose assorbita al feto	0,1 Gy
Dose assorbita al tessuto (Dose rilasciata a 100 cm ² di tessuto alla profondità di 0,5 cm sotto la superficie corporea a seguito del contatto diretto con una sorgente radioattiva ad es. tenuta in mano o in tasca)	25 Gy a 0,5 cm
Dose assorbita alla pelle (Dose a 100 cm ² di derma ad una profondità di 0,4 mm sotto la superficie cutanea)	10 Gy in 100 cm ²

N.B.: Se la dose è proiettata (Dose proiettata: dose assorbita ricevuta da un individuo della popolazione su un intervallo di tempo dall'inizio dell'incidente, da tutte le vie di esposizione, quando non vengono adottati interventi):

- Azioni protettive urgenti devono essere adottate immediatamente al fine di mantenere le dosi al di sotto dei livelli indicati nei criteri generali
- Fornire informazioni e comunicazioni di allarme alla popolazione
- Provvedere urgentemente alla decontaminazione

Tabella III. Criteri generici per dosi ricevute in un breve periodo di tempo per cui siano sempre previste azioni protettive o altre contromisure al fine di evitare o limitare gravi EFFETTI DETERMINISTICI in caso di esposizione interna "acuta" (< 30 gg) (IAEA GSR Part 7 - 2015)

Dose assorbita al midollo	0,2 Gy per $Z \geq 90$ 2 Gy per $Z \leq 89$
Dose assorbita alla tiroide	2 Gy
Dose assorbita al polmone	30 Gy
Dose assorbita al colon	20 Gy
Dose assorbita al feto (per questo caso particolare l'intervallo di riferimento corrisponde all'intero periodo di sviluppo intrauterino dell'embrione e del feto)	0,1 Gy

Se la dose è stata ricevuta:

- Immediata visita medica e terapia, se indicata
- Monitoraggio della contaminazione e terapia decontaminante se applicabile
- Registrazione per follow up
- Counselling psicologico

Tabella IV. Criteri generici per azioni protettive o altre contromisure al fine di ridurre il rischio di EFFETTI STOCASTICI (IAEA GSR Part 7 - 2015)

Dose proiettata eccedente i criteri seguenti: Adottare **azioni protettive urgenti** o altre contromisure

Dose equivalente alla tiroide	50 mSv nei primi 7 gg	ITB
Dose efficace	100 mSv nei primi 7 gg	✓ Riparo al chiuso ✓ Evacuazione ✓ Prevenzione dell'ingestione di cibi e acqua contaminati ✓ Controllo della contaminazione ✓ Decontaminazione ✓ Registrazione ✓ Counselling
Dose equivalente al feto	100 mSv nei primi 7 gg	v.s.

Tabella V. Criteri generici per azioni protettive o altre contromisure al fine di ridurre il rischio di EFFETTI STOCASTICI (IAEA GSR Part 7 - 2015)

Dose proiettata eccedente i criteri seguenti: Adottare **azioni protettive precoci** o altre contromisure

Dose efficace	100 mSv nel primo anno	✓ Temporary relocation ✓ Prevenzione dell'ingestione di cibi e acqua contaminati ✓ Controllo della contaminazione ✓ Decontaminazione ✓ Registrazione ✓ Counselling
Dose equivalente al feto	100 mSv per tutto il periodo dello sviluppo intrauterino	v.s.

Tabella VI. Criteri generici per azioni protettive o altre contromisure al fine di ridurre il rischio di EFFETTI STOCASTICI
(IAEA GSR Part 7 - 2015)

Dose ricevuta eccedente i criteri seguenti: **Adottare misure sanitarie a lungo termine** per individuare e trattare eventuali danni sanitari radioindotti

Dose efficace	100 mSv in un mese	✓ Screening sanitario basato sulle dosi equivalenti ricevute dai singoli organi (come base per un successivo follow up a lungo termine) ✓ Registrazione ✓ Counselling
Dose equivalente al feto	100 mSv per tutto il periodo dello sviluppo intrauterino	✓ Counselling individuale

Definizione di limiti operativi di intervento (OIL)

Una volta che una strategia di protezione sia stata giustificata ed ottimizzata e che sia stato sviluppato un set di criteri generici per la messa in atto di azioni protettive ed altre contromisure, il passo successivo è ricavare da questi criteri dei livelli (o criteri) operativi di intervento (Operational Intervention Levels - OIL) per dare inizio alle differenti parti della pianificazione di emergenza e per intraprendere azioni protettive ed altre azioni.

I criteri generici infatti non possono essere utilizzati in quanto non sono direttamente misurabili e non permettono quindi di prendere decisioni rapide durante un'emergenza; i livelli (o criteri) operativi di intervento (OIL) indicano invece un livello di azione da poter usare immediatamente e direttamente (senza ulteriori valutazioni) per decidere l'implementazione di appropriate azioni protettive basate su misure ambientali. Essi possono quindi essere usati come strumento pratico per mettere in atto decisioni operative basandosi su dati ambientali disponibili (ad es.: misure di rateo di dose in aria (microSv/h), di attività depositata al suolo (Bq/mq), di concentrazione di radioattività in acqua, latte, alimenti (Bq/kg), ecc.).

Azioni protettive

Ogni azione protettiva, nel contesto della complessiva strategia di protezione e la strategia stessa va giustificata (tenendo in conto non solo le conseguenze radiologiche, ma anche quelle sociali, economiche e ambientali).

Passiamo rapidamente in rassegna le principali azioni protettive considerate all'interno di una complessiva strategia di protezione:

Azioni protettive urgenti

Le azioni protettive urgenti più frequentemente considerate all'interno di una complessiva strategia di protezione sono:

- evacuazione;
- riparo al chiuso;
- Iodine Thyroid Blocking (ITB) - Blocco tiroideo con iodio stabile;
- restrizione sul consumo di prodotti locali (latte, acqua, ecc.);

- restrizioni sull'uso di altri beni;
- decontaminazione delle persone se necessario;
- azioni per prevenire l'ingestione.

Molte di queste azioni possono essere messe in atto a scopo precauzionale sulla base dell'osservazione delle condizioni dell'impianto, prima ancora del rilascio di materiale radioattivo o dell'esposizione a radiazioni (azioni protettive urgenti "precauzionali"). La decisione sull'applicazione di queste azioni protettive urgenti spesso è basata su informazioni limitate ed è guidata da assunzioni conservative circa la potenziale evoluzione della situazione.

ITB - Iodine Thyroid Blocking: Il blocco tiroideo con iodio stabile (Iodine Thyroid Blocking - ITB) è un'azione protettiva urgente a breve termine che garantisce la protezione della tiroide contro l'esposizione a iodio radioattivo. Questa misura può essere adottata a scopo precauzionale anche se in genere non è un'azione isolata ma deve piuttosto essere adottata in combinazione con altre azioni protettive (quali il riparo al chiuso).

IAEA suggerisce come criterio generico per l'implementazione della contromisura, 50 mSv di dose equivalente alla tiroide nei primi 7 giorni (dose proiettata). ITB è un'azione protettiva la cui adozione non può essere prolungata a lungo, anche se in alcune situazioni può essere presa in considerazione la somministrazione di dosi ripetute di iodio stabile. In ogni caso ogniqualvolta ci sia la necessità di prolungare la somministrazione di iodio stabile (es. per diversi giorni) deve essere considerata e valutata l'adozione di altre contromisure quali evacuazione e relocation.

Riparo al chiuso: Anche il riparo al chiuso è un'azione protettiva urgente relativamente semplice da adottare in emergenza sia a scopo precauzionale che come azione protettiva urgente da applicare per breve tempo fino all'adozione in sicurezza di azioni più efficaci ma con conseguenze più importanti (es.: evacuazione).

IAEA suggerisce come criterio generico per l'implementazione della contromisura, 100 mSv di dose efficace (ovvero 100 mSv di dose equivalente al feto) nei primi 7 giorni (dose proiettata).

Il riparo al chiuso non può essere prolungato per lunghi periodi (oltre circa 2 gg) e quindi non è una misura appropriata nella fase di transizione.

Evacuazione: L'evacuazione della popolazione residente in una determinata area è un'azione protettiva urgente che può essere presa sulla base di superamento di uno o più OIL oppure anche in via precauzionale sulla base di considerazioni conservative sull'evoluzione dell'incidente.

IAEA suggerisce come criterio generico per l'implementazione della contromisura, 100 mSv di dose efficace (ovvero 100 mSv di dose equivalente al feto) nei primi 7 giorni (dose proiettata).

Data la natura necessariamente temporanea dell'evacuazione dovrà essere data priorità alla cessazione dell'azione stessa dando considerazione ai seguenti criteri:

- sostituendola con la relocation se i risultati del monitoraggio indicano che le dosi proiettate possono essere superiori ai criteri generici per la relocation (OIL);
- sospendendola se i risultati del monitoraggio non indicano un superamento delle dosi proiettate rispetto ai criteri generici (OIL) per la relocation, e non sono giudicate necessarie ulteriori restrizioni (es.: su alimenti prodotti localmente o sull'accesso ad aree ricreative, ecc.).

Azioni protettive precoci (early)

Le azioni protettive precoci più frequentemente considerate sono:

- relocation;
- restrizioni a lungo termine sul consumo di alimenti, latte, acqua potabile;
- restrizioni sull'uso di altri beni;
- azioni per prevenire l'ingestione e per controllare lo spargimento della contaminazione;
- decontaminazione di aree.

In questo caso le informazioni a disposizione sono più dettagliate e vi è una migliore conoscenza della situazione di esposizione.

Relocation: È un'azione protettiva precoce di durata più lunga (mesi). L'eventuale sospensione della relocation è meno urgente che quella dell'evacuazione e quindi vi è più tempo per la sua pianificazione.

IAEA suggerisce come criterio generico per l'implementazione della contromisura, 100 mSv di dose efficace nel primo anno (dose proiettata); ovvero 100 mSv di dose equivalente al feto per tutto il periodo dello sviluppo intrauterino (dose proiettata).

Quando l'evacuazione viene sostituita dalla relocation, alla popolazione evacuata dovrebbe essere permesso l'accesso alle aree evacuate per brevi periodi di tempo e in forma controllata per permettere loro di predisporre per una relocation a più lungo termine.

Fase di transizione

La fase della risposta in emergenza successiva alle prime due (fase della risposta urgente e fase della risposta precoce) è la c.d. Fase di transizione quando:

- la situazione è sotto controllo;
- la situazione radiologica è stata caratterizzata in dettaglio;
- sono state pianificate attività per permettere che l'emergenza dichiarata sia terminata.

Questa fase può durare giorni/mesi.

La fase di transizione è caratterizzata da un approccio diverso: da una strategia dominata dall'urgenza si passa ad una strategia basata su valutazioni più prudenti e integrate che mira sia a ridurre l'esposizione a lungo termine che a migliorare le condizioni di vita. In questa fase si provvederà, secondo le circostanze, ad adattare o rimuovere le azioni protettive urgenti o precoci adottate nelle fasi iniziali.

Bibliografia essenziale

IAEA Safety Standards – Radiation protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards – General Safety Requirements – No GSR Part 3 – IAEA Vienna 2014.

IAEA Safety Standards – Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency – General Safety Requirements – No GSR Part 7 – IAEA Vienna 2015.

IAEA Safety Standards – Arrangements for the Termination of a Nuclear or Radiological Emergency – General Safety Guide – No GSG-11 – IAEA Vienna 2018.

Corrispondenza: Giuseppe De Luca, ISPRA - Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, Via V. Brancati 48, 00165 Roma, Italy, giuseppe.deluca@isprambiente.it

Michele Prata¹, Bárbara Smilgys², Sergio Manera¹

Il lavoro al ciclotrone per produzione di radioisotopi: rischi espositivi e misure di prevenzione

¹ L.E.N.A. - Laboratorio Energia Nucleare Applicata, Università degli Studi di Pavia, Via Aselli 41, 27100 Pavia (PV), Italy

² Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia, Via Bassi 6, 27100 Pavia (PV), Italy

RIASSUNTO. In questo articolo verranno presentati i principali aspetti radioprotezionistici di un impianto dedicato alla produzione di radioisotopi per uso medicale mediante ciclotrone.

Dopo aver analizzato i parametri di progetto per l'esercizio dell'impianto da un punto di vista della radioprotezione degli operatori, della popolazione e dell'ambiente (schermature attorno alla macchina radiogena, impianto di ventilazione, rilasci al camino etc.), si focalizzerà l'attenzione sulla manipolazione delle sorgenti non sigillate prodotte con particolare riguardo alle procedure operative. La parte conclusiva sarà dedicata agli interventi in condizioni eccezionali di esercizio (ingresso nel bunker per un guasto della macchina, rottura di una vial in fase di trasferimento dalla cella calda al pozzetto di trasporto, contaminazione accidentale di un operatore).

Parole chiave: produzione radioisotopi, ciclotrone, radioprotezione.

ABSTRACT. In this article, there will be presented the main aspects of the radiation protection for a site dedicated to the production of radioisotopes by cyclotron for medical use. After analyzing the design parameters of the site for the operation from a point of view of the radiation protection of the operators, the population and the environment (shielding around the accelerator, ventilation system, chimney releases etc.), we will focus our attention to the handling of unsealed sources produced, with particular regard to the operating procedures.

The final part will be dedicated to intervention in exceptional operating conditions (entering the bunker due to a machine failure, breaking of a vial during transfer from the hot cell to the transport container and accidental contamination by an operator).

Key words: radioisotope production, cyclotron, radiation protection.

Introduzione

Presso il L.E.N.A., Laboratorio Energia Nucleare Applicata dell'Università degli Studi di Pavia, è in funzione un impianto di produzione di radioisotopi per uso medicale (1) impiegati in esami di diagnostica PET (*Positron Emission Tomography*). L'acceleratore installato è un ciclotrone IBA "Cyclone® 18/9" (Figura 1) che può accelerare fasci di protoni di energia 18 MeV con una corrente massima di fascio di 40 μ A e fasci di deutoni da 9 MeV con una corrente massima di fascio di 20 μ A. Esso dispone di 8 porte di uscita e può produrre diversi tipi di radioisotopi β^+ emettitori, a seconda della tipologia di target installato (target liquidi per ^{18}F e ^{13}N , target gassosi per ^{11}C e ^{15}O , target solidi per ^{124}I , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr e numerosi altri nuclidi). L'impianto è attualmente autorizzato con nulla osta di categoria A alla produzione di ^{18}F e ^{13}N .

Sorgente di Radiazioni Ionizzanti

Al fine di dimensionare correttamente l'impianto da un punto di vista radioprotezionistico è necessario caratterizzare la sorgente di radiazioni ionizzanti in termini di tipo di particelle, spettro di energia e carico di lavoro della macchina.

Il ciclotrone accelera fasci di protoni che sul bersaglio liquido costituito da acqua arricchita in ^{18}O inducono la reazione nucleare $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ con produzione di un campo neutronico secondario ben caratterizzato in termini di intensità e spettro di energia, anche da recenti lavori (2), e un campo di radiazione gamma noto in termini di intensità di dose da dati della casa costruttrice del ciclotrone.

Il massimo carico di lavoro della macchina è indicato nel nulla osta autorizzativo per l'esercizio dell'impianto in termini di corrente integrata massima di 80 000 $\mu\text{Ah}/\text{anno}$, calcolato a partire dall'ipotesi di 8 ore di funzionamento giornaliero alla massima corrente di fascio di 40 μA per 250 giorni lavorativi all'anno.

Ambiente di Lavoro: Protezione dei Lavoratori

Una volta caratterizzata la sorgente, al fine di garantire la protezione dei lavoratori, l'esperto qualificato ha fissato



Figura 1. Il ciclotrone IBA "Cyclone® 18/9" installato presso il LENA

come parametro di progetto al massimo carico di lavoro della macchina una dose efficace annua all'operatore non superiore a 0.5 mSv. Questo porta, dopo opportuni calcoli di dimensionamento delle schermature (3), a dimensionare le pareti di calcestruzzo del bunker con uno spessore di 2.00 - 2.10 m, in grado di garantire un efficace schermo sia per il campo neutronico che per il campo gamma presente all'interno del bunker.

L'aria presente nel bunker, in condizioni di fascio acceso, si attiva per via delle reazioni nucleari indotte dal campo neutronico secondario con i nuclei dell'argon presenti nell'aria (circa l'1% dell'aria è composta da argon). La reazione (n- γ) produce ^{41}Ar , che è un radionuclide β/γ emettitore con un'emivita di circa 109 minuti. Al fine di garantire la protezione dei lavoratori e della popolazione occorre ben dimensionare l'impianto di ventilazione. Esso deve garantire il contenimento dinamico degli effluenti aeriformi mantenendo i diversi ambienti di lavoro in condizioni di depressioni a diversi livelli: i locali in cui vanno contenuti gli effluenti radioattivi aeriformi devono essere mantenuti a livelli di depressione più elevati che vanno via via a diminuire andando verso l'ambiente esterno (Figura 2).

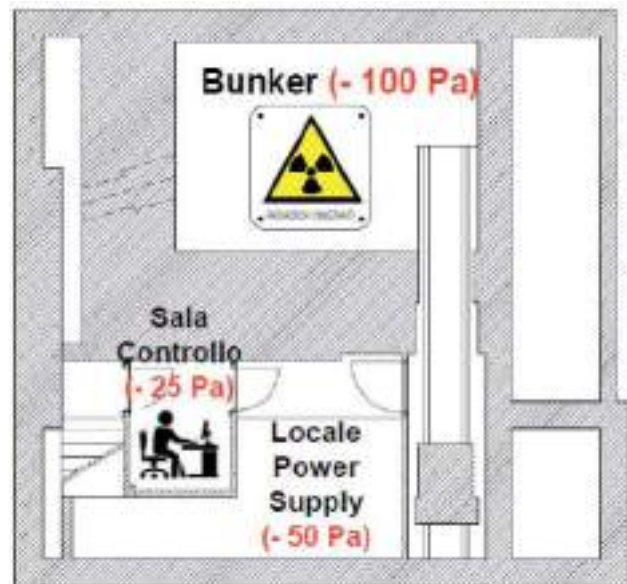


Figura 2. Planimetria in cui sono evidenziati i gradienti di depressione

La depressione di -100 Pa all'interno del bunker deve essere garantita con il minor numero di volumi di ricambio all'ora, affinché l'attività dell'aria rilasciata al camino dell'impianto sia inferiore ai limiti di legge (1 Bq/g - art. 154 comma 2 D.Lgs 230/95 e s.m.i.). Il rispetto dei limiti è garantito da una misura in continua dell'attività dell'aria al camino mediante spettrometria gamma con rivelatore allo Ioduro di Sodio (NaI). In caso di superamento dei limiti un sistema di interblocco spegne il fascio di particelle del ciclotrone e non è possibile riattivarlo fino a che non siano ripristinate le corrette condizioni e il rilascio.

La piccola portata d'aria nel bunker (1 volume di ricambio all'ora) confina l' ^{41}Ar al suo interno dove decade, riducendo così il più possibile il suo rilascio in ambiente esterno. In caso di necessità di accedere al bunker da parte degli operatori, questo è interdetto da un interblocco a tempo: non è possibile entrare nel bunker prima di 12 ore dallo spegnimento del fascio e dopo ulteriori 6 minuti di "lavaggio" del bunker con aria prelevata dall'esterno a grande portata (10 volumi di ricambio all'ora).

Ambiente Esterno: Protezione della Popolazione e dell'Ambiente

La protezione della popolazione e dell'ambiente si attua con controlli su tutti i rilasci dall'impianto: effluenti radioattivi aeriformi e liquidi e rifiuti radioattivi allo stato solido.

Per quanto riguarda gli effluenti aeriformi questi sono stati trattati nel precedente paragrafo.

Gli effluenti liquidi potenzialmente radioattivi sono: le acque di lavaggio della vetreria del lavello del laboratorio di radiochimica, le acque del lavello e della doccia decontaminazione, l'acqua della vasca di raccolta di eventuali perdite del circuito di raffreddamento del ciclotrone e l'acqua di condensa del deumidificatore collocato nel bunker del ciclotrone. Tutte questi effluenti liquidi sono raccolti in una vasca di contenimento del volume di 1000

litri. Quando il livello dell'acqua all'interno della vasca raggiunge i 700 litri, il Servizio di Fisica Sanitaria del LENA preleva un campione di 100 ml su cui vengono condotte le analisi radiometriche: spettrometria gamma in alta risoluzione e conteggio $\alpha+\beta/\gamma$ totale su un campione di 10 ml portato a secco su piattello. Parallelamente all'analisi radiometrica si effettua un'analisi chimica secondo un protocollo standard per le acque reflue. Se quest'ultima ha esito negativo e i controlli radiometrici evidenziano l'assenza di radionuclidi con emivita superiore a 75 giorni e concentrazione inferiore a 1 Bq/g (Art. 154 comma 2 D.Lgs. 230/95 e s.m.i.) il Direttore dell'impianto, sentito l'Esperto Qualificato, autorizza lo scarico in ambiente.

Per quanto riguarda i rifiuti radioattivi, questi sono principalmente guanti, carta, aghi, vial e piccole parti consumabili della macchina acceleratrice. Questi vengono raccolti in fusti di metallo da 60 litri, omologati come collo di tipo A per il trasporto di materie pericolose su strada (Regolamento Internazionale ADR). Una volta che questi fusti raggiungono il massimo volume, vengono confezionati, caratterizzati da un punto di vista radiometrico e conferiti ad una ditta autorizzata per il ritiro di rifiuti radioattivi (Art. 33, D.Lgs. 230/95 e s.m.i.).

I principali radionuclidi presenti in questa tipologia di rifiuti sono elementi metallici oggetto di attivazione neutronica o protonica che vanno allontanati dal ciclotrone a causa dei processi di corrosione.

Sorveglianza Fisica della Radioprotezione

L'intera area di lavoro dell'impianto ciclotrone è classificata come Zona Controllata. La sorveglianza fisica delle radioprotezione dei lavoratori è garantita mediante un servizio di dosimetria personale esterno, con frequenza di lettura mensile, e da un sistema di monitoraggio d'area costituito da 5 rivelatori Geiger-Müller collocati in diversi punti dell'impianto che registrano in continua l'intensità di dose gamma e dotati di sistemi di allarme ottico e acustico in caso di superamento dei limiti operativi derivati di intensità di dose. In parallelo al sistema attivo di misura di intensità di dose, sono posizionati nelle principali aree di lavoro (sala controllo, porta accesso bunker, laboratorio di confezionamento del radionuclide) dei dosimetri a film tarati H*(10) con frequenza mensile di lettura.

Sorgenti non sigillate: procedure di manipolazione e confezionamento

Una volta terminato l'irraggiamento sotto fascio di protoni, il bersaglio liquido viene trasferito mediante una linea di capillari in una vial sterile all'interno della cella calda di manipolazione (Figura 3). Questa vial costituisce una sorgente non sigillata di ^{18}F con una attività media di 2 Ci (74 GBq) e massima di 5 Ci (185 GBq). La sua manipolazione avviene all'interno di una cella calda (Figura 4) dove viene mantenuta una depressione di -100 Pa un sistema di ventilazione con filtri HEPA (*High-Efficiency Particulate Air*) e ULPA (*Ultra-Low Penetration Air*). Tutte le pareti della cella sono in piombo con uno spessore

di 75 mm. Quando al suo interno è presente una sorgente gamma di attività 3 Ci (111 GBq) l'intensità di dose alla pronta della cella è inferiore a $5 \mu\text{Sv/h}$, mentre a 1 m è inferiore a $0.5 \mu\text{Sv/h}$.



Figura 3. Vial di raccolta del ^{18}F all'interno della cella calda di manipolazione



Figura 4. Cella calda di manipolazione

La fase più delicata da un punto di vista radioprotezionistico è il trasferimento della vial contenente fino a 5 Ci (185 Bq) di ^{18}F dalla cella calda al contenitore in piombo per il trasporto. I principali rischi per gli operatori sono:

- Rischio esposizione: senza schermi l'intensità di dose γ massima ad 1 m sarebbe di 25 mSv/h;
- Rischio di contaminazione interna per ingestione/inalazione in caso di rottura accidentale della vial.

Per ridurre il rischio di esposizione per irradiazione esterna l'operatore deve sempre interporre tra sé e la vial uno schermo. Durante la manipolazione in cella calda vi è lo schermo di piombo da 75 mm di spessore delle porte e delle pareti della cella calda. Durante la discesa della vial dalla cella al contenitore di trasporto vi è un collare di piombo di spessore di 80 mm. Una volta che la vial raggiunge il pozzetto di trasporto (Figura 5), questo schermo completamente la sorregge con uno spessore di 40 mm di piombo che nel caso in cui l'attività raccolta nella vial sia di 2 Ci (74 GBq) garantisce una massima intensità di dose a contatto inferiore a 2 mSv/h, e a 1 m inferiore a 20 μ Sv/h.



Figura 5. Sistema di chiusura pneumatica automatica del pozzetto di trasporto

In caso di rottura accidentale della vial il monitor di dose ambientale del laboratorio fornirà una pronta segnalazione acustica e luminosa. L'operatore dovrà abbandonare immediatamente il laboratorio avendo cura di richiudere dietro di sé la porta. Il locale di trova ad una depressione di -50 Pa che garantisce il contenimento dinamico della componente volatile del ^{18}F . Il direttore dell'impianto vieta l'accesso al laboratorio per le successive 24 ore. Il Servizio di Fisica Sanitaria conduce un'analisi mediante spettrometria γ del muco nasale e su un campione biologico di 100 ml di urine degli operatori coinvolti e comunica i risultati al Direttore, all'Esperto Qualificato e al Medico Autorizzato (quest'ultimo solo in caso di superamento dei limiti di dose).

Manutenzione del Ciclotrone

La manutenzione ordinaria della macchina acceleratrice viene programmata al lunedì mattina, in modo da garantire un intervallo di tempo superiore a 36 ore dall'ultimo stato di fascio acceso per poter consentire il decadimento dei radionuclidi a vita breve. Il principale rischio per i manutentori è il rischio esposizione per irradiazione esterna dalle parti attivate della macchina, con particolare attenzione alla finestra del target (massima intensità di dose γ a 20 cm circa 3 mSv/h). Questa è costituita da una lega di HAVAR® e i principali radionuclidi presenti dopo 500 ore di funzionamento sono: ^{55}Co (emivita 0.7 giorni), ^{56}Co (emivita 77 giorni), ^{58}Co (emivita 71 giorni), ^{52}Mn (emivita 5.6 giorni), ^{54}Mn (emivita 312 giorni), ^{51}Cr (emivita 28 giorni) (4).

Al fine di ridurre il più possibile la dose ai manutentori si applicano i 3 fattori della radioprotezione: tempo (fare se possibile prove in bianco su componenti freddi prima di intervenire sui componenti attivati della macchina, al fine di eseguire le operazioni nel minor tempo possibile), distanza (tenere la maggiore distanza possibile tra sé e le parti attivate, aiutandosi ove possibile con pinze distanziatrici) e schermo (se possibile interporre schermature adeguate fra sé e le parti attivate, p.es. manutenzione del target dietro schermo di piombo).

Bibliografia

- 1) Alloni D, Borio di Tigliole A, Coniglio M, Manera S, Piazzoli A, Prata M, Salvini A, Scian G. Produzione di radioisotopi per uso medicale mediante ciclotrone presso il Laboratorio Energia Nucleare Applicata (L.E.N.A.) dell'Università degli Studi di Pavia. *Radiazioni Ricerca e Applicazioni*, Anno XI N. 1, Aprile 2008, 6-9. Periodico della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR).
- 2) Alloni D, Prata M. Characterisation of the secondary neutron field generated by a compact PET cyclotron with MCNP6 and experimental measurements. *Applied Radiation and Isotopes* 2017; 128: 204-209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.07.031>
- 3) NCRP Report N. 51. Radiation Protection design guidelines for 0.1 - 100 MeV particle accelerator facilities. National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington DC, 1977.
- 4) Alloni D, Prata M, Smilgys B. Experimental and Monte Carlo characterization of radionuclidic impurities originated from proton irradiation of ^{18}O in a modern medical cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes* 2019; 146: 84-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.01.026>

Corrispondenza: Michele Prata, L.E.N.A. - Laboratorio Energia Nucleare Applicata, Università degli Studi di Pavia, Via Aselli 41, 27100 Pavia (PV), Italy, Tel. +39 0382 98 7306, michele.prata@unipv.it

Massimo Virgili

La gestione delle patologie benigne della tiroide in radioprotezione medica

Associazione italiana radioprotezione medica (AIRM - Roma)

RIASSUNTO. Nell'uomo due sono le maggiori conseguenze dell'esposizione della tiroide alle radiazioni ionizzanti: ipotiroidismo e neoplasia. La correlazione tra esposizione alle radiazioni ionizzanti e sviluppo di un carcinoma tiroideo è ormai ampiamente comprovata sia da evidenze radioepidemiologiche che dai risultati di indagini radiobiologiche condotte sugli animali. A seguito dell'esposizione a un ampio range di dosi di radiazioni ionizzanti si è anche osservato un aumentato rischio di adenomi e noduli tiroidei in una varietà di popolazioni. Ne deriva la necessità dell'attuazione, in occasione delle visite mediche preventiva e periodiche di radioprotezione medica, di programmi di oncoprevenzione secondaria per la quale viene in questo contesto proposto un aggiornato protocollo diagnostico e ne vengono discussi i criteri. Ne consegue inevitabilmente il confronto, più che con eventuali casi di tumori in eccesso dovuti all'irradiazione professionale, non solo con la cosiddetta patologia tumorale spontanea o naturale, ma soprattutto con le patologie tiroidee benigne, funzionali e/o nodulari, a seguito del rilievo delle quali, tenendo peraltro sempre conto del rischio espositivo professionale alle radiazioni ionizzanti, si configura sempre e comunque un problema di gestione, oggetto della presente trattazione. In merito alla formulazione del giudizio di idoneità, è sempre necessario valutare natura ed entità della tireopatia diagnosticata, confrontandola con il reale rischio lavorativo e tenendo presente la qualificazione professionale del soggetto in esame. La sorveglianza dovrà comunque risultare sempre vantaggiosa per il lavoratore e per la società in generale, in una realistica valutazione del rapporto rischi/benefici.

Parole chiave: sorveglianza medica, radioprotezione medica, protocollo diagnostico, gestione patologie tiroidee benigne nodulari funzionali.

ABSTRACT. The thyroid gland is one of the most radiosensitive human organs. There are two major unwanted consequences from radiation to the thyroid in humans: hypothyroidism and neoplasia. In the system of dose limitation medical surveillance undoubtedly acquires obligations with regard to early tumor diagnosis (secondary prevention). On the basis of the risk coefficient of radioinduction of tumors established by international organizations, thyroidology should not be neglected. Following a wide range of doses of ionizing radiation, an increased risk of thyroid adenomas and nodules has been also observed in a variety of populations and settings, continuing for decades following exposure. Considerably less findings are available regarding functional thyroid disease including autoimmune diseases. In general, associations for these outcomes were fairly weak and significant radiation effect

Introduzione

La tiroide è nell'uomo uno degli organi più radiosensibili. Mentre però la correlazione tra esposizione alle radiazioni ionizzanti e sviluppo di un carcinoma tiroideo è ormai ampiamente comprovata sia da evidenze radioepidemiologiche che dai risultati di indagini radiobiologiche condotte sugli animali, poco si sa degli effetti indotti dalle radiazioni per quanto riguarda le patologie tiroidee non maligne.

Tra i diversi studi condotti per la valutazione delle malattie tiroidee non maligne seguite alla esposizione ad un ampio range di radiazioni, è rilevante il più recente, quello di Ron e Brenner (1), che ha preso in esame i risultati dei maggiori studi su:

- pazienti con patologia tumorale trattati con alte dosi di radioterapia;
- pazienti con tireotossicosi trattati con terapia radiometabolica ad alte dosi di ^{131}I ;
- pazienti trattati con radioterapia a dosi da moderate ad alte per patologie benigne;
- individui esposti a basse dosi da radiazioni ambientali;
- individui sopravvissuti alle esplosioni atomiche esposti ad un ampio range di dose.

Sono stati valutati gli effetti delle radiazioni sulla struttura ghiandolare della tiroide (tumori maligni, noduli), gli effetti sulla funzione (iper e ipotiroidismo) e le malattie tiroidee autoimmuni. In correlazione con un range ampio di dosi di radiazioni ionizzanti ricevute dalla tiroide, gli autori hanno osservato un aumentato rischio di adenomi tiroidei e di noduli in una varietà di popolazioni e ambientazioni. Curve dose-risposta di tipo lineare a dosi basse o moderate, anche se uno studio si è rivelato suggestivo per una riduzione del rischio al di sopra di 5 Gy. L'aumento del rischio di tumori benigni si è evidenziato continuare per alcune decadi dopo l'esposizione. Decisamente meno consistente la disponibilità di rilievi riguardanti le malattie tiroidee benigne, in particolare quelle autoimmuni. In generale le associazioni con questi effetti si sono rivelate decisamente deboli e poco significative. Mentre una relazione dose-risposta è stata dimostrata per i noduli benigni e per gli adenomi follicolari della tiroide, gli effetti delle radiazioni sulle malattie tiroidee funzionali sono risultati invece meno evidenti, probabilmente in ragione di una maggiore difficoltà di studio di queste patologie.

were most observed following high dose, particularly for hypothyroidism. Considerably less consistent findings are available regarding functional thyroid disease including autoimmune diseases. The medical surveillance of exposed workers with thyroid pathology frequently involves delicate problems in particular concerning the differential diagnosis between benign and malignant nodules. In contrast to rare thyroid cancer, thyroid nodules are extremely common particularly among women. Thus, most thyroid nodules are benign, and it is important for a better outcome to identify those are likely to be malignant especially at an early stage. Therefore screening of all exposed workers is proposed since the beginning of their thyroid radiation exposure and an up to date diagnostic protocol is discussed. As a consequence of this justified strategy of secondary prevention a huge amount of thyroid nodules, mostly benign, is found involving problems of management especially from the point of view of medical surveillance of radiation protection. In this paper the author: - 1) Discusses the issues and suggests an up to date approach to diagnosis and management of nodular and functional thyroid diseases - 2) Identifies conditions which representing particular problems require a more restrictive judgement of fitness - 3) Intends to demonstrate that the proposed diagnostic protocol conciliates with due economy providing the right balance between effectiveness and costs, the real requirement of medical surveillance, reducing as far as possible undesirable effects such as damage from excessive protection and patient/physician delay, which is extremely dangerous in the early diagnosis of tumors.

Key words: medical surveillance criteria, radiation protection, secondary prevention, radiopathology, benign thyroid diseases management.

Ad analoghe conclusioni era pervenuto uno studio (Imaizumi I. et al, 2006) (2) teso a valutare le relazioni dose-risposta per i noduli tiroidei e le malattie tiroidee au-

toimmuni nei sopravvissuti alle bombe atomiche giapponesi di Hiroshima e Nagasaki, 55-58 anni dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Tale studio aveva confermato nei sopravvissuti alle bombe atomiche una significativa curva dose-risposta di tipo lineare per i noduli tiroidei in generale, includendo i tumori maligni e i noduli benigni. L'associazione invece con le malattie tiroidee autoimmuni si era rivelata decisamente debole e poco significativa.

All'infuori della esposizione alle radiazioni ionizzanti che rappresenta certamente il fattore di rischio meglio definito sia per i tumori benigni che maligni della tiroide, negli studi epidemiologici sono stati evidenziati altri fattori di rischio per lo sviluppo di un carcinoma della tiroide. Tra questi, una anamnesi familiare positiva per carcinoma della tiroide (anomalie genetiche che determinano l'attivazione di un oncogene o l'inattivazione di un antioncogene: mutazioni su geni RAS, GSP, p53, oncogeni RET-PTC-TRK o mutazioni del gene dei recettori del TSH), una anamnesi familiare di poliposi adenomatosa gastrointestinale (Sindrome di Gardner), una preesistente malattia tiroidea (Gozzo, adenoma follicolare, Morbo di Graves, Tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto).

Di altri fattori di rischio potenzialmente cancerogeni, sia endogeni che esogeni, di natura ambientale, dal perclorato ai bifenolipolicloronitrati, è stata dimostrata la capacità di influenzare la funzione tiroidea (3). Sebbene la maggior parte di essi sia associata ad una riduzione dei livelli o dell'attività di ormoni tiroidei, un certo numero di esposizioni ambientali può comportare anche un aumentato rischio di patologia tiroidea autoimmune (Tabella I).

Per il cancro tiroideo radioindotto, nella modellazione del rischio la ICRP ha considerato, oltre al LSS (life span

Tabella I

Potential Carcinogenic Factors of Thyroid Cancer		
	Factor	Source
Exogenous	X-rays	Medical imaging (dental X-ray and CT scans)
	¹³¹ I	Nuclear medicine procedures
	Iodine	Diet, iodine prophylaxis, BRAF ^{V600E} (7)
	Nitrate	Water and diet
	Westernized lifestyle	Undiscovered carcinogens
	Environmental pollutants	Bisphenol A (BPA), polychlorinated biphenyls (PCB), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)
	Factor	Mechanism
Endogenous	TSH	Thyroid growth stimulation
	Autoimmune Thyroiditis	Increased TSH and oxidative stress
	Obesity and insulin resistance	Hyperinsulinemia promotes cancer, but this factor is not specific for the thyroid

study), i dati di quattro popolazioni esposte alle radiazioni per motivi medici (Ron et al., 1995) (4, 16, 17, 19). I rischi di cancro alla tiroide sono stati ottenuti soltanto con il modello ERR elaborato sulla base di un'analisi combinata dei rischi di cancro da radiazioni della tiroide, tenuto conto della problematicità dell'utilizzo del modello EAR (in considerazione del fatto che la variazione nell'intensità di esami diagnostici ha un notevole effetto sul tasso di cancro tiroidei associati alle radiazioni).

La ICRP *International Commission on Radiological Protection* colloca la tiroide ai più alti livelli di radiosensibilità, proponendo un coefficiente nominale di rischio di 9 casi per 10.000 persone per Sv, riferito alla popolazione in età lavorativa (18-64 anni) (5, 14).

Questa grandezza riguarda la probabilità di andare incontro ad un cancro della tiroide nel corso della propria vita a seguito della esposizione di quest'organo ad un sievert di esposizione equivalente.

Va peraltro rilevato che, per quanto concerne i possibili rischi di cancerogenesi tiroidea nei lavoratori radioesposti, bisogna considerare anche fattori di ordine dosimetrico, vale a dire l'efficienza cancerogena di dosi di alcuni millisievert, ricevute in media in un anno da un lavoratore adulto radioesposto, vale a dire dosi dell'ordine di grandezza del fondo naturale.

In questo scenario di riferimenti radioepidemiologici e radiobiologici, trova fondamento e giustificazione la sorveglianza medica della tiroide, che, in armonia con il principio di ottimizzazione delle raccomandazioni della Commissione Internazionale per le Protezioni Radiologiche (ICRP), è volta a ridurre al livello più basso possibile e comunque ad un livello accettabile la possibilità di rischi stocastici nei lavoratori esposti (Tabella II).

Essa si propone tra i suoi obiettivi una diagnosi precoce ai fini di opportuni interventi terapeutici (oncoprevenzione secondaria e terziaria), la valutazione dell'idoneità al lavoro specifico e le valutazioni medico-legali con

connessi provvedimenti amministrativi in merito all'ipotesi di malattia professionale.

Nell'ambito degli aspetti operativi della sorveglianza medica della radioprotezione, scopo della presente relazione è descrivere un nuovo approccio ai primi due obiettivi, al fine di poter contribuire ad una elaborazione aggiornata delle Linee Guida AIRM per i protocolli diagnostici e per i connessi aspetti valutativi nel lavoro con radiazioni (6), sulla base delle nuove Linee Guida ATA (American Thyroid Association) emanate nel 2015 e pubblicate nel 2016, nonché delle Nuove Linee Guida ACE/AACE/AME redatte nel 2016 allo scopo di ottimizzare la gestione dei noduli tiroidei e del gozzo nella pratica clinica. Le Nuove Linee Guida ATA (2015) (7), riconsiderando tutti gli aspetti della diagnosi e della terapia dei tumori della tiroide, propongono una limitazione delle indicazioni all'ecografia di massa e ripetuta nel tempo, una riduzione del numero delle biopsie e degli interventi chirurgici a carico della tiroide, la diffusione della chirurgia conservativa, la diffusione della possibilità di seguire i tumori di piccole dimensioni senza intervenire. Le Nuove Linee Guida ACE/AACE/AME (2016) (8), affrontando epidemiologia, valutazione clinica e diagnostica, sia ecografica che citologica, si propongono di ottimizzare la gestione dei noduli tiroidei e del gozzo nella pratica clinica.

Considerata la residualità della radiopatologia deterministica, la Sorveglianza Medica della tiroide nei lavoratori radioesposti ha ormai acquisito compiti istituzionali fondamentalmente di tipo oncopreventivo.

Ne deriva la necessità dell'attuazione di programmi di oncoprevenzione secondari, in occasione delle visite mediche preventive e periodiche, rivolte a mettere in evidenza eventuali controindicazioni cliniche al rischio specifico, preesistenti o acquisite, tenendo comunque sempre presente che il principale problema della sorveglianza medica della radioprotezione nel lavoro con rischio di esposizione professionale ad irradiazione esterna o interna

Tabella II

Thyroid and Medical Surveillance for radiation work
fields of Interest
Aim an early diagnosis of cancer (consequent management of all thyroid diseases)
Risk assessment
Diagnostic tests planning
Judgement of fitness for radiation work
Risk assessment related administrative measures as far as occupational disease theory is concerned

della tiroide è rappresentato appunto dalla possibile insorgenza di un tumore.

Tale approccio di oncoprevenzione secondaria comporta la necessità di intensificare gli esami diagnostici, con conseguente notevole effetto sul tasso di cancro tiroidei associati alle radiazioni.

Ne consegue inevitabilmente il confronto, più che con eventuali casi di tumori in eccesso dovuti all'irradiazione professionale, non solo con la cosiddetta patologia tumorale spontanea o naturale (specialmente microtumore), ma soprattutto con le patologie tiroidee benigne, a seguito del rilievo delle quali, tenendo peraltro sempre conto del rischio espositivo professionale, si configura sempre e comunque un problema di gestione, che è oggetto della presente trattazione.

Programmazione indagini di screening sui lavoratori

Per quanto riguarda la tiroide è ormai acquisito che si tratta di un organo ad elevata radioinducibilità oncogena, con presunta natura lineare della risposta biologica.

Appare pertanto giustificato in questa ottica un approccio particolare nella sorveglianza medica della radioprotezione che deve comprendere oltre all'esame clinico anche specifiche indagini complementari, distinte in due gruppi (9).

- Indagini di base (prescrizioni).
- Indagini di approfondimenti diagnostico (consigli diagnostici).

Le indagini di base (Tabella III) sono caratterizzate da assenza di invasività e di rischi, possono essere considerate necessarie al giudizio di idoneità. Possono pertanto essere prescritte dal medico di radioprotezione e divenire obbligatorie sia per il lavoratore che per il datore di lavoro, il quale deve sostenerne il relativo onere.

Il dosaggio del TSH Reflex consente di evidenziare condizioni di ipotiroidismo e di ipertiroidismo, anche subcliniche, che potrebbero avere una importante ricaduta nei lavoratori esposti a rischio di contaminazione interna da I-131 o da I-123, in ragione di un rischio maggiore di dose agli epitelii sensibili della tiroide in caso di assunzione accidentale di radioiodio, singola o ripetuta.

Questo rischio potrebbe realizzarsi sia in caso di iperfunzione tiroidea in ragione di una maggiore captazione (anche se l'eliminazione è in genere rapida) sia in caso di ipofunzione tiroidea in ragione di una eliminazione lenta (anche se la captazione è minore). In entrambi i casi si potrebbe realizzare un minor grado di protezione rispetto agli standard radioprotezionistici previsti per l'individuo eutiroideo.

L'interpretazione dei risultati dovrà tener conto di condizioni extratiroidee che possono modificare i risultati dei test, quali interferenze farmacologiche (assunzione di composti iodati (amiodarone, litio, ecc.), ormone tiroideo (eutirox e simili) oppure condizioni francamente patologiche (per es. disfunzioni ipofisarie).

Il dosaggio del TSH ci fornisce l'indicatore più specifico, sensibile e precoce dello stato funzionale tiroideo. Il dosaggio di FT4 che non risente delle variazioni delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei è un indicatore dell'attività secretoria della tiroide, per effetto del feed-back negativo esistente tra ormoni e TSH. Nelle fasi iniziali dell'ipotiroidismo il TSH è aumentato mentre FT4 è ancora a norma. L'associazione dei due test dà informazioni complementari sulla secrezione di T4 e sulla sua azione di feed-back, eliminando eventuali errori diagnostici dovuti all'interpretazione del TSH, per quanto tale metodica sia molto affidabile e permetta di diagnosticare i casi di ipotiroidismo in cui il TSH è aumentato e FT4 è ancora normale. I casi di più difficile interpretazione potrebbero rendere necessario un consulto specialistico.

Tabella III



L'ecografia a fronte di un rilievo palpatorio del 4-7%, permette il riscontro di noduli non palpabili nel 50-60% degli individui. Nella maggior parte dei casi tali noduli sono di piccole dimensioni e nel 90-95% dei casi rimangono benigni.

Negli ultimi anni, proprio in ragione della migliorata sensibilità della tecnica diagnostica ultrasonografica e della sua facilitata applicazione, c'è stato un deciso aumento dell'incidenza di noduli tiroidei, seguito da un parallelo aumento dei carcinomi tiroidei, seppure non associato ad un aumento del tasso di mortalità. Ascertainment bias e sistematica applicazione dell'ecografia sono probabilmente i due fattori di questa epidemia di microcarcinomi, tumori con diametro minore di 1 centimetro. L'aumento dell'incidenza nella popolazione, evidenziato in vari studi negli ultimi anni, potrebbe essere tuttavia, solo apparente: non ci sarebbe oggi un maggior numero di individui affetti da patologia tumorale tiroide rispetto a poche decadi fa, ma solo un maggior numero di individui con diagnosi di tumore.

Si pone comunque un problema di diagnosi differenziale tra patologia nodulare benigna e patologia nodulare maligna.

I protocolli diagnostici sono peraltro ben codificati e aggiornati, in particolare le Linee Guida ATA (American Thyroid Association), emanate nel 2015 e pubblicate nel 2016, nonché le Nuove Linee Guida ACE/AACE/AME, redatte nel 2016. Esse sono un aggiornato punto di riferimento diagnostico e terapeutico e vengono anche in questa sede considerate per il loro contributo valutativo e gestionale della patologia nodulare tiroidea.

L'esame ecografico deve assoggettarsi ad un rigido protocollo di indagine al fine di rilevare, attraverso un'attenta analisi strutturale, forme nodulari con caratteri sospetti di malignità da sottoporre a tipizzazione citologica. Cardini di tale protocollo sono: 1) studio della ecogenicità nodulare; 2) studio dei contorni rivolto a definire i limiti del nodulo (presenza /assenza di alone periferico, rapporti con le strutture adiacenti); 3) valutazione della localizzazione topografica e dei rapporti con strutture vascolari e la capsula; 4) studio delle microcalcificazioni con analisi differenziale rispetto agli spot iperecogeni legati alla componente microcistica colloidale, frequentemente presente nei noduli di gozzo; 5) eventuali aspetti elastosonografici.

La diagnosi di malignità del nodulo tiroideo rimane affidata all'esame citologico su agoaspirato (FNAC). Sono stati pertanto stabiliti dei cut-off operativi per l'esecuzione della FNAB che tengono conto di vari elementi ma anche delle caratteristiche ultrasonografiche del nodulo, secondo le recenti Linee Guida (2015) dell'American Thyroid Association (ATA). Importante è l'accurata conoscenza da parte dell'ecografista dei parametri di valutazione del nodulo e soprattutto dei caratteri predittivi di malignità. Detti parametri ed elementi di sospetto devono essere attentamente valutati, dal momento che consentono di inquadrare il nodulo secondo le nuove Linee guida AACE/ACE/AME 2016 in una delle tre categorie:

- A basso rischio (1%).
- A rischio intermedio (5-15%).
- Ad alto rischio (50-90%).

L'ecografia di fronte a un nodulo con uno o più caratteri sospetti, può consentire dunque una stratificazione del potenziale rischio di malignità. Ciò permette di supportare il clinico nel selezionare i casi da indirizzare allo studio citologico e ridurre il numero di procedure invasive inutili. Il modello di refertazione TI-RADS, di uso ampiamente validato, consente oggi agli specialisti di parlare un linguaggio comune, standardizzato. Il modello, su scala di valori da 6 a 1 permette di graduare il sospetto di carcinoma (massimo in 6 e 5), segnalando i noduli da inviare direttamente alla FNAB o indicando il comportamento migliore da seguire nei casi di più difficile lettura. All'ecografia è affidata inoltre nel follow-up la valutazione di eventuali modificazioni della morfo-struttura e delle dimensioni nel tempo di noduli inizialmente senza caratteri predittivi di malignità o con esame citologico dubbio, al fine di ridurre i casi di malignità sfuggiti all'esame citologico.

Le indagini di approfondimento diagnostico:

- Scintigrafia tiroidea.
- Esame citologico per agoaspirazione (FNAC).

Queste indagini devono essere rinviate alla competenza specialistica, come consigli diagnostici. Esse risultano certamente utili per la salute del lavoratore, ma restano facoltative sia per il lavoratore stesso che per il datore di lavoro, il quale non è tenuto a sostenerne l'onere.

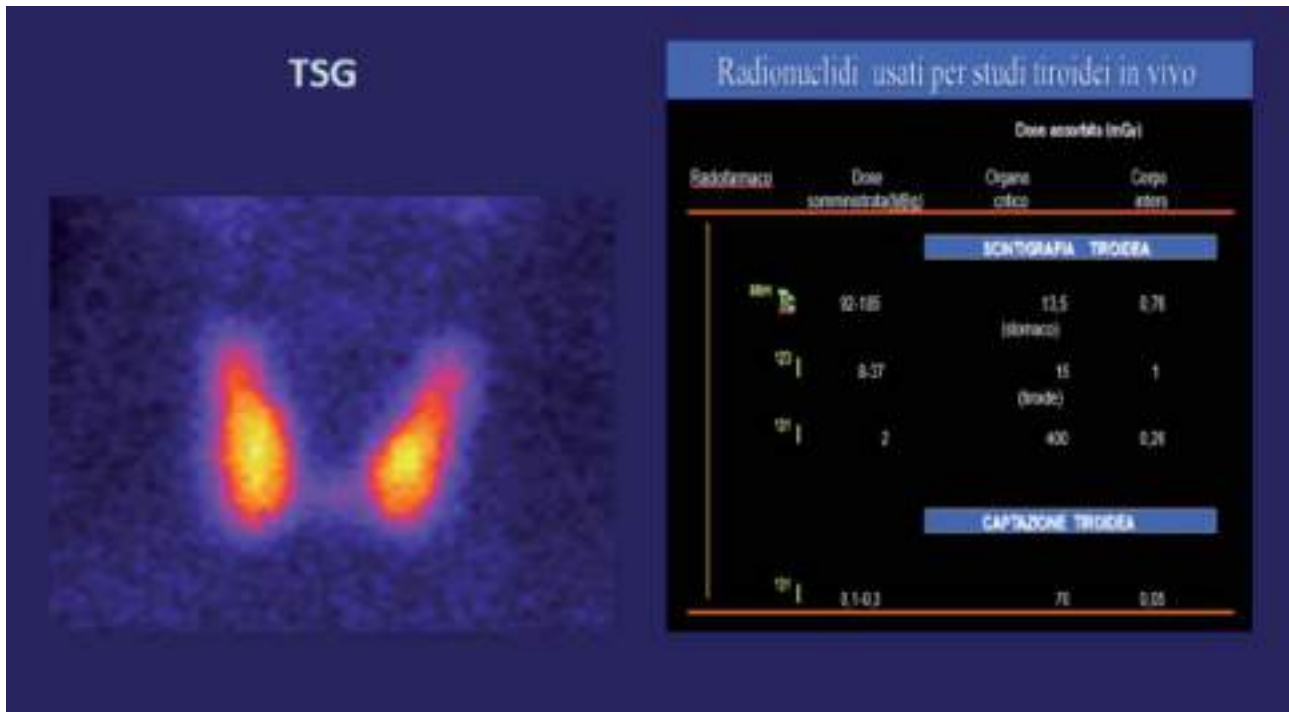
La Scintigrafia della tiroide ha lo scopo non residuale di valutare l'estensione del tessuto tiroideo, di individuare eventuali gozzi intratoracici e di riconoscere disomogeneità funzionali del parenchima tiroideo ed in questi casi i radionuclidi si rendono insostituibili. Si tratta quindi di scegliere quale radionuclide impiegare.

In passato non si poneva alcun problema dato che l'unico radioisotopo a disposizione era lo iodio-131, ma da molti anni è stato introdotto il radiotecnizio 99m che è un radioelemento a vita breve e che emette esclusivamente radiazioni gamma per cui la tiroide viene ad assorbire bassi tassi di radiazione e più di recente lo iodio-123, con un periodo di emivita breve ed emissione di radiazioni solo elettromagnetiche di energia comparabile a quella del radiotecnizio (Tabella IV).

Il radiotecnizio non permette di effettuare il test di captazione tiroidea ed inoltre l'indagine deve essere eseguita dopo 2-3 ore dalla sua introduzione per via venosa non solo per il suo breve periodo di emivita, ma anche perché esso tende a ritornare in circolo; l'esecuzione dell'esame in tempi precoci fa sì che il radionuclide sia presente nelle ghiandole salivari il che costituisce un fattore di disturbo se si desidera rilevare la captazione a livello di eventuali linfonodi in sede sottomandibolare, che siano di sospetta natura metastatica.

Dal punto di vista radioprotezionistico i vantaggi sono scarsi, perché è vero che la dose di radiazione assorbita dalla tiroide è modesta, ma, considerato che la quantità di radionuclide che viene iniettata è di 740 Mbq, la dose assorbita dall'intero organismo è tutt'altro che trascurabile, senza considerare che l'operatore che inietta il radioprodotto si irradia in misura non indifferente in ragione del numero di esami che vengono eseguiti. Si deve pertanto ri-

Tabella IV



tenere che per la scintigrafia tiroidea sia giustificato il ricorso allo iodio-123 che ha come unico svantaggio nei confronti del Tc-99m il suo costo elevato, ma che permette di eseguire l'esame scintigrafico in tempi più tardivi e di valutare il tasso di captazione. Nel caso in cui non si potesse disporre di questo radioisotopo dello iodio, è sufficiente richiedere la scintigrafia nei casi di assoluta necessità facendo ricorso anche al ¹³¹I.

Al fine di un corretto inquadramento diagnostico della tireopatia resta l'indicazione alla scintigrafia:

- nel sospetto di gozzi cervicotoracici od intratoracici ed in questi casi è indispensabile che venga segnato sullo scintigramma il margine superiore dello sterno;
- nei pazienti nei quali esista il sospetto di anomalie congenite della tiroide;
- in caso di gozzo uni o multinodulare, sarà in grado di svelare se il nodulo o i noduli sono ipofunzionanti (nodi freddi) o iperfunzionanti (nodi caldi). La diagnosi di un nodo funzionante della tiroide non è infatti possibile senza il ricorso alla scintigrafia perché i dosaggi ormonali saranno alterati solo se si tratta di un nodo tossico né l'ecografia è in grado di fornire precisi ragguagli sulla funzione dei noduli;
- davanti al rilievo di un TSH basso o soppresso;
- nel gozzo multinodulare con TSH entro i limiti della norma, associata all'indagine ecografica, nella selezione dei noduli da sottoporre ad esame citologico per agoaspirazione;
- al di fuori dei gozzi nodulari la scintigrafia potrà essere richiesta anche in pazienti che presentano crisi di tachicardia parossistica e nei quali si possono escludere gli altri momenti patogenetici: in questi casi l'esame scintigrafico può evidenziare o direttamente o dopo test di soppressione con L-T3 un piccolo nodulo iper-

rattivo che può rappresentare la causa delle crisi di tachicardia.

FNAC: la diagnosi di natura è affidata all'esame citologico per agoaspirazione. In Italia la classificazione più diffusa è quella approvata dalle Società Italiane di Endocrinologia (AIT, AME e SIE) e di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC-IAP), basata su 5 categorie (TIR1-TIR5) e 2 sottocategorie (TIR 3A, TIR 3B), aggiornata nel 2017. L'arricchimento della modalità di refertazione citologica in Italia nel passaggio da una classificazione a 5 categorie ad una classificazione a 7 categorie ha avuto lo scopo di ottimizzare la caratterizzazione citologica e nel contempo di migliorare la comunicazione tra anatomo-patologi e clinici.

La Tac si rivela utile nei gozzi a marcata impronta compressiva, quando la barriera ossea sternale impedisce una completa visualizzazione ecografica della tiroide, per una valutazione della posizione pre o post vascolare dei noduli nel mediastino superiore o nel sospetto di invasione di strutture situate nel mediastino.

Riassumendo:

Ad un paziente con patologia nodulare, di riscontro palpatorio e/o ecografico, deve essere dosato il TSH (13).

Se il TSH è ridotto o si è in presenza di un gozzo multinodulare, si rende necessaria un esame scintigrafico per evitare una FNAB (Fine-needle aspiration biopsy) in caso di nodulo caldo.

Se il nodulo risulta freddo alla scintigrafia la FNAB potrà dare una risposta di malignità, di neoplasia follicolare, di benignità o insoddisfacente.

Se la FNAB non si rivelerà diagnostica dovrà essere eventualmente ripetuta, previa rivalutazione ecografica al fine eventuale di evidenziare caratteri predittivi di malignità.

Se il reperto citologico mostra che il nodulo è benigno, non è indicata alcuna terapia ma solo follow-up clinico ed ecografico a cadenza almeno annuale.

Se il nodulo aumenta di dimensioni è indicata eventualmente la ripetizione della FNAB per verificare la diagnosi di benignità; a questo proposito è bene rilevare che la maggior parte dei noduli benigni della tiroide rimangono tali non evolvendo verso la malignità. La loro crescita è stata fino ad ora considerata un possibile carattere predittivo di malignità, ma dati recenti inducono a ritenere che la crescita delle dimensioni dei noduli tiroidei verosimilmente non è più strettamente legata ad una loro evoluzione maligna, per cui le ATA 2016 raccomandano un follow-up conservativo dei noduli benigni, asintomatici.

Se si è in presenza di una neoplasia follicolare, si esegue una scintigrafia con radioiodio.

Se l'esame scintigrafico morfo-funzionale mette in evidenza un nodulo caldo, il paziente viene semplicemente osservato per assicurarsi che non si sviluppi un franco ipertiroidismo nel futuro.

Patologia benigna tiroidea funzionale e/o nodulare

Veniamo pertanto a prendere in esame i capitoli della patologia tiroidea benigna:

- gozzo;
- ipotiroidismo;
- ipertiroidismo.

Il gozzo semplice è una tireopatia consistente in un aumento di volume della ghiandola; inizialmente armonico ma che successivamente può diventare uninodulare o multinodulare, pur conservando, il più spesso, normali parametri di funzione tiroidea. L'evoluzione nodulare comporta necessariamente una diagnosi di natura dei noduli.

L'ipotiroidismo può essere congenito o acquisito. L'ipotiroidismo congenito, tenuto conto della obbligatorietà di eseguire un controllo del tasso di TSH alla nascita, non rappresenta oggi più un problema in quanto si può istituire l'opoterapia subito dopo il suo rilievo evitando così le serie conseguenze di questa affezione.

L'ipotiroidismo acquisito può essere iatrogeno o spontaneo: il primo può essere a sua volta temporaneo se si rimuove la causa che lo ha determinato (assunzione di anti-tiroidei di sintesi o di iodio a forti dosi), o permanente (chirurgico o come complicanza del trattamento con radioiodio). L'ipotiroidismo spontaneo riconosce una patogenesi autoimmune e richiede pertanto il dosaggio degli anticorpi antitireoperossidasi e antitireoglobulina.

Esiste infine un ipotiroidismo secondario legato alla ridotta secrezione del TSH primitiva per difetto delle cellule basofile dell'ipofisi anteriore, o per difetto di TRH cioè di quel fattore ipotalamico che stimola l'ipofisi: in quest'ultima condizione si parla di ipotiroidismo terziario.

Tutte queste patologie benigne della tiroide traggono beneficio dalla somministrazione di ormoni tiroidei a dosi sostitutive ed a tempo indefinito salvo i casi di ipotiroidismo iatrogeno da eccesso di iodio (ad esempio amiodarone) in cui la somministrazione può cessare non appena

sia eliminata la pleora iodica che ha determinato l'ipotiroidismo (10).

L'ipertiroidismo rimanda alla diagnosi di sindromi ipertiroidiche, nodulari e non, che vengono così classificate:

- Morbo di Flajani-Basedow o malattia di Graves' caratterizzato da esoftalmo, dermopatia oltre ai classici sintomi di ipercreazione di ormoni.
- Adenoma o adenomatosi tossica in cui si manifestano solo i sintomi legati all'elevato tasso di ormoni circolanti.
- Carcinomi tiroidei metastatizzati che producono quantità elevate di ormoni tiroidei.
- Da tumori secernenti TSH.
- Ipertiroidismo factitio da assunzione di dosi elevate di ormoni tiroidei in genere a scopo dimagrante.
- Ipertiroidismo nelle tiroiditi subacute e croniche.

La terapia del morbo di Flajani-Basedow la cui patogenesi è autoimmune, è orientata a ridurre l'iperproduzione di ormoni tiroidei o mediante assunzione di farmaci tireostatici, o asportando la quasi totalità del tessuto tiroideo, o somministrando dosi terapeutiche di radioiodio. La chirurgia viene riservata ai gozzi molto voluminosi per i quali la terapia farmacologica o quella con radioiodio risultano inattuabili, sia per il rischio di un ulteriore aumento del gozzo (antitiroidei), sia per la necessità di somministrare dosi troppo elevate di radioiodio, tenendo conto del fatto che la dose somministrata viene valutata sulla base del peso della ghiandola e della sua capacità a captare iodio.

Le sindromi ipertiroidiche, a carattere nodulare e non, possono richiedere a seconda di casi per la loro diagnosi l'effettuazione di indagini complementari strumentali (test di captazione tiroidea, scintigrafia) e laboratoristiche, diverse a seconda dei casi, che è opportuno rimandare alla competenza specialistica.

La patologia nodulare tiroidea

Sul piano istologico, un nodulo della tiroide può corrispondere a diverse patologie benigne e maligne: cisti, nodulo colloidale, adenoma follicolare, carcinoma (papillare, follicolare, midollare, anaplastico, linfomi) o può essere espressione di processi infiammatori (come i noduli formati da infiltrati linfocitari della tiroidite cronica autoimmune nella sua variante nodulare o i noduli osservabili nelle fasi iniziali della tiroidite subacuta, che in realtà sono granulomi legati al processo infiammatorio), o di aree di iperplasia spontanea o secondaria a tiroidectomia parziale, spesso associate a vario grado di alterazioni involutive.

Oggi giorno una attenzione sempre crescente viene rivolta ai tumori della tiroide, in ragione del fatto che pur essendo la loro incidenza relativamente rara, circa l'1% di tutti i tumori maligni, risulta invece frequente la patologia nodulare della tiroide.

Nei paesi in cui è stata introdotta una adeguata iodoprofilassi per la correzione della carenza iodica, come negli Stati Uniti, la patologia nodulare tiroidea clinicamente si manifesti nel 4-7% della popolazione generale.

Nei paesi invece gravati da carenza iodica causa di endemia gozzigena la frequenza di patologia nodulare è decisamente superiore (11).

Il cancro della tiroide presenta attualmente in Italia una incidenza di circa 40 nuovi casi per 100.000, con 16.000 nuove diagnosi l'anno, ma la frequenza di noduli tiroidei che non arrivano alla rilevanza clinica, individuabili solo per mezzo dell'esame ecografico, supera il 50% nelle donne oltre i 60 anni di età.

La maggior parte dei noduli tiroidei sono benigni e tenendo conto che la mortalità legata al cancro della tiroide è molto bassa e che solo una piccola frazione (2-3%) di essi è maligna, si configura la assoluta necessità di una limitazione della terapia chirurgica attraverso una rigorosa selezione pre-chirurgica.

È pertanto importante identificare le lesioni nodulari che possono essere potenzialmente maligne non solo nel modo più razionale, ma anche dal punto di vista del rapporto costo-benefici.

Gestione delle patologie nodulari benigne in radioprotezione medica

Veniamo a prendere in esame le patologie nodulari della tiroide di maggiore interesse radioprotezionistico (Tabella V).

Tireotossicosi da adenoma o adenomatosi tossica

Trattasi di sindromi ipertiroidee in cui si manifestano solo i sintomi legati all'elevato tasso di ormoni circolanti. I noduli caldi non richiedono una diagnosi di natura citologica, essendo per lo più benigni. La terapia radiometabolica e la terapia chirurgica sono sicuramente le terapie di elezione per l'adenoma e soprattutto per l'adenomatosi tossica, affezioni per le quali la terapia con farmaci tireostatici ha solo un effetto temporaneo. La gestione di tali

patologie benigne in radioprotezione medica non comportanti particolari problemi.

Noduli tiroidei benigni

I noduli tiroidei citologicamente benigni richiedono un monitoraggio clinico di bassa intensità ma non devono sfuggire al controllo in ragione del rischio di falsi negativi e/o di trasformazione.

Si ritiene necessario un monitoraggio clinico ed ecografico ogni 12 mesi. La diagnosi precoce di trasformazione maligna si basa sull'evidenza di caratteri ecografici predittivi di malignità che suggeriscono la ripetizione dell'esame citologico ecoguidato.

Noduli a citologia indeterminata

Rimane tuttora irrisolto il problema della gestione dei noduli della tiroide a citologia indeterminata. Il 20% dei noduli tiroidei sottoposti ad esame citologico danno un esito non sicuramente benigno e non sicuramente maligno per cui si fa spesso ricorso all'intervento chirurgico solo a scopo diagnostico, causando evidenti disagi al paziente. A seguito della tiroidectomia oltre il 70% di suddetti noduli risultano benigni per cui si è alla ricerca di metodi che possano aiutare a ridurre interventi chirurgici inutili. Secondo le più recenti linee guida internazionali (AACE-ACE-AME 2016) la gestione dei noduli tiroidei citologicamente indeterminati deve essere pianificata in base alla sotto-classificazione citologica, ai dati clinici e alle caratteristiche ecografiche.

La ricerca di mutazioni di BRAF,RET/PTC e, possibilmente PAX8/PPAR γ e RAS, è da prendere in considerazione se i relativi test sono disponibili. A causa dell'evidenza scientifica insufficiente e del limitato follow-up, non si raccomanda né a favore né contro l'uso nella pratica cli-

Tabella V

Thyroid and Medical Surveillance for radiation work Nodular Thyroid Diseases
Thyrotoxicosis (Toxic Adenoma and Toxic Multinodular Goiter)
Benign Thyroid nodules
Undetermined at low risk Thyroid nodules
Undetermined at high risk Thyroid nodules
Thyroid micronodules (Increasing incidence of microcarcinomas)

nica dei gene expression classifiers (GEC). Attualmente, ad eccezione di mutazioni come la BRAFV600E, che ha valore predittivo prossimo al 100% per il carcinoma papillifero della tiroide, l'evidenza scientifica è insufficiente per raccomandare a favore o contro l'uso dei test molecolari per determinare l'estensione dell'atto chirurgico.

Le raccomandazioni delle suddette linee guida prevedono strategie terapeutiche diverse per i noduli con citologia TIR 3A e per i noduli con citologia TIR 3B.

Per i noduli con citologia TIR 3A si riportano le seguenti raccomandazioni:

- Considerare la gestione conservativa nel caso nel caso di criteri favorevoli riguardanti la storia personale e familiare, le dimensioni della lesione e i caratteri di rischio ecografici ed elastografici.
- Ripetere la FNA per un'ulteriore valutazione citologica e rivalutare il campione con un citopatologo esperto.
- Si può prendere in considerazione la CNB (Core Needle Biopsy) per un prelievo micro-istologico, ma il suo uso di routine non è raccomandato, poiché il suo ruolo non è ancora definito in modo conclusivo nelle lesioni indeterminate.
- Non si raccomanda né a favore né contro la determinazione di routine dei marcatori molecolari in questa categoria.

Per i noduli con citologia TIR 3B si riportano le seguenti raccomandazioni:

- Si raccomanda la chirurgia (lobo-istmectomia) per la maggior parte delle lesioni.
- La tiroidectomia totale può essere eseguita in base al contesto clinico, alla coesistenza di noduli nel lobo tiroideo controlaterale e alla preferenza del paziente.
- L'uso dell'esame istologico estemporaneo non è raccomandato nella routine clinica.
- Considerare uno stretto follow-up clinico in una minoranza di casi con caratteri clinici ed ecografici favorevoli, ma solo dopo una valutazione multidisciplinare e la valutazione con il paziente delle varie opzioni terapeutiche.

Se si è in presenza di un basso rischio di malignità (nodulo con diametro inferiore o uguale a 1 cm di consistenza molle in soggetto più anziano), si può monitorare il paziente con ripetute FNAB in caso di incremento volumetrico della lesione.

L'applicazione di questo criteri diagnostici, sulla base delle indicazioni delle attuali linee guida, già citate, consente una marcata riduzione di interventi chirurgici per patologia nodulare benigna ed un deciso incremento della prevalenza dei tumori maligni al momento dell'intervento. Consente inoltre un abbattimento notevole dei costi di gestione della patologia nodulare, senza ritardi nel porre la diagnosi e nell'indirizzare il paziente con un cancro tiroideo verso la terapia più adeguata.

Micronoduli

All'applicazione sistematica dell'indagine ecografica è legata la possibilità di scoprire lesioni micronodulari di di-

mensioni inferiori al centimetro, la cui individuazione è sempre più frequente. Nella maggior parte dei casi questi noduli non hanno significato clinico e, in assenza di altri segni di sospetto di malignità, non richiedono trattamento alcuno. Un follow-up clinico ed ecografico è per essi la strategia migliore. Nella restante parte di casi essi annidano lesioni microcarcinomatose, slatentizzate appunto in ragione di una applicazione sistematica dell'ecografia tiroidea.

A tal proposito è bene considerare che il fenomeno della epidemia di microcarcinomi, evoca un doppio ordine di riflessioni: da un lato esso costituisce indubbiamente un importante progresso nella prevenzione; dall'altro fa sorgere fondati dubbi in merito all'appropriatezza di sottoporre pazienti a basso rischio allo stesso trattamento riservato tradizionalmente a neoplasie più avanzate, esponendo conseguentemente i pazienti a possibili complicanze e ad effetti indesiderati probabilmente non indispensabili.

In merito al primo punto indubbiamente di maggiore rilevanza radioprotezionistica, pare opportuno mettere in evidenza che, laddove l'epidemia di microcarcinomi tiroidei sancisce un evidente progresso nella prevenzione, se ne deve dedurre la necessità di dover applicare sistematicamente la tecnica ecografia in tutti i lavoratori radioesposti in un programma di screening mirato di oncoprevenzione secondaria.

Tali considerazioni confermano la necessità di una revisione delle Linee Guida AIRM in campo tireologico. Esse richiedono tuttora la giustificazione dell'indagine ecografica sulla base del quadro anamnestico, dell'osservazione obiettiva, di eventuali precedenti diagnostici. La valutazione morfo-strutturale ecografica della tiroide risulta pertanto inserita nel quadro degli accertamenti che il medico di radioprotezione attiva solo se le condizioni anamnestiche e cliniche lo richiedono.

Tale approccio necessita di essere modificato, alla luce delle considerazioni su esposte, nel senso che la valutazione ecografica di pertinenza radioprotezionistica andrà effettuata non più a discrezione del medico di radioprotezione, in funzione del tipo e dei livelli del rischio, e sulla base del quadro anamnestico ed obiettivo del singolo lavoratore, ma su tutti i lavoratori radioesposti, al momento della visita medica preventiva.

In merito al secondo punto è da recenti studi emersa la proposta di una strategia di sorveglianza attiva dei microcarcinomi della tiroide in alternativa al tradizionale trattamento chirurgico, con rivalutazione più ravvicinata semestrale invece che annuale, in linea con le Linee Guida ATA (2015) e le Linee Guida AACE/ACE/AME 2016.

In tema di approccio metodologico al giudizio di idoneità, tale strategia di sorveglianza attiva dei microcarcinomi della tiroide non sembra di facile applicazione in ambito radioprotezionistico per evidenti implicazioni di ordine medico-legale.

Si ritiene che la soluzione chirurgica, seguita eventualmente da terapia radiometabolica, sempre e comunque su indicazione degli specialisti di riferimento, rimanga quella più rispondente a criteri ed aspetti valutativi e di gestione di ordine radioprotezionistico.

C'è da considerare che il rilievo di una lesione micro-tumorale in un lavoratore esposto a radiazioni ionizzanti

costituisce sempre e comunque una condizione meiotopica di maggiore suscettibilità ad una evoluzione più sfavorevole, con evidenti ricadute anche medico-legali da cui il Medico di Radioprotezione non può non essere investito.

Da ultimo si fa rilevare che il rilevamento clinico di una patologia generica, in questo caso tumorale, rappresenta per il Medico di Radioprotezione anche l'inizio di uno sforzo di ricerca eziologica per esigenze connesse con ragioni non solo di ordine clinico, terapeutico, prognostico, ma anche di ordine medico-legale. Tale esigenza di ordine medico-legale è sempre presente nell'attività di medicina del lavoro, ambito in cui l'individuazione del nesso causale tra l'attività lavorativa e la malattia costituisce un preciso obbligo medico nei confronti dell'autorità giudiziaria, dell'Istituto assicuratore e degli Organismi preposti ai rilevamenti epidemiologici ed alle valutazioni di rischio.

Protocollo diagnostico ed operativo in radioprotezione medica

Al fine di facilitare il compito del medico autorizzato nella sua pratica operativa finalizzata alla sorveglianza della tiroide si ritiene utile proporre un protocollo operativo (Tabella VI) (20).

Si ritiene altresì utile proporre un protocollo operativo per la gestione delle patologie nodulari benigne della tiroide informato dei criteri valutativi su enunciati (Tabella VII).

Pur nella loro estrema semplificazione, si ritiene possano tornare di utilità nella pratica operativa del medico di radioprotezione, rappresentando comunque un aggiornato punto di riferimento.

Giudizio di idoneità

In merito alla formulazione del giudizio di idoneità, è sempre necessario valutare natura ed entità della tireopatia diagnosticata, confrontandola con il reale rischio lavorativo e tenendo presente la qualificazione professionale del soggetto in esame.

Nella gestione delle patologie tiroidee citologicamente benigne ben difficilmente si presentano casi che potrebbero comportare un giudizio di non idoneità. Nella quasi totalità dei casi si tratta di giudizi con limitazioni e/o prescrizioni.

Per quanto riguarda la valutazione di lesioni nodulari citologicamente indeterminate è bene evitare decisioni eccessivamente cautelative per non far insorgere il sospetto di ispirarsi più a considerazioni di autoprotezione medico legale che a reali esigenze di radioprotezione del soggetto. Si ritiene sufficientemente cautelativo anche in questi casi un giudizio con limitazioni e/o prescrizioni. Sarà bene comunque far seguire l'applicazione di un follow-up clinico ed ecografico più attento ed, eventualmente, laddove l'indagine ecografica ne ravvisi l'indicazione, acquisire una nuova valutazione citologica diagnostica di natura.

In generale la formulazione del giudizio di idoneità dovrebbe comunque sempre essere fondata su due ordini di parametri: clinici e di rischio lavorativo.

Essa richiede un approccio complesso che mal si presta a qualsiasi forma di tabellazione, ma necessita di una valutazione caso per caso, tenendo anche presenti i criteri tecnico-professionali, socio-economici e psicologici che sono caratteristici di ciascun individuo nel suo contesto lavorativo.

Tabella VI

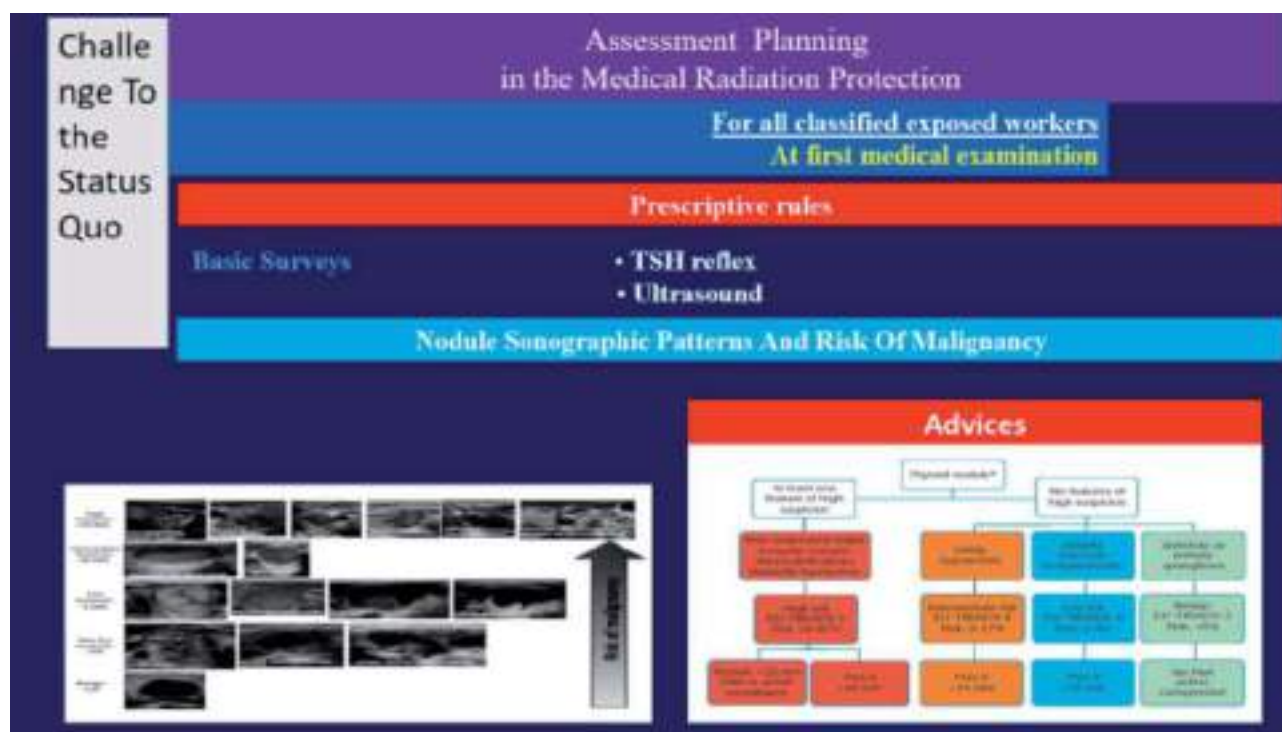
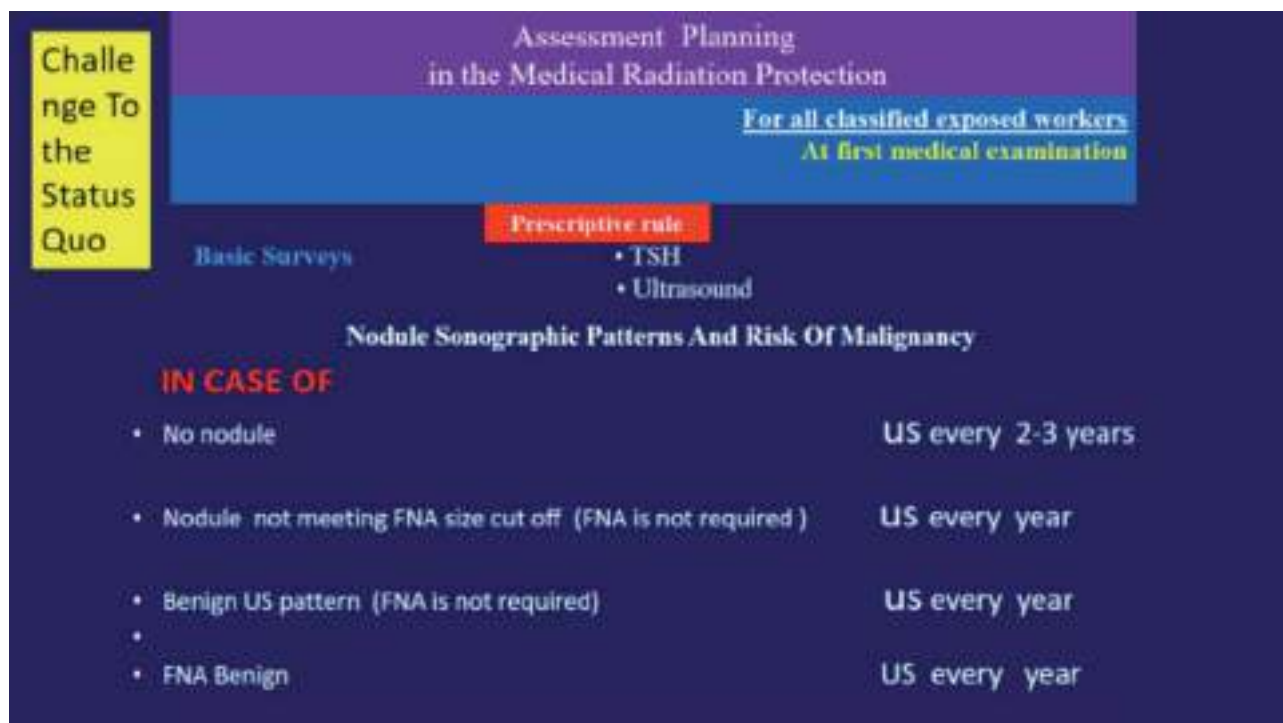


Tabella VII



Bibliografia

- 1) Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. Elaine Ron, Alina Brenner Published in Radiation research DOI:10.1667/RR1953.1,2010
- 2) Imaizumi M, et al. Radiation Dose-Response Relationships for Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years After Radiation Exposure. In JAMA 2006; Vol 295, No 9.
- 3) Gregory A. Brent, Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease Thyroid, 2010; 20(7): 755-762.
- 4) Ron EI, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995 Mar; 141(3): 259-77.
- 5) ICRP Publication 103: The recommendation Commission on Radiological Protection Annals of the ICRP, 2008; Vol 37: 2-4.
- 6) Virgili M, Strambi E, Trenta G, Moccaldi R. La sorveglianza della tiroide nel lavoro con radiazioni, in Atti IV Congresso de protezione radiologica de paises europeos del mediterraneo occidental. Barcelona, 1998.
- 7) American Thyroid Association Management Guideline, For Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, 2015.
- 8) AACE/ACE/AME Medical Guidelines for Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules, Update 2016.
- 9) Strambi E, Virgili M. Thyroid nodules and medical fitness for radiation work: a case survey. In Atti International Congress IRPA 10th, Montreal, 1992.
- 10) Baschieri I. Fisiologia, patologie della tiroide, strumenti e criteri diagnostici. AIRM 1999; 29: 17-25.
- 11) Pacini F, Pinchera A, et al. Tumori della tiroide. Mediserve 2003; 116: 71-77.
- 12) Consensus statement AIT, AME, SIE, SIAPEC IAP for the classification and reporting of thyroid cytology, 2014.
- 13) Virgili M, Strambi E, Trenta G. The Thyroid: medical surveillance of exposed workers. In Atti Internazional Congress IRPA 10th, Hiroshima, Japan 2000.
- 14) Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L. Hanford, Thyroid Disease Study Team 2204 Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis and Hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. JAMA 292: 2600-2613 [PubMed] [Google Scholar].
- 15) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. New Engl J Med 1993; 328: 553-9.
- 16) Kindler S, Roser M, Below H, Hoffman W, Kohlmann T, Kramer A, Kirsch G, Volzke H. Thyroid disorders in employees of a nuclear plant. Thyroid 2006; 16: 2009-2017 [PubMed] [Google Scholar].
- 17) Boice JD. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. JAMA 29: 1060-1063.
- 18) Virgili M, Strambi E, Moccaldi R. The Thyroid: Medical Surveillance Of Exposed Workers. In Atti International Conference on radiation and medicine, Montpellier, France, 1995.
- 19) Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors. 2004; 161: 622-632.
- 20) Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Falcone R, Ramundo V, Cantisani V, Filetti S, Durante C. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: towards the "right" TIRADS. In: The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism. ISSN 0021-972X. 2019; 104: 1, pp. 95-102.

Corrispondenza: Massimo Virgili, AIRM - Roma, info@massimovirgili.it

Giuseppe Taino¹, Concetta Buonocore^{1,2}, Andrea Stanga³, Marcello Imbriani^{1,2}

Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) e radiazioni ionizzanti

¹ IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

² Università degli Studi di Pavia, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

³ AIRM (Associazione Italiana Radioprotezione Medica), Roma

RIASSUNTO. Il termine gammopatia monoclonale indica una condizione clinica caratterizzata dalla presenza nel siero e/o nelle urine di immunoglobuline clonali, cioè di immunoglobuline omogenee, strutturalmente identiche sia come catena pesante che come catena leggera, prodotte da un clone di cellule B (1). La prevalenza di MGUS è bassa nei soggetti giovani (meno del 2% dei pazienti con MGUS hanno un'età inferiore a 40 anni, mentre nella popolazione ultracinquantenne è relativamente elevata (3,2%) ed aumenta considerevolmente con l'età. Sebbene storicamente considerata una condizione benigna, i pazienti affetti da MGUS hanno un rischio nel tempo di sviluppare mieloma multiplo. La MGUS può pertanto essere inquadrata come uno stadio preneoplastico della plasmacellula che precede il possibile sviluppo di un mieloma multiplo. In una limitata percentuale di casi può essere considerata, su base probabilistica, lo stadio premaligno asintomatico che precede il mieloma multiplo (MM). Alcuni studi hanno valutato la prevalenza della MGUS in soggetti esposti professionalmente a pesticidi. Altri numerosi studi condotti sui sopravvissuti ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki hanno evidenziato una possibile associazione con l'esposizione a radiazioni ionizzanti (RI). Il ricorso routinario a test di laboratorio per soggetti esposti ai fattori di rischio studiati appare in linea generale indicato a partire dai 50 anni di età del lavoratore. Il riscontro di una MGUS in assenza di ulteriori alterazioni laboratoristiche rappresenta la situazione di più frequente riscontro e non necessita di ulteriori provvedimenti, se non quelli di prevedere controlli anche ematochimici con periodicità almeno biennale. In questa situazione non appaiono giustificate restrizioni all'attività lavorativa con rischio espositivo a RI o pesticidi. In caso di concomitante presenza di alterazioni che possono essere indicative o suggestive di un aumentato rischio di evoluzione in senso neoplastico, è raccomandata una periodicità ravvicinata – ogni 3-6 mesi – dei controlli ematologici. In questi casi appare giustificato un allontanamento da attività comportanti esposizione a radiazioni ionizzanti per un periodo di tempo che andrà valutato sulla base dell'evoluzione del quadro e dall'andamento degli esami di laboratorio nel periodo di monitoraggio.

Parole chiave: gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), pesticidi, radiazioni ionizzanti, idoneità al lavoro.

ABSTRACT. The term monoclonal gammopathy refers to a clinical condition characterized by the presence in serum and/or urine of clonal immunoglobulins, i.e. homogeneous immunoglobulins, structurally identical both as a heavy chain and as a light chain, produced by a B cell clone (1). The prevalence of MGUS is low in young subjects (less than 2%

Introduzione

Il termine gammopatia monoclonale indica una condizione clinica caratterizzata dalla presenza nel siero e/o nelle urine di immunoglobuline clonali, cioè di immunoglobuline omogenee, strutturalmente identiche sia come catena pesante che come catena leggera, prodotte da un clone di cellule B (1).

Le immunoglobuline, sono costituite da catene leggere e da catene pesanti: in relazione alle due varianti delle regioni costanti delle catene leggere (κ o λ), possono essere di 2 tipi; in base alle cinque varianti principali delle regioni costanti delle loro catene pesanti (γ , α , μ , δ ed ϵ), vengono suddivise in 5 classi, denominate rispettivamente IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Le immunoglobuline più rappresentate sono le IgG seguite dalle IgA e dalle IgM. Le IgD e le IgE sono presenti nel plasma in quantità esigue. Le IgG, IgD ed IgE esistono come monomeri; le IgM sono pentameriche, ossia costituite da 5 immunoglobuline tra loro connesse a livello del Fc (frammento cristallizzabile) mediante una catena polipeptidica aggiuntiva (pezzo giunzionale J); le IgA, sintetizzate preferenzialmente a livello degli epitelii di rivestimento ed impiegate nella prima linea difensiva verso un gran numero di infezioni, possono essere monometriche, ma più frequentemente formano dimeri, talora trimeri, tetrametri e pentameri (1,2).

Le concentrazioni normali delle differenti classe isotipiche di immunoglobuline sono:

- IgG: 6,5-15 g/L;
- IgA: 0,6-4 g/L;
- IgM: 0,5-3,2 g/L;
- IgD e IgE (in quantità esigue).

Ogni plasmacellula produce un'immunoglobulina di un solo idiotipo (specificità anticorpale), di una sola classe di immunoglobulina (G, A, M) e con un solo tipo di catena leggera (κ o λ). La presenza di una gammopatia monoclonale viene di norma evidenziata dall'analisi della frazioni proteiche del sangue mediante l'elettroforesi sieroproteica: il tracciato elettroforetico mostra in corrispondenza della frazione gamma (dove si concentrano tutte le immunoglobuline) la presenza di un picco omogeneo alto e stretto che si definisce comunemente picco monoclonale o componente monoclonale. Questo reperto di laboratorio differisce da quanto avviene fisiologicamente, in quanto

of patients with MGUS are less than 40 years of age, while in the population aged over 50 years it is relatively high (3.2%) and increases considerably with age. Although historically considered to be a benign condition, patients with MGUS are at risk to develop multiple myeloma over time. Therefore, MGUS may be framed as a preneoplastic stage of the plasma cell that precedes the possible development of a multiple myeloma. In a limited percentage of cases, it can be considered the asymptomatic pre-malignant stage preceding multiple myeloma (MM) on a probabilistic basis. Few studies have assessed the prevalence of MGUS in people occupationally exposed to pesticides. Several other studies on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki have revealed a possible association with exposure to ionizing radiation (IR). Routine laboratory tests performed on the subjects exposed to the risk factors studied appear to be indicated for workers from the age of 50 years. The finding of a GMUS in the absence of further laboratory alterations is the most frequent finding and does not require further action, if it is not to plan include blood chemistry tests at least every two years. In this situation, no restrictions appear to be justified on the work activity involving the risk of exposure to IR or pesticides. In case of concurrent presence of alterations that may be indicative or suggestive of an increased risk of evolution in a neoplastic way a close periodicity – every 3-6 months – of haematological checks is recommended. In such cases, it appears justified to move away from activities involving exposure to ionizing radiation for a period of time which should be evaluated on the basis of the evolution of the picture and the progress of laboratory tests during the monitoring period.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), pesticides, ionizing radiation, aptitude for work.

normalmente la frazione elettroforetica gamma (comprendente le gammaglobuline o immunoglobuline) è costituita da immunoglobuline eterogenee per classe e tipo (immunoglobuline policlonali), che si distribuiscono nel tracciato elettroforetico in una zona a base larga (sotto forma di una gobba arrotondata e non di un picco). Nelle gammopatie monoclonali nel midollo osseo si accumulano plasmacellule tutte identiche (un'unica plasmacellula madre andata incontro ad un processo di proliferazione); tutte le plasmacellule del clone producono la stessa immunoglobulina, con la stessa struttura chimica. Il clone proliferante produce e/o secerne una catena immunoglobulinica più o meno completa costituita da una sola classe, sottoclasse, tipo ed idiotipo: questa si accumula nel siero e

dà origine alla componente monoclonale. La proliferazione clonale di elementi B linfocitari più o meno maturi ed in grado di sintetizzare e di secernere immunoglobuline e loro frammenti (catena pesante e leggera) costituisce l'elemento comune che caratterizza le malattie linfoproliferative e plasmacellulari (2).

Le immunoglobuline monoclonali assumono nel tracciato elettroforetico un profilo diverso da quelle policlonali. Quasi tutte si posizionano in regione γ , ma le Ig monoclonali hanno un profilo a picco alto e stretto in quanto la loro identità strutturale le fa migrare con la medesima velocità elettroforetica. Le immunoglobuline policlonali, invece, essendo strutturalmente eterogenee, hanno un profilo a gobba con base larga.

Una gammopatia monoclonale può essere talvolta riscontrata in varie situazioni cliniche non riconducibili a patologie di natura oncoematologica, sebbene sia riscontrabile più frequentemente in corso di malattie caratterizzate da una proliferazione clonale di plasmacellule e cellule linfatiche, cioè delle cellule del midollo osseo e del sistema linfatico deputate alla produzione di immunoglobuline. La trasformazione tumorale di una plasmacellula o di una cellula linfatica produttrice di immunoglobuline provoca la proliferazione e l'accumulo di un solo clone di tali cellule e la conseguente comparsa nel siero di una immunoglobulina omogenea (componente monoclonale), riscontrabile nel siero in concentrazioni variabili e che rappresentano l'effetto della loro abnorme attività. Nell'individuo normale la sintesi di catene pesanti e leggere avviene in modo ordinato e nelle quantità opportune. La cellula assembla catene pesanti e leggere a formare l'intera molecola immunoglobulinica e non vi sono residui apprezzabili. In alcune patologie delle plasmacellule come il mieloma, invece, la sintesi di catene leggere può essere superiore rispetto a quella di catene pesanti. In tal caso grandi quantità di catene leggere libere si accumulano nel plasma. Inoltre, essendo le catene leggere molecole molto piccole, a differenza di quanto avviene per le immunoglobuline complete, in presenza di un glomerulo integro, vengono ultrafiltrate, passano il filtro renale e vengono eliminate nelle urine dove possono essere ritrovate anche in grande quantità (si misurano in mg/litro). Le catene leggere libere urinarie costituiscono la cosiddetta proteinuria di Bence-Jones.

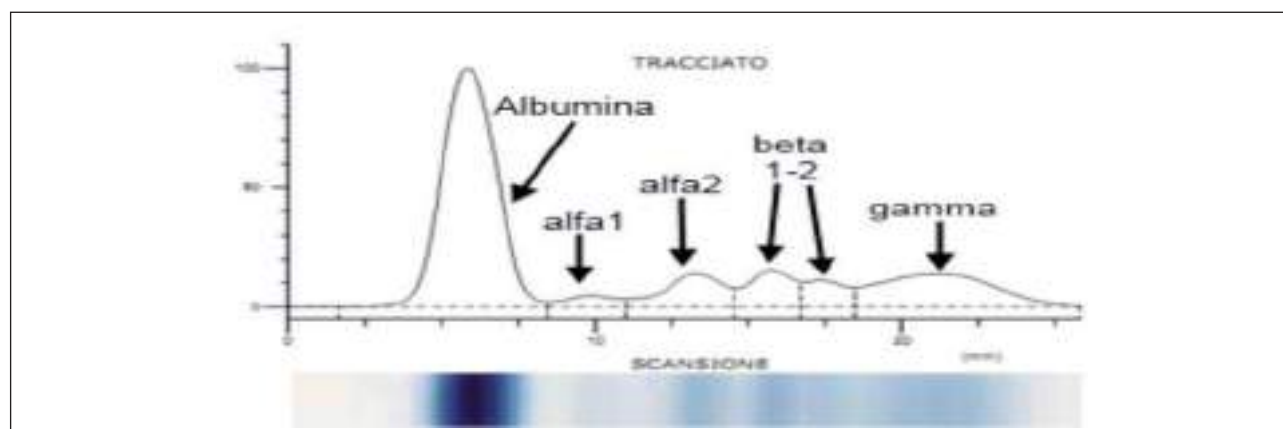


Figura 1. Esempio di tracciato elettroforetico normale

Definizione e prevalenza

La gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) identifica un quadro clinicamente asintomatico e laboratoristicamente caratterizzato da una modesta componente monoclonale (CM). In una limitata percentuale di casi può essere considerata, su base probabilistica, lo stadio premaligno asintomatico che precede il mieloma multiplo (MM) o altra gammopatia, conseguente ad un disordine proliferativo delle plasmacellule (1,2).

I dati ad oggi disponibili segnalano come la prevalenza di MGUS nella popolazione generale tenda ad aumentare con l'età, passando da circa il 2% per i soggetti sotto i 50 anni, al 3-4% della popolazione di età superiore ai 50 anni, raggiungendo l'8% circa dopo i 70 anni di età (3,4,5). I dati di letteratura mostrano inoltre differenze in relazione alla razza ed al sesso (3.7% nei maschi, 2.9% nelle femmine di razza bianca; 2.8% nei maschi e 1.6% nelle femmine giapponesi) con valori significativamente più elevati nei soggetti di razza nera (5.9-8.4%) (6).

È una condizione caratterizzata dalla presenza di una componente monoclonale costituita da un solo tipo di immunoglobulina (molto raramente può essere presente una doppia componente monoclonale): IgGk, IgGλ, IgMk, IgMλ, IgAk, IgAλ, k, λ. Perché la MGUS possa essere definita tale, è necessario siano assenti: ipercalcemia, danno renale, anemia e lesioni d'organo. Nella MGUS gli indicatori di laboratorio di danno (CRAB) sono sempre nella norma.

Diagnostica e criteri di monitoraggio

Gli esami di laboratorio da utilizzare per l'identificazione dei soggetti con sospetta displasia plasmacellulare sono:

- Elettroforesi delle proteine sieriche (per evidenziare e quantificare la CM)
- Identificazione della CM mediante immunofissazione
- Dosaggio delle catene leggere libere su siero
- Ricerca di proteina di Bence-Jones nelle urine (poco sensibile).

Come raccomandato nelle Linee guida di riferimento, che sono indirizzate ai medici di base e contengono i criteri e le procedure per la diagnosi e la gestione dei pazienti con MGUS, nessuno dei test di laboratorio può essere impiegato da solo. Inoltre, tutti i test diagnostici devono essere eseguiti sullo stesso campione di siero. L'1% per anno dei casi di MGUS evolvono in MM. Lo stadio intermedio tra MGUS e Mieloma è il Mieloma smoldering o asintomatico (SMM) il cui rischio di progressione in MM nei primi 5 anni è di circa il 10% anno. Mancano tuttavia dati concordanti sul modello prognostico. Le MGUS-IgM possono evolvere in Macroglubulinemia di Waldstrom (molto raramente in Mieloma multiplo) (7).

La diagnosi di SMM si basa su:

- negatività per gli indicatori di laboratorio di danno (CRAB)
- CM 15-30 g/L
- > 10% Plasmacellule midollari.

Per la diagnosi di certezza di evoluzione in Mieloma Multiplo deve essere eseguita la biopsia midollare per determinare la morfologia, la percentuale e il fenotipo delle plasmacellule (8).

La frequenza dei controlli successivi consigliati per la conferma di MGUS è dopo 6 mesi dal primo riscontro. Gli esami da effettuare sono:

- Elettroforesi delle proteine del siero
- Dosaggio delle catene leggere libere su siero
- Proteina di Bence-Jones
- Emocromo
- Calcemia
- Creatinina
- Dosaggio di Ig
- Crioglobuline (se CM è una IgM).

Se la CM è rappresentata da IgG, le concentrazioni delle catene leggere e il loro rapporto k/e i valori dei test CRAB sono nei limiti di riferimento, non è necessario ricontrollare prima dei 2 anni.

Se la CM identificata è rappresentata da IgM o IgA, o IgG con concentrazione >15g/L, o il rapporto k/λ è <0.26 per eccesso di catene λ, o >1.65 per eccesso di catene k, o i valori di CRAB non sono entro i limiti di riferimento è raccomandato il controllo a 3 mesi e la visita ematologica.

Inoltre, ogniqualvolta esista il sospetto di una discrasia delle plasmacellule è fortemente raccomandato eseguire tutti i test sopraelencati, indicando nella richiesta il sospetto diagnostico. Si ricorda e si sottolinea che la MGUS è uno stato premaligno con assenza di danno d'organo. Pertanto in presenza di danno osseo significa che la MGUS è evoluta in mieloma multiplo.

Il rischio di evoluzione della MGUS in MM dipende da (9):

1. concentrazione della CM
2. tipo di immunoglobulina
3. rapporto catene leggere libere nel siero k/λ
4. plasmocitosi nel midollo
5. proporzione di plasmacellule fenotipicamente monoclonale
6. immunoparesi.

MGUS e fattori occupazionali di rischio

In uno studio italiano (10) condotto retrospettivamente su 285 casi di MGUS (173 maschi e 112 femmine; range di età 40-89 anni), gli autori hanno evidenziato, seppur nella esigua numerosità dei soggetti suddivisi per categoria di rischio, un'associazione statisticamente significativa con i "settori" dell'industria e dell'agricoltura, con l'esposizione ad asbesto, a pesticidi e fertilizzanti, ad oli minerali, a vernici e prodotti assimilati e con l'esposizione a radiazioni ionizzanti. In questa esperienza gli autori hanno segnalato come tali associazioni fossero già state evidenziate in passato sia nel mieloma multiplo, sia in altre patologie linfoproliferative, ipotizzando nella protratta stimolazione "antigenica" indotta da alcuni di questi agenti una possibile spiegazione del meccanismo eziopatogenetico (11). Tale esperienza, tuttavia, presenta chiari limiti nella classificazione dei potenziali fattori rischio che

appaiono talvolta scarsamente caratterizzati (vedi il generico settore “industria”), ridondanti (agricoltura vs esposizione a pesticidi e fertilizzanti) e/o indicati senza che vi sia una chiara identificazione dei principali determinati del rischio quale livello di esposizione, durata, latenza etc. Anche la ricostruzione del possibile meccanismo eziopatogenetico appare vago e non immediatamente mutuabile a molti dei fattori di rischio considerati.

Numerosi sono invece gli studi sull'argomento condotti sui sopravvissuti ai bombardamenti atomici di Hiroshima e Nagasaki. In uno studio condotto nel 2003 (12) su oltre 6.000 soggetti, gli autori hanno evidenziato una associazione ai limiti della significatività statistica ($P=0.05$) con l'esposizione in generale a radiazioni ionizzanti, ma non con la dose espositiva cumulativa ($P=0.91$).

In questo studio si segnala l'importante sforzo nella stratificazione dei dati effettuata, tra le altre, per sesso, città (Hiroshima vs Nagasaki), età all'esposizione, età alla diagnosi nonché per tipo di esposizione (raggi gamma e neutroni) e livello di dose (in Gray). Anche in questa esperienza, come altre di seguito illustrate, il rischio di sviluppare MGUS tende a crescere con l'età. Rilevante appare anche la mortalità per mieloma multiplo (MM) che in questa esperienza appare 156 volte superiore a quella osservata nella popolazione di controllo. Nello studio condotto da Iwanaga nel 2008, gli autori hanno valutato la correlazione tra l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'insorgenza di MGUS. Sebbene l'associazione sia incerta, le persone esposte in più giovane età hanno mostrato un rischio più elevato di sviluppare MGUS se esposte a dosi maggiori mentre non è stata riscontrata una chiara associazione tra esposizione a radiazioni ionizzanti e progressione maligna dal MGUS al mieloma multiplo.

Più di recente alcuni autori hanno valutato la prevalenza della patologia (MGUS) su oltre 50.000 sopravvissuti evidenziandone un incremento statisticamente significativo in relazione al sesso (maggiore nei maschi rispetto alle femmine), alla distanza dall'ipocentro (maggiore entro 1,5 km rispetto a distanze superiori), alla età all'esposizione (minore a 20 anni) e in relazione al livello espositivo (negli esposti a dosi maggiori a 0.1 Gy), dato quest'ultimo in controtendenza rispetto a quanto evidenziato in precedenti esperienze in cui non era stata osservata alcuna correlazione con l'intensità dell'esposizione (13,14).

Rispetto all'evoluzione della patologia in MM, tutti i casi sono risultati a partenza da gammopatie del tipo IgG o IgA con una latenza mediana di 5,3 anni senza alcuna associazione con il livello espositivo, dato quest'ultimo in linea con quello già evidenziato da altri autori. L'esperienza condotta ha inoltre confermato la prevalenza inferiore della MGUS nella popolazione giapponese rispetto a quella osservata in altre popolazioni dove i dati di letteratura indicano prevalenza nella popolazione generale di circa il 2% prima dei 50 anni di età e del 3% sopra i 70 anni (3,6,15). Da alcuni autori è stato infine ipotizzato un possibile legame tra l'insorgenza di MGUS e abitudine tabagica (16).

La neuropatia periferica è un'associazione rara con la MGUS (17). Le neuropatie con immunoglobuline M

(IgM)-MGUS, le più frequenti, sono polineuropatie a predominanza sensitiva, propriocettive e con tremore, demielinizzanti per attività *antimyelin associated glycoprotein* (MAG) (60%), a volte antiglicolipidi (*chronic ataxiant neuropathy with ophthalmoplegia, M-protein and antidiarrheal antibodies* [CANOMAD]) (18). Le IgG-IgA/MGUS si esprimono sotto forma di una polineuropatia assonale a predominanza sensitiva e, più raramente, sotto forma di una poliradiculoneurite.

La MGUS è stata anche associata ad un incrementato rischio di trombosi arteriosa e venosa. Uno studio di coorte multicentrico retrospettivo su 1491 pazienti affetti da MGUS ha evidenziato che circa il 3% dei pazienti affetti da MGUS aveva ricevuto tale diagnosi dopo un evento trombotico (19).

Sorveglianza sanitaria

In considerazione dell'invecchiamento della popolazione lavorativa italiana e degli altri Paesi industrializzati, tale condizione patologica anche se asintomatica e spesso misconosciuta, pone al medico competente/autorizzato, in presenza di diagnosi, la necessità di una gestione complessa e spesso difficile.

Dalla metà degli anni novanta ad oggi è stato condotto un numero limitato di studi volti a valutare la possibile correlazione fra la MGUS e l'esposizione ad agenti e/o sostanze impiegati in ambito occupazionale, nonché con attività lavorative svolte in particolari settori produttivi. Inoltre, la letteratura scientifica disponibile sull'argomento, non offre un significativo contributo operativo nella gestione dell'idoneità lavorativa nel paziente affetto da MGUS.

Sulla base dei dati di letteratura disponibili e di quanto dettagliato nelle Linee guida sull'argomento, si ritiene possano essere proposti i seguenti criteri nella formulazione del giudizio di idoneità. Nei soggetti che svolgono attività lavorative a rischio, con età superiore a 50 anni, potrebbe essere utile inserire l'elettroforesi sieroproteica come test di screening. Nei soggetti affetti da MGUS, dovrà invece essere monitorata la potenziale evoluzione in senso maligno (mieloma multiplo).

Il primo fattore da considerare nel programmare la sorveglianza sanitaria dei soggetti portatori di MGUS è rappresentato dal tipo di MGUS e dalla sua caratterizzazione ai fini evolutivi e prognostici. Particolare attenzione deve essere rivolta a:

- presenza di componente monoclonale (CM) IgM, IgA e IgG con concentrazione superiore a 15 g/l
- rapporto k/λ Y inferiore a 0.26 per eccesso di catene lambda o maggiore di 1.65 per eccesso di catene k
- valori di CRAB fuori dai range di riferimento.

In tutte queste condizioni è opportuno un approfondimento onco-ematologico e il controllo periodico dovrebbe essere previsto ogni 3-6 mesi, mentre lo svolgimento di attività lavorative con rischio espositivo a radiazioni ionizzanti e pesticidi non deve essere consentito per tutto il tempo necessario per il completamento degli approfondimenti richiesti. Nelle altre situazioni (IgG, catene leggere

e rapporto K/lambda e esami CRAB nei limiti di riferimento) sono indicati controlli ogni 2 anni e l'attività di lavoro con rischio da radiazioni ionizzanti non rappresenta una controindicazione assoluta. Il secondo fattore da considerare è la valutazione della eventuale copresenza di neuropatie e di condizioni trombofiliche attraverso specifici approfondimenti.

Conclusioni

Le MGUS rappresentano un riscontro non infrequente nell'attività del medico autorizzato/competente, anche in conseguenza del progressivo invecchiamento della popolazione in età lavorativa. La prevalenza di tale condizione, infatti, aumenta progressivamente con l'età fino a diventare reperto riscontrabile nel 3-4% della popolazione sopra i 50 anni, con una maggior frequenza nei soggetti di sesso maschile e di razza nera. Le MGUS possono tuttavia avere rilevanti ricadute di tipo clinico in quanto, circa l'1%/anno dei casi può evolvere in MM, percentuale che sale al 10%/anno per i casi intermedi, cosiddetti di mieloma smoldering (SMM). La letteratura che ha approfondito i possibili fattori di rischio occupazionali appare a tutt'oggi esigua, forse anche per l'evoluzione prevalentemente benigna di tale condizione.

Tra i fattori più frequentemente considerati troviamo l'esposizione a radiazioni ionizzanti, ottenuta da ampie casistiche dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki. L'evidenza dell'associazione appare tuttavia non conclusiva ed in molti casi i limiti con cui sono stati condotti gli studi pongono dubbi non trascurabili. Sebbene i modelli espositivi degli studi epidemiologici fonte siano molto diversi da quelli degli attuali contesti occupazionali, gli studi più recenti sembrano evidenziare come fattori di maggior rischio (in termini di aumentata prevalenza) sia l'età all'esposizione (minore di 20 anni) sia il livello espositivo (prevalenze doppie rispetto alla normale frequenza della malattia per esposizioni a dosi comprese tra 0.01 e 0.1 Gy). Si ricorda tuttavia che, secondo gli attuali presupposti normativi e criteriologici (20), la MGUS identificata come tale e senza segni di evoluzione neoplastica, non può essere considerata una condizione patologica e, tantomeno, una malattia di origine professionale (21). Un contesto di questo tipo rende sempre molto delicato il ruolo ed il compito del medico autorizzato/competente quando chiamato a formulare un giudizio di idoneità alla mansione con rischio espositivo a RI (22). Il ricorso routinario a test di laboratorio per soggetti esposti a radiazioni ionizzanti appare in linea generale indicato a partire dai 50 anni di età del soggetto. Il riscontro di una MGUS in assenza di ulteriori alterazioni laboratoristiche rappresenta la situazione di più frequente riscontro e non necessita di ulteriori provvedimenti, se non quelli di prevedere controlli anche ematochimici con periodicità almeno biennale (8). In questa situazione non appaiono giustificate restrizioni all'attività lavorativa con rischio espositivo a RI (22, 23, 24).

In caso di concomitante presenza di alterazioni che possono essere indicative o suggestive di un aumentato rischio di evoluzione in senso neoplastico, è raccomandata

una periodicità ravvicinata -ogni 3-6 mesi- dei controlli ematologici eventualmente anche specialistici. In questi casi appare giustificato un allontanamento da attività comportanti esposizione a radiazioni ionizzanti (23), per un periodo di tempo che andrà valutato sulla base dell'evoluzione del quadro e dall'andamento degli esami ematochimici nel periodo di monitoraggio.

Bibliografia

- 1) Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
- 2) Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010; 150: 28-38.
- 3) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-9.
- 4) Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(10): 933-942.
- 5) Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 Dec; 20(4): 637-64.
- 6) Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1468-73.
- 7) International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the IMWG. *Br Haematol* 2003; 121:749-57.
- 8) International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538-48.
- 9) Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, 3rd, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 1721-8.
- 10) Pasqualetti P, Collacciani A, Casale R. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case-referent study. *Am J Hematol* 1996 Jul; 52(3): 217-20.
- 11) Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Collacciani A. Occupational risk for hematological malignancies. *Am J Hematol* 1991; 38: 147-149.
- 12) Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 405-410.
- 13) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihiro S, Tomonaga M. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 2009 Feb 19; 113(8): 1639-50.
- 14) Iwanaga M, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Asia: a viewpoint from Nagasaki atomic bomb survivors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 Feb; 14(1): 18-20.
- 15) Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006 Jul; 42(11): 1671-83.
- 16) Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collacciani A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of hematological malignancies in adults: a case-control study. *Br J Haematol* 1997; 97: 659-662.
- 17) Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012 Feb; 12(1): 102-10. doi: 10.1007/s11910-011-0237-4.
- 18) Théaudin M, Lozeron P, Lacroix C, Chrétien P, Ducot B, Denier C, Adams D. Short and long-term effect of IVIg in demyelinating neuropathy associated with MGUS, experience of a monocentric study. *Rev Neurol (Paris)* 2011 Dec; 167(12): 897-904. doi: 10.1016/j.neurol.2011.04.005. Epub 2011 Oct 22.
- 19) Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, Cimino G, Caravita T, Pisani F, Ciminello A, Torelli F, Villivà N,

- Bongarzone V, Rago A, Betti S, Levi A, Felici S, Gentilini F, Calabrese E, Leone G. Multiple Myeloma GIMEMA-Latium Region Working Group. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013 Mar; 160(5): 673-9. doi: 10.1111/bjh.12168. Epub 2012 Dec 13.
- 20) Taino G, Cornaggia E, Fioramonti B, Imbriani M. La denuncia di sospetta tecnopatia: novità e criticità normative, suggerimenti applicativi. *G Ital Med Lav Ergon* 2017; 39(1): 5-15.
- 21) Taino G, Paraluppi P, Giorgi M, D'Orso MI, Piccoli B. Le malattie professionali da radiazioni ottiche artificiali (ROA). *Med Lav* 2013; 104(1): 3-23.
- 22) Associazione Italiana Radioprotezione Medica, Linee guida AIRM: sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti. IPSOA, 2013.
- 23) Taino G, Giroletti E, Delogu A, Malagò G, Corona G, Businaro J, Imbriani M. Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica. *Med Lav* 2014; 105(6): 445-472.
- 24) Taino G, Oddone E, Corona G, Foti R, Imbriani M. The fitness to work certificate in a worker exposed to ionizing radiation with an oncological disease: criteria and assessment process. *Radioprotection* 2019; 54(4): 303-307. DOI<https://doi.org/10.1051/radiopro/2019036>

Corrispondenza: Giuseppe Taino, giuseppe.taino@icsmaugeri.it

Lorenzo Bordini¹, Giorgia Malagò², Giuseppe Taino², Concetta Buonocore³, Marcello Imbriani^{2,3}

Giudizio di idoneità e radiazioni ionizzanti: discussione di casi clinici

¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, UOC Medicina del Lavoro

² IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri di Pavia, Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del lavoro (UOOML)

³ Università degli Studi di Pavia

RIASSUNTO. *Introduzione.* La formulazione del giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con diagnosi di patologie tumorali maligne raccoglie in sé rilevanti implicazioni di natura professionale, umane, sociali ma anche di tipo medico-legale. La gestione di tali situazioni è ormai evento tutt'altro che infrequente nella attività del Medico Autorizzato/Medico Competente: l'aumento della permanenza nel mondo del lavoro e l'incremento di incidenza e prevalenza di patologie neoplastiche maligne nella popolazione in età lavorativa, rende la problematica quanto mai attuale. Questo non solo per il miglioramento della capacità diagnostica e di trattamento ma anche per l'aumentata sopravvivenza che da esse consegue. Il risultato è quindi un aumento della casistica che potenzialmente può giungere all'osservazione del Medico Autorizzato/Medico Competente che sarà così chiamato ad esprimere – nel rispetto di quanto previsto dalla vigente normativa – il giudizio di idoneità alla mansione specifica applicando criteri rispettosi delle più elevate ed attuali evidenze scientifiche in materia.

Materiali e Metodi. Attraverso l'illustrazione guidata di due casi clinici si vuole qui proporre un percorso – pratico e ragionato – per la formulazione del giudizio in merito al reinserimento occupazionale del lavoratore con diagnosi di patologia neoplastica pregressa. Tale metodologia viene applicata e si sviluppa attraverso il ricorso sistematico a criteri orientativi oggettivi e specifici, in grado di guidare il processo decisionale del Medico Autorizzato/Medico Competente.

Risultati. I criteri proposti sono stati applicati a lavoratori con rischio da esposizione a sorgenti ionizzanti operanti in ambito sanitario, adibiti a differenti tipologie di attività.

Conclusioni. Il percorso di valutazione proposto vuole rappresentare una metodologia di approccio e gestione, clinico e razionale, al problema della elaborazione del giudizio di idoneità nel lavoratore affetto da patologia neoplastica pregressa, il tutto con la piena salvaguardia dell'autonomia decisionale – variabile da caso a caso – che è propria dell'attività del Medico Autorizzato/Medico Competente.

Parole chiave: radiazioni ionizzanti, idoneità lavorativa e cancro, radioprotezione.

ABSTRACT. *Introduction.* The formulation of the suitability for risk assessment from exposure to ionizing radiation in workers diagnosed with malignant tumor disease entails important implications of a professional, human, social, but also medical-legal, nature. By now, the management of such situations is an event anything but infrequent in the activity of the Authorized Physician: the increase in the number of people staying in work and the rise in the incidence and prevalence

Introduzione

L'aumento della permanenza nel mondo del lavoro e l'incremento dell'incidenza delle patologie neoplastiche nella popolazione lavorativa, rende sempre più frequente la possibilità che il Medico Autorizzato/Medico Competente venga chiamato ad esprimere un giudizio di idoneità al rischio da esposizione a sorgenti ionizzanti in lavoratori affetti da tali patologie. Il problema della formulazione del giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori affetti da patologie tumorali presenta importanti implicazioni di natura professionale, unitamente a delicati aspetti umani e sociali.

Ciò premesso, con riferimento a quanto previsto in ambito occupazionale dalla vigente normativa in materia di radioprotezione, lo scopo della presente trattazione è quello di proporre, sulla base della più recente letteratura scientifica riguardante sia la patologia neoplastica in ambito radioprotezionistico, l'epidemiologia ed i fattori prognostici dei tumori radioinducibili nella popolazione generale e tenendo conto della modalità e delle caratteristiche con cui il lavoro svolto viene svolto nello specifico contesto, una specifica metodologia operativa che illustri criteri ed elementi di giudizio che possano rappresentare un utile riferimento ed una guida nella formulazione del giudizio di idoneità all'esposizione al rischio specifico in lavoratori con pregressa diagnosi oncologica.

I criteri proposti (1,2,3) per la formulazione del giudizio di idoneità all'esposizione al rischio specifico vengono descritti, attraverso l'illustrazione di alcuni casi di "idoneità difficili" in lavoratori con neoplasie pregresse o in remissione, tenendo conto di tutti gli elementi di giudizio ritenuti essenziali e necessariamente coinvolti in tale processo: le caratteristiche della malattia neoplastica, le condizioni psicofisiche di salute del lavoratore e i trattamenti terapeutici ricevuti, la qualifica professionale, le caratteristiche dell'attività di lavoro e delle condizioni espositive al rischio da radiazioni ionizzanti.

Materiale e metodi

Nella illustrazione dei casi presentati, sulla base dei dati di precedenti ricerche e delle Linee Guida AIRM

of malignant neoplastic diseases in the working-age population make the problem more relevant than ever.

This is not only because of the improvement of the diagnostic and treatment capacity but also for the increased survival that follows from them. The result is therefore an increase in the cases that can potentially reach the attention of the Authorized Physician/Competent Physician who – in compliance with the provisions of current legislation – will be thus called to express the suitability assessment for the specific task by applying criteria that respect the highest and current scientific evidence in this field.

Materials and Methods. Through the guided illustration of two clinical cases, it is intended to propose here a – practical and reasoned – path towards the formulation of the assessment on the occupational reintegration of the worker with diagnosis of neoplastic disease. This methodology is applied and developed through the systematic recourse to objective and specific orientation criteria, able to guide the decision-making process of the Authorized Doctor/Competent Doctor.

Results. The proposed criteria were applied to workers operating in the healthcare sector and assigned to different types of activities who were at risk from exposure to ionizing sources.

Conclusions. The proposed evaluation path is intended to represent a clinical and rational methodology of approach and management to the problem of assessing the suitability of workers with previous neoplastic diseases, all that by fully safeguarding the decision-making autonomy – variable from case to case – which is characteristic of the activity of the Authorized Physician/Competent Physician.

Key words: ionizing radiation, fitness to work and cancer, radioprotection.

(Associazione Italiana di Radioprotezione Medica) (1,2), sono stati utilizzati e analizzati una serie di elementi di giudizio e di criteri che il Medico Autorizzato/Medico Competente deve tenere in considerazione nella formulazione del giudizio di idoneità allo svolgimento di attività di lavoro che comportano il rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti per lavoratori affetti da malattia neoplastica pregressa o in remissione.

Per ogni gruppo di elementi di giudizio, studiati in modo analitico in ciascun singolo caso, si rende necessario esprimere un parere che potrà essere favorevole, non favorevole o dubbio. Gli elementi di giudizio presi in esame si riferiscono a quattro diversi ambiti:

1. Elementi di giudizio legati alle caratteristiche della malattia neoplastica.
2. Elementi di giudizio legati alle condizioni del lavoratore.
3. Elementi di giudizio legati alle attività di lavoro cui il lavoratore è destinato.
4. Elementi di giudizio legati alla Normativa, a indicazioni operative e a Linee guida. D.M. della Sanità n. 488/01 (4) nel quale sono elencate una serie di condizioni fisiopatologiche che, “pur non escludendo a priori l'idoneità al lavoro che espone alle radiazioni ionizzanti, devono essere valutate con particolare attenzione dal medico addetto alla Sorveglianza Medica” (art. 3, comma 3). ICRP 103: la Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP) nel marzo del 2007 (5) ha approvato le nuove Raccomandazioni (103) per un Sistema di Protezione Radiologica che sostituiscono le precedenti emanate nel 1991 come Pubblicazione 60, in particolare vengono aggiornati i fattori di ponderazione che compaiono nelle grandezze dose equivalente e dose efficace e viene aggiornato il detrimento da radiazioni. IAEA 2004 (International Atomic Energy Agency) fornisce tre linee guida (6) delle quali una contiene raccomandazioni generali sulle condizioni di esposizione professionali per le quali è necessario effettuare un monitoraggio, sia per il rischio da introduzione di radionuclidi, sia per il rischio da irradiazione esterna. In particolare, con riferimento all'oggetto della nostra trattazione, nel documento si afferma che: “non esiste alcun motivo intrinseco per cui i lavoratori che precedentemente abbiano subito trattamento radiante siano esclusi dall'attività lavorativa. Ciascuno dovrà essere valutato individualmente prendendo in considerazione la tipologia dei trattamenti, la prognosi ed altre considerazioni relative alla salute, alla volontà del lavoratore ed alla tipologia del lavoro” (6).

Gli elementi di giudizio illustrati (1,2) possono rappresentare, se analizzati uno ad uno e applicati al singolo caso, un utile ausilio per la elaborazione del giudizio di idoneità che il Medico Autorizzato/Medico Competente è chiamato a formulare.

Descrizione del primo caso

Tabella I. Scheda di valutazione

(criteriologia utilizzata per la formulazione del giudizio d'idoneità: G. Taino, E. Giroletti, A. Delogu, G. Malagò, G. Corona, J. Businaro, M. Imbriani. Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica. La Medicina del Lavoro 2014; 105, 6: 445-472)

Descrizione caso clinico

Medico Nucleare di 31 anni, di sesso femminile, classificata in Categoria A, sottoposta ad intervento di tiroidectomia totale con linfettomia periricorrentiale dx il 13/3/2012 per carcinoma papillifero variante follicolare del lobo dx della tiroide (pT2, N0, Mx).

La scintigrafia total body, lo studio del collo e del torace, effettuati il 2/5/2012 non hanno messo in evidenza aree di captazione del radioiodio né in seno alla loggia tiroidea riferibili a tessuto tiroideo residuo al pregresso intervento chirurgico, né in altra sede, da riferire a localizzazioni secondarie di eteroplasia tiroidea.

La tireoglobulina contestualmente dosata è risultata di 0,07 ng/ml.

(segue)

Tabella I. (segue)

Non è stato necessario, pertanto, trattare la paziente con terapia radiometabolica con ¹³¹I per ablazione del residuo. Il follow up successivo è risultato negativo (ultima ecografia tiroidea del 25/2/2016). Al momento della valutazione da parte del Medico Autorizzato (2016) in considerazione degli esiti degli accertamenti eseguiti in occasione del follow up oncologico (follow up non ancora concluso) la paziente è da considerarsi libera da malattia.

ELEMENTI DI GIUDIZIO NECESSARI PER LA FORMULAZIONE DEL GIUDIZIO DI IDONEITÀ

Caratteristiche malattia neoplastica	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Note
Epoca insorgenza neoplastica		X	≤5 anni (meno di 1 anno alla fine del follow up)
Tipo istologico	papillifero		
Stadiazione TNM o altra	pT2N0Mx		
Giudizio prognostico oncologico	X		paziente libera da malattia e istotipo generalmente favorevole
Posizione neoplasia scala radioinducibilità		X	alta

Commento

Sebbene la neoplasia sia ad elevata radioinducibilità, il follow-up iniziato da quasi 5 anni è risultato negativo per recidiva. Inoltre, la scintigrafia tiroidea ha escluso la presenza di tessuto tiroideo residuo dopo l'intervento chirurgico e non sono state evidenziate localizzazioni secondarie di eteroplasia. I dati di letteratura più recenti (AIRTUM 2018) dimostrano che questi istotipi, a questo stadio, mostrano tassi di sopravvivenza a 5 e 10 anni dalla diagnosi pari rispettivamente a circa il 99% e 95%. Pertanto, in considerazione delle caratteristiche della malattia neoplastica e della completa asportazione dell'organo/tessuto bersaglio, è possibile esprimere un parere favorevole all'esposizione allo specifico fattore occupazionale di rischio.

Condizioni del lavoratore	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Note
Compresenza di altre patologie di rilievo	X		
Trattamenti radio/chemioterapici	X		
Condizioni psicologica favorevole alla ripresa dell'attività di lavoro a rischio	X		
Interesse personale e condizioni professionali favorevoli alla ripresa del lavoro	X		

Commento

La lavoratrice ha fortemente sottolineato l'importanza ed il ruolo essenziale che lo svolgimento della sua professione ha ricoperto in passato per conseguire un pieno recupero psico-fisico successivo all'intervento chirurgico e potrebbe continuare ad avere in futuro. L'effetto psicologico di una impossibilità a proseguire lo svolgimento del lavoro che rappresenta un traguardo della vita professionale (ed oltretutto a cui è giunta al termine di un brillante percorso formativo universitario) della lavoratrice potrebbe seriamente minare la condizione di benessere psico-fisico acquisita lentamente e con fatica. La lavoratrice ha manifestato chiaramente la percezione che il completo benessere psicofisico possa risultare compromesso con l'espressione di un giudizio di idoneità che non consenta un proficuo inserimento occupazionale. In considerazione anche conto dell'assenza di altre patologie di rilievo e del fatto che non è neppure stata effettuata alcuna terapia radiometabolica con ¹³¹I, è possibile ragionevolmente esprimere, per quanto riguarda le condizioni psico-fisiche generali della lavoratrice, un parere favorevole.

Caratteristiche attività di lavoro	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole
Tipo di esposizioni		irradiazione esterna globale e parziale teorica contaminazione interna
Tipo di radiazione o di radionuclide		gamma e beta
DPI anti-X	disponibili, utilizzati, adeguati	

Commento

Nelle attività di lavoro in Medicina Nucleare il rischio espositivo potenziale può essere rappresentato sia da irradiazione esterna (proveniente sia da sorgenti sigillate, sia da sorgenti non sigillate in fiale o siringhe, dai fusti di rifiuti, e dagli stessi pazienti), sia da irradiazione interna, in via del tutto potenziale, in presenza di sorgenti non sigillate che possono essere introdotte nell'organismo per ingestione o inalazione. In particolare, nella U.O. di Medicina Nucleare dove è destinata a lavorare la lavoratrice vengono utilizzate esclusivamente celle di manipolazione schermate in forte depressione e dotate di filtri antiparticolato ad alta efficienza, impianti di aerazione con filtri antiparticolato in entrata e in uscita. È stato altresì possibile attraverso la ricostruzione della cosiddetta "dose vita" della lavoratrice effettuare il calcolo della PC che non ha evidenziato elementi orientativi per forma a genesi professionale.

(segue)

Tabella I. (segue)

Elementi di giudizio correlati a normative o linee guida	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Non applicabile/dubbio
Decreto Ministeriale 488/01	X		
IAEA (2004)	X		
Commento Il Decreto Ministeriale 488/01 elenca una serie di condizioni fisiopatologiche che “pur non escludendo a priori l'idoneità al lavoro che espone a radiazioni ionizzanti, devono essere valutate con particolare attenzione dal medico addetto alla sorveglianza medica”. Tra le patologie citate nel DM 488 rientrano le neoplasie della tiroide. Ogni patologia tra quelle indicate deve essere quindi oggetto di valutazione specifica e motivata da parte del Medico Autorizzato/Medico Competente ed il processo valutativo non deve dare luogo ad un giudizio di idoneità “a priori”. In questa fase valutativa vengono prese in considerazione anche le indicazioni IAEA del 2014 che, tuttavia, nel caso specifico risultano solo parzialmente applicabili dal momento che la lavoratrice non è stata sottoposta a terapia radiante o radio metabolica adiuvanti (dal punto di vista pratico nel caso specifico questa condizione rappresenta un fattore in grado di ridurre ulteriormente il rischio teorico complessivo). Nella letteratura sull'argomento viene anche riportato, come elemento da considerare, un parere formulato nel 2004 dal Ministero del Lavoro in merito ad un controverso giudizio di idoneità al rischio di esposizione a sorgenti ionizzanti. In tale occasione la commissione designata ad hoc dal Ministero ha affermato che: “allo stato attuale delle conoscenze non risulta da studi scientifici ed epidemiologici che l'esposizione a radiazioni ionizzanti, nei limiti delle dosi previste dalla legge, comporti – in lavoratori con pregresse neoplasie trattate, tra l'altro con radioterapia – un incremento significativo, rispetto ai lavoratori sani, del rischio di tumori radioindotti”. A conclusione della valutazione del gruppo di elementi di giudizio legati alle indicazioni normative e medico-legali, considerando in particolare il D.M. 488 del 2001, è possibile esprimere un parere complessivamente favorevole all'esposizione al rischio.			
RIEPILOGO DEL CASO			
Giudizio complessivo: favorevole			
Aspetti considerati	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	
Caratteristiche della malattia neoplastica	X		
Condizioni del lavoratore	X		
Caratteristiche attività di lavoro	X		
Elementi di giudizio correlati a normative e/o linee guida	X		
Sulla base dei principali gruppi di elementi di giudizio presi in esame, il parere complessivo conclusivo è risultato favorevole.			

Descrizione del secondo caso

È stato studiato il caso di una lavoratrice, medico operante presso la Chirurgia Vascolare di 44 anni e professionalmente esposta (categoria A) al rischio da radiazioni ionizzanti (RI), sottoposta a mastectomia semplice destra con biopsia del linfonodo sentinella (esito istologico negativo) per carcinoma duttale in situ associati a focolai di carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST) (G2-G3 pT1a Pn0 R0 LV0, ER 95%, PgR 10% ki67 10% HER 23+). La lavoratrice è stata sottoposta a chemio-immuno-

terapia adiuvante con primo follow up a 6 mesi dalla diagnosi con esito negativo per segni di ripresa della malattia.

Al termine del percorso valutativo (Tabella II) fondato sulle indicazioni presenti in letteratura e documentato anche nel Documento Sanitario Personale, la lavoratrice è stata giudicata idonea alla mansione di medico Chirurgo Vascolare, con le seguenti condizioni: utilizzo di grembiuli o indumenti piombati per schermare la mammella dalla inevitabile esposizione a RI durante l'attività interventistica, attività di lavoro alla quale l'interessata aveva sempre dedicato e desiderava ancora dedicare la propria vita lavorativa.

Tabella II. Scheda di valutazione

(criteriologia utilizzata per la formulazione del giudizio d'idoneità: G. Taino, E. Giroletti, A. Delogu, G. Malagò, G. Corona, J. Businaro, M. Imbriani. Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica. La Medicina del Lavoro 2014; 105, 6: 445-472)

Descrizione caso clinico Medico Chirurgo Vascolare di 44 aa di sesso femminile. In anamnesi mastectomia dx + linfonodo sentinella per carcinoma duttale in situ con focolai di carcinoma infiltrante NST (G2-G3 pT1a Pn0 G2 R0 LV0, ER 95%, PgR 10%, ki67 10% HER 23+).		
Caratteristiche malattia neoplastica	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole
Epoca insorgenza neoplastica		≤5 anni (1 anno)
Tipo istologico	Ca in situ	
Stadiazione TNM o altra	G2-G3/ Stadio pT1aNOG2R0LV0	

(segue)

Tabella II. (segue)

Giudizio prognostico oncologico	X		
Posizione neoplastica scala radioinducibilità		alta	
La diagnosi e l'intervento chirurgico di asportazione del tumore risalgono ad un anno prima per cui la lavoratrice non può considerarsi "libera da malattia". Il tipo istologico, la stadiazione con linfonodo sentinella negativo e la prognosi favorevole depongono per un parere favorevole alla ripresa lavorativa della lavoratrice, tuttavia la recente diagnosi e l'alta posizione del ca mammario nella scala di radioinducibilità sono fattori non favorevoli pertanto il giudizio complessivo per questo item valutativo risulta essere complessivamente dubbio al potenziale rischio espositivo professionale.			
Condizioni del lavoratore	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	
Copresenza di altre patologie di rilievo		X	
Trattamenti radio/chemioterapici	X		
Condizioni psicologica favorevole alla ripresa dell'attività di lavoro a rischio	X		
Interesse personale e condizioni professionali favorevoli alla ripresa del lavoro	X		
La lavoratrice è stata sottoposta a chemio-immunoterapia e terapia endocrina, ma ha sempre fortemente espresso con determinazione la volontà di riprendere a svolgere la propria attività lavorativa come Chirurgo vascolare a seguito di superamento da parte della lavoratrice di concorso ad esami per ruolo di Dirigente Medico presso struttura ospedaliera dopo anni di precariato. La possibilità di un'eventuale stabilizzazione (per la quale è indispensabile l'idoneità alla mansione specifica) permetterebbe alla lavoratrice di svolgere serenamente il lavoro per cui in passato sono stati investiti anni di studio e fatica e gioverebbe sull'aspetto psicologico esitato dalla diagnosi e dalla cura della neoplasia. Nonostante la copresenza di altre patologie quali l'asma bronchiale allergica, il morbo di Basedow, e la pregressa ablazione trans catetere per TSVP (tachicardia da rientro nodale tipica), considerata l'importanza della sfera emotiva rispetto alla salute globale della lavoratrice e rispetto al significato di fattore determinante anche prognostico della malattia, il giudizio complessivo inerente le "Condizioni del lavoratore" risulta favorevole allo svolgimento dell'attività professionale con rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti. Si ricorda che la valutazione dell'idoneità professionale al rischio da RI è venuta a seguito di sorveglianza sanitaria preventiva.			
Caratteristiche attività di lavoro	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	
Tipo di esposizioni		irrad esterna globale e parziale	
Tipo di radiazione o di radionuclide	raggi gamma e beta		
DPI utilizzati	disponibili e utilizzati		
In Chirurgia Vascolare il rischio espositivo potenziale può essere rappresentato da irradiazione esterna sia globale sia parziale (agli arti superiori). I dati dosimetrici forniti dalla lavoratrice, mostrano dosi apprezzabili, correlate all'attività interventistica svolta. L'esposizione lavorativa riguarda soprattutto gli arti superiori. L'attività può essere svolta con l'utilizzo di dispositivi di protezione individuali (INDUMENTI PIOMBATI) per schermare altri organi "bersaglio" dall'inevitabile esposizione durante l'attività interventistica. I DPI impiegati per la protezione della lavoratrice potrebbero essere grembiuli protettivi, collare per la protezione della tiroide, occhiali protettivi ma soprattutto guanti, muffole protettive e protezioni per avambracci dal momento che la maggiore esposizione è a carico degli arti superiori. Il parere per questo iter valutativo è risultato quindi <u>favorevole</u> .			
Elementi di giudizio correlati a normative o linee guida	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	Non applicabile/dubbio
Decreto Ministeriale 488/01	X		
IAEA (2004)			X
Il giudizio complessivo per questo item risulta essere favorevole/dubbio.			
RIEPILOGO DEL CASO			
Giudizio complessivo: favorevole			
Aspetti considerati	Giudizio favorevole	Giudizio non favorevole	
Caratteristiche della malattia neoplastica		X	
Condizioni del lavoratore	X		
Caratteristiche attività di lavoro	X		
Sulla base dei 3 principali gruppi di elementi di giudizio presi in esame, il parere complessivo conclusivo è risultato favorevole allo svolgimento dell'attività lavorativa a rischio con prescrizioni relative ad utilizzo dei DPI personali (camice piombato) . In particolare si è arrivati ad esprimere tale giudizio considerando che: è possibile eseguire screening preventivi annuali; sono presenti sia una forte motivazione alla ripresa dell'attività lavorativa, sia la volontà di essere stabilizzata; sono disponibili DPI (grembiuli piombati; schermi protettivi) . La non correlazione del tumore con la pregressa esposizione a RI è stata avallata dal calcolo della PC (Probabilità causale) . Si segnala che il calcolo della probabilità causale (PC), basato sulla dose accumulata per esposizione totale, effettuato secondo il metodo NIOSH con una percentuale del 15.34% al 95° percentile, ci induce a non ritenere plausibile l'ipotesi che la neoplasia sia radioindotta; questo dato rappresenta un ulteriore elemento di giudizio favorevole.			

Conclusioni e discussione

Il problema del giudicare l' idoneità di un lavoratore affetto da neoplasia a svolgere compiti lavorativi con rischio da radiazioni ionizzanti è assai complesso e si dibatte sempre tra posizioni antitetiche.

Una posizione è quella sostenuta da molti autori e dalla stessa ICRP (1,5,8) secondo cui l'esposizione occupazionale potenziale a livelli inferiori ai limiti di dose per i lavoratori radioesposti è ritenuta, anche nei soggetti con pregressa neoplasia, tale da non essere in grado di introdurre un significativo fattore di rischio addizionale di cancro. Senza addentrarsi in tale argomento, il rispetto di tali limiti non si tradurrebbe quindi in un incremento di rischio di tumori distinguibili da quelli del "fondo naturale" ovvero dalla quota di cosiddetti "spontanei" o "naturali".

L'altra posizione pure sostenuta da molti autori (1,9) e "prudenzialmente" accettabile per gli scopi della radioprotezione, è quella secondo la quale, partendo dalla ipotesi di non esistenza di una dose soglia per l'induzione del fenomeno della cancerogenesi, non sia possibile garantire un minimo livello di rischio accettabile nei soggetti portatori di patologie influenzabili negativamente nella loro evoluzione dall'esposizione a radiazioni ionizzanti. In altre parole, adottando questa posizione (peraltro non più attuale secondo ICRP 103), non sarebbe possibile ammettere l'esistenza di una dose così piccola tale da non essere in qualche modo "pregiudizievole" per la salute del lavoratore.

Sulla base dell'analisi e dello studio della metodologia proposta in questo lavoro, è stato possibile, nei casi presi in esame, esprimere, al termine del percorso valutativo e decisionale, un giudizio finale favorevole in merito all' idoneità all'esposizione al rischio da sorgenti ionizzanti, subordinato ad una serie di condizioni valutative e prescrizioni che le attuali conoscenze di fisica sanitaria e le più recenti acquisizioni tecniche consentono di attuare attraverso una propositiva e multidisciplinare collaborazione fra le figure che si occupano di prevenzione nei luoghi di lavoro: Medico Autorizzato/Medico Competente, Esperto Qualificato e Datore di lavoro. L'espressione di un giudizio finale complessivo favorevole richiede l'esito positivo nel percorso valutativo di almeno due dei primi tre gruppi di elementi di giudizio (riguardanti la malattia neoplastica, le condizioni psico-fisiche del lavoratore e le caratteristiche del lavoro a rischio). Il giudizio complessivo finale, completate le analisi squisitamente mediche e tecniche, viene quindi valutato rispetto alle disposizioni normative e alle indicazioni scientifiche sull'argomento.

Circa i fattori relativi alla neoplasia oggetto di valutazione si fa presente che, qualora il calcolo della probabilità causale (PC), basato sulla dose accumulata per esposizione totale, induca a ritenere plausibile l'ipotesi che la

neoplasia sia radioindotta, il Medico Autorizzato/Competente dovrebbe considerare con estrema attenzione l'opportunità di ulteriori esposizioni a radiazioni ionizzanti del lavoratore per i noti problemi di tipo medico-legale (la neoplasia in osservazione potrebbe essere la prima, ma non la sola) (1). Nel caso di un calcolo della PC positivo, il Medico Autorizzato/Competente dovrà inoltre procedere ad assolvere agli obblighi medico legali previsti dalla vigente normativa (certificato, denuncia e referto di malattia di sospetta origine professionale).

Nel processo di valutazione, è stato evidenziato come sia da attribuire un ruolo preminente – e non ancillare – alle condizioni psicologiche del lavoratore (1,2,3) rispetto alla prosecuzione dello svolgimento di una attività di lavoro a potenziale rischio radiogeno, nonché all'interesse professionale ed alle prospettive e possibilità di carriera riposte dal lavoratore nella attività a rischio. Ciò premesso è convinzione condivisa considerare elemento cruciale per importanza il fatto che l'attività lavorativa, al di là degli aspetti economici e professionali, rappresenti in molti casi per il lavoratore una concreta possibilità di ritorno alla vita "normale" precedentemente svolta ed una reale forma di "evasione" dalle preoccupazioni e dai vincoli terapeutici e di follow-up che la malattia neoplastica ha comportato o ancora richiede. Non dimentichiamo, infatti, che per il WHO lo stato di salute di un soggetto non è solo assenza di malattia, ma uno stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale.

Bibliografia

- 1) Associazione Italiana Radioprotezione Medica, Linee guida AIRM: sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti. IPSOA, 2013.
- 2) Taino G, Giroletti E, Delogu A, Malagò G, Corona G, Businaro J, Imbriani M. Il giudizio di idoneità al rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti nei lavoratori con pregressa patologia neoplastica: criteri di valutazione e analisi di una casistica. *La Medicina del Lavoro* 2014; 105, 6: 445-472.
- 3) Taino G, Oddone E, Corona G, Foti R, Imbriani M. The fitness to work certificate in a worker exposed to ionizing radiation with an oncological disease: criteria and assessment process. *Radioprotection* 2019; 54(4): 303-307. DOI <https://doi.org/10.1051/radiopro/2019036>
- 4) Testo integrale del D.M. della Sanità 488/01 (GU Serie Generale n. 80 del 05-04-2002).
- 5) Recommendations of the international Commission on Radiological Protection. ICRP 103. 2007
- 6) IAEA Safety standards series. Occupational Radiation Protection. 2004.
- 7) Associazione Italiana Registri Tumori - AIRTUM 2018: I numeri del cancro in Italia 2018. <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2018>
- 8) Institut de France, Académie des Sciences. La relation dose-effect et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants, Rapport adopté à l'unanimité par l'Académie des Sciences, Paris, 2005.
- 9) National Council on Radiation Protection and Measurements: Evaluation of the linear-non threshold dose-response model for ionizing radiation NRC Report 136, Bethesda Maryland 2001.

Fabriziomaria Gobba, Alberto Modenese

Il percorso verso nuove linee guida AIRM per la protezione dei lavoratori dal rischio da CEM: criteri e novità

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

RIASSUNTO. Un'aggiornata conoscenza sul rischio occupazionale da esposizione a campi elettromagnetici (CEM) e sulla sua prevenzione, e sui criteri e metodi per una corretta sorveglianza sanitaria (SS) dei lavoratori esposti è importante in ragione sia della diffusione, sostanzialmente ubiquitaria, di tali campi, che delle continue evoluzioni della tecnologia quali, ad es., la introduzione di nuove apparecchiature per la Risonanza Magnetica che comportano esposizioni potenzialmente più elevate per gli operatori o lo sviluppo della nuova piattaforma 5G che applica anche frequenze millimetriche, finora usate raramente. Inoltre, il recepimento in Italia della Direttiva 2013/35/UE, avvenuto con il D.Lgs. 159/2016, ha introdotto varie modifiche sostanziali del Capo IV, "La protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione campi elettromagnetici" del Titolo VIII sugli "Agenti Fisici" del D.Lgs. 81/2008. Per questo l'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica (AIRM) ha ritenuto necessaria una revisione delle "Linee Guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a radiazioni non ionizzanti", pubblicate nel 2012 con la Società Italiana di Medicina del Lavoro. Ha pertanto incaricato un panel di esperti multidisciplinare, che sta lavorando secondo una metodologia scientifica rigorosa, nel rispetto delle indicazioni internazionali per la stesura di LG in ambito medico quali quelle del Guidelines International Network (GIN), del Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e della Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) collaboration. Il panel ha condotto una revisione sistematica della letteratura scientifica coerente con i criteri riconosciuti "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA), ed ha sviluppato una serie di quesiti alla base della revisione, inclusi i quesiti "PECO" (Populations of interest, Exposures, Comparators, and Outcomes). La fase di sviluppo successivo consiste nell'invio del draft per consultazione ad un gruppo allargato di revisori esterni indipendenti che dovranno valutarlo, potranno richiedere una serie di revisioni ed esprimere un parere, al fine di ottenere un documento definitivo e condiviso che sarà perseguito applicando, se necessario, il metodo Delphi. Il testo si propone di rappresentare un riferimento per i medici competenti incaricati della sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti a CEM, fornendo indicazioni non solo sui contenuti e le modalità della sorveglianza sanitaria, ma anche sulle normative di riferimento, sulle sorgenti di esposizione occupazionale di rilievo, sui possibili effetti avversi da considerare ed i meccanismi biologici alla loro base, sulle condizioni di particolare sensibilità al rischio, sui criteri da considerare per il giudizio di idoneità alla mansione e sui contenuti di una corretta informazione e formazione. Un ulteriore sviluppo già previsto è l'avvio delle procedure per un avviso di consultazione pubblica per la produzione di LG sui CEM da includere nel Sistema nazionale per le linee guida

Introduzione

Un'adeguata ed aggiornata conoscenza sul rischio occupazionale da esposizione a campi elettromagnetici (CEM) e la sua prevenzione, e sulle basi, criteri e metodi per una corretta sorveglianza sanitaria (SS) dei lavoratori esposti, è di significativa importanza attuale in ambito radioprotezionistico, e di medicina del lavoro più in generale, in luce non solo della diffusione sostanzialmente ubiquitaria di tali campi, ma anche delle evoluzioni della tecnologia quali, ad es., la introduzione di nuove apparecchiature per la Risonanza Magnetica, che comportano esposizioni potenzialmente più elevate o lo sviluppo del sistema 5G con utilizzo anche di frequenze millimetriche, finora di scarso interesse.

La protezione dei lavoratori dai rischi da esposizione occupazionale ai CEM, inclusa un'adeguata SS, è un obbligo specificamente previsto dalla normativa. Infatti, il D.Lgs. 159/2016 (1) recepisce, nell'ambito del D.Lgs. 81/2008 (2), la Direttiva 2013/35/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 26 giugno 2013 sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) (3), che ha abrogato la precedente direttiva 2004/40/CE, mai entrata in vigore. Tale recepimento ha comportato varie modifiche sostanziali del Capo IV, "La protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione campi elettromagnetici" del Titolo VIII sugli "Agenti Fisici" del D.Lgs. 81/2008, ufficialmente in vigore in Italia dal settembre 2016.

Su queste basi l'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica (AIRM) ha considerato necessaria un'ampia revisione delle precedenti "Linee Guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a radiazioni non ionizzanti", pubblicate (con la Società Italiana di Medicina del Lavoro) nel 2012 (4), che comprendevano tutto l'ambito delle Radiazioni Non Ionizzanti (Non-Ionizing Radiation - NIR), includendo anche la tematica dell'esposizione professionale a Radiazioni Ottiche (RO).

Innanzitutto si è deciso di produrre delle indicazioni separate per i CEM e le RO, e di focalizzarsi attualmente sul solo rischio occupazionale da esposizione a CEM. Si è considerato infatti necessario affrontare in modo separato i due ambiti dello spettro elettromagnetico non-ionizzante

(SNLG), ai sensi dell'attuale Legge n. 24/2017 sulla responsabilità professionale del personale sanitario, anche conosciuta come «legge Gelli».

Parole chiave: campi elettromagnetici, sorveglianza sanitaria, linee guida, radioprotezione.

ASBTRACT. NEW APPROACHES AND CRITERIA FOR THE DEVELOPMENT OF THE NEW GUIDELINES OF THE ITALIAN ASSOCIATION OF MEDICAL RADIOPROTECTION (AIRM) FOR THE PROTECTION OF THE WORKERS EXPOSED TO EMF RELATED RISKS: NEW APPROACHES AND CRITERIA. An up-to-date knowledge on the occupational risk related to electromagnetic fields (EMF) exposure and its prevention, and on the criteria and methods for an appropriate health surveillance (HS) of exposed workers are highly important, as: EMF are almost ubiquitous; in recent years, relevant changes and advancements in the technologies applied have been observed, e.g. the introduction of new equipment for Magnetic Resonance, involving potentially higher exposures for operators, and the development of the 5G technology, using also EMF bands with millimetric wavelengths, not often applied previously; in Italy the new Legislative Decree 159/2016 has been promulgated, implementing the Directive 2013/35/EU and, accordingly, introducing several substantial changes to the Legislative Decree 81/2008 on safety and health at work, in particular to its fourth chapter of the eighth section ("Physical Agents"), entitled "The protection of workers from the risks related to electromagnetic fields exposure". For these reasons, the Italian Association of Medical Radioprotection (AIRM) has fully revised the "Guidelines for the health surveillance of workers exposed to non-ionizing radiation", published in 2012 together with the Italian Society of Occupational Medicine (SIML). Therefore, AIRM involved a multidisciplinary panel of experts, working in accordance to a rigorous scientific methodology, based on the recognized international indications for the development of guidelines (GL) in the medical field, as those proposed by the Guidelines International Network (GIN), the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) collaboration. Furthermore, the multidisciplinary panel conducted a systematic review of the scientific literature according to the "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA) criteria, aimed at answering to specific research questions, including the "PECO" (Populations of interest, Exposures, Comparators, and Outcomes) questions. The final stages of the GL include the revision of the GL-draft from an external group of independent experts, giving also an overall evaluation and opinions on the Recommendations elaborated, so that the panel group can elaborate a final document to be shared again, after agreement among all the experts, with a consensus reached by Delphi method in case of disagreement. The main GL objective is to guide occupational physicians in charge for the HS of EMF exposed workers, providing up-to-date indications on the contents and methods for an adequate HS of the workers, but also on the regulations and standards applicable, on the relevant occupational EMF exposure sources, on the possible adverse effects to be considered, including indications on the biological mechanisms involved, on the conditions of particular susceptibility to the EMF risk, on the criteria to be considered for the evaluation of "fitness to work" in case of occupational EMF exposure and finally also on the contents of adequate information and training for the workers exposed. As a final objective, the AIRM GL on HS of workers exposed to EMF will be proposed for public consultation to the Italian National Guidelines System, as required according to the Law n. 24/2017, also known as the «Gelli law».

Key words: electromagnetic fields, health surveillance, guidelines, radioprotection.

in ragione sia degli utilizzi diversi che delle differenti caratteristiche fisiche e di interazione con i tessuti biologici e, conseguentemente, dei possibili effetti avversi, e quindi anche delle misure di prevenzione e della SS sostanzialmente differenti.

Inoltre, rispetto al periodo di elaborazione delle Linee Guida del 2012, anche le modalità per la produzione di LG in ambito medico si sono profondamente evolute, con una rapida accelerazione specie negli ultimi anni, ed attualmente devono prevedere un'articolata e complessa metodologia di stesura che presuppone, tra l'altro, anche un coinvolgimento di varie figure che possono avere un ruolo nella implementazione, come verrà meglio descritto nella parte seguente. Nella revisione si è ovviamente tenuto conto delle nuove procedure e dei criteri.

I criteri attuali per la redazione di Linee Guida in ambito sanitario

È innanzitutto necessario definire cosa si intenda attualmente per "Linee Guida" in ambito sanitario. Un'autorevole definizione viene fornita dal "Institute of Medicine" statunitense nelle sue "Guidelines for clinical practice: from development to use" del 1992 (5): le LG rappresentano una serie di "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere operatori sanitari e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche". Questa definizione, riferita in particolare alle linee guida in ambito clinico, può essere considerata applicabile, con qualche adattamento, anche a quelle in ambito preventivo.

Tasselli fondamentali di una linea guida sono delle "raccomandazioni di comportamento pratico", che devono essere basate su prove di efficacia.

Inoltre devono essere:

- basate sulle migliori conoscenze disponibili
- chiare, non passibili di interpretazioni divergenti
- sintetiche e applicabili nel contesto operativo di destinazione.

Come abbiamo visto, le raccomandazioni incluse nelle LG devono essere il frutto di una revisione sistematica delle evidenze scientifiche della letteratura, con una valutazione esplicita della qualità delle prove, e prevedono la formulazione di raccomandazioni la cui forza e direzione deve basarsi su giudizi trasparenti e il più possibile condivisi. Le LG si differenziano da altre forme di indicazioni pratiche quali le "conferenze di consenso", i "position paper", "percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali", "protocolli tecnico-operativi", "pareri di esperti", "criteri di appropriatezza d'uso di tecnologie e dispositivi sanitari" ecc. Frequentemente le raccomandazioni possono avere un contenuto clinico, o clinico-organizzativo, connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie, che a loro volta avranno una o più tra le diverse finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale.

Come già segnalato, però, la redazione di LG per la pratica sanitaria in ambito di medicina preventiva si colloca in un ambito che differisce sostanzialmente dalla maggior parte delle LG mediche prodotte attualmente, che

sono perlopiù mirate a fornire indicazioni evidence-based sull'efficacia ed efficienza di pratiche cliniche e terapeutiche e/o assistenziali per la gestione e il trattamento di specifiche problematiche in ambito tipicamente clinico. In questi casi, infatti, i dati sono usualmente basati su studi che confrontano specifici esiti (outcome) misurabili, ottenuti in gruppi di pazienti affetti da problematiche cliniche di vario tipo, applicando degli interventi differenziati predefiniti. Invece, nel caso di LG finalizzate alla prevenzione (come nel caso della sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti a campi elettromagnetici) il più delle volte è necessario elaborare raccomandazioni mirate all'identificazione dell'efficacia di procedure preventive in condizioni di assenza, o di eccezionalità o, comunque, di grande rarità, degli effetti che devono essere prevenuti, ed usualmente anche di intervalli di tempo per la induzione più prolungati e di numerosità campionarie spesso predefinite e poco/non modificabili.

Inoltre, a differenza da quanto avviene per gli studi clinici, la disponibilità di studi che confrontino adeguatamente (ad es. con un adeguato controllo delle possibili variabili e dei possibili bias) la efficacia di un intervento rispetto all'assenza di intervento è certamente più limitata (se non talvolta inesistente) per numerose ragioni di tipo anche etico, mentre rara, o virtualmente inesistente, è poi la disponibilità di dati che comparino, sempre in modo rigoroso ed adeguato, interventi preventivi diversi. Un altro problema è che gli effetti si manifestano usualmente solo per esposizioni elevate, rare/eccezionali nella pratica attuale, dato che le misure tecniche e organizzative di gestione del rischio correntemente applicate nel mondo del lavoro sono, di solito, perlopiù sufficienti a garantire l'assenza di effetti avversi significativi per la salute nella grande maggioranza se non, auspicabilmente, nella totalità dei lavoratori (fatta salva l'occorrenza di eventi in persone con particolare sensibilità al rischio, come avviene per i CEM, ma che dovrebbero comunque essere oggetto di misure preventive specifiche). In simili condizioni è evidente la difficoltà di confronti validi.

Principalmente per le ragioni citate le evidenze scientifiche in grado di fornire prove di efficacia di specifici interventi preventivi in ambito occupazionale soffrono spesso di significative limitazioni, e talvolta sono del tutto inadeguate. Questo diviene ancora più vero se l'obiettivo specifico che si vuole valutare è l'efficacia della sorveglianza sanitaria, che rientra tra le misure di prevenzione secondaria che si effettuano per cogliere il più precocemente possibile, e quindi gestire al meglio, la eventuale comparsa di effetti avversi per la salute.

Nel caso specifico dei CEM, gli effetti dell'esposizione a bassi livelli sono spesso transitori e di scarsa rilevanza clinica, ad esempio sintomatologie sensoriali quali vertigini o nausea o magnetofosfeni, oppure sfuggono facilmente al riconoscimento, come i possibili episodi di interferenza con dispositivi medici soggettivamente silenti, ed è quindi decisamente complicato conoscere le conseguenze della mancata gestione (o comunque una gestione diversa rispetto ad altri rischi lavorativi) di queste problematiche nell'ambito di un programma di sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti, mentre sarebbe evidente-

mente improponibile dal punto di vista etico condurre studi sperimentali nell'uomo per avere una risposta più definitiva ai quesiti circa l'efficacia ed i contenuti ottimali del programma di sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti a CEM.

Pur tenendo in considerazione tutte le difficoltà descritte, l'AIRM ha messo in atto una procedura volta a delineare un programma di sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a CEM che possa essere considerato adeguato in base alle conoscenze attuali. Allo scopo ha incaricato un panel di esperti multidisciplinare, che include varie professionalità e competenze diverse, provenienti dal mondo accademico, da INAIL, Istituto Superiore di Sanità, CNR e professionisti con una grande esperienza. Tale gruppo di lavoro ha iniziato i lavori secondo una metodologia scientifica rigorosa, nel rispetto delle indicazioni internazionali quali quelle del Guidelines International Network (GIN) (6), del Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (7), del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (8) e della Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) collaboration (9), riconosciute anche dal recente manuale metodologico pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (10).

Nodo cruciale del metodo per lo sviluppo di Raccomandazioni basate sull'evidenza è lo sviluppo di una revisione sistematica della letteratura scientifica che, nel caso della revisione sistematica effettuata per le linee guida AIRM, è stata condotta tenendo conto dei criteri riconosciuti "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA) (11).

Inoltre, il panel di esperti ha sviluppato una serie di quesiti alla base della revisione, inclusi i quesiti "PECO" (Populations of interest, Exposures, Comparators, and Outcomes) (Vandenberg et al. 2016) (12).

In particolare i quesiti PECO definiti per la elaborazione della stringa per la revisione sistematica sono stati i seguenti:

- Popolazione = individui esposti (anche non esclusivamente per motivi occupazionali) a livelli significativi (anche in relazione a particolare suscettibilità individuale) di campi elettromagnetici.
- Esposizione = campi elettrici, magnetici, elettromagnetici, statici, a bassa e alta frequenza (0Hz - 300GHz).
- Controlli = individui esposti a livelli di campo elettrico, magnetico o elettromagnetico considerabili non significativi ai fini dell'induzione di effetti avversi (data la ubiquarietà dei CEM).
- Outcome = effetti avversi per la salute per cui sono noti meccanismi d'azione che possano ricondurre la comparsa all'azione dei campi elettromagnetici.

È stata effettuata una ricerca attiva delle nuove pubblicazioni presentate negli ultimi 5 anni considerando solo (*Criteri di inclusione*) gli studi pubblicati in lingua inglese o italiana su riviste peer-review dal 2015 al 2019 che indagano la presenza di effetti avversi noti dei CEM in soggetti umani, escludendo invece (*Criteri di esclusione*) gli studi non originali (review, lettere), gli studi sulla presenza di effetti considerati non dimostrati in base a quanto definito dalla Direttiva 2013/35/UE (essenzialmente effetti a

lungo termine ed elettrosensibilità), nonché gli studi condotti in vitro o su modelli animali. Per gli anni precedenti al 2015 sono state prese in esame le esaustive rassegne sul tema condotte da varie organizzazioni e istituzioni nazionali e internazionali di riconosciuto prestigio, quali l'International Commission on Non Ionizing Radiation Protection (ICNIRP 1994, 1998, 2002, 2003, 2004, 2009, 2010, 2011, 2014 e 2018) (13-25), l'International Agency for Research on Cancer (IARC 2002, 2013) (26-27), la World Health Organization (WHO 2006, 2007) (28-29) ed il Comitato Scientifico della Commissione Europea "Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks" (SCHENHIR 2009, 2012, 2015) (30-32).

Sulla base della revisione sistematica della letteratura scientifica, il panel di esperti AIRM ha elaborato e condiviso le risposte ai quesiti, ed ha predisposto delle "raccomandazioni". È stata poi effettuata una valutazione della loro "forza" (alta, moderata, bassa o molto bassa) secondo il metodo GRADE (7).

La fase di sviluppo successivo consiste nell'invio, per consultazione, del draft del documento ad un gruppo allargato di revisori esterni indipendenti, che dovranno valutarlo, potranno richiedere delle revisioni ed esprimere dei pareri, con l'obiettivo di ottenere un documento definitivo e condiviso. Se necessario, il raggiungimento del massimo consenso sarà perseguito applicando il metodo Delphi (33).

Le Linee Guida in ambito sanitario e la Normativa italiana

Nel processo di elaborazione del testo per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a CEM si è tenuto conto che, attualmente, in Italia la Legge n. 24/2017 sulla responsabilità sanitaria (34), anche conosciuta come «legge Gelli», fornisce una serie di «Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale del personale sanitario», ed in particolare all'articolo 5 riporta che «... gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute» ed inoltre che «le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 sono integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)», ed infine che «l'Istituto Superiore di Sanità pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG, previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni».

La normativa attuale prevede che solo Società Scientifiche riconosciute, e come tali iscritte nell'Elenco delle

Società scientifiche e Associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie ai sensi della legge 8 marzo 2017 e del correlato Decreto del Ministero della Salute 2 agosto 2017 (35), possano elaborare LG che rispondano ai requisiti della suddetta Legge Gelli: l'AIRM è stata riconosciuta come associazione scientifica e, come tale, è quindi inclusa nel citato Elenco.

Va però anche considerato che la redazione di LG che rispondano alla stessa Legge Gelli è possibile solo in seguito a pubblicazione di apposito avviso di consultazione pubblica sul sito del SNLG e costituzione di un gruppo di lavoro coordinato da un Comitato Tecnico Scientifico riconosciuto dall'ISS. La pubblicazione segue dei «criteri di prioritarizzazione» riconosciuti dal SNLG, tra i quali si annoverano in particolare, tra gli altri, la «*variabilità delle pratiche professionali in Italia non giustificate dalle evidenze disponibili*» e le «*istanze sociali e bisogni percepiti dalla popolazione*» (7). Su queste basi, in attesa di dare avvio alle procedure che consentano la partenza di un avviso di consultazione pubblica per la produzione di LG sui CEM, considerata l'urgenza di fornire ai medici ed ai professionisti interessati indicazioni per la sorveglianza sanitaria del rischio occupazionale da CEM, AIRM ha deciso di avviare comunque la redazione di un Documento di indirizzo che precede (ed integra con una trattazione più approfondita) quelle che saranno, auspicabilmente, le LG AIRM sul rischio da CEM.

Conclusioni

Come visto, varie motivazioni, incluse in primo luogo l'evoluzione tecnologica e normativa, hanno reso necessario un aggiornamento delle «Linee Guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a radiazioni non ionizzanti» pubblicate dall'AIRM nel 2012. Dell'aggiornamento, specificamente dedicato ai CEM e condotto secondo le più aggiornate indicazioni internazionali di riferimento per la stesura di LG in ambito medico, è stato incaricato un panel di esperti provenienti dal mondo accademico, INAIL, Istituto Superiore di Sanità, CNR e professionisti con grande esperienza. La metodologia seguita per la elaborazione del testo ha compreso una revisione sistematica della letteratura scientifica, condotta tenendo conto dei criteri PRISMA, e lo sviluppo di una serie di quesiti, inclusi i quesiti «PECO». Sulla base della revisione sistematica della letteratura scientifica, il panel di esperti ha elaborato e condiviso le risposte ai quesiti, ed ha predisposto delle raccomandazioni, valutate sulla base della loro «forza» secondo il metodo GRADE. La fase successiva è costituita dall'invio, per consultazione, del draft del documento ad un gruppo allargato di revisori esterni indipendenti, con l'obiettivo di ottenere un documento condiviso anche applicando, dove necessario, raggiungimento del massimo consenso mediante il metodo Delphi. Il testo, attualmente in fase di revisione, si propone di rappresentare un riferimento per i medici competenti incaricati della sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti a CEM, fornendo indicazioni non solo sui contenuti e le modalità della sorveglianza sanitaria, ma anche

sulle normative di riferimento, sulle sorgenti di esposizione occupazionale di rilievo, sull'identificazione dei soggetti particolarmente sensibili al rischio, sui contenuti della formazione e informazione necessarie, ed ancora sui possibili effetti avversi da considerare ed i meccanismi biologici alla loro base, oltre che su una serie di criteri da considerare per l'espressione del giudizio di idoneità alla mansione.

Un ulteriore sviluppo previsto si basa sull'attuale Legge n. 24/2017 sulla responsabilità professionale del personale sanitario, anche conosciuta come «legge Gelli», che considera «... le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 ... integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)». Solo le Società Scientifiche iscritte nell'Elenco delle Società scientifiche e Associazioni tecnico- scientifiche delle professioni sanitarie ai sensi della legge 8 marzo 2017 e del correlato Decreto del Ministero della Salute 2 agosto 2017, possono elaborare LG che rispondano ai requisiti della suddetta Legge Gelli: l'AIRM è inclusa in tale Elenco e prevede di avviare le procedure per un avviso di consultazione pubblica per la produzione di LG sui CEM. Tuttavia, in ragione dei tempi necessari, anche prima della conclusione delle procedure per la definizione formale di tali LG, si è ritenuto necessario mettere a disposizione dei medici del lavoro il testo, che dovrebbe fornire un valido contributo non solo per l'effettuazione delle attività di sorveglianza sanitaria di lavoratori con esposizione a CEM, ma anche per la gestione delle articolate attività connesse al ruolo del medico competente a livello aziendale che includono, tra l'altro, la collaborazione alla valutazione dei rischi, l'organizzazione delle attività di formazione e informazione e di gestione delle emergenze (36), il sopralluogo negli ambienti di lavoro e la comunicazione dei dati, anonimi collettivi, della sorveglianza sanitaria al Datore di Lavoro, punto di particolare rilievo per il rischio da CEM in quanto tra i dati da comunicare rientra anche la tempestiva segnalazione della presenza in azienda di soggetti con particolare sensibilità al rischio.

Bibliografia

- 1) DECRETO LEGISLATIVO 1 agosto 2016, n. 159. Attuazione della direttiva 2013/35/UE sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) e che abroga la direttiva 2004/40/CE. (16G00172). GU Serie Generale n. 192 del 18-08-2016.
- 2) DECRETO LEGISLATIVO 9 aprile 2008, n. 81. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. GU n. 101 del 30-04-2008 Supplemento Ordinario n. 108 e s.m.i. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
- 3) DIRETTIVA 2013/35/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 26 giugno 2013 Sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) (ventesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE) e che abroga la direttiva 2004/40/CE. G.U. U.E. n. L 179 del 29 giugno 2004.
- 4) Associazione Italiana di Radioprotezione Medica (AIRM) - Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII). Linee di indirizzo per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a Radiazioni non ionizzanti. Nuova Editrice Berti, Piacenza, 2012.
- 5) Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington DC: National Academic Press, 1992
- 6) GIN-McMaster Guideline Development. <https://cebgrade.mcmaster.ca/GDCTranslations/guidelinechecklistitalian.html>
- 7) GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490-4.
- 8) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Developing NICE guidelines: the manual, NICE 2014; <https://www.nice.org.uk/process/pmg20>
- 9) AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle Linee Guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile su: www.gimbe.org/AGREE
- 10) Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) - Istituto Superiore di Sanità (ISS). Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. v. 1.3.2 aprile 2019. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf
- 11) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ 2009 Jul 21; 339: b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
- 12) Vandenberg LN, Ågerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman Å, Bero LA, Bornehag CG, Boyer CS, Cooper GS, Cotgreave I, Gee D, Grandjean P, Guyton KZ, Hass U, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Macleod MR, Martin OV, Norinder U, Scherlinger M, Thayer KA, Toppari J, Whaley P, Woodruff TJ, Rudén C. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. Environ Health 2016 Jul 14; 15(1): 74. doi: 10.1186/s12940-016-0156-6.
- 13) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines on Limits of Exposure to Static Magnetic Fields. Health Phys 1994; 66(1): 100-106.
- 14) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). Health Phys 1998; 74(4): 494-522.
- 15) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. General approach to protection against nonionizing radiation. Health Physics 2002; 82(4): 540-548.
- 16) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Exposure to Static and Low Frequency Electromagnetic Fields, Biological Effects and Health Consequences (0-100 kHz). Review of the Scientific Evidence and Health Consequences. Bernhardt JH, Matthes R, McKinlay A, Vecchia P, Veyret B (eds) ISBN3-934994-03-2; 2003a.
- 17) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidance on determining compliance of exposure to pulsed and complex non-sinusoidal waveforms below 100 kHz with ICNIRP guidelines. Health Phys 2003b; 84: 383-387.
- 18) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Medical magnetic resonance (MR) procedures: protection of patients. Health Phys 2004a; 87(2): 197-216.
- 19) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection Standing Committee on Epidemiology (ICNIRP SCI): Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A. Epidemiology of Health Effects of Radiofrequency Exposure. Environmental Health Perspectives 2004b; 112(17): 1741-1754.
- 20) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines on limiting exposure to static magnetic fields. Health Phys 2009a; 96(4): 504-514.
- 21) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. SCI REVIEW - Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. Epidemiology 2009b; 20(5): 639-652.
- 22) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 HZ - 100 kHz). Health Physics 2010; 99(6): 818-836.

- 23) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. SCI REVIEW - Mobile phones, brain tumours and the Interphone study: where are we now? *Environ Health Perspect* 2011; 119(11): 1534-1538.
- 24) ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to electric fields induced by movement of the human body in a static magnetic field and by time-varying magnetic fields below 1 HZ. *Health Physics* 2014; 106(3): 418-425.
- 25) International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP note on recent animal carcinogenesis studies. Munich, Germany, 04.09.2018. www.icnirp.org
- 26) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monograph volume 80. Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. Lyon, France, 2002.
- 27) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monograph volume 102. Non-ionizing radiation, part 2: radiofrequency electromagnetic fields. Lyon, France, 2013.
- 28) World health Organization. Extremely low frequency fields. Environmental Health Criteria 238. WHO, 2007. http://www.who.int/peh-emf/publications/Comple DEC_2007.pdf?ua=1
- 29) World health Organization. Static fields. Environmental Health Criteria 232. WHO, 2006. http://www.who.int/peh-emf/publications/EHC_232_Static_Fields_full_document.pdf?ua=1
- 30) SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) (2009) Health Effects of Exposure to EMF. European Commission.
- 31) SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) (2012). Memorandum on the use of the scientific literature for human health risk assessment purposes – weighing of evidence and expression of uncertainty. European Commission.
- 32) SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) (2015) Health Effects of Exposure to EMF. European Commission.
- 33) Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376-380.
- 34) LEGGE 8 marzo 2017, n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. GU n. 64 del 17-3-2017.
- 35) DECRETO 2 agosto 2017 Elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie. GU Serie Generale n. 186 del 10-08-2017.
- 36) Hocking B, Gobba F. Medical aspects of overexposures to electromagnetic fields. *J Health Saf Environ* 2011; 27(3): 185-195.

Corrispondenza: *Fabriziomaria Gobba, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Via G. Campi 287, 41125 Modena, Italy*

Roberto Moccaldi

Le nuove LG AIRM per gli esposti a CEM: sorveglianza sanitaria e giudizio di idoneità

CNR - Roma

RIASSUNTO. In questa relazione sono illustrati alcuni punti relativi alla sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a campi elettromagnetici (CEM) contenuti nelle nuove LG relative ai CEM, in fase di realizzazione da parte di un apposito gruppo di lavoro dell'AIRM (Associazione Italiana di Radioprotezione Medica).

In particolare sono trattati due specifici aspetti, critici per una corretta impostazione ed esecuzione della Sorveglianza Sanitaria (SS):

1. L'individuazione dei lavoratori esposti (su cui effettuare la SS).

2. I contenuti della Sorveglianza Sanitaria.

L'individuazione dei lavoratori sui quali attivare la sorveglianza sanitaria (non esplicitata nella normativa), per le peculiari caratteristiche dell'agente di rischio dovrà basarsi non solo sulle valutazioni dei livelli di esposizione ma anche sulle specifiche condizioni di salute del singolo lavoratore.

I programmi di sorveglianza sanitaria, da applicare in funzione delle condizioni di maggiore esposizione, saranno orientati alla individuazione dei lavoratori particolarmente sensibili al rischio, sui quali effettuare un controllo sanitario più frequente.

Parole chiave: sorveglianza sanitaria, lavoratori esposti a CEM, linee guida.

ABSTRACT. This report illustrates some points relating to the health surveillance of workers exposed to electromagnetic fields (EMF) contained in the new Guidelines on EMFs. A working group from AIRM (Italian Association of Medical Radiation Protection) is currently implementing these guidelines.

The report focus in particular on two specific aspects, critical to set up and carry out a correct Health Surveillance (HS):

1. Identification of the exposed workers (who will undergo Health Surveillance).

2. Health Surveillance contents.

Considering the peculiar characteristic of the agents at risk, the identification of workers to undergo health surveillance (not specified in the legislation), should involve an assessment of the exposure levels as well as the specific health condition of each "worker at particular risk".

Health surveillance programs, to be applied in case of greater exposure, will be focus on identifying sensitive risk groups who should undergo more frequent health checks.

Key words: health surveillance, EMF exposed workers, guidelines.

Individuazione dei lavoratori esposti

Passo preliminare per l'impostazione di una adeguata SS, che viene attivata rispetto alla valutazione di un rischio occupazionale specifico, è l'individuazione del relativo "campo di applicazione", ovvero, nel caso dei CEM, l'individuazione dei lavoratori che saranno destinatari della SS. Una volta individuati tali lavoratori, ed avendo chiari gli effetti biologici ascrivibili all'azione dei CEM, si tratterà di impostare un protocollo di sorveglianza adeguato a questa specifica categoria di rischio, cioè rispettoso della norma ma basato su consolidate conoscenze circa i potenziali effetti dannosi attribuibili ai CEM.

La questione di chi considerare "lavoratore esposto" accompagna fin dall'inizio le valutazioni di rischio CEM in ambito professionale e le relative normative di prevenzione e protezione, senza però addivenire ad una definizione chiara e condivisa.

Il primo esempio è dato dalla Legge 36/01 (legge quadro sulla protezione dai campi elettromagnetici) all'art. 2 comma 1, lettera f), nella quale viene sancito che l'esposizione dei lavoratori è "ogni tipo di esposizione dei lavoratori e delle lavoratrici che, per la loro specifica attività lavorativa, sono esposti a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici". Una indicazione molto estensiva che non fa nessun riferimento a livelli di esposizione che potrebbero individuare, come è oggi prassi consolidata per altri fattori di rischio lavorativi, diversi livelli di rischio per le varie categorie di lavoratori sulle quali basare le attività di SS.

Anche la Direttiva 2013/35/UE, che fa riferimento ai "lavoratori esposti" per individuare obblighi e procedure, non fornisce alcuna definizione relativa. Le stesse modalità sono riscontrabili nel D.Lgs 159/2016, recepito come Capo IV del Titolo VIII (Agenti Fisici) del D.Lgs 81/08, dove non è possibile reperire una definizione di lavoratore esposto sul quale poi attivare la SS.

Come detto, oggi è prassi comune ricondurre la identificazione di lavoratori "esposti" (e quindi da sottoporre a sorveglianza sanitaria) alla individuazione di livelli di esposizione superiori ad un valore giudicato "sicuro" per la popolazione generale. Molti esempi possono essere fatti in questo senso, sia per agenti chimici pericolosi che per agenti fisici.

Nella esposizione ai CEM si configurano però peculiari situazioni che non permettono di adottare i medesimi criteri poiché, ad esempio, esiste la possibilità di interferenza dei DMIA anche a valori di esposizione inferiori ai citati livelli di riferimento per popolazione. Questa situazione, e diverse altre analoghe condizioni, impediscono di fatto di avere la possibilità di applicare tale criterio all'ambito della esposizione professionale a CEM.

La normativa vigente, sebbene non definisca il lavoratore esposto, fornisce tuttavia per gli agenti fisici il percorso attraverso il quale affrontare il problema. Infatti, l'art. 185 (Capo I del Titolo VIII - Agenti fisici) prevede l'attuazione della sorveglianza sanitaria vincolandola esplicitamente alla valutazione del rischio, indicando quindi nei fatti che da quest'ultima il MC deve derivare le informazioni necessarie per individuare i lavoratori da sorvegliare.

È di estrema importanza ricordare a questo punto che la VdR relativa ai rischi per la salute non è solo valutazione della esposizione ma anche e soprattutto comparazione tra questa e lo stato di salute di chi sostiene quella esposizione, per evidenziarne e quantificarne i possibili rischi. In questa ottica possiamo quindi definire come *lavoratori da sottoporre a SS* quelli che, in funzione sia dei livelli e delle modalità di esposizione sia del loro stato di salute, *potrebbero avere conseguenze sanitarie negative in relazione allo svolgimento delle proprie attività lavorative che prevedono l'esposizione a CEM*.

Per queste finalità, come già detto, è necessario quindi caratterizzare due «variabili», strettamente interconnesse ai fini della valutazione del rischio:

1. Le condizioni (modalità, livelli) di esposizione professionale a CEM che possono concretizzare rischi per la salute.
2. Lo specifico stato di salute di quegli addetti che può rappresentare un rischio in quelle determinate situazioni lavorative.

Diretta conseguenza di queste considerazioni è il fatto che in condizioni di rispetto dei VLE (*"inferiori", qualora presenti*), sulla base degli effetti biologici conosciuti, l'attività di SS da parte del Medico Competente sarà prioritariamente finalizzata alla individuazione e successiva gestione dei lavoratori con particolare sensibilità al rischio, poiché in tali condizioni espositive può ragionevolmente escludersi, nel lavoratore "standard", la comparsa di effetti sulla salute di qualunque tipo (sanitari o anche solo sensoriali).

Il primo passo quindi per effettuare una corretta ed esaustiva valutazione del rischio sarà, dopo aver censito le apparecchiature/luoghi di lavoro con emissione/presenza di CEM, quello di individuare (attraverso la valutazione e, se necessario, la misura o il calcolo ai sensi dell'art 209 del D.Lgs 81/08) le situazioni nelle quali potrebbero concretizzarsi effetti sanitari avversi, in particolare (ma non esclusivamente) sui soggetti particolarmente sensibili, e per queste prevedere l'attivazione della SS, escludendone invece altre che non presentano tali evenienze.

Per alcune di queste ultime, poiché in caso di comportamenti inappropriati da parte di soggetti particolarmente sensibili al rischio (specialmente per i portatori di DMIA) potrebbero comunque configurarsi dei rischi, sarà neces-

sario prevedere una specifica attività formativa su questi lavoratori per un corretto utilizzo delle sorgenti.

Non è allo stato attuale possibile prevedere una elencazione esaustiva di sorgenti/luoghi di lavoro per i quali prevedere l'attivazione o meno della SS, in relazione alla continua evoluzione tecnologica ed alle diverse modalità operative proprie dei diversi comparti lavorativi, nonché per il mutare delle condizioni di particolare sensibilità al rischio (per i portatori di DMIA).

È possibile però, attingendo alla ormai vasta letteratura ed ai documenti tecnici internazionali, proporre indicazioni pratiche che, sebbene non comprensive di tutte le realtà lavorative, possono essere di riferimento per gli obiettivi sopra definiti. Un documento tecnico fondamentale al riguardo è rappresentato dalla *"Guida non vincolante di buone prassi per l'attuazione della direttiva 2013/35/UE relativa ai campi elettromagnetici"* (a cura della Commissione Europea – Direzione Generale per l'Occupazione, gli Affari Sociali e l'Inclusione – 2015), nella quale sono contenute specifiche indicazioni circa il controllo dei lavoratori particolarmente sensibili al rischio (LPSR).

Sulla base di tali documenti tecnici è stato possibile agli estensori delle LG AIRM redigere i 3 raggruppamenti di sorgenti/situazioni lavorative come prima indicati, cioè:

- 1) quelli che, per modalità operative e livelli di esposizione, possono essere giudicati, sulla base della letteratura e della normativa tecnica, come "non a rischio sanitario" anche per i soggetti particolarmente sensibili;
- 2) quelli che, per modalità operative e livelli di esposizione, sulla base della letteratura e della normativa tecnica, non presentano in generale rischi per la salute ma necessitano, in caso di presenza di lavoratori portatori di DMIA o di dispositivi medici indossabili attivi, di una loro adeguata e specifica formazione in relazione alle modalità di gestione della sorgente di CEM, in particolare delle distanze di sicurezza da rispettare per garantire l'immunità elettromagnetica del dispositivo;
- 3) quelli che, per modalità operative e livelli di esposizione, sulla base della letteratura e della normativa tecnica, possono determinare concreti rischi per la salute dei lavoratori, in tutti i casi per quelli con particolari sensibilità al rischio, talora anche per i lavoratori "standard", specificamente per quelli che siano soggetti ad un regime di flessibilità/deroghe per gli effetti sensoriali/sanitari. Per tali lavoratori sarà quindi attivata la sorveglianza sanitaria. In queste situazioni sarà anche d'obbligo una valutazione (misura/calcolo) dei livelli di esposizione.

Tale elencazione, particolarmente complessa e ponderosa, non può essere qui riportata, e per tale motivo si rimanda al testo delle LG AIRM di prossima pubblicazione.

Contenuti della Sorveglianza sanitaria

Le attività di sorveglianza sanitaria (SS) sono affidate, ai sensi del D.Lgs 81/08, al Medico Competente (MC) formalmente nominato dal Datore di Lavoro.

È essenziale sottolineare la necessità, per il medico che svolge tale sorveglianza per i rischi da CEM, di acquisire

ed aggiornare regolarmente le adeguate conoscenze nel campo della fisica e degli effetti biologici delle radiazioni non ionizzanti.

Presupposti giuridici

L'art. 185 comma 1 del D.Lgs 81/08 richiama i principi dell'art. 41 dello stesso decreto, e stabilisce che la sorveglianza sia effettuata dal MC nelle modalità e nei casi previsti ai rispettivi capi (agenti fisici) sulla base dei risultati della valutazione del rischio.

Gli artt. 183 e 184 fanno esplicito riferimento alle condizioni di maggiore suscettibilità ed ai gruppi particolarmente sensibili al rischio ai fini della messa in atto delle misure di prevenzione e protezione.

L'art. 211, al comma 1, come modificato dal D.Lgs 159/16, specifica inoltre che *“La sorveglianza sanitaria viene effettuata periodicamente, di norma una volta l'anno o con periodicità inferiore decisa dal medico competente, con particolare riguardo ai lavoratori particolarmente sensibili al rischio di cui all'articolo 183, tenuto conto dei risultati della valutazione dei rischi trasmessi dal datore di lavoro”*.

Appare quindi evidente come le procedure di sorveglianza sanitaria, affidate al MC di cui all'art. 25 e 41, debbano essere particolarmente orientate alla individuazione e successiva gestione di quei lavoratori, esposti a campi elettromagnetici, che appartengano a “gruppi particolarmente sensibili al rischio”, cioè a quelle persone che, in ragione di specifiche condizioni fisiologiche o patologiche, possono presentare una maggiore suscettibilità al rischio di effetti avversi indotti dai CEM.

Un altro aspetto, richiamato dal comma 1, merita di essere brevemente affrontato, anche per le ricadute operative sulla proposta di SS contenuta nelle LG: quello della periodicità dei controlli.

Come visto, al comma 1 viene detto che la SS *“viene effettuata periodicamente, di norma una volta l'anno o con periodicità inferiore decisa dal medico competente tenuto conto dei risultati della valutazione dei rischi”*.

Tale impostazione deve essere necessariamente confrontata con quanto più in generale riportato all'art. 41 dello stesso D.Lgs 81/08 in tema di periodicità. Infatti al comma 2 lett. b) si dice che le visite mediche sono svolte, di norma, annualmente, ma che tale periodicità ... *“può assumere cadenza diversa, stabilita dal medico competente in funzione della valutazione del rischio”*.

Proprio quest'ultimo approccio (la cadenza diversa, non quindi necessariamente inferiore, dalla annualità, stabilita in funzione della VdR) è stato considerato all'interno delle LG AIRM per sviluppare una programmazione della sorveglianza sanitaria rispettosa della norma ma che, basata sulle più aggiornate e consolidate conoscenze circa i potenziali effetti dannosi attribuibili ai CEM e sulla valutazione del rischio, sia maggiormente efficace in termini di bilancio costi-benefici.

Protocollo di SS

In relazione alla impostazione precedentemente illustrata circa la necessità, a valle della valutazione di esposi-

zione, di individuare e gestire i lavoratori “particolarmente sensibili al rischio” in funzione degli spettri di frequenza dei CEM considerati, la proposta delle LG prevede:

- Visita preventiva per tutti i lavoratori individuati dalla VdR come “eleggibili” alla SS.
- Visita periodica (*di norma annuale, ma con periodicità diversa sulla base delle condizioni del lavoratore e dei livelli di esposizione*) per i lavoratori riconosciuti come “particolarmente sensibili” e per quelli con esposizioni sistematicamente superiori ai VLE (flessibilità/deroga).
- Visita periodica (*di norma quadriennale, ma con periodicità diversa sulla base delle condizioni del lavoratore e dei livelli di esposizione*) per i lavoratori riconosciuti “non particolarmente sensibili”.
- Controllo medico (con eventuale SS) per i lavoratori con livello di esposizione («accidentale») superiore ai VLE o che segnali effetti sulla salute, ivi compresi effetti sensoriali.
- *Formazione ai lavoratori portatori di DMIA o di dispositivi medici indossabili attivi ed adibiti ad attività che la prevedano.*

Questo approccio permette di individuare in fase di visita preventiva, all'interno del gruppo di lavoratori “esposti” come precedentemente definiti, quelli che, per le loro particolari condizioni di salute (lavoratori particolarmente sensibili al rischio), debbano essere sottoposti a controlli periodici al fine di valutare lo stato e l'evoluzione delle loro condizioni di salute, per confermare o meno il giudizio espresso.

Il controllo periodico annuale (o con diversa cadenza) sarà parimenti previsto anche per quei lavoratori che, sulla base della Valutazione del Rischio, possano superare sistematicamente (e non accidentalmente), i VA/VLE per gli effetti sensoriali e i VA/VLE per gli effetti sanitari (flessibilità/deroga), poiché in tali lavoratori non è possibile escludere la comparsa di effetti sulla salute, anche transitori, in relazione ai quali appare opportuno effettuare una regolare verifica periodica dello stato di salute.

Per tutti i lavoratori che sono stati giudicati “non particolarmente sensibili al rischio” in visita preventiva, in relazione alla VdR ripetuta con periodicità di norma quadriennale, in assenza di segnalazioni del lavoratore circa i cambiamenti del proprio stato di salute ed in accordo con quanto previsto all'art. 41 circa la periodicità diversa, potrà essere previsto un controllo periodico dilatato nel tempo (anch'esso quadriennale ma modulabile sempre in funzione della VdR) al fine di verificare anamnesticamente il permanere dell'assenza di condizioni di particolare sensibilità e per effettuare un rinnovo della informazione mirata.

Nell'ambito di quest'ultima verranno fornite le necessarie informazioni su tali condizioni e sulla necessità di segnalare al MC la loro comparsa o l'insorgenza di segni/sintomi (“effetti indesiderati o inattesi”) riconducibili all'esposizione.

A questo proposito è importante ricordare anche, tra i compiti del MC, quello della formazione ai lavoratori portatori di DMIA o di dispositivi medici indossabili attivi ed adibiti ad attività lavorative per le quali è ritenuta sufficiente solamente tale formazione (non attivazione della SS), secondo le indicazioni di queste LG.

Viene inserito, in accordo con l'art. 211, il controllo medico nei casi previsti che, per quanto attiene ai superamenti dei VLE, riguarda i soli superamenti accidentali.

Giudizio di idoneità

Da quanto riportato emerge l'importanza di poter definire in modo chiaro e scientificamente supportato l'arco delle condizioni sanitarie che devono rientrare tra quelle di "particolare sensibilità al rischio".

La disamina di queste condizioni esula dai fini della presente relazione, ma può essere esaustivamente reperita all'interno delle LG AIRM. Possiamo però sinteticamente fare riferimento a 4 gruppi di condizioni la cui presenza, anche in funzione dello spettro EM considerato, determina uno stato di maggiore sensibilità al rischio:

- Portatori di DMIA e indossabili attivi.
- Portatori di impianti e/o inclusi passivi.
- Lavoratori affetti da condizioni patologiche con alterata eccitabilità dei tessuti nervoso e muscolare.
- Gravidanza.

Per facilitare l'individuazione di condizioni di cui ai primi due punti viene proposto nelle LG un questionario da sottoporre al lavoratore, derivato da quello proposto nel 2013 dalla norma CEI EN 50527 (2013) ed opportunamente modificato.

Proprio alla stessa norma tecnica si è fatto riferimento, unitamente alla già citata NBG (Guida non vincolante di buone prassi per l'attuazione della direttiva 2013/35/UE relativa ai campi elettromagnetici. Bruxelles, novembre 2014), poiché in questi documenti sono contenute specifiche indicazioni circa la gestione (anche idoneativa) dei lavoratori particolarmente sensibili al rischio, di estremo ausilio per fornire adeguate e qualificate indicazioni circa l'espressione del giudizio di idoneità presenti nelle LG.

Sulla base quindi delle conoscenze scientifiche oggi disponibili circa gli effetti dei CEM, dei livelli di esposizione valutati negli specifici contesti lavorativi, dello stato di salute dei lavoratori con particolari sensibilità al rischio, vengono suggerite nelle LG, per i principali ambiti lavorativi, le relative valutazioni idoneative.

Vista la notevole complessità di tali valutazioni, appare impossibile riportare le stesse in questa relazione. A solo titolo esemplificativo vengono riportati due schemi, relativi ad altrettante sorgenti/attività lavorative, oggetto di attivazione della SS.

Conclusioni

Nel corso della sorveglianza sanitaria il Medico Competente (esperto nello specifico rischio CEM) è chiamato a formulare giudizi di idoneità alla mansione specifica. Il giudizio deve avere come obiettivo la protezione dello stato di salute del lavoratore in relazione all'attività lavorativa svolta ed ai rischi ad essa connessi e dovrà quindi valutare la compatibilità dello stato di salute del lavoratore con i livelli di esposizione stimati/calcolati/misurati.

Nello specifico caso dei CEM la sorveglianza sanitaria prevista dalla normativa (ai fini dell'espressione dell'idoneità) deve, sulla base delle conclusioni della letteratura scientifica considerate per la formulazione delle Raccomandazioni contenute nelle Linee Guida AIRM, far prevalente riferimento ai lavoratori definiti "particolarmente sensibili al rischio", ossia a quei lavoratori che, per loro caratteristiche biologiche o per condizioni connesse all'esistenza di situazioni patologiche, potrebbero risultare maggiormente suscettibili agli effetti dei campi elettromagnetici. L'idoneità alla mansione è quindi valutata sulla base della definizione delle condizioni di particolare sensibilità in relazione agli specifici intervalli spettrali di CEM ed ai corrispondenti livelli di esposizione.

In questo contesto, come affermato nelle LG, per il lavoratore "non particolarmente sensibile" in condizioni di rispetto dei VLE (inferiori), può ragionevolmente escludersi la comparsa di effetti sulla salute di qualunque tipo (sanitari o anche solo sensoriali). Per questo motivo, dopo l'effettuazione della visita preventiva, il giudizio di idoneità relativo a tali lavoratori, qualora sia pieno e quindi senza limitazioni/prescrizioni, avrà indicazione di scadenza diversa (più ampia, in funzione dello stato di salute e dei livelli di esposizione) da quella prevista per i lavoratori particolarmente sensibili al rischio. Questo lavoratore verrà comunque sottoposto a visita al di fuori della scadenza prevista qualora cambino le condizioni sanitarie o espositive che ne hanno determinato l'idoneità.

Tale approccio, che appare in Italia una sostanziale novità all'interno del panorama dei controlli di SS nei luoghi di lavoro, è stata evidentemente elaborata per essere sia rispettosa della norma ma, basandosi sulle più aggiornate e consolidate conoscenze circa i potenziali effetti dannosi attribuibili ai CEM e sui livelli di esposizione presenti nei

Antenne per stazioni base, all'interno della zona di esclusione destinata all'operatore	• Portatore di DMIA: Non idoneo* • Portatori di dispositivi indossabili attivi: Non idoneo* • Portatori di impianti passivi: Non idoneo* • Gravidanza: Non idoneo*
Procedimenti di saldatura ad arco manuali (compresi MIG, MAG, TIG), seguendo le buone prassi (per apparati conformi alle pertinenti norme di prodotto in relazione alla emissione di campi elettromagnetici)	• Portatore di DMIA: Non idoneo* • Portatori di dispositivi indossabili attivi: Seguire le procedure indicate nel par. 3.3.1.2 • Portatori di impianti passivi: Idoneo • Gravidanza: Idoneo • Patologie di organi e tessuti elettricamente stimolabili: Idoneo

* Tale giudizio può essere sottoposto a rivalutazione.

diversi ambiti lavorativi, maggiormente efficace in termini di bilancio costi-benefici.

Bibliografia

- 1) Associazione Italiana di Radioprotezione Medica (AIRM) - Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII). Linee di indirizzo per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a Radiazioni non ionizzanti. Nuova Editrice Berti, Piacenza, 2012.
- 2) Commissione europea - Direzione generale per l'Occupazione, gli affari sociali e l'inclusione. Guida non vincolante di buone prassi per l'attuazione della direttiva 2013/35/UE relativa ai campi elettromagnetici. Bruxelles, novembre 2014. ISBN 978-92-79-45961-0. Consultabile alla pagina web: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=14741&langId=it> (ultimo accesso 3/7/2017).
- 3) Coordinamento Tecnico per la Sicurezza nei Luoghi di Lavoro delle Regioni e delle province Autonome. Decreto Legislativo 81/2008,

Titolo VIII, Capo I, II, III, IV e V sulla prevenzione e protezione dai rischi dovuti all'esposizione ad agenti fisici nei luoghi di lavoro. Indicazioni operative - Documento 1, 2009, revisione 3 del 2014.

- 4) DIRETTIVA 2013/35/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 26 giugno 2013 Sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) (ventesima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE) e che abroga la direttiva 2004/40/CE. G.U. U.E. n. L 179 del 29 giugno 2004.
- 5) DECRETO LEGISLATIVO 1 agosto 2016, n. 159: Attuazione della direttiva 2013/35/UE sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) e che abroga la direttiva 2004/40/CE. (16G00172). GU Serie Generale n. 192 del 18-08-2016.
- 6) Norma CEI EN 50527-2-1 2014-03 (identica a: EN 50527-2-1:2011-05). Procedura per la valutazione dell'esposizione ai campi elettromagnetici dei lavoratori con DMIA. Parte 2-1: Valutazione specifica per lavoratori con stimolatore cardiaco (pacemaker).

Corrispondenza: Roberto Moccaldi, AIRM - Roma, roberto.moccaldi@cnr.it

Enrico Oddone^{1,2}, Roberta Perneti³, Giorgia Malagò², Giuseppe Taino²

Cellulari, Radiofrequenze (RF) e salute: classificazione IARC e aggiornamenti epidemiologici

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

² Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML), ICS Maugeri IRCCS, Istituto di Pavia, Italia

³ Istituto per le Energie Rinnovabili, European Academy - EURAC, Viale Druso 1, Bolzano, Italia

RIASSUNTO. Nel 2013, la IARC classificava l'esposizione a radiofrequenze emesse da telefoni cellulari in Gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo). In seguito, molti studi scientifici sono stati pubblicati al fine di confermare e irrobustire oppure rigettare le conclusioni della IARC. Scopo del presente lavoro è stato quello di sintetizzare le principali evidenze scientifiche pubblicate sull'argomento fino al settembre 2019. L'analisi dei risultati pubblicati non ha consentito di tratteggiare dei chiari profili di rischio, né di poter confermare o escludere il nesso causale tra l'esposizione a radiofrequenze da telefoni cellulari e patologia nell'uomo. Nonostante la prevalenza di studi negativi, diversi limiti metodologici e temporali non consentono di escludere con certezza effetti dannosi per l'uomo, soprattutto in alcune categorie come i soggetti maggiormente esposti o i bambini e gli adolescenti. Sono quindi necessari ulteriori studi, ed un miglioramento metodologico, per rispondere pienamente alla domanda sulla pericolosità per la salute delle radiofrequenze emesse da telefoni cellulari.

Parole chiave: telefoni cellulari, cancro, campi elettro-magnetici, esposizioni professionali, esposizioni ambientali.

ABSTRACT. In 2013, IARC classified the radiofrequency emitted by mobile phones exposure as possibly carcinogenic to humans (Group 2B). After this classification, several studies were carried out to confirm and to robust or to reject IARC conclusions. Aim of this work was to draw a synthesis of principal scientific evidences published till September 2019. The analysis of published results could not indicate clear risk profiles, nor surely confirm or reject the hypothesis that exposures to radiofrequency from mobile phones can threat human health. Despite the prevalence of negative studies, some methodological and temporal limitations prevent to draw firm conclusions about the potential health risks for humans, especially for heavy exposed subjects or particular categories such as children or adolescents. Thus, further studies are needed, as well as some methodological improvements, to fully respond to the question about health threats of radiofrequency emitted by mobile phones.

Key words: mobile phones, cancer, electro-magnetic fields (EMF), occupational exposures, environmental exposures.

Introduzione

Il sospetto che l'esposizione a radiofrequenze possa determinare l'insorgenza di neoplasie nell'uomo è, ad oggi, piuttosto diffuso nella popolazione generale ed è stato oggetto di alcuni studi scientifici, la cui sintesi è stata inserita nel volume 102 (1) delle Monografie dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dedicate ai cancerogeni.

La maggioranza degli esperti concludeva che esistessero solo limitate evidenze nell'uomo dell'effetto cancerogeno delle radiofrequenze, anche se erano state osservate associazioni positive tra l'esposizione al campo elettromagnetico (EMF) generato dai telefoni cellulari e il successivo sviluppo di gliomi e neurinomi dell'acustico. Gli studi condotti su animali da esperimento giungevano a conclusioni analoghe agli studi epidemiologici sull'uomo, determinando quindi una valutazione globale da parte della IARC del EMF emesso da telefoni cellulari nel range 30 kHz-300 GHz come "possibilmente cancerogeno per l'uomo", e includendo quindi questo tipo di esposizione in classe 2B (1), insieme a poco più di altre 300 sostanze o situazioni espositive di non certa classificazione.

Scopo di questo lavoro è quello di ricercare e analizzare criticamente la letteratura scientifica successiva alla pubblicazione della Monografia 102 IARC (2012-2019), in modo da contribuire alla valutazione della problematica scientifica per mezzo di una revisione narrativa.

Materiali e Metodi

La ricerca bibliografica è stata condotta attraverso il motore di ricerca PubMed (United States National Library of Medicine, National Institutes of Health) con l'introduzione di nel campo di ricerca "Title/Abstract" delle chiavi di ricerca "cancer" e "mobile phone" o "cell phone", in modo da poter considerare un ampio numero di lavori scientifici, da selezionare successivamente attraverso un attento esame della tematica e dei risultati presentati.

La finestra temporale della ricerca è stata limitata al periodo successivo rispetto agli studi scientifici inclusi nella Monografia 102 IARC, in particolare si è quindi considerato l'arco temporale compreso tra il 1° gennaio 2012

e il 30 settembre 2019. Non sono stati considerati studi non presentati in lingua inglese, italiana o francese.

Risultati

Utilizzando i criteri di ricerca indicati, sono risultati stati inizialmente selezionati 388 lavori scientifici. La lettura del titolo e dell'abstract ha ridotto il numero di studi pertinenti con lo scopo della ricerca a 83 (21.4%).

Le principali caratteristiche degli studi considerati sono riassunte il Tabella I.

Poco meno dei due terzi dei lavori (52, 61.9%) sono stati pubblicati tra il 2016 e il 2019, fatto che indica l'interesse attuale per questo tema di ricerca. In particolare, l'Europa e l'Asia (61 lavori pubblicati, 72.6%) sembrano essere fortemente interessate alla dimensione del fenomeno, alla valutazione dei rischi espositivi, sia occupazionali sia ambientali, e alla comprensione dei meccanismi biologici del danno. La prevalenza maggiore rispetto alla tipologia di studio è appannaggio dei lavori di revisione (23, 27.4%), sia rispetto agli effetti sulla salute umana, sia rispetto a specifiche tematiche riguardanti i danni cellulari o più in generale le alterazioni genetiche ed epigenetiche.

Tabella I. Distribuzione dei lavori scientifici reperiti (PubMed, 2012-2019) per anno di pubblicazione, area geografica, tipologia e argomento principale

	Numero di studi	Percentuale sul totale
Anno di pubblicazione		
2012	7	8.3
2013	10	11.9
2014	6	7.1
2015	9	10.7
2016	10	11.9
2017	11	13.1
2018	18	21.4
2019*	13	15.5
Area geografica		
Europa	38	45.2
Nord America	15	17.9
Sud America	1	1.2
Africa	2	2.4
Asia	23	27.4
Oceania	5	6.0
Tipologia		
Studio d'incidenza	7	8.3
Studio di prevalenza	1	1.2
Studio di sopravvivenza	2	2.4
Studio di mortalità	1	1.2
Studio di coorte	4	4.8
Studio caso-controllo	8	9.5
Meta-analisi	5	6.0
Review	23	27.4
Studio su animali	7	8.3
Studio su cellule	11	13.1
Studio Ambientale	5	6.0
Altro	10	11.9
Argomento principale		
Neoplasie	37	44.0
Alterazione genetiche/epigenetiche	13	15.5
Meccanismi del danno biologico	6	7.1
Misurazione dell'esposizione	8	9.5
Altro	20	23.8

* Fino al 30 settembre 2019

Una percentuale analoga riguarda, nel loro insieme, gli studi epidemiologici di popolazione (23, 27.4%), con un buon contributo degli studi meta-analitici (5, 6.0%). Gli studi condotti su animali (in prevalenza ratti) o su linee cellulari danno conto di circa un quinto del totale dei lavori scientifici valutati nel presente studio (18, 21.4%), mentre solo il 6.7% circa (5) degli studi ha avuto come oggetto misurazioni ambientali dell'esposizione.

L'argomento principale è risultato essere (37 studi scientifici, 44.0%), com'era atteso rispetto ai criteri di ricerca, lo studio delle neoplasie nell'uomo (sia benigne che maligne), con particolare riferimento ai tumori cerebrali o delle strutture nervose periferiche. Un'altra cospicua parte di letteratura scientifica è stata dedicata alla comunicazione dei risultati che riguardano le alterazioni cellulari, e più nello specifico le anomalie genetiche o epigenetiche (13, 15.5%), o i meccanismi del danno biologico derivanti dall'esposizione a radiofrequenze nel range della telefonia cellulare (6, 7.1%). Infine, circa il 10% degli studi presentava misurazioni dell'esposizione ambientale o dell'esposizione in relazione alla postura e all'utilizzo preferenziale di un arto per l'utilizzo dei dispositivi di telefonia mobile (8, 9.5%).

Più della metà degli studi non prevedevano una specifica valutazione dell'esposizione (44, 52.4%) trattandosi di lavori di revisione, commentary, survey, o studi che valutavano la variazione dell'incidenza in specifiche popolazioni, correlandola con il semplice aumento dell'uso dei dispositivi di telefonia mobile. I lavori scientifici che hanno invece valutato l'esposizione in maniera specifica, hanno basato la loro analisi o su misurazioni (ambientali o sperimentali) del campo elettromagnetico (19, 22.6%) o sulla ricostruzione del tempo (considerato come *proxy* dell'intensità di esposizione) di utilizzo dei dispositivi di telefonia mobile, generalmente valutata dall'utente stesso (18, 21.4%).

Una parte degli studi analizzati ha prodotto una valutazione, declinata rispetto al tema specifico affrontato, sulla sussistenza della correlazione tra esposizione a radiofrequenze generate dalla telefonia mobile e successivo danno alla salute umana. Questa valutazione è stata prevalentemente positiva, almeno parzialmente, anche se spesso con forza dell'associazione non particolarmente elevata.

Discussione

La Monografia IARC 102 (1) indicava nei gliomi e nel neurinoma dell'acustico le neoplasie possibilmente correlabili con l'esposizione a radiofrequenze da telefonia cellulare. Coerentemente con questa indicazione, gran parte della successiva letteratura scientifica ha scelto di meglio indagare il supposto rapporto causa effetto.

Gli studi che hanno esaminato le variazioni di incidenza di tumori cerebrali nel loro complesso in vaste popolazioni generali non hanno generalmente indicato aumenti significativi del trend per queste neoplasie, aumento che ci si sarebbe potuti aspettare per le classi di età più giovani e maggiormente esposte al rischio in quanto maggiori utilizzatori della nuova tecnologia. Queste osser-

vazioni sono state compiute in Australia (2, 3), Svezia (4) ed in Nuova Zelanda (5), non senza destare qualche critica metodologica nel caso del lavoro di Chapman e colleghi (3), sia per l'inadeguato periodo di latenza considerato, sia per altre assunzioni in merito all'esposizione (6-7). Uno studio sull'incidenza nella popolazione inglese tra 1985 e il 2014 ha evidenziato un aumento significativo limitatamente ai tumori cerebrali del lobo temporale, la porzione anatomica più vicina alla fonte di esposizione (8), risultato riconfermato poi nel 2019, anche se la distribuzione per classe di età sembrerebbe ridimensionare l'impatto dell'uso del telefonino in questo trend in aumento (9). Quando oltre all'incidenza viene considerata la mortalità per tumori cerebrali, il risultato sembra essere allo stesso modo negativo (10). A queste considerazioni va però aggiunto il fatto che la latenza intercorsa tra il momento di massiccio incremento dell'uso dei dispositivi di telefonia mobile in ampi strati della popolazione e il punto nel tempo in cui è stata valutata l'incidenza potrebbe essere stato troppo breve. Un recente studio di Sato e colleghi infatti ha mostrato come aumenti significativi di incidenza, sulla base dell'utilizzo della tecnologia cellulare nella popolazione giapponese, sarebbero significativamente osservabili solo a partire dal 2020 (11).

Meno numerosi sono risultati gli studi che hanno analizzato la sopravvivenza, generalmente senza evidenziare differenze significative in gruppi con diversa intensità dell'uso dei telefonini (12), con la sola possibile eccezione per la peggiore sopravvivenza nei casi più esposti affetti da astrocitoma di IV grado (glioblastoma multiforme) (13). Analisi condotte sulla prevalenza di possessori di telefoni cellulari tra i giovani malati di tumore cerebrale hanno dato esiti ugualmente negativi (14).

Gli studi caso-controllo hanno evidenziato aumenti di rischio per tumori cerebrali tra gli esposti sia in Svezia (15-16), sia nella ri-analisi dello studio INTERPHONE (17), evidenziando anche, in assenza di effetto negli utilizzatori regolari, una relazione positiva con l'uso intenso di apparecchi cellulari (18). Queste osservazioni non sono state però univocamente confermate (19). Dati sostanzialmente positivi vengono anche presentati in relazione all'analisi spaziale della collocazione anatomica intracranica del glioma correlata alla distanza dalla sede di esposizione, indipendentemente dall'intensità d'uso (20). Al contrario non si evidenzia, in studi condotti con lo stesso disegno, associazione positiva tra esposizione ad apparecchi di telefonia mobile e cancro della tiroide (con la possibile eccezione del microcitoma tiroideo) (21) o neurinoma dell'acustico (22). A questo si aggiunge l'osservazione di danno genetico, misurato nei leucociti di residenti nelle vicinanze di una antenna per telefonia mobile (23), che potrebbe contribuire a delineare un meccanismo di danno della radiofrequenza. Gli studi di coorte condotti finora sembrano indicare assenza di rischio (24), salvo piccoli aumenti per i tumori cutanei (25), senza peraltro evidenti alterazioni del DNA in indagini condotte su cellule esfoliate della mucosa orale (26). Eventuali aggiornamenti, o ulteriori risultati da studi di coorte da poco avviati (27) potranno confermare o meno questi risultati. Inoltre, recenti lavori di meta-analisi indicano aumenti di rischio

statisticamente significativi per i tumori cerebrali negli utilizzatori per tempi maggiori (28-30), pur in assenza di evidenziabile danno genetico rilevabile allo studio meta-analitico (31), ed in contrasto con analoghi studi precedenti (32, 33).

Una considerazione a parte meritano i lavori di revisione, assai rappresentati in letteratura. Una buona parte di questi riassume il dato scientifico senza concludere sulla plausibilità dell'associazione tra esposizione a apparecchi cellulari e patologie cutanee (34), salute riproduttiva (35), differenti danni alla salute (36-40) o meccanismi di azione patologica e patofisiologica (41-43). Alcuni autori sottolineano comunque come sia importante distinguere la metodologia di indagine rispetto a quella utilizzata per le radiazioni ionizzanti (44) e, nell'incertezza dell'attuale dato di letteratura, di mantenere l'esposizione al livello più basso possibile tenendo conto dei fattori economici e sociali (principio ALARA, As Low As Reasonably Achievable) (45). La maggior parte dei lavori di revisione della letteratura i cui autori esprimono invece un giudizio sulla relazione esistente tra esposizione a radiofrequenze da cellulari e rischi per la salute, riportano valutazioni positive. In particolare, sui tumori del cervello e sul neurinoma dell'acustico (46, 47), sulla salute riproduttiva (48, 49) e sul tumore della mammella (50), anche se in questo ultimo caso il meccanismo causale sarebbe legato all'emissione di luce blu da parte dei dispositivi mobili più che ad un effetto delle radiofrequenze. Inoltre, i meccanismi del possibile danno all'organismo includono la produzione di specie chimiche all'ossigeno molto reattive, alterazione dell'espressione genica e danno del DNA, sia con processi genetici che epigenetici (51), e una certa riduzione dell'efficienza del sistema immunitario, soprattutto per esposizioni prolungate (52). Sembra esistere anche un andamento non lineare della relazione dose-risposta nell'associazione tra esposizione a radiofrequenze e successivo sviluppo di patologie neoplastiche maligne (53). Accanto alle valutazioni positive sull'esistenza della relazione esposizione-danno per la salute umana vi sono due lavori di revisione che si esprimono negativamente, uno nello specifico rispetto alle neoplasie cerebrali, pur sottolineando i limiti degli studi fino ad ora prodotti e raccomandando la dovuta cautela nell'esposizione (54), ed un secondo che aggiunge una valutazione negativa sulla possibile azione neoplastica sulle ghiandole salivari, salvo sottolineare l'esistenza di zone di incertezza per quanto riguarda le lunghe latenze (> 15 anni), i sottotipi rari dei tumori cerebrali e le esposizioni nei bambini (55).

Gli studi condotti su animali da esperimento sembrano mostrare in netta prevalenza la presenza di un danno in relazione all'esposizione a radiofrequenze simili a quelle della telefonia cellulare. In particolare, è stato suggerito un possibile induzione dello schwannoma maligno cardiaco nel ratto (56-58), di gliomi maligni e feocromocitomi (58) (seppure questi ultimi due con minore evidenza), mentre alterazioni della produzione fisiologica sono state evidenziate a carico degli elementi figurati del sangue sempre nel ratto (59), analogamente a danni genotossici nei fibroblasti embrionali murini, in cui l'effetto delle radiofrequenze sembra simile a quello di un tossico a basse dosi (60). An-

cora nel ratto, è stata osservata una riduzione della risposta immunitaria e dell'apoptosi in linee cellulari di glioblastoma, seppure con un impatto probabilmente trascurabile sulla sopravvivenza (61). Infine, l'induzione di danno epigenetico è stato dimostrato su cellule di colon di ratti esposti a radiofrequenze emesse da apparecchi GSM (62).

Non sono stati osservati effetti di danno sulle cellule esfoliate della mucosa orale di soggetti con differenti livelli di esposizione a radiofrequenze da telefonia mobile (63, 64), come anche nel caso di cellule linfocitarie, considerando la rottura del doppio filamento di DNA (65), oppure provenienti da linee di glioblastomi (66), o tiroidee (67). Questi risultati contrastano con quelli positivi riportati in letteratura per quanto riguarda il pavimento buccale (68), le alterazioni di morfologia e proliferazione di fibroblasti (69), e la promozione dell'angiogenesi nelle linee cellulari di tumori della testa e del collo (70). Un certo effetto di instabilità genetica transitoria, di non grande ampiezza, è stato osservato anche su linee cellulari di glioblastoma umano, quando coltivate in assenza di siero (71). Infine, è stata osservata una promozione dell'apoptosi in linee cellulari di tumore mammario umano esposte a radiofrequenze, effetto contrastato dalla supplementazione di selenio (72).

La valutazione dell'esposizione si è dimostrata essere un punto particolarmente delicato. Generalmente infatti gli studi valutati per questo lavoro stimavano l'intensità dell'esposizione dei soggetti in base al tempo passato al telefono cellulare, sovente ricostruita a partire dalle dichiarazioni dei soggetti stessi. Questo modo di procedere, sebbene spesso fosse l'unica modalità possibile di valutazione dell'esposizione, si espone ad errori e distorsioni, determinando in molti casi una misclassificazione dell'esposizione stessa. Alcuni esempi sono contenuti nel lavoro di revisione di Miller e colleghi (73) (in particolare, tabella 2), in cui si mostra come, quando la classificazione dell'esposizione in termini di tempo passato dall'inizio dell'utilizzo del telefono cellulare è fornita direttamente dall'operatore di telefonia, il rischio di ammalare di glioma cresca al crescere dell'esposizione, con una importante significatività per il trend di aumento tra classi di esposizione incrementale. Al contrario invece, quando la ricostruzione dell'esposizione è condotta unicamente sul ricordo dei soggetti coinvolti nello studio, nessun trend risulta statisticamente significativo. La classificazione dell'esposizione è quindi un punto-chiave nel processo di valutazione dei rischi sanitari, anche in considerazione che variabili come la posizione della testa rispetto alla fonte di emissione (74) e la stessa forma della testa (75) possono condizionare l'assorbimento specifico (*specific absorption, SA*). Sia gli ambienti di vita che di lavoro potrebbero essere esposti a quantità considerevoli di radiazione da radiofrequenze, soprattutto in vicinanza a dispositivi radio-base (76-77), oppure in caso di scarsa qualità del segnale (78), che dovrebbero essere opportunamente considerate. In questo processo di valutazione del rischio possono anche essere efficacemente utilizzate tecniche di modellazione statistica dell'esposizione, che forniscano una approssimazione sufficientemente precisa dell'esposizione misurata (79-81).

Infine, può essere considerata una particolare applicazione tecnologica che può generare radiofrequenze, attualmente poco approfondita ma potenzialmente rilevante per l'esposizione a cui possono essere soggetti gli individui, è data dai dispositivi domotici installati nei cosiddetti "smart buildings" (82), sempre più diffusi nel corso degli ultimi anni. In particolare, nella maggior parte degli edifici vengono installati, sempre più frequentemente, dispositivi wireless per il controllo in tempo reale e da remoto (i.e. attraverso i telefoni cellulari) di sistemi di climatizzazione, ventilazione ed illuminazione, accoppiati a sistemi di monitoraggio dei consumi e delle condizioni interne degli ambienti, ovvero sistemi che utilizzano l'internet delle cose (i.e. Internet of Things - IoT) (83).

Non sono disponibili studi pregressi che riportino misure sperimentali che mettano in relazione il funzionamento dei dispositivi presenti negli smart buildings con l'impatto sulla salute umana. Infatti, le evidenze scientifiche più rilevanti sono relative ai telefoni cellulari, che procurano un'esposizione più acuta agli individui in virtù della distanza ravvicinata a cui vengono utilizzati gli apparecchi. Tuttavia, in un'abitazione potrebbero trovarsi diversi dispositivi che controllano i sistemi impiantistici e le radiofrequenze generate potrebbero essere assorbite o riflesse dagli arredi e dalle superfici dell'ambiente, rendendo il problema molto complesso e rilevante (84, 85). Pertanto è importante annoverare i dispositivi degli smart buildings tra le possibili fonti di rischio.

Nell'ambito della progettazione dei nuovi edifici, esistono protocolli di valutazione che considerano, tra i vari fattori che determinano il livello di comfort degli ambienti interni, la presenza di dispositivi che emettono radiofrequenze, e introducono un elemento premiale per l'utilizzo di dispositivi connessi mediante cablaggi in alternativa ai sistemi wireless. Lo scopo è quello di favorire, attraverso il conseguimento di un punteggio di valutazione più elevato, l'utilizzo di sistemi potenzialmente meno nocivi per gli individui (86).

Conclusioni

L'eterogeneità dei disegni dello studio, l'ampia varietà di endpoint studiati e la contraddittorietà dei risultati in molti studi differenti non consente di rispondere pienamente alla domanda circa la pericolosità delle radiofrequenze emesse dai dispositivi di telefonia mobile, anche se alcuni limiti metodologici, soprattutto rispetto alla classificazione dell'esposizione, e temporali, questi ultimi connessi al possibile breve periodo di latenza considerato in molti studi, costringono ad attendere nuovi e più precisi studi che possano effettivamente valutare il problema sanitario, soprattutto per quanto riguarda le neoplasie cerebrali.

Gli studi che forniscono risultati positivi, soprattutto su categorie ad alta esposizione e/o particolarmente sensibili come i bambini e gli adolescenti, invitano però ad un approccio prudente, come rilevato da diversi autori (45, 54, 87), e ad una valutazione di ampio respiro sull'impatto delle nuove tecnologie, come ad esempio il 5G (88, 89) o

più in generale i sistemi Wi-Fi (90, 91), che ad oggi non hanno potuto essere sufficientemente studiate rispetto al loro impatto sulla salute umana.

Bibliografia

- 1) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Non-ionizing Radiation, part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Volume 102, Lyon, IARC, 2013.
- 2) Karipidis K, Elwood M, Benke G, Sanagou M, Tjong L, Croft RJ. Mobile phone use and incidence of brain tumour histological types, grading or anatomical location: a population-based ecological study. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024489.
- 3) Chapman S, Azizi L, Luo Q, Sitas F. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiol*. 2016;42:199-205.
- 4) Nilsson J, Järås J, Henriksson R, Holgersson G, Bergström S, Estenberg J, Augustsson T, Bergqvist M. No Evidence for Increased Brain Tumour Incidence in the Swedish National Cancer Register Between Years 1980-2012. *Anticancer Res*. 2019;39(2):791-796.
- 5) Kim SJ, Ioannides SJ, Elwood JM. Trends in incidence of primary brain cancer in New Zealand, 1995 to 2010. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(2):148-52.
- 6) Lloyd Morgan L, Miller AB, Davis DL. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiol*. 2016;44:112-113.
- 7) Bandara P. Mobile phone use and the brain cancer incidence rate in Australia. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:110-111.
- 8) de Vocht F. Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls. *Environ Int*. 2016;97:100-107.
- 9) de Vocht F. Analyses of temporal and spatial patterns of glioblastoma multiforme and other brain cancer subtypes in relation to mobile phones using synthetic counterfactuals. *Environ Res*. 2019;168:329-335.
- 10) Hsu MH, Syed-Abdul S, Scholl J, Jian WS, Lee P, Iqbal U, Li YC. The incidence rate and mortality of malignant brain tumors after 10 years of intensive cell phone use in Taiwan. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):596-8.
- 11) Sato Y, Kojimahara N, Yamaguchi N. Simulation of the incidence of malignant brain tumors in birth cohorts that started using mobile phones when they first became popular in Japan. *Bioelectromagnetics*. 2019;40(3):143-149.
- 12) Olsson A, Bouaoun L, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Mathiesen T, Melin B, Lahkola A, Larjavaara S, Villegier AS, Byrnes G, Deltour I, Schüz J. Survival of glioma patients in relation to mobile phone use in Denmark, Finland and Sweden. *J Neurooncol*. 2019;141(1):139-149.
- 13) Carlberg M, Hardell L. Decreased survival of glioma patients with astrocytoma grade IV (glioblastoma multiforme) associated with long-term use of mobile and cordless phones. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(10):10790-805.
- 14) Sato Y, Kojimahara N, Yamaguchi N. Analysis of mobile phone use among young patients with brain tumors in Japan. *Bioelectromagnetics*. 2017;38(5):349-355.
- 15) Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma - Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. *Pathophysiology*. 2015; 22(1):1-13.
- 16) Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol*. 2013;43(6):1833-45.
- 17) Momoli F, Siemiatycki J, McBride ML, Parent MÉ, Richardson L, Bedard D, Platt R, Vrijheid M, Cardis E, Krewski D. Probabilistic Multiple-Bias Modeling Applied to the Canadian Data from the Interphone Study of Mobile Phone Use and Risk of Glioma, Meningioma, Acoustic Neuroma, and Parotid Gland Tumors. *Am J Epidemiol*. 2017;186(7):885-893.

- 18) Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillemin JS, Loiseau H, Mathoulin-Pélissier S, Salamon R, Baldi I. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med.* 2014;71(7):514-22.
- 19) Yoon S, Choi JW, Lee E, An H, Choi HD, Kim N. Mobile phone use and risk of glioma: a case-control study in Korea for 2002-2007. *Environ Health Toxicol.* 2015 Dec 21;30:e2015015.
- 20) Grell K, Frederiksen K, Schüz J, Cardis E, Armstrong B, Siemiatycki J, Krewski DR, McBride ML, Johansen C, Auvinen A, Hours M, Blettner M, Sadetzki S, Lagorio S, Yamaguchi N, Woodward A, Tynes T, Feychting M, Fleming SJ, Swerdlow AJ, Andersen PK. The Intracranial Distribution of Gliomas in Relation to Exposure From Mobile Phones: Analyses From the INTERPHONE Study. *Am J Epidemiol.* 2016;184(11):818-828.
- 21) Luo J, Deziel NC, Huang H, Chen Y, Ni X, Ma S, Udelsman R, Zhang Y. Cell phone use and risk of thyroid cancer: a population-based case-control study in Connecticut. *Ann Epidemiol.* 2019;29:39-45.
- 22) Pettersson D, Mathiesen T, Prochazka M, Bergenheim T, Florentzon R, Harder H, Nyberg G, Siesjö P, Feychting M. Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk. *Epidemiology.* 2014;25(2):233-41.
- 23) Gandhi G, Kaur G, Nisar U. A cross-sectional case control study on genetic damage in individuals residing in the vicinity of a mobile phone base station. *Electromagn Biol Med.* 2015;34(4):344-54.
- 24) Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J; Million Women Study Collaborators. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(3):792-802.
- 25) Poulsen AH, Friis S, Johansen C, Jensen A, Frei P, Kjaer SK, Dalton SO, Schüz J. Mobile phone use and the risk of skin cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol.* 2013;178(2):190-7.
- 26) Ros-Llor I, Sanchez-Siles M, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. Effect of mobile phones on micronucleus frequency in human exfoliated oral mucosal cells. *Oral Dis.* 2012;18(8):786-92.
- 27) Reedyk M, Lenters V, Slottje P, Pijpe A, Peeters PH, Korevaar JC, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Verheij RA, Pieterse I, van Leeuwen FE, Rookus MA, Kromhout H, Vermeulen RCH. Cohort profile: LIFEWORK, a prospective cohort study on occupational and environmental risk factors and health in the Netherlands. *BMJ Open.* 2018;8(2):e018504.
- 28) Bortkiewicz A, Gadzicka E, Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors - A meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health.* 2017;30(1):27-43.
- 29) Prasad M, Kathuria P, Nair P, Kumar A, Prasad K. Mobile phone use and risk of brain tumours: a systematic review of association between study quality, source of funding, and research outcomes. *Neurol Sci.* 2017;38(5):797-810.
- 30) Wang P, Hou C, Li Y, Zhou D. Wireless Phone Use and Risk of Adult Glioma: Evidence from a Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;115:e629-e636.
- 31) Vijayalaxmi, Prihoda TJ. Genetic damage in human cells exposed to non-ionizing radiofrequency fields: a meta-analysis of the data from 88 publications (1990-2011). *Mutat Res.* 2012;749(1-2):1-16.
- 32) Repacholi MH, Lerchl A, Rösli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J, d'Inzeo G, Elliott P, Frei P, Heinrich S, Lagroye I, Lahkola A, McCormick DL, Thomas S, Vecchia P. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics.* 2012;33(3):187-206.
- 33) Lagorio S, Rösli M. Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis. *Bioelectromagnetics.* 2014 Feb;35(2):79-90.
- 34) Keykhosravi A, Neamatshahi M, Mahmoodi R, Navipour E. Radiation Effects of Mobile Phones and Tablets on the Skin: A Systematic Review. *Adv Med.* 2018;2018:9242718.
- 35) Singh R, Nath R, Mathur AK, Sharma RS. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian J Med Res.* 2018;148(Suppl):S92-S99.
- 36) Magiera A, Solecka J. Mobile telephony and its effects on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2019;70(3):225-234.
- 37) Markov M, Grigoriev YG. Wi-Fi technology: an uncontrolled global experiment on the health of mankind. *Electromagn Biol Med.* 2013 Jun;32(2):200-8.
- 38) Ayanda OS, Baba AA, Ayanda OT. Use of mobile phones and cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):403-6.
- 39) Kim KH, Kabir E, Jahan SA. The use of cell phone and insight into its potential human health impacts. *Environ Monit Assess.* 2016;188(4):221.
- 40) Meena JK, Verma A, Kohli C, Ingle GK. Mobile phone use and possible cancer risk: Current perspectives in India. *Indian J Occup Environ Med.* 2016;20(1):5-9.
- 41) Loughran SP, Al Hossain MS, Bentvelzen A, Elwood M, Finnie J, Horvat J, Iskra S, Ivanova EP, Manavis J, Mudiyansele CK, et al. Bioelectromagnetics Research within an Australian Context: The Australian Centre for Electromagnetic Bioeffects Research (ACEBR). *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(10). pii: E967.
- 42) Sri KN. Mobile Phone Radiation: Physiological and Pathophysiological Considerations. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(2):125-35.
- 43) Bhargav H, Srinivasan TM, Varambally S, Gangadhar BN, Koka P. Effect of Mobile Phone-Induced Electromagnetic Field on Brain Hemodynamics and Human Stem Cell Functioning: Possible Mechanistic Link to Cancer Risk and Early Diagnostic Value of Electrophotonic Imaging. *J Stem Cells.* 2015;10(4):287-94.
- 44) Havas M. When theory and observation collide: Can non-ionizing radiation cause cancer? *Environ Pollut.* 2017;221:501-505.
- 45) Morgan LL, Miller AB, Sasco A, Davis DL. Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (review). *Int J Oncol.* 2015;46(5):1865-71.
- 46) Hardell L, Carlberg M. Using the Hill viewpoints from 1965 for evaluating strengths of evidence of the risk for brain tumors associated with use of mobile and cordless phones. *Rev Environ Health.* 2013;28(2-3):97-106.
- 47) Miller AB, Morgan LL, Udasin I, Davis DL. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102). *Environ Res.* 2018;167:673-683.
- 48) Miller AB, Sears ME, Morgan LL, Davis DL, Hardell L, Oremus M, Soskolne CL. Risks to Health and Well-Being From Radio-Frequency Radiation Emitted by Cell Phones and Other Wireless Devices. *Front Public Health.* 2019;7:223.
- 49) Kesari KK, Kumar S, Nirala J, Siddiqui MH, Behari J. Biophysical evaluation of radiofrequency electromagnetic field effects on male reproductive pattern. *Cell Biochem Biophys.* 2013;65(2):85-96.
- 50) Mortazavi SAR, Mortazavi SMJ. Women with hereditary breast cancer predispositions should avoid using their smartphones, tablets, and laptops at night. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(2):112-115.
- 51) Belpomme D, Hardell L, Belyaev I, Burgio E, Carpenter DO. Thermal and non-thermal health effects of low intensity non-ionizing radiation: An international perspective. *Environ Pollut.* 2018;242(Pt A):643-658.
- 52) Szmigielski S. Reaction of the immune system to low-level RF/MW exposures. *Sci Total Environ.* 2013;454-455:393-400.
- 53) Mortazavi SMJ, Mortazavi SAR, Haghani M. Evaluation of the validity of a nonlinear J-shaped dose-response relationship in cancers induced by exposure to radiofrequency electromagnetic fields. *J Biomed Phys Eng.* 2019;9(4):487-494.
- 54) Szmigielski S. Cancer risks related to low-level RF/MW exposures, including cell phones. *Electromagn Biol Med.* 2013;32(3):273-80.
- 55) Rösli M, Lagorio S, Schoemaker MJ, Schüz J, Feychting M. Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs. *Annu Rev Public Health.* 2019;40:221-238.
- 56) Soffritti M, Giuliani L. The carcinogenic potential of non-ionizing radiations: The cases of S-50 Hz MF and 1.8 GHz GSM radiofrequency radiation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125 Suppl 3:58-69.
- 57) Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, Lauriola M, De Angelis L, Gnudi F, Mandrioli D, Manservigi M, Manservigi F, Manzoli I, Menghetti I, Montella R, Panzacchi S, Sgargi D, Strollo V, Vornoli A, Belpoggi F. Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. *Environ Res.* 2018;165:496-503.

- 58) National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies in B6C3F1/N mice exposed to whole-body radiofrequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell-phones. NTP Technical Report 596. Research Triangle Park (NC), NTP, 2018.
- 59) Shojaeifard MB, Jarideh S, Owjifard M, Nematollahi S, Talei-Khozani T, Malekzadeh M. Electromagnetic Fields of Mobile Phone Jammer Exposure on Blood Factors in Rats. *J Biomed Phys Eng.* 2018;8(4):403-408.
- 60) Sun C, Wei X, Fei Y, Su L, Zhao X, Chen G, Xu Z. Mobile phone signal exposure triggers a hormesis-like effect in Atm+/+ and Atm-/- mouse embryonic fibroblasts. *Sci Rep.* 2016;6:37423.
- 61) Ouadah NS, Lecomte A, Robidel F, Olsson A, Deltour I, Schüz J, Blazy K, Villégier AS. Possible effects of radiofrequency electromagnetic fields on in vivo C6 brain tumors in Wistar rats. *J Neurooncol.* 2018;140(3):539-546.
- 62) Mokarram P, Sheikhi M, Mortazavi SMJ, Saeb S, Shokrpour N. Effect of Exposure to 900 MHz GSM Mobile Phone Radiofrequency Radiation on Estrogen Receptor Methylation Status in Colon Cells of Male Sprague Dawley Rats. *J Biomed Phys Eng.* 2017;7(1):79-86.
- 63) de Oliveira FM, Carmona AM, Ladeira C. Is mobile phone radiation genotoxic? An analysis of micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Mutat Res.* 2017;822:41-46.
- 64) Daroit NB, Visioli F, Magnusson AS, Vieira GR, Rados PV. Cell phone radiation effects on cytogenetic abnormalities of oral mucosal cells. *Braz Oral Res.* 2015;29:1-8.
- 65) Danese E, Lippi G, Buonocore R, Benati M, Bovo C, Bonaguri C, Salvagno GL, Brocco G, Roggenbuck D, Montagnana M. Mobile phone radiofrequency exposure has no effect on DNA double strand breaks (DSB) in human lymphocytes. *Ann Transl Med.* 2017;5(13):272.
- 66) Al-Serori H, Kundi M, Ferk F, Mišák M, Nersesyan A, Murbach M, Lah TT, Knasmüller S. Evaluation of the potential of mobile phone specific electromagnetic fields (UMTS) to produce micronuclei in human glioblastoma cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2017;40:264-271.
- 67) Silva V, Hilly O, Strenov Y, Tzabari C, Hauptman Y, Feinmesser R. Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells. *Int J Radiat Biol.* 2016;92(2):107-15.
- 68) Banerjee S, Singh NN, Sreedhar G, Mukherjee S. Analysis of the Genotoxic Effects of Mobile Phone Radiation using Buccal Micronucleus Assay: A Comparative Evaluation. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):ZC82-5.
- 69) Yang L, Hao D, Wang M, Zeng Y, Wu S, Zeng Y. Cellular neoplastic transformation induced by 916 MHz microwave radiation. *Cell Mol Neurobiol.* 2012;32(6):1039-46.
- 70) Alahmad YM, Aljaber M, Saleh AI, Yalcin HC, Aboukassim T, Yasmeen A, Batist G, Moustafa AA. Effect of cell-phone radiofrequency on angiogenesis and cell invasion in human head and neck cancer cells. *Head Neck.* 2018;40(10):2166-2171.
- 71) Al-Serori H, Ferk F, Kundi M, Bileck A, Gerner C, Mišák M, Nersesyan A, Waldherr M, Murbach M, Lah TT, Herold-Mende C, Collins AR, Knasmüller S. Mobile phone specific electromagnetic fields induce transient DNA damage and nucleotide excision repair in serum-deprived human glioblastoma cells. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193677.
- 72) Kahya MC, Nazıroğlu M, Çiğ B. Selenium reduces mobile phone (900 MHz)-induced oxidative stress, mitochondrial function, and apoptosis in breast cancer cells. *Biol Trace Elem Res.* 2014;160(2):285-93.
- 73) Ghanmi A, Varsier N, Hadjem A, Conil E, Picon O, Wiart J. Analysis of the influence of handset phone position on RF exposure of brain tissue. *Bioelectromagnetics.* 2014;35(8):568-79.
- 74) Adibzadeh F1, Bakker JF, Paulides MM, Verhaart RF, van Rhoon GC. Impact of head morphology on local brain specific absorption rate from exposure to mobile phone radiation. *Bioelectromagnetics.* 2015;36(1):66-76.
- 75) Hardell L, Carlberg M, Hedendahl LK. Radiofrequency radiation from nearby base stations gives high levels in an apartment in Stockholm, Sweden: A case report. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7871-7883.
- 76) Carlberg M, Hedendahl L, Koppel T, Hardell L. High ambient radiofrequency radiation in Stockholm city, Sweden. *Oncol Lett.* 2019;17(2):1777-1783.
- 77) Koppel T, Ahonen M, Carlberg M, Hedendahl LK, Hardell L. Radiofrequency radiation from nearby mobile phone base stations-a case comparison of one low and one high exposure apartment. *Oncol Lett.* 2019;18(5):5383-5391.
- 78) Wall S, Wang ZM, Kendig T, Dobraca D, Lipsett M. Real-world cell phone radiofrequency electromagnetic field exposures. *Environ Res.* 2019;171:581-592.
- 79) Martens AL, Reedijk M, Smid T, Huss A, Timmermans D, Strak M, Swart W, Lenters V, Kromhout H, Verheij R, Slottje P, Vermeulen RCH. Modeled and perceived RF-EMF, noise and air pollution and symptoms in a population cohort. Is perception key in predicting symptoms? *Sci Total Environ.* 2018;639:75-83.
- 80) Martens AL, Slottje P, Meima MY, Beekhuizen J, Timmermans D, Kromhout H, Smid T, Vermeulen RCH. Residential exposure to RF-EMF from mobile phone base stations: Model predictions versus personal and home measurements. *Sci Total Environ.* 2016;550:987-993.
- 81) Martens AL, Bolte JF, Beekhuizen J, Kromhout H, Smid T, Vermeulen RC. Validity of at home model predictions as a proxy for personal exposure to radiofrequency electromagnetic fields from mobile phone base stations. *Environ Res.* 2015;142:221-6.
- 82) European Commission, Smart Building: Energy efficiency application. 2017 <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/dem/monitor/content/smart-building-%0Benergy-efficiency-application>
- 83) Clegg FM, Sears M, Friesen M, Scarato T, Metzinger R, Russell CL, Stadtner A, Miller AB. Building science and radiofrequency Radiation: What makes smart and healthy buildings. *Building and Environment.* 2019;106324: in press.
- 84) Hardell L, Koppel T, Carlberg M, Ahonen M, Hedendahl L. Radiofrequency radiation at Stockholm Central Railway Station in Sweden and some medical aspects on public exposure to RF fields. *Int J Oncol.* 2016;49(4):1315-1324.
- 85) Hedendahl LK, Carlberg M, Koppel T, Hardell L. Measurements of Radiofrequency Radiation with a Body-Borne Exposimeter in Swedish Schools with Wi-Fi. *Front Public Health.* 2017;20(5):279.
- 86) Austrian Sustainable Building Council. The Total Quality Building Assessment Tool (TQB) Set of Criteria. 2016. <https://www.oegnb.net/zertifikat.htm?typ=hs>
- 87) Miligi L. Radiofrequency electromagnetic fields, mobile phones, and health effects: where are we now? *Epidemiol Prev.* 2019;43(5-6): 374-379.
- 88) Simkó M, Mattsson MO. 5G Wireless Communication and Health Effects-A Pragmatic Review Based on Available Studies Regarding 6 to 100 GHz. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18). pii: E3406
- 89) Di Ciaula A. Towards 5G communication systems: Are there health implications? *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(3):367-375.
- 90) Pall ML. Wi-Fi is an important threat to human health. *Environ Res.* 2018;164:405-416.
- 91) Foster KR, Moulder JE. Wi-Fi and health: review of current status of research. *Health Phys.* 2013;105(6):561-75.

Corrispondenza: Roberta Pernetti, Istituto per le Energie Rinnovabili, European Academy of Bolzano/Bozen, Viale Druso 1, Bolzano, Italy, Tel. +390471055645, roberta.peredetti@eurac.edu

Alessandro Polichetti

La giurisprudenza sulle malattie professionali da RF

Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

RIASSUNTO. Negli ultimi dieci anni, a conclusione di alcuni procedimenti civili relativi a ricorsi contro l'INAIL, alcuni tribunali italiani hanno riconosciuto l'origine professionale di tumori in lavoratori esposti a campi elettromagnetici a radiofrequenza (CEM-RF) emessi da telefoni wireless, nonostante il fatto che non sia stato dimostrato un ruolo causale dei campi elettromagnetici nella oncogenesi. In alcuni casi le esposizioni dei lavoratori erano combinate con quelle dovute ad altre sorgenti di CEM-RF o con esposizioni a campi magnetici a frequenze estremamente basse (CM-ELF). Per completezza viene qui preso in considerazione anche il caso dell'esposizione di un lavoratore ai soli CM-ELF. Queste sentenze sono state ampiamente riportate dai media che hanno invece praticamente ignorato quelle in cui il nesso causale tra esposizione professionale a campi elettromagnetici e tumori non è stato riconosciuto. L'autore di questa comunicazione è a conoscenza di due di queste sentenze "negative" in quanto era, in entrambi i casi, uno degli esperti nominati dal Tribunale come Consulente Tecnico di Ufficio.

Un punto chiave per comprendere le basi scientifiche delle decisioni dei Giudici è come le classificazioni IARC dei campi magnetici ELF (ELF MF) e dei campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF EMF) come "possibilmente cancerogeni per gli esseri umani", e più in generale il complesso delle evidenze scientifiche su campi elettromagnetici e tumori, siano stati presi in considerazione nelle sentenze e nelle relazioni dei CTU.

La sentenza della Corte d'Appello di Brescia, del 2009, precedeva la classificazione della IARC relativa ai campi elettromagnetici a radiofrequenza avvenuta nel 2011. La sentenza di Brescia è stata confermata dalla Corte di Cassazione nel 2012, ma poiché la Corte di Cassazione decide sulla legittimità delle sentenze senza entrare nel merito, il fatto che questa decisione sia stata presa dopo la classificazione della IARC non ha alcuna rilevanza. Tutte le altre sentenze, successive alla pubblicazione delle monografie IARC, citavano le classificazioni della IARC. Le basi delle due sentenze "negative" dei Tribunali di Cremona e Milano erano le seguenti: 1) quando un agente è classificato come "possibilmente cancerogeno per gli esseri umani", un nesso causale tra esposizione e cancro non è stato dimostrato in generale, per cui 2) non è possibile giungere alla conclusione che un tumore sia stato causato dall'agente in questione "più probabilmente che non" (come richiesto in sede di contenzioso civile (4)), qualunque sia il livello di esposizione del lavoratore. Al contrario, nella relazione di CTU relativa al procedimento di Ivrea si legge "nel caso in esame vi è la associazione tra un tumore raro ed una esposizione altrettanto rara come l'utilizzo dal 1995 di telefonia cellulare ad elevate emissioni. La rarità della circostanza depone per una associazione causale".

Introduzione

Durante l'ultimo decennio si sono conclusi in Italia alcuni procedimenti civili, in materia di lavoro, relativi a ricorsi contro l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) per il riconoscimento dell'origine professionale di patologie tumorali in lavoratori esposti a campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF) emessi da telefoni mobili (cellulari e/o cordless). In alcuni casi le esposizioni dei lavoratori erano combinate con quelle dovute ad altre sorgenti di campi elettromagnetici a RF o con esposizioni a campi elettrici e magnetici a frequenze estremamente basse (ELF, dall'inglese *Extremely Low Frequencies*), mentre in un caso, che si tratta in questa sede per completezza, si trattava dell'esposizione di un lavoratore ai soli campi elettrici e magnetici ELF.

Nei casi in cui i Giudici del Lavoro hanno riconosciuto il nesso di causa tra esposizione a campi elettrici, magnetici o elettromagnetici e le patologie da cui erano affetti i ricorrenti, le relative sentenze (indicate nel seguito come sentenze "positive") sono state ampiamente riportate dai media, contribuendo notevolmente alle già diffuse preoccupazioni nel pubblico circa i rischi per la salute dei campi elettromagnetici a livelli inferiori alle normative protezionistiche. Le sentenze "negative", in cui il nesso causale tra esposizione professionale a campi elettromagnetici e tumori non è stato riconosciuto, sono state invece ignorate dai mezzi di informazione.

In questo contributo saranno esaminate le sentenze di entrambi i tipi, positive e negative, illustrandone le basi scientifiche.

Le sentenze esaminate

Mentre i dispositivi delle sentenze positive erano facilmente reperibili in quanto riportate dai mezzi di informazione, non altrettanto si può dire per le loro motivazioni contenute nei testi completi delle sentenze. Quando necessario è stata effettuata una ricerca su internet che ha permesso di reperire i testi completi di tutte queste sentenze.

L'autore di questo contributo è a conoscenza diretta di due sentenze negative in quanto è stato in entrambi i casi

Questo ed altri argomenti alla base delle sentenze “positive” verranno discussi nel presente articolo.

Parole chiave: campi elettromagnetici, telefoni cellulari, eziologia dei tumori, malattie professionali, giurisprudenza.

ABSTRACT. *In the last decade, at the conclusion of some civil proceedings concerning appeals against INAIL (the Italian workers' compensation authority), some Italian courts have recognised the occupational origin of tumours in workers exposed to radiofrequency electromagnetic fields (RF EMFs) emitted by wireless phones, despite the fact that a causal role of electromagnetic fields in oncogenesis has not been demonstrated.*

In some cases, workers' exposures were combined with those due to other RF EMF sources or with exposures to extremely low frequency magnetic fields (ELF MFs). For the sake of completeness, the case of exposure of a worker to ELF MFs only is also considered.

These judgements have been widely covered by the media which, on the contrary, have virtually ignored those in which the causal link between occupational exposure to electromagnetic fields and tumours has not been recognised. The author of this communication is aware of two of these “negative” judgements in that he was, in both cases, one of the court-appointed expert witnesses.

A key point to understand the scientific bases for the Judges' decisions is how the IARC classifications of ELF magnetic fields (ELF MFs) and radio frequency electromagnetic fields (RF EMFs) as “possibly carcinogenic to humans”, and more generally the body of scientific evidence on electromagnetic fields and tumours, have been taken into account in the judgements and court-appointed expert witnesses' reports.

The 2009 judgement of the Court of Appeal of Brescia preceded the IARC classification of radio frequency electromagnetic fields in 2011. The judgement of Brescia was confirmed by the Court of Cassation in 2012, but since the Court of Cassation decides on the legitimacy of the judgements without entering into their merits, the fact that this decision was taken after the IARC classification is irrelevant.

All other judgements, subsequent to the publication of the IARC monographs, cited the IARC classifications.

The bases for the two “negative” judgements of the Courts of Cremona and Milan were as follows: 1) when an agent is classified as “possibly carcinogenic to humans”, a causal link between exposure and cancer has not been generally demonstrated, therefore 2) it is not possible to conclude that a tumour was “more likely than not” (as required in civil litigation (4)), caused by the agent in question whatever the worker's level of exposure.

On the contrary, the court appointed expert witnesses' report on the Ivrea proceeding states that “in the present case there is an association between a rare tumour and an exposure as rare as the use since 1995 of high-emission cellular telephony.

The rarity of the circumstance is indicative of a causal association”. This and other arguments underlying the “positive” judgements.

Key words: *electromagnetic fields, mobile phones, neoplasms etiology, occupational diseases, jurisprudence.*

uno dei Consulenti Tecnici di Ufficio (CTU) nominati dal Giudice del Lavoro. Per questo motivo tutte le informazioni su queste sentenze erano disponibili, mentre è molto probabile, a parere dello scrivente, che non vi siano state altre sentenze negative in procedimenti analoghi.

In Tabella I è riportato l'elenco di tutte le sentenze reperte.

L'analisi è stata condotta esaminando anche le relazioni dei Consulenti Tecnici d'Ufficio, dove disponibili. Un punto chiave per comprendere le basi scientifiche delle decisioni dei Giudici è come il complesso delle evidenze scientifiche sul rischio cancerogeno connesso alle esposizioni a campi elettromagnetici, con particolare riferimento alle classificazioni dell'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) dei campi magnetici ELF e dei campi elettromagnetici a RF come “possibilmente cancerogeni per gli esseri umani” (Gruppo 2B) (1, 2), sia stato preso in considerazione nelle sentenze e nelle relazioni dei CTU.

La prima sentenza positiva di Brescia

La sentenza della Corte d'Appello di Brescia del 2009, relativa ad un caso di neurinoma del trigemino, precedeva la classificazione della IARC relativa ai campi elettromagnetici a RF avvenuta nel 2011, la cui relativa Monografia è stata pubblicata nel 2013 (2). Lagorio e Vecchia hanno discusso questa sentenza come caso-studio nel quadro dell'utilizzo più o meno corretto delle evidenze scientifiche nei contenziosi legali sui danni alla persona da esposizione a sostanze tossiche e nel riconoscimento di malattie professionali. Secondo questi Autori, gli esperti che hanno servito in questo processo hanno fornito al magistrato “una rassegna selettiva delle evidenze scientifiche in materia di rischi di tumore in relazione all'uso di telefoni cellulari ed una fuorviante interpretazione dei risultati degli studi epidemiologici rilevanti (incluso il suggerimento di non considerare i risultati dello studio Interphone a causa di presunte distorsioni derivanti da finanziamenti di fonte industriale). Non sono stati rispettati i requisiti necessari per procedere ad inferenze causali a livello individuale e sono stati utilizzati metodi inappropriati per ricavare le stime di rischio personale” (3). Un aspetto notevole di questa sentenza (illuminante circa le sue basi scientifiche) è il confronto tra il rischio relativo per tutti i tumori nei sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki e il rischio relativo per il neurinoma intracranico stimato in alcuni studi. Questo confronto, con cui si è giunti alla sorprendente conclusione che “il rischio oncogeno medio delle radiazioni ionizzanti è inferiore a quello che si ha per l'esposizione alle radio frequenze in riferimento ai neurinomi endocranici” è inappropriato per tre ragioni: 1) i dati relativi ai neurinomi intracranici si riferiscono al neurinoma dell'acustico e non al neurinoma del trigemino, oggetto del procedimento di Brescia; 2) i rischi relativi non sono rischi assoluti, e questa differenza è ancora più importante quando si confrontano patologie comuni (“tutti i tumori”) con patologie rare come i neurinomi intracranici; 3) le radiazioni ionizzanti sono un fattore di rischio cancerogeno accertato, a differenza dei campi elettromagnetici a RF.

La sentenza di Brescia è stata confermata dalla Corte di Cassazione nel 2012, ma poiché la Corte di Cassazione decide sulla legittimità delle sentenze senza entrare nel merito, il fatto che questa decisione sia stata presa dopo la classificazione della IARC del 2011 non ha alcuna rilevanza.

Tabella 1. Sentenze in tema di riconoscimento di malattia professionale in lavoratori esposti a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici

Tribunale	Anno	Esposizione	Patologia	Decisione [§]
Brescia*	2009	Telefoni wireless	Neurinoma del trigemino	+
Cremona	2015	Telefoni wireless	Carcinoma della parotide	-
Ivrea	2017	Telefoni wireless	Neurinoma dell'acustico	+
Firenze	2017	Telefoni wireless	Neurinoma dell'acustico	+
Verona	2017	Campi ELF	Trombocitemia essenziale	+
Milano	2018	Telefoni wireless + Campi ELF	Glioma	-
Monza	2019	Telefoni wireless + altre sorgenti di campi a RF	Neurinoma dell'acustico	+

§ '+' ['-']: origine professionale della patologia tumorale [non] riconosciuta dai Giudici

* Corte d'Appello. Sentenza confermata in Cassazione nel 2012

Tutte le altre sentenze, successive alla pubblicazione delle monografie IARC (1, 2), facevano espresso riferimento alle classificazioni della IARC, come descritto nei successivi paragrafi.

La sentenza negativa di Cremona

Metodologia per la valutazione del nesso di causa

La sentenza del Tribunale di Cremona del 2015, relativa ad un caso di carcinoma della parotide, si basava in ultima analisi sull'approccio per la valutazione del nesso causale delineato nella relazione dei Consulenti Tecnici d'Ufficio secondo i quali, ai fini del riconoscimento di malattia professionale, è necessario che vengano documentate e comprovate, secondo criteri e modalità accreditati e scientificamente validi, sia l'esposizione ad un agente capace "in generale" di determinare un danno, sia la dimostrazione dell'esistenza di un nesso causale nel caso specifico. La procedura metodologica proposta dai CTU è pertanto scomponibile in due fasi:

- 1) valutazione di "Causalità generale", cioè la verifica della presenza dell'agente e riscontro di effettiva esposizione (valutazione qualitativa), ai fini della conseguente valutazione secondo il "Criterio dell'idoneità lesiva", cioè della dimostrazione della capacità dell'agente di determinare la malattia (nel caso specifico, un carcinoma della parotide) attraverso evidenze scientifiche consolidate;
- 2) valutazione di "Causalità individuale" (nesso di causa). Se è accertata l'esposizione ad un dato agente, di cui è dimostrata la capacità di provocare la malattia, è necessario anche dimostrare che in quel singolo caso la malattia sia stata provocata da quello specifico fattore di rischio. Si procede pertanto ad una specifica valutazione del caso in questione, che viene analizzato sia sulla base dei dati quantitativi di esposizione disponibili sia su quella dei dati clinici.

È importante sottolineare che se il criterio dell'idoneità lesiva non è soddisfatto il processo di valutazione del nesso di causa si conclude prima di passare alla seconda fase.

È evidente che in entrambe le fasi è necessario arrivare a delle conclusioni che possano dare al giudice elementi di

valutazione solidi e certi. Quando però la patologia oggetto della vertenza è una neoplasia, la questione viene complicata dalla natura stessa della malattia (non specifica di una data esposizione, ad insorgenza stocastica, ad eziologia multifattoriale), che non permette di esprimere tale valutazione di causa in termini di certezza. La giurisprudenza ha allora cercato di risolvere questo punto richiedendo non una certezza assoluta, ma una certezza ragionevole, basando la valutazione di nesso causale sulla presenza di un "elevato grado di probabilità" o "probabilità qualificata".

Una probabilità di correlazione causale può essere giudicata "qualificata" solo se questo giudizio deriva dalla ricerca di un nesso causale che, sebbene non certo in assoluto, sia comunque dimostrabile e quantificabile in termini probabilistici su basi scientifiche, attraverso dati epidemiologico/statistici consistenti e consolidati e non derivati da singole e non sufficientemente confermate evidenze. Paradigmatico in questo senso è il metodo della *Probability of Causation* per le radiazioni ionizzanti, che si basa su un modello di calcolo derivante dalla enorme mole dei dati epidemiologico-statistici ricavati dagli studi effettuati su soggetti esposti a questo fattore di rischio (4).

Valutazione dell'idoneità lesiva dei campi elettromagnetici emessi da telefoni mobili

La valutazione di idoneità lesiva dei campi elettromagnetici a RF emessi da telefoni mobili è stata condotta dai CTU sulla base dell'analisi della letteratura scientifica relativa agli effetti sulla salute dei campi elettromagnetici emessi dai telefoni mobili, ponendo come punto di partenza la valutazione della IARC del 2011 (2) ed esaminando le più rilevanti acquisizioni scientifiche successive. È stata inoltre condotta un'analisi di tutti gli studi epidemiologici, pubblicati anche prima della valutazione IARC, specificamente rivolti al rischio di tumori delle ghiandole salivari negli utilizzatori di telefoni cellulari. Le conclusioni di questa valutazione sono state le seguenti, riportate nella sentenza:

"Sintetizzando le evidenze scientifiche precedentemente esposte, si può affermare che:

- gli unici effetti sanitari accertati dei campi elettromagnetici a RF sono quelli di natura termica, che pos-

sono verificarsi solo per esposizioni molto più elevate rispetto a quelle degli utilizzatori dei telefoni mobili; nel 2011 la IARC, a seguito di un approfondito esame delle evidenze scientifiche fornite da studi epidemiologici e studi sperimentali, ha classificato i campi elettromagnetici a RF come ‘possibilmente cancerogeni per l’uomo’, essenzialmente per via dei risultati di alcuni studi epidemiologici sul rischio di glioma e di neurinoma del nervo acustico negli utilizzatori di telefoni mobili;

- questa classificazione indica che, a parere della IARC, il nesso causale tra utilizzo di telefoni mobili e incidenza di glioma e neurinoma del nervo acustico, e più in generale tra campi elettromagnetici a RF e cancro, non è dimostrato, altrimenti i campi a RF sarebbero stati classificati come ‘cancerogeni per l’uomo’;
- secondo la IARC tale nesso causale non è neanche ‘probabile’, non essendo i campi a RF stati classificati come ‘probabilmente cancerogeni per l’uomo’;
- le evidenze scientifiche pubblicate successivamente alla valutazione della IARC non tendono a supportare la possibilità del nesso causale più di quanto stabilito dal Gruppo di Lavoro IARC;
- al contrario, secondo la commissione di esperti SCE-NIHR (5) che ha esaminato le evidenze più recenti, tendono nel senso opposto (gli studi caso-controllo non considerati dallo SCENIHR perché pubblicati successivamente, pur dando qualche indicazione a supporto dell’ipotesi di un nesso casuale, non modificano il quadro complessivo delle evidenze);
- per quanto riguarda nello specifico i tumori delle ghiandole salivari, le evidenze di un nesso causale con l’utilizzo di telefoni mobili già a disposizione del Gruppo di Lavoro della IARC, nonché quelle pubblicate successivamente, sono molto inferiori a quelle relative al glioma e al neurinoma del nervo acustico.

Sulla base di quanto esposto, si ritiene che per quanto riguarda i campi elettromagnetici a RF emessi dai telefoni mobili non sia soddisfatto il criterio dell’idoneità lesiva, esposto nella sezione di questa relazione di C.T.U. ‘Considerazioni circa il nesso causale’. Per questo motivo, non si ritiene che il carcinoma della parotide diagnosticato al sig. [omissis] nell’anno 2005 sia con elevato grado di probabilità causalmente collegato alla sua esposizione a tali campi, e ciò indipendentemente dall’entità di tale esposizione”.

Le sentenze positive di Ivrea, Firenze e Monza

Nei casi di Ivrea (2017), Firenze (2017) e Monza (2019) la malattia di cui veniva chiesto il riconoscimento dell’origine professionale era il neurinoma del nervo acustico, patologia, assieme al glioma, per la quale alcuni studi epidemiologici, i cui risultati come già accennato sono alla base della classificazione IARC del 2011 (2), hanno evidenziato degli eccessi di rischio negli utilizzatori di telefoni mobili.

Si riportano di seguito alcuni passi delle sentenze che lo scrivente ritiene significativi per la comprensione del fondamento scientifico delle sentenze.

Nella sentenza di Ivrea si legge che “nel caso in esame vi è la associazione tra un tumore raro (colpisce 0,7-1 persona su 100.000, vds. pag. 2 CTU) ed una esposizione altrettanto rara come l’utilizzo dal 1995 di telefonia cellulare ad elevate emissioni: se ne può, quindi, inferire che la rarità della doppia circostanza depone per una associazione causale”. Questa inferenza (pur se nei termini prudenziali “depono per”) desta alcune perplessità. In primo luogo, mentre l’esposizione è quantificata nella sentenza in termini di utilizzo del telefono cellulare per esigenze lavorative (definito “abnorme”) di almeno due ore e mezzo giornaliere, che diventano oltre sette nell’ipotesi peggiore, per un periodo di 15 anni, non ne viene però quantificata in alcun modo la rarità (a differenza dell’incidenza del neurinoma del nervo acustico che è invece riportata, anche se non è specificato che si tratta dell’incidenza annuale), e questo rende il ragionamento del tutto qualitativo. In secondo luogo, l’inferenza di un’associazione causale è in questo caso esclusivamente basata sulla rarità della malattia e sull’esposizione di un singolo individuo in termini di ore di utilizzo del telefono cellulare, senza alcun riferimento alle conoscenze scientifiche sugli effetti dei campi elettromagnetici a RF ottenute, tra l’altro, mediante studi epidemiologici nei quali il numero di soggetti studiati è un parametro determinante per valutarne l’attendibilità.

Solo in un secondo momento viene citata la classificazione della IARC, senza tuttavia alcuna discussione del suo significato, e in particolare dell’esistenza dei due Gruppi dei “cancerogeni” (Gruppo 1) e dei “probabilmente cancerogeni” (Gruppo 2A) cui corrispondono evidenze di cancerogenicità ben più solide di quelle che conducono all’inserimento di un agente tra i “possibilmente cancerogeni” (Gruppo 2B) come nel caso dei campi elettromagnetici a RF.

Le motivazioni della decisione del Tribunale di Ivrea sono espresse nel seguente brano tratto dalla sentenza: “Facendo proprie queste conclusioni [cioè l’inserimento dei campi elettromagnetici a RF nel Gruppo 2B della IARC, N.d.A.], è del tutto evidente che, tenendo altresì conto dell’esposizione alle radiofrequenze di cui al caso di specie, della rarità del tumore contratto dal sig. [omissis] e dal periodo di latenza, nonché della coincidenza tra uso della mano destra e lato destro del capo ove si è sviluppata la patologia, deve ritenersi sussistente un nesso causale (o quantomeno concausale) tra tecnopatia ed esposizione, sulla base della regola del ‘più probabile che non’: nessuna differente plausibile spiegazione della malattia, infatti, è stata neppure ipotizzata dal convenuto e dai propri CTP”. A parere dello scrivente, quanto riportato in questo brano della sentenza sembra invece indicativo di una mera possibilità, più che di una elevata probabilità (superiore al 50%, quantificando la regola del “più probabile che non”), e non sembra rilevare ai fini della valutazione del nesso di causa il fatto che non sia stata fornita una plausibile spiegazione alternativa della malattia.

Si evidenzia infine, come ulteriore elemento di comprensione delle basi scientifiche della sentenza di Ivrea, che in essa veniva citata la sentenza della Corte di Appello di Brescia della quale era ritenuto particolarmente significativo il suo riferimento ai sopravvissuti alle esplosioni

atomiche in Giappone: “il rischio oncologico per i sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki è stato individuato nella misura di ‘1,39 per tutti i tumori’, mentre il rischio individuale per un uso così massiccio e prolungato nel tempo di telefoni cellulari, secondo lo studio Interphone è pari ad una misura di 1,44 (vds. pag. 7 CTU Crosignani): se nessuno osa porre in dubbio un nesso quantomeno concausale tra esposizione alle radiazioni provenienti da una esplosione atomica e patologie tumorali, non si vede perché non possa ritenersi analogamente sussistente questo medesimo nesso tra esposizione a radiofrequenze e tumori encefalici rari quali quello che ha colpito il sig. [omissis], trattandosi di rischio quantificato in misura del tutto analoga per le due ipotesi”.

Per quanto riguarda la sentenza del Tribunale di Firenze, in essa viene riportata la seguente dichiarazione in udienza del Consulente Tecnico d’Ufficio: “allo stato, non è conosciuta la genesi del neurinoma dell’ottavo nervo, peraltro nel caso di specie, tenuto conto dell’entità dell’esposizione a onde elettromagnetiche, e della sua intensità per i motivi tecnici da me già esposti nella relazione, ho ritenuto che possa essere plausibile un rapporto di concausalità con l’uso del telefono cellulare effettuato in ragione dell’attività lavorativa”. Il Tribunale, sulla base di questo “plausibile” rapporto di concausalità tra l’uso del telefono cellulare per motivi di lavoro e il neurinoma del nervo acustico, ha deciso che la valutazione complessiva di circostanze quali la classificazione della IARC, l’utilizzo nella prima fase di apparecchiature con superiore intensità di emissioni, e la localizzazione della patologia, “costituisce conferma non di una mera possibilità, bensì, in via di probabilità, della idoneità dell’esposizione al rischio a causare l’evento morboso”. Non appare chiaro all’autore di queste note il percorso logico con cui si passa dalla plausibilità/possibilità alla conferma “in via di probabilità” dell’idoneità dell’esposizione a causare l’evento morboso. Si evidenzia comunque che neanche in questo caso vi sia stato un approfondimento del significato dell’inserimento dei campi elettromagnetici a RF nel Gruppo 2B della classificazione IARC.

Anche nel caso della sentenza di Monza non vi è un approfondimento della classificazione IARC che viene semplicemente citata dal CTU, il quale aggiunge peraltro che “gli studi che prendono in considerazione le variazioni dei tassi di incidenza nel tempo, la prevalenza dell’uso del telefono cellulare e il periodo di latenza non forniscono alcun supporto per le associazioni causali”. Secondo il CTU “in ultima analisi i tempi di esposizione, il tipo di apparecchi in uso (per come si apprende dal ricorso), il tipo di patologia presentata e la revisione della letteratura permettono di concludere come, pur non essendovi chiare e conclusive evidenze scientifiche, nel caso in esame possa riconoscersi un ruolo quantomeno concausale tra l’insorgenza di neurinoma acustico sinistro e l’attività lavorativa svolta dal ricorrente”. Anche in questo caso non è chiaro il percorso logico con cui si giunge ad una valutazione di un ruolo “quantomeno concausale” dell’esposizione: infatti, se l’assenza di chiare e conclusive evidenze scientifiche non permette di ricono-

scere un ruolo causale dell’esposizione lavorativa ai campi elettromagnetici a RF, allo stesso modo non dovrebbe permettere di riconoscerne neanche un ruolo concausale.

La sentenza positiva di Verona sui campi ELF

La sentenza di Verona del 2017 si riferiva ad un caso di trombocitemia essenziale in un lavoratore esposto a campi elettrici e magnetici ELF. Il Consulente Tecnico d’Ufficio, secondo quanto riportato nella sentenza, ha dichiarato che “non sono presenti dati che consentano di affermare, in termini di certezza o di probabilità, che la patologia sia causalmente riconducibile alla citata esposizione. Tuttavia, alcune ricerche, valorizzate dalla consulenza tecnica di parte del ricorrente, indicano che tale ruolo causale sia razionalmente prospettabile”. Deve essere sottolineato il fatto che non esiste in letteratura alcuno studio che colleghi la trombocitemia all’esposizione ai campi elettrici e magnetici ELF, per cui molto probabilmente il riferimento del CTU era a studi su altre patologie tumorali come la leucemia infantile che sono alla base dell’inserimento dei campi magnetici ELF (non dei campi elettrici) tra i “possibilmente cancerogeni per gli esseri umani”, Gruppo 2B della classificazione IARC (1). Nella sentenza, la classificazione IARC era discussa nei seguenti termini: “alcuni studi epidemiologici dimostrano una correlazione causale fra l’esposizione descritta e l’insorgenza di malattie neoplastiche [...] tuttavia, le ricerche finora eseguite non attestano un nesso in termini di certezza o di elevata probabilità, ma solo di possibilità. È, dunque, plausibile in astratto che un’esposizione a radiazioni non ionizzanti, determini l’insorgenza di gravi malattie”.

Sulla base del fatto che il ricorrente non risultava essere stato esposto “a fattori tossici, potenzialmente lesivi della catena del DNA”, e quindi che non vi erano ipotesi eziopatogenetiche alternative, il Giudice ha quindi riconosciuto l’origine professionale della patologia del ricorrente.

In questa sentenza la classificazione della IARC è stata quindi considerata come indicativa di una “astratta plausibilità” di un nesso causale, e la decisione di riconoscimento dell’origine professionale della malattia è stata presa in mancanza di altre ipotesi.

La sentenza negativa di Milano su esposizioni combinate a campi RF e ELF

Nel procedimento tenutosi presso il Tribunale di Milano la cui sentenza è stata pubblicata nel 2018, relativa ad un caso di glioma in un lavoratore esposto sia ai campi elettromagnetici a RF generati da telefoni mobili, sia ai campi elettrici e magnetici ELF generati da linee elettriche che passavano al di sopra del luogo di lavoro, i Consulenti Tecnici d’Ufficio erano gli stessi del procedimento di Cremona precedentemente trattato, e l’approccio di questi alla valutazione del nesso di causa è stato adottato anche dal Giudice del Lavoro di Milano.

Valutazione dell'idoneità lesiva dei campi elettromagnetici emessi da telefoni mobili

Nella sentenza di Milano, oltre alle valutazioni dei CTU già riportate in relazione alla precedente sentenza di Cremona, vengono riportate le seguenti ulteriori valutazioni degli stessi CTU:

- “uno dei comitati di esperti indipendenti che forniscono supporto scientifico alla Commissione Europea in materia di rischi per la salute (SCENIHR) (6) si è espresso nel 2015 circa i potenziali effetti per la salute delle esposizioni ai campi elettromagnetici evidenziando che gli studi epidemiologici sulle esposizioni ai campi elettromagnetici a RF emessi dai telefoni mobili non indicano nel loro complesso un aumentato rischio di tumori cerebrali né di altri tumori della testa e del collo;
- alcuni ricercatori sostengono, in controtendenza rispetto a quanto sopra, che i campi elettromagnetici a RF dovrebbero essere considerati cancerogeni per l'uomo, essendo causa in particolare di glioma”.

La discussione dei CTU su quest'ultimo punto viene così sintetizzata in sentenza:

- “in particolare lo studio epidemiologico di Carlberg & Hardell del 2017 (7) ha esaminato le evidenze relative al rischio di glioma negli utilizzatori di telefoni cellulari e cordless utilizzando quelli che vengono generalmente chiamati ‘criteri di Hill’, consistenti, secondo l'epidemiologo Austin Bradford Hill, nei seguenti nove ‘punti di vista’ dai quali esaminare il problema se ad una data associazione epidemiologica tra agente di rischio e patologia corrisponda un reale nesso di causa: 1) forza dell'associazione; 2) consistenza; 3) specificità; 4) temporalità; 5) gradiente biologico; 6) plausibilità; 7) coerenza; 8) esperimento; 9) analogia), giungendo alla conclusione che la radiazione elettromagnetica a radiofrequenza dovrebbe essere considerata un cancerogeno per l'uomo in quanto causa di glioma;
- tuttavia, altro studio epidemiologico condotto da Repacholi ed altri nel 2012 (8), applicando anch'esso i criteri di Hill, è giunto a conclusioni diametralmente opposte;
- le opposte valutazioni di studi condotti con i medesimi criteri mostrano come le evidenze scientifiche relative alla capacità dei campi elettromagnetici emessi dai telefoni cellulari di determinare patologie tumorali quali il glioma siano ancora ben lontane dal poter essere considerate consolidate.

Alla luce di tali evidenze scientifiche i CTU hanno concluso che, per quanto riguarda i campi elettromagnetici a RF emessi dai telefoni mobili, non sia soddisfatto il criterio dell'idoneità lesiva e che, pertanto, l'oligodendroglioma diagnosticato al sig. [omissis] non possa ritenersi con elevato grado di probabilità causalmente collegato alla sua esposizione a tali campi, indipendentemente dall'entità dell'esposizione”.

Valutazione dell'idoneità lesiva dei campi elettrici e magnetici ELF

I CTU hanno esaminato la letteratura scientifica relativa alle evidenze di cancerogenicità delle esposizioni prolungate a campi elettrici e magnetici ELF (in particolare,

alla frequenza di rete di 50 Hz) giungendo alle seguenti conclusioni, riportate in sentenza:

- “gli unici effetti sanitari accertati dei campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete sono quelli a breve termine connessi alla stimolazione elettrica dei tessuti del corpo umano nervosi e muscolari, che possono verificarsi solo per livelli di esposizione molto più elevati rispetto a quelli che si possono incontrare al di sotto delle linee elettriche ad alta tensione;
- nel 2001 la IARC, a seguito di un approfondito esame delle evidenze scientifiche fornite da studi epidemiologici e studi sperimentali, ha classificato i campi magnetici alle frequenze ELF nel Gruppo 2B (agenti possibilmente cancerogeni per l'uomo) e i campi elettrici alle frequenze ELF nel Gruppo 3 (agenti non classificabili in relazione alla loro cancerogenicità per l'uomo);
- la limitata evidenza epidemiologica, sulla base della quale la IARC ha classificato i campi magnetici ELF come possibilmente cancerogeni per l'uomo, si riferisce alla correlazione con la leucemia infantile, mentre per quanto riguarda i tumori negli adulti, compreso il glioma, l'evidenza è stata giudicata ‘inadeguata’, con questo indicando un grado di evidenza inferiore, secondo i criteri di classificazione della IARC, rispetto a quella ‘limitata’;
- le evidenze successive, tra le quali alcune recenti osservazioni sulla relazione tra tumori cerebrali negli adulti ed esposizione a campi magnetici ELF, che forniscono elementi contrastanti e non definitivi, sono in linea con la valutazione della IARC.

Alla luce di tali evidenze scientifiche i CTU hanno concluso che, anche per quanto riguarda i campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete emessi dalle linee elettriche, non sia soddisfatto il criterio dell'idoneità lesiva e, pertanto, che la patologia neoplastica del ricorrente non possa ritenersi con elevato grado di probabilità causalmente collegata alla sua esposizione a tali campi, indipendentemente dall'entità dell'esposizione”.

Conclusioni

Sia i campi elettromagnetici a RF generati dai telefoni cellulari, sia i campi magnetici ELF, sono stati classificati dalla IARC come “possibilmente cancerogeni per gli esseri umani” (1,2), per cui il nesso causale tra esposizione e cancro non è stato dimostrato in generale (cioè prima di considerare il caso specifico del lavoratore esposto). Di conseguenza, non si ritiene che sia possibile concludere che un tumore sia stato causato “più probabilmente che non” (come richiesto in sede di contenzioso civile (9)) dall'esposizione lavorativa a questi agenti fisici qualunque sia il livello di esposizione del lavoratore, e questa considerazione è stata alla base delle sentenze negative di Cremona e Milano.

Le sentenze positive del 2017 e del 2019 dei Tribunali di Ivrea, Firenze, Monza e Verona, pur avendo preso in considerazione le classificazioni della IARC, si sono basate su ragionamenti di natura diversa, che si è in questa sede cercato di descrivere nei loro tratti salienti, i quali hanno portato i Giudici a conclusioni opposte a quelle dei Giudici di Cremona e Milano.

La possibilità che l'esposizione ai campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF), come quelli generati da numerose tecnologie tra cui la telefonia cellulare occupa un posto di rilievo, è dannosa per la salute umana, ha suscitato diffuse preoccupazioni in un pubblico spesso non correttamente informato sullo stato reale delle conoscenze scientifiche ottenute grazie a decenni di ricerca.

Anche le sentenze in sede civile che riconoscono l'origine professionale dei tumori nei lavoratori esposti a campi magnetici ed elettromagnetici hanno avuto un impatto sulla percezione del rischio nel pubblico, anche perché i media hanno completamente ignorato il fatto che nessuna delle sentenze in materia – non solo quelle negative, ma anche quelle positive – ha in realtà considerato come accertato il nesso causale tra esposizione e cancro.

Si sottolinea a questo proposito che un'informazione corretta sui possibili rischi per la salute associati all'esposizione a campi elettromagnetici è essenziale per evitare preoccupazioni ingiustificate che possono essere dannose per il benessere psicologico delle persone e quindi per la salute, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito come “uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza di malattia o infermità”.

Bibliografia

- 1) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 80, Non-ionizing radiation, Part I: Static and Extremely Low Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. Lyon, France: IARC, 2002.
- 2) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 102, Non-ionizing radiation, Part II: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Lyon, France: IARC, 2013.
- 3) Lagorio S, Vecchia P. Una Corte italiana riconosce l'origine professionale di un neurinoma del trigemino in un utilizzatore di telefoni mobili: un esempio concreto dei complessi rapporti tra scienza e diritto. *Med Lav*, vol. 102, pp. 144-162, Mar.-Apr. 2011.
- 4) Moccaldi R, Polichetti A. Mancato riconoscimento come malattia professionale di un tumore alla parotide in esposto a campi elettromagnetici da telefoni mobili e a radiazioni ionizzanti. *Aggiornamenti di Radioprotezione* 2016; 50: 4-19.
- 5) Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) (2013). Preliminary opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). Approved at the 4th plenary of 12 December 2013.
- 6) Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). 27 January 2015. (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_041.pdf)
- 7) Carlberg M, Hardell L. Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the Bradford Hill viewpoints from 1965 on association or causation. *Biomed Res Int* 2017; 9218486. Epub 2017 Mar 16
- 8) Repacholi MH, Lerchl A, Rösli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J, d'Inzeo G, Elliott P, Frei P, Heinrich S, Lagroye I, Lahkola A, McCormick DL, Thomas S, Vecchia P. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics* 2012; 33(3): 187-206.
- 9) Guidotti TL. Evaluation of scientific evidence in law, adjudication and policy: when occupational health takes the witness chair. *Med Lav*, vol. 97, pp. 167-174, Mar.-Apr. 2006.

Corrispondenza: Alessandro Polichetti, Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma, Italy, alessandro.polichetti@iss.it

Alberto Modenese, Fabriziomaria Gobba

Rischio di tumore cutaneo da esposizione a radiazioni ottiche naturali

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

RIASSUNTO. I tumori cutanei sono le patologie neoplastiche più frequenti in assoluto nei soggetti di etnia caucasica, e riconoscono nell'esposizione a UV un importante fattore di rischio. L'esposizione cumulativa a UV è fortemente associata ad un aumento dell'incidenza di carcinomi basocellulari e squamocellulari, mentre per il melanoma maligno le esposizioni a maggior rischio sono quelle intermittenti ed intense avvenute in età giovanile, specie se con scottature. In ambito professionale, l'esposizione a radiazione solare è decisamente frequente e riguarda tutti i lavoratori che trascorrono rilevanti porzioni delle loro giornate lavorative all'aperto; la letteratura scientifica mostra livelli di esposizione ad UV elevati per questi lavoratori, per i quali la normativa vigente non prevede attualmente valori limite di esposizione, in Italia così come nel resto dell'Unione Europea. La forte associazione delle patologie neoplastiche cutanee con il fattore di rischio, unitamente alla grande prevalenza di tale fattore, determina il fatto che il rischio occupazionale da esposizione a radiazioni UV solari sia responsabile di numerosi casi di tumori cutanei professionali all'anno di tipo non-melanoma (carcinoma basocellulare + squamocellulare). Ciononostante, in Italia, così come in altri Paesi Europei, il numero delle Malattie Professionali denunciate è largamente inferiore a quello dei tumori cutanei professionali attesi, ovvero poche decine di casi riportati contro almeno un migliaio di casi attesi all'anno. Un incremento delle denunce di tumori cutanei professionali sarebbe di certo importante, anche ai fini di un maggior riconoscimento della dimensione reale del fenomeno, per stimolare l'implementazione di più idonee strategie preventive che siano in grado di garantire una maggior tutela della salute dei lavoratori esposti.

Parole chiave: radiazione solare, raggi ultravioletti, tumori cutanei, tumori professionali, lavoro all'aperto, epitelomi, melanoma.

ABSTRACT. OCCUPATIONAL RISK RELATED TO NATURAL OPTICAL RADIATION EXPOSURE AND SKIN CANCERS. *Skin tumors are the most frequent neoplasms worldwide in Caucasian subjects, and UV exposure is one of the most relevant risk factors in their etiology. Cumulative UV exposure is strongly associated with an increased occurrence of both basal and squamous cell carcinomas (i.e. Non melanoma skin cancers - NMSC), while for malignant melanoma the role of UV radiation as risk factors seems more related to intermittent and intense exposures, able to induce repeated sunburns, at young ages. Considering the occupational risk, currently UV radiation, part of the solar radiation (SR) spectrum, is one of the major risks in all jobs including outdoor activities (outdoor work - OW): many studies show high levels of solar UV exposure during OW, nevertheless to date the European, and Italian, legislation on occupational risks prevention does not include specific requirements for SR*

Cancerogenesi da UV e tumori cutanei

I tumori cutanei di tipo non melanoma ("non melanoma skin cancers" - NMSC) e il melanoma maligno sono neoplasie la cui incidenza nella popolazione è in costante aumento negli ultimi 50 anni, ed in particolare i NMSC (carcinoma baso-cellulare / *basal cell carcinoma* - BCC -, ed il carcinoma squamo cellulare / *squamous cell carcinoma* - SCC) sono le forme neoplastiche maligne in assoluto più frequenti negli individui con fototipo chiaro: in Europa sono stimati circa 2.000.000 di nuovi casi di epitelomi cutanei all'anno e circa 100.000 melanomi (1-4). In Italia nel 2018 sono stati stimati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) e dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 19,000 casi di SCC, 64,000 di BCC e 14,000 di melanoma maligno (5). La radiazione ultravioletta (UV), parte della radiazione ottica naturale che raggiunge la superficie terrestre nello spettro della radiazione solare (RS), è un cancerogeno accertato di classe 1 della International Agency for Research on Cancer (IARC) (6), associata a tutte e tre queste tipologie di tumore cutaneo, sebbene con modalità di esposizione diverse. La radiazione UV è infatti in grado di provocare effetti mutagenici e cancerogeni nei tessuti biologici, con meccanismi sia di tipo indiretto (prevalenti nella banda del vicino ultravioletto, UV-A, grandemente rappresentato nello spettro della RS), quali lo stress ossidativo con formazione di specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS), che diretto (meccanismo prevalente per la componente UV-B della RS, maggiormente energetica ma in larghissima parte schermata dall'ozono atmosferico, così come l'UV-C, totalmente assorbito al di sopra della troposfera), agendo sul DNA cellulare e provocando la formazione ad esempio di nuovi legami chimici, come i dimeri di timina. La radiazione UV ha inoltre una funzione immunosoppressiva, ed anche questo effetto va considerato in relazione ad un possibile aumento di rischio per alcune forme tumorali, cutanee e non, individuato in studi scientifici recenti (1-8).

Esposizione a UV solari e tumori cutanei UV indotti: un importante rischio occupazionale dei lavoratori outdoor

Attualmente, l'esposizione a RS-UV rappresenta certamente il fattore di rischio professionale maggiormente rile-

exposure at work, as occupational exposure limits values or workers' health surveillance. This is not coherent with the strong associations showed in scientific literature in particular between the occurrence of NMSC and a history of OW. Accordingly, considering the high exposure levels, the large number of outdoor workers and the strong associations with NMSC, we'd expect a relevant number of occupational skin cancers (OSC) to be reported every year to the national workers' compensation authorities in European countries. Nevertheless, in Italy, as in other European countries, the number of reported UV-induced OSC is much lower than the expected number of OSC, with less than 40 cases reported on average in Italy in last years compared to about a thousand of expected cases incident in outdoor workers per year. An increasing in the reporting of OSC would certainly be important, for the purpose of a better recognition of the real dimension of the phenomenon, and to stimulate the implementation of adequate preventive strategies, in order to guarantee an improved protection of outdoor workers and a more appropriate prevention of the adverse health effects related to solar UV exposure.

Key words: solar radiation, ultraviolet radiation, skin tumors, occupational cancer, outdoor work, non-melanoma skin cancer, melanoma.

vante per l'insorgenza di tumori cutanei professionali, ed in particolare dei NMSC, sia SCC che BCC, che sono riconosciuti in letteratura scientifica come fortemente associati ad un aumentato rischio per esposizione cumulativa, tipica dei lavoratori esposti cronicamente ai raggi solari. La localizzazione di questi tumori, peraltro frequentemente associati alla presenza di cheratosi attiniche, specie il SCC, ed a mutazioni del gene p53, corrisponde generalmente alle aree fotoesposte, sebbene siano riscontrabili differenze specifiche tra SCC, associato ad esposizioni continuative, e BCC, che si associa sì ad elevate esposizioni cumulative ma con caratteristiche più di tipo intermittente (1, 9-10). Per quanto riguarda il melanoma cutaneo maligno, invece, ad oggi i dati della letteratura scientifica inerenti il rapporto di questa neoplasia con l'esposizione professionale a UV dei lavoratori all'aperto (outdoor workers - OW) sono controversi, in quanto in generale il melanoma si associa positivamente ad esposizione ad UV intense e intermittenti, ed in particolare a scottature solari, specie se avvenute in giovane età. Recenti dati indicherebbero tuttavia che particolari forme di melanoma, quali la Lentigo Maligna, potrebbero associarsi anche ad esposizioni cumulative a UV, quali quelle professionali (1, 11).

Considerata l'elevata incidenza dei tumori cutanei, anche nella popolazione generale, va ulteriormente rilevato che l'esposizione professionale ad UV solari è decisamente frequente alle nostre latitudini, e, anche rispetto al fototipo, i livelli di esposizione riscontrati per i lavoratori all'aperto di vari settori sono decisamente elevati, e molto al di sopra dei limiti, attualmente previsti solo per esposizione ad UV artificiali (1, 3, 7, 12), determinando un rischio professionale di grande rilievo per la salute dei lavoratori esposti. In Europa, l'Agenzia Europea per la Salute e Sicurezza sul Lavoro (EU-OSHA) stima che circa 15 milioni di lavoratori in Europa, per il 90% di sesso maschile, siano esposti per oltre il 75% del loro orario di lavoro all'azione della RS-UV, in settori quali quello agri-

colo, edile, della pesca, del turismo, dell'industria mineraria e della manutenzione del verde (1). Le stime CAREX disponibili per l'Italia riportano un numero di OW di circa 700,000, dei quali la maggior parte impiegati in agricoltura (n=390,000) (13).

I tumori cutanei UV indotti sono Malattie Professionali

Va inoltre ricordato che in numerosi Paesi i NMSC (4, 14-15) sono patologie professionali riconosciute in caso di esposizione occupazionale a UV solari. In Italia gli "epiteliomi cutanei delle sedi fotoesposte" da esposizione a UV sono inclusi nelle Tabelle delle Malattie Professionali, sia per l'Industria (voce 84) che per l'Agricoltura (voce 19), oltre che essere ricompresi nel gruppo 6 della Lista I delle Malattie per cui vige l'obbligo di denuncia da parte dei medici (NB: il melanoma cutaneo maligno era presente, in Lista II, per esposizione ad UV sino a prima dell'ultimo aggiornamento avvenuto nel 2014).

Nonostante i NMSC siano patologie professionali riconosciute in Italia, negli ultimi anni sono denunciati ad INAIL mediamente meno di 40 casi all'anno di epiteliomi cutanei UV indotti, contro un'incidenza attesa nei lavoratori all'aperto indicativamente di 1 migliaio di casi all'anno, di cui circa 800 BCC e 200 SCC (15). I tumori cutanei professionali UV indotti sono quindi largamente sotto-denunciati in Italia, e vi è ragione di ritenere che se fosse intrapreso un percorso di segnalazione sistematica dei casi ritenuti di origine professionale, queste patologie sarebbero certamente tra le malattie professionali più frequenti, come recentemente avvenuto in Germania, dove le denunce di NMSC UV indotti professionali sono nell'ordine di alcune migliaia di casi all'anno (15). I motivi della sottodenuncia dei tumori cutanei professionali sono molteplici e complessi, e per certe ragioni comuni a quelli che si conducono alla sottodenuncia anche di altri tumori professionali (fatta eccezione, forse, per i mesoteliomi, ed in minor misura per i tumori naso-sinusal, per i quali vi sono registri specifici): presentazione delle patologie dopo l'interruzione dell'attività lavorativa, diagnosi clinica che spesso non include una sufficientemente adeguata anamnesi lavorativa, carenza di conoscenze sulla possibile origine professionale sia da parte dei medici curanti che da parte dei pazienti/lavoratori (15-18). Problematica aggiuntiva per i NMSC è il loro trattamento sovente in regime semi-ambulatoriale, con pratiche di registrazione nei Registri Tumori molto disomogenee sul territorio nazionale, ed un conseguente mancato riconoscimento da parte dei pazienti della gravità e della natura neoplastica della patologia, che, invece, come tutte le altre patologie neoplastiche professionali, prevede per i lavoratori esposti un periodo di indennizzabilità illimitato (4, 15, 19). Anche in caso di presentazione dei tumori cutanei in età lavorativa in soggetti sottoposti a sorveglianza sanitaria (ed in alcune realtà agricole tale eventualità non è scontata), va ricordato che la RS-UV non è inclusa tra i rischi fisici specifici del Titolo VIII D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., e questo rende maggiormente difficoltosa l'identificazione e la gestione di eventuali problematiche di origine professionale. Per comple-

tezza si ricorda infine che anche le cheratosi attiniche sono patologie professionali tabellate, con periodo di indennizzabilità di due anni, nei lavoratori outdoor. La frequenza stimata di queste patologie, per cui vi è ad oggi un incompleto accordo nella comunità scientifica sulla classificazione come lesioni cutanee pre-maligne o come carcinomi squamocellulari *in situ*, è ancora superiore a quella dei NMSC (15).

Conclusioni

Il rischio occupazionale da esposizione a radiazione solare è responsabile di numerosi casi di tumori cutanei professionali all'anno, ed interessa un elevato numero di lavoratori, definiti "outdoor workers", la maggior parte impiegati nel settore agricolo ed edile. I carcinomi basocellulari e squamocellulari della cute, in particolare, sono i tumori maligni più frequenti in Europa, Nord-America e Oceania, e sono patologie professionali riconosciute, positivamente associate con aumenti di rischio significativi per esposizioni cumulative croniche ad UV solari. In Italia, come in altri Paesi, tuttavia, il fenomeno dei tumori cutanei professionali UV indotti è largamente sottostimato. Un incremento delle denunce di tumori cutanei professionali sarebbe importante, anche ai fini di un maggior riconoscimento della dimensione reale del fenomeno, per implementare più idonee strategie preventive che siano in grado di garantire una maggior protezione dei lavoratori ed una riduzione del rischio (20).

Bibliografia

- 1) Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation exposure and outdoor work: an emerging occupational risk. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1-28.
- 2) Modenese A, Farnetani F, Andreoli A, et al. Questionnaire-based evaluation of occupational and non-occupational solar radiation exposure in a sample of Italian patients treated for actinic keratosis and other non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Apr; 30 Suppl 3: 21-6. doi: 10.1111/jdv.13606.
- 3) Paulo MS, Adam B, Akagwu C, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to solar ultraviolet radiation and of the effect of occupational exposure to solar ultraviolet radiation on melanoma and non-melanoma skin cancer. *Environ Int* 2019 May; 126: 804-815. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.039.
- 4) Ulrich C, Salavastru C, Agner T, et al. The European Status Quo in legal recognition and patient-care services of occupational skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Apr; 30 Suppl 3: 46-51.
- 5) Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana dei Registri Tumori, Istituto Superiore di Sanità. I numeri del cancro in Italia 2018. Consultabile al link: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf (ultimo accesso: 3/9/19).
- 6) International Agency for Research on Cancer (IARC). Radiation. Volume 100 D. A review of human carcinogens. Lyon, WHO press 2012. Consultabile al link: https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3045/d295876be020b721ff7209083d5782c910b2ed1e.pdf (ultimo accesso: 3/9/19).
- 7) International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement—Protection of workers against ultraviolet radiation. *Health Phys* 2010 Jul; 99(1): 66-87. doi: 10.1097/HP.0b013e3181d85908.
- 8) Lucas R, McMichael T, Smith W, et al. Environmental Burden of Disease Series, No. 13. Solar Ultraviolet Radiation. Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation. Geneva: World Health Organization, PublicHealth and the Environment, 2006.
- 9) Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol*. 2011 Sep; 165(3): 612-25.
- 10) Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, et al. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011 Feb; 164(2): 291-307.
- 11) Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol* 2017; 48: 147-156.
- 12) Modenese A, Ruggieri FP, Bisegna F, et al. Occupational Exposure to Solar UV Radiation of a Group of Fishermen Working in the Italian North Adriatic Sea. *Int J Environ Res Public Health* 2019 Aug 20; 16(16): pii: E3001. doi: 10.3390/ijerph16163001.
- 13) Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005 Jan-Mar; 11(1): 53-63.
- 14) Carøe TK, Ebbelhøj NE, Wulf HC, et al. Occupational skin cancer may be underreported. *Dan Med J* 2013 May; 60(5): A4624.
- 15) Gobba F, Modenese A, John SM. Skin cancer in outdoor workers exposed to solar radiation: a largely underreported occupational disease in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019 Jul 2. doi: 10.1111/jdv.15768.
- 16) Alaguney ME, Yildiz AN, et al. Physicians' opinions about the causes of underreporting of occupational diseases. *Arch Environ Occup Health* 2019; 1-9.35.
- 17) Gaffuri E. Disparity between estimated numbers and reported cases of occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 216-217.37.
- 18) Porru S, Carta A, Toninelli E, et al. Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89: 981-989.
- 19) Moldovan HR, Voidazan ST, John S M, et al. The Eastern European experience on occupational skin diseases. Make underreporting an issue? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(Suppl 4): 5-11.34.
- 20) Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol*. 2007 May; 156 Suppl 3: 1-7.

Corrispondenza: Alberto Modenese, c/o Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Via Campi 287 - 41125 Modena, Italy, Tel. +39 059 205 5475, alberto.modenese@unimore.it

INFORMAZIONI PER GLI AUTORI GIMLE

Al fine di sottoporre un articolo al GIMLE, è sufficiente scrivere all'indirizzo di posta elettronica della segreteria editoriale (enrico.oddone@unipv.it). In allegato a questa dovranno pervenire:

- A) Testo del lavoro, in formato word. L'articolo, redatto in italiano o in inglese, dovrà necessariamente contenere:
 - 1) Titolo per esteso in italiano e in inglese.
 - 2) Nomi degli autori per esteso.
 - 3) Affiliazione per ogni singolo autore.
 - 4) Indicazione dell'autore per la corrispondenza di cui dovranno essere forniti un indirizzo, un numero di telefono e un indirizzo di posta elettronica.
 - 5) Riassunto in italiano e in inglese.
 - 6) 1-5 parole chiave, in italiano ed in inglese.
- B) File word contenente le eventuali tabelle, numerate progressivamente con numeri romani, ciascuna in una singola pagina.
- C) File delle figure, ove presenti.

La bibliografia è a cura degli autori e dovrà essere presentata:

- A) Nel testo con numeri arabi entro parentesi tonde seguendo l'ordine di comparsa nell'articolo (ad esempio: (1), (2), ecc.). In caso sia necessario introdurre più di una indicazione bibliografica alla volta, queste dovranno essere separate da una virgola (1, 4, 7) ovvero, in caso di citazioni continue, da un trattino (2-5).
- B) In fondo al testo in ordine di apparizione nell'articolo, con indicazione del numero di riferimento. Nel caso vi siano più di tre autori, al nome del terzo autore andrà fatta seguire la dicitura *et al.* Ad esempio:
 - 2) Rossi O, Loi AM. Communication of chemical and carcinogen risk at refinery maintenance companies. *G Ital Med Lav Ergon* 2006; 28(2): 225-6.
 - 5) Rossi O, Turini L, Chellini E, *et al.* Survey on health status of workers exposed in the past to carcinogens in a glass factory in Leghorn, Italy. *Med Lav* 2004; 95(6): 465-74.

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

VOLUME XLII - N. 4

OTTOBRE-DICEMBRE 2020

XXVI Convegno Nazionale AIRM
(Associazione Italiana Radioprotezione Medica)

**Recenti sviluppi nell'impiego delle
Radiazioni Ionizzanti (RI)
in campo biomedico e sorveglianza
medica degli operatori esposti.
Specificità e problematiche.**

Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Pavia, 30-31 maggio - 1 giugno 2019

A cura di: Roberto Moccaldi e Giuseppe Taino

M. FERRARINI

**Rischio espositivo per i lavoratori
di un centro di adroterapia e misure
di protezione collettiva e individuale**

A. DELOGU, G. TAINO, M. IMBRIANI

**La sorveglianza sanitaria degli esposti
in un centro di adroterapia**

A. SALVINI

**Il Reattore Nucleare di ricerca
TRIGA - Mark II: storia e peculiarità**

S. MANERA, M. PRATA, B. SMILGYS

**Rischio espositivo per i lavoratori e misure
di prevenzione in condizioni ordinarie
e di emergenza**

G. DE LUCA

**Incidente radiologico: contromisure
di sanità pubblica**

M. PRATA, B. SMILGYS, S. MANERA

**Il lavoro al ciclotrone per produzione
di radioisotopi: rischi espositivi e misure
di prevenzione**

M. VIRGILI

**La gestione delle patologie benigne della
tiroide in radioprotezione medica**

G. TAINO, C. BUONOCORE, A. STANGA, M. IMBRIANI

**Gammopatia monoclonale di incerto
significato (MGUS) e radiazioni ionizzanti**

**L. BORDINI, G. MALAGÒ, G. TAINO, C. BUONOCORE,
M. IMBRIANI**

**Giudizio di idoneità e radiazioni ionizzanti:
discussione di casi clinici**

F. GOBBA, A. MODENESE

**Il percorso verso nuove linee guida AIRM
per la protezione dei lavoratori dal rischio
da CEM: criteri e novità**

R. MOCCALDI

**Le nuove LG AIRM per gli esposti a CEM:
sorveglianza sanitaria e giudizio di idoneità**

E. ODDONE, R. PERNETTI, G. MALAGÒ, G. TAINO

**Cellulari, Radiofrequenze (RF) e salute:
classificazione IARC e aggiornamenti
epidemiologici**

A. POLICHETTI

**La giurisprudenza sulle malattie professionali
da RF**

A. MODENESE, F. GOBBA

**Rischio di tumore cutaneo da esposizione
a radiazioni ottiche naturali**