

04/2017

Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare



| | | |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Direttore Onorario | Gabriella FIORILLO | Federica SCALORBI |
| Guido GALLI | Nicola FREGA | Valentina SIRNA |
| Direttore Responsabile | Mario GABBRIELLI | Martina SOLLINI |
| Luigi MANSI | Filippo GALLI | Ida SONNI |
| Comitato di redazione | Francesca GALLIVANONE | Emilia ZAMPELLA |
| Vincenzo CUCCURULLO | Valentina GARIBOTTO | Alessandra ZORZ |
| <i>(Vice-Direttore)</i> | Valeria GAUDIERI | |
| Giuseppe Danilo DI STASIO | Dario GENOVESI | |
| <i>(Segretario)</i> | Federica GUIDOCCIO | Direttivo AIMN |
| Michele BOERO | Margarita KIRIENKO | Presidente |
| Laura EVANGELISTA | Egesta LOPCI | Orazio Schillaci |
| Editorial Board | Paola MAPELLI | Vice Presidente |
| Pierpaolo ALONGI | Christian MAZZEO | Luigi MANSI |
| Roberta ASSANTE | Silvia Daniela MORBELLI | Past President |
| Valentina BERTI | Joshua MORIGI | Onelio Geatti |
| Francesca BOTTA | Sabrina MORZENTI | Consiglieri |
| Luca CAMONI | Carmela NAPPI | Oreste BAGNI |
| Federico CAOBELLI | Laura OLIVARI | Michele BOERO |
| Enza CAPASSO | Alfredo PALMIERI | Laura EVANGELISTA |
| Diego CECCHIN | Luca PALMIERI | Antonio GARUFO |
| Agostino CHIARAVALLOTI | Arnoldo PICCARDO | Cristina MARZOLA |
| Francesco CICONE | Luca PRESOTTO | Membri Tecnici |
| Fabrizio COCCIOLILLO | Mariarosaria PRISCO | Alberto CUOCOLO |
| Vincenzo DE BIASI | Natale QUARTUCCIO | Teresio VARETTO |
| Davide D'ARIENZO | Mattia RIONDATO | |
| Antonio DI LASCIO | Vincenzo RIZZO | |
| Demetrio FAMILIARI | Anna SARNELLI | |

Sommario

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| AIMN comunica: siamo una grande Associazione che ha bisogno di tutti <i>L.Mansi</i> | 2 |
| AIMN e HTA: cosa c'è da sapere, capire, programmare per crescere bene. <i>F. Chierichetti, G.M. Guarrera, M. Marchetti, N. Pace, M. Salvatori, C. Favaretti</i> | 5 |
| La centralità delle linee guida nella nuova normativa in tema di responsabilità professionale medica ed il ruolo delle società scientifiche. <i>M. Gabbrielli, M. Benvenuti</i> | 8 |
| Fondamenti di Radioepidemiologia <i>G. Galli</i> | 12 |
| Breve introduzione su International Commission on Radiological Protection (ICRP) <i>M.C. Cantone</i> | 49 |
| La finestra sull'AIFM: La Radiomica in Medicina Nucleare: un terreno aspro ma in grande espansione <i>G. Feliciani, S. Chauvie, E. Menghi, F. Fioroni, M. Menga, A. Rosca</i> | 51 |
| La finestra sul Radiofarmaco, in collaborazione con il GICR: La gestione dei radiofarmaci sperimentali alla luce del nuovo Regolamento Europeo 536/2014. <i>V. Di Iorio, M. Di Franco, B. Pagano, M. Riondato</i> | 60 |

AIMN comunica: siamo una grande Associazione che ha bisogno di tutti

Luigi Mansi



Niente esiste se non viene comunicato

(e se non arriva a tutti il messaggio della comunicazione).

Molti di quelli che leggono questo articolo non hanno la completa consapevolezza dell'impegno, della professionalità, della competenza, della dedizione disinteressata che i componenti del Consiglio Direttivo, presieduto da Orazio Schillaci, mettono a disposizione della crescita della nostra Associazione. E' una linea di sviluppo che tende a far crescere sempre più il valore, la qualità e la considerazione nei confronti dell'AIMN e della Medicina Nucleare, in continuità con l'azione dei Direttivi precedenti ed in collaborazione con moltissime persone (basti pensare a quelli che si impegnano nei gruppi di studio e ai delegati regionali). Moltissimi lettori non hanno poi consapevolezza dei risultati già raggiunti dall'AIMN, dei benefit disponibili per gli associati, della possibilità di diventare attivi protagonisti della crescita, partecipando e/o proponendo azioni in tutti i campi fertili di futuro o solidi di passato, ma che non riescono ad esprimersi nel presente. Infine, la maggioranza dei medici nucleari non leggerà mai queste righe e soprattutto non le leggeranno i clinici prescrittori, gli studenti di Medicina, i politici che intervengono sul sistema sanitario, la popolazione generale che continua a pensare che Medicina Nucleare diagnostica, Hiroshima e Chernobyl siano la stessa cosa e che l'Imaging Molecolare sia un'ipotesi del futuro e non una realtà del presente.

Ma quali strategie di comunicazione adotta AIMN per farsi conoscere e come può migliorarle?

L'attuale CD, ribadendo quanto deciso dal precedente consiglio presieduto da Onelio Geatti, ha investito molto in questo contesto, partendo da due fondamentali azioni preliminari: la creazione di una delega alla "Comunicazione", che mi è stata affidata, e l'attivazione di un Ufficio Stampa, diretto dal dr. Lorenzo Inzerillo, che continua anche in questa consiliatura ad operare per AIMN.

La idea fondatrice è stata creare un albero, con profonde radici e rami "biologicamente" interconnessi tra di loro, che traesse linfa da diverse fonti: 1) giovinezza; 2) competenza; 3) disponibilità; 4) interattività con tutti gli attori e gli "spettatori" dell'area medico nucleare; 5) creatività e capacità comunicativa.

Per me giovinezza non significa avere pochi anni, ma avere occhi rivolti al futuro. Dico questo perché protagonisti reclutati con questo criterio sono stati non solo colleghi di giovane età, ma anche il più giovane di tutti noi, Guido Galli, attivissimo Direttore Onorario del Notiziario, o pionieri della Medicina Nucleare, come William Eckelman, padre dei kit di Tc-99m, che continua a rappresentare un fondamentale punto di riferimento non solo per me, ma anche per altri colleghi italiani. Se è molto chiaro il concetto di competenza, estremamente importante è l'inclusione nel "team comunicazione" solo di coloro che manifestano impegno e disponibilità: la partecipazione non è il modo per esibirsi in una vetrina, nella quale vengono invitati ad esporsi solo gli amici o i "più belli e importanti". La comunicazione è per chi vuole crescere ed ha la capacità di farlo mettendo a disposizione disinteressatamente il suo saper fare. Che poi, come per fortuna capita talvolta anche in questo mondo cinico e baro, è questo il modo per farsi apprezzare per le proprie qualità e non per la propria "appartenenza". Il concetto di interattività è anch'esso determinante e va ulteriormente stimolato. Il

termine va inteso come apertura biunivoca di una linea di collegamento in particolare con altri professionisti operanti nella nostra stessa area, come i fisici, gli specialisti del radiofarmaco, i TSRM. L'apertura tende ad allargarsi anche a contesti più generali. In questo numero potrete ad esempio trovare un nuovo contributo di Mario Gabbrielli, uno dei maggiori esperti sulla Legge Gelli, oltre che un articolo, coordinato da Franca Chierichetti, in collaborazione con alcuni dei massimi esperti italiani di HTA. E queste finestre continueranno ad essere aperte non solo su questi giardini, ma anche su altri, come quelli dei clinici, dei colleghi dell'area radiologica, delle organizzazioni degli ammalati.

L'ultimo punto fondativo del progetto è quello della creatività e della capacità comunicativa. E' parte della mia esperienza professionale, ma anche risultato della esperienza generale di vita, che la cultura è cosa ben diversa dalla erudizione. Se si vuol far crescere la conoscenza non basta possedere tutto lo scibile umano, ma bisogna avere la capacità di trasmettere in un canale dialettico l'informazione con un linguaggio e dei moduli comunicativi che ne permettano la fruizione. In altre parole, non si può comunicare "pesantemente" o con un linguaggio univoco nei confronti di tutti i possibili target.

In tale situazione, rimanendo consolidati i criteri irrinunciabili della competenza, è necessario dare spazio ai nuovi strumenti di informazione, in particolare a quelli informatici, allargando sempre di più l'arena degli utenti non più solo ai battezzati nel segno del radionuclide, ma a categorie di "gentili" sempre più ampie, prima tra tutte quella dei medici prescrittori, dei politici, della popolazione generale.

Partendo da queste premesse il team della Comunicazione si esprime attraverso diversi strumenti, tutti collegati tra loro.

1. Ufficio Stampa, diretto da Lorenzo Inzerillo opera secondo diverse linee direttive, tra le quali:
 - a. Scrittura, collaborazione e perfezionamento editoriale di comunicati stampa e di articoli con loro collocazione sui media. Tale azione ha determinato diversi risultati politicamente molto positivi, sia grazie ai contenuti che alla allocazione su giornali prestigiosi, quali il Sole 24 ore.
 - b. Scouting di notizie e di testate (cartacee e web) sulle quali intervenire giornalisticamente
 - c. Costruzione mensile di rassegne stampa
2. Il Notiziario, è diretto da me, in collaborazione con Vincenzo Cuccurullo, Giuseppe Danilo Di Stasio, Michele Boero e Laura Evangelista, con la direzione onoraria di Guido Galli. Partecipa attivamente un *editorial board*, composto non solo da medici nucleari, ma anche da altri professionisti con diverse competenze. La *mission* è legata principalmente alla produzione di articoli di approfondimento e alla esplicitazione di argomenti di interesse associativo, Tra le attività "straordinarie" ricordiamo la pubblicazione di 3 numeri giornalieri in tempo reale al congresso AIMN di Rimini del 2017 ai quali hanno collaborato gli specializzandi della Cattolica, coordinati da Salvatore Annunziata.
3. AIMN-info, affidato al gruppo "AIMN giovani" con una redazione governata da Pierpaolo Alongi e Demetrio Familiari, si interessa fundamentalmente della "cronaca", il più possibile in tempo reale degli eventi e delle notizie di interesse per AIMN e la Medicina Nucleare.
4. Pagine dell'AIMN su "Il Radiologo", affidate a Giuseppe Villa, più dedicate allo sviluppo di argomenti professionali e sindacali.

5. Ricordando la centralità scientifica del *Clinical and Translational Imaging*, diretto da Gianni Lucignani, è stata individuata una nuova strategia per la gestione del web, per la cui strutturazione e funzionamento è stato assolutamente fondamentale il contributo di Franco Bui. Approfittando della collaborazione con una nuova società di gestione, che individua al suo interno un esperto informatico come web master, il CD ha deciso di stimolare il funzionamento del website dell'AIMN soprattutto in funzione della comunicazione. In tal senso è stata individuata come delegata al web Laura Evangelista, che si avvarrà della collaborazione di un gruppo di giovani (e meno giovani), coordinati da Vincenzo De Biasi.

Il ruolo centrale dei nuovi strumenti di comunicazione è anche evidenziato dalla progettazione di *webinar* e di video-contributi centrati su vari target. A gennaio è prevista la produzione di due *webinar*, il primo da parte mia su *"Il Nucleare buono"*, da diffondere anche nelle scuole, negli ordini dei medici e in contesti non tecnici, ed il secondo, organizzato da Laura Evangelista e Pierpaolo Alongi, su *"Medicina Nucleare e Radioterapia"*.

Verrà presa in considerazione la possibilità di mettere a disposizione di tutti i soci sia questi *webinar* che tutto il materiale in video prodotto da AIMN, allo scopo di facilitare una diffusione capillare a livello regionale, in accordo con una politica associativa che dà grandissima importanza al ruolo dei delegati regionali. In funzione di tale *mission* si cercherà anche di acquisire materiale da allocare su *youtube* ed un primo pool di interventi dovrebbero essere prodotti al prossimo congresso EANM di Vienna.

Cari ragazze e ragazzi (*siamo tutti giovani se abbiamo passione e occhi rivolti al futuro*) AIMN ha bisogno di tutti voi. Collaborate attivamente attraverso proposte e possibili contributi o dando la disponibilità a rispondere ad iniziative che permettano la diffusione della Medicina Nucleare a tutti i livelli.

Finisco riprendendo le parole di Primo Levi, segnalate da Emilio Bombardieri a suggello di una collaborazione editoriale per il numero di Dicembre del Notiziario tra cinque "medici nucleari (*apparentemente*) in pensione": Guido Galli, Maurizio Bestagno, Luigi Donato, Emilio Bombardieri e Luigi Mansi.

"Se si escludono istanti prodigiosi e singoli che il destino ci può donare, l'amare il proprio lavoro (che purtroppo è privilegio di pochi) costituisce la migliore approssimazione concreta alla felicità sulla terra: ma questa è una verità che non molti conoscono " (Primo Levi).

Buona lettura a tutti e comunicate a tutto il mondo che:

AIMN è una grande Associazione che ha bisogno di tutti.

P.S.: inviate tutte le proposte e la segnalazione della vostra disponibilità a collaborare oltre che a mansi.luigi@libero.it per tutto quanto riguarda la comunicazione, anche a:

laura.evangelista@iov.veneto.it : Laura Evangelista , per il web

alongi.pierpaolo@gmail.com : Pierpaolo Alongi, per AIMN-info

g.villa@unige.it : Giuseppe Villa, per le pagine AIMN su "Il Radiologo".

AIMN e HTA: cosa c'è da sapere, capire, programmare per crescere bene.

F. Chierichetti, G.M. Guarrera, M. Marchetti, N. Pace, M. Salvatori, C. Favaretti



L'acqua santa e il diavolo E' verosimile che parlare al medico, non solo nucleare, di HTA sia come ingabbiare la sua "ars sacra" per farne oggetto di considerazioni sui costi della stessa e, quindi, su qualcosa di profano. Inoltre, se scopriamo cosa si nasconde sotto la sigla HTA (health technology assessment) ci accorgiamo che contiene la parola "assessment" che richiama, oltre ai temi relativi alla dimostrazione di efficacia, anche valutazioni economiche, organizzative, sociali ed etiche, da sempre poco care ai medici, potremmo essere d'accordo con chi ritiene trattasi di argomento che non è completamente di competenza del clinico. Spesso l'acronimo HTA evoca lo spettro della motivazione di cui si avvarrà il Direttore Generale per dire "no" alla richiesta di acquisto di un'apparecchiatura. Cerchiamo, allora, di capire di cosa si tratta e proviamo a vederne le applicazioni nell'ambito della nostra diagnostica per immagini.

Il Ministero della Salute, sul proprio portale, cita testualmente: "L'Health Technology Assessment è un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo." La definizione, quindi, contempla anche gli aspetti economici, ma essi non possono essere analizzati separatamente dagli aspetti clinici; di conseguenza, HTA è anche terreno professionale del medico. HTA implica la creazione di un gruppo di diverse professionalità per affrontare il singolo problema e la Medicina Nucleare è di base avvantaggiata: essa si è sviluppata e continua a crescere grazie alla sua capacità intrinseca di promuovere la multidisciplinarietà.

Da anni (almeno 50...), in tutto il mondo, l'HTA è uno strumento necessario per decidere dove e come investire in sanità. Di fatto, trattasi dell'approccio metodologico che consente non solo di approvare l'inserimento di una metodica in medicina, ma anche lo strumento per capire dove allocare le risorse. Effetto non trascurabile è il conseguente orientamento per il produttore di tecnologia sanitaria a investire maggiormente in un determinato settore.

In Italia esiste una società scientifica (SIHTA) che è nata a Trento nel 2006, quando le organizzazioni aderenti al network italiano di HTA (NI-HTA) hanno concordato sui principi della “Carta di Trento”, di seguito riportata, la quale declina i 6 punti fondamentali della metodica:

1. la valutazione delle tecnologie sanitarie deve coinvolgere tutte le parti interessate all’assistenza sanitaria

CHI

2. la valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti gli elementi che concorrono all’assistenza sanitaria;

COSA

3. la valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti i livelli gestionali dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte;

DOVE

4. La valutazione delle tecnologie sanitarie deve essere un’attività continua che deve essere condotta prima della loro introduzione e durante l’intero ciclo di vita.

QUANDO

5. la valutazione delle tecnologie sanitarie è una necessità e una opportunità per la governance integrata dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte;

PERCHÉ

6. la valutazione delle tecnologie sanitarie è un processo multidisciplinare che deve svolgersi in modo coerente con gli altri processi assistenziali e tecnico-amministrativi dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.

COME

Nel contesto nazionale, hanno iniziato ad avvalersi, con diversi livelli di sviluppo, il Ministero della salute, l’Istituto Superiore di Sanità, l’Agenas e l’AIFA, poiché i cardini del processo decisionale di chi deve gestire la salute pubblica (innovazione, appropriatezza ed efficienza) non possono prescindere dall’impiego di valutazioni rigorose, quali quelle di HTA.

Da queste evidenze, cominciamo a capire che l’HTA è strettamente correlata non solo all’innovazione in medicina, ma anche al governo clinico.

Per innovazione, cioè introduzione di nuove metodiche (anche nel senso di non presenti prima in quel contesto) dobbiamo considerare trattasi, nel nostro caso, non soltanto del tomografo PET o della gamma-camera, ma anche del radiofarmaco e della procedura diagnostica e/o terapeutica: in pratica, tutto quello che utilizziamo per promuovere, proteggere, ripristinare salute. Effettuare un “assessment” di queste che di fatto sono le nostre “tecnologie sanitarie” implica coinvolgere molteplici professionalità: dall’ingegnere clinico, al medico, al fisico, all’amministrativo.

E’ noto che in sanità, rispetto ad altri settori, è l’offerta che crea la domanda, ma una domanda non “governata” può avere risvolti negativi non solo in termini economici per il sistema pubblico, ma anche in termini di salute, allungando le liste di attesa e, nel caso della diagnostica con radiazioni ionizzanti, anche provocare immotivata radioesposizione. HTA, quindi, come “promotore dell’innovazione” si colloca, a sua volta, nel vasto ambito del governo clinico appannaggio non soltanto di una direzione aziendale, ma anche della singola direzione di una struttura ospedaliera e del singolo Servizio di diagnostica.

Governare non è soltanto di pertinenza di chi gestisce a livello apicale, come ritenuto da alcuni, ma di tutti gli operatori sanitari, ciascuno nel proprio ruolo e governare è necessario anche per programmare correttamente.

Programmare bene, nel contesto attuale di riduzione delle risorse economiche e di sviluppo crescente della cultura dell’appropriatezza (specie nell’uso delle radiazioni, oltre che nell’impiego di metodiche invasive) deve essere sostenuto da valutazioni di HTA. Ciascuno di noi, nel proprio piccolo può operare positivamente in tal senso, anche effettuando analisi di questo tipo preliminarmente alla richiesta di nuove acquisizioni o processi. Tutto questo avrà il vantaggio di inserire una nuova apparecchiatura, un nuovo radiofarmaco o qualsiasi nuova procedura già sapendo, a priori, quale ne sarà l’impatto sulle diverse dimensioni proprie delle valutazioni di HTA e facilitare l’abbandono di tecnologie superate (“disinvestimento”).

Se il “decisore” finale, colui che permetterà al sistema sanitario di avere quella risorsa, può potenzialmente permettersi semplicemente di prendere atto dei risultati di una valutazione di HTA e approvare o meno quello sviluppo, il clinico non può prescindere dall’aver sufficiente competenza in materia, pena il non essere “parte attiva” del gruppo operativo preposto al processo valutativo. Ecco perché il medico deve capire di cosa trattasi per continuare a sviluppare e crescere nel proprio lavoro. Nessun clinico o diagnosta, per quanto possa ritenersi bravo nella propria professionalità, può permettersi di ignorare questa risorsa, soprattutto se deve interfacciarsi con chi decide l’investimento.

Complicato fare un’analisi di HTA? Se riflettiamo sull’operato quotidiano di chi dirige un reparto di medicina nucleare e su chi, dietro di lui, è il medico che esegue gli esami o i trattamenti, vediamo che, di fatto, delle per quanto imperfette o incomplete valutazioni di questo tipo vengono già effettuate. Un esempio pratico: l’introduzione in diagnostica PET di un radiofarmaco per lo studio dei tumori della prostata. I medici del Servizio segnalano la richiesta da parte dell’oncologo/urologo, lo specialista clinico andrà coinvolto per sapere la previsione di quanti esami/anno, verrà valutato con il capo tecnico in quali giorni/orari inserire l’esame e quanti esami per seduta, all’esperto qualificato si chiederà se necessarie modifiche per le autorizzazioni, il direttore di ospedale/amministrativo saranno consultati per le eventuali necessità di aumento del budget etc. etc. La conoscenza della metodologia consentirebbe di dare una connotazione lineare a tutto il percorso e di ricavarne dati robusti per approvare l’inserimento della metodica ed il suo finanziamento.

Sapere e capire cosa è HTA non è più procrastinabile, soprattutto per il medico nucleare, che oltretutto nasce già nella cultura della multi professionalità e che quindi è già mentalmente predisposto a collaborare con figure che hanno diverso bagaglio culturale e percorso formativo.

Conoscere HTA è un presupposto fondamentale per sviluppare la Medicina Nucleare ed è attraverso la cultura che la nostra società scientifica può essere interlocutore attivo nel processo decisionale. Cosa chiedere, a questo punto, al Presidente ed al CD di AIMN? Di promuovere, per tutti i propri iscritti, non soltanto per chi attualmente dirige una struttura, la cultura di HTA anche attraverso eventi formativi volti non soltanto allo sviluppo di HTA, ma anche al confronto tra i diversi operatori che, in sinergia (l’unione fa la forza ...), possono avere un ruolo positivo nella ulteriore crescita della nostra bella branca.

Buon HTA a tutti!

Franca Chierichetti (Segretario GdS HTA, AIMN)

Giovanni Maria Guarrera (Direttivo SiHTA, GdS HTA)

Marco Marchetti (Istituto Superiore di Sanità, GdS HTA)

Nicola Pace (Università degli Studi di Trento, GdS HTA)

Massimo Salvatori (Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, GdS HTA)

Carlo Favaretti (Presidente onorario SiHTA)

La centralità delle linee guida nella nuova normativa in tema di responsabilità professionale medica ed il ruolo delle società scientifiche.

M. Gabbrielli*, M. Benvenuti*

*Medicina Legale, Università di Siena



La recente legge Gelli Bianco ha confermato, proseguendo sulla “linea” già posta in atto da parte del Legislatore, la volontà di porre rimedio al dilagare di richieste danni da parte di pazienti e alla cosiddetta “medicina difensiva”.

Il concetto della rilevanza delle Linee Guida è stato introdotto, come ben noto, dalla Legge Balduzzi (n. 189/2012) nel cui art 3 era previsto che “l’esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene alle linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve...”

Dalla vecchia normativa emergeva una problematica insita nella scelta delle Linee Guida, la cui rilevanza veniva di conseguenza affidata al giudizio del perito del Giudice, lasciando il campo aperto ad una notevole discrezionalità.

Il comma 3 sopra citato ha avuto vita breve, ed è stato abrogato dalla nuova normativa di marzo che, come vedremo più avanti, ha cercato di risolvere il problema di “quali linee guida” prendere di riferimento (1).

Rimane tuttavia importante, forse ancora più di prima, il ruolo centrale delle linee guida nel nuovo quadro normativo che è incentrato sulla “sicurezza delle cure” e non su quella che era parsa anche a tanti una difesa, anche ingiustificata rispetto alle altre professioni intellettuali, della classe medica (2).

Con la Legge Gelli l’introduzione delle Linee Guida assume un duplice ruolo, il primo dei quali risulta ben evidente alla semplice lettura dell’articolo 5:

“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 ...in mancanza delle suddette raccomandazioni gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali”.

Le linee guida, in buona sostanza, sono divenute una forma di “vademecum” a cui il professionista sanitario si deve attenere in ragione della ratio della norma “la sicurezza delle cure”; concetto questo che oltrepassa il ruolo previsto dalla precedente normativa, che aveva cercato di fornire ai Giudici un parametro di riferimento per la valutazione della condotta dei sanitari coinvolti in casi di malpractice e che, se seguito dal professionista, ne escludeva la rilevanza penale.

Molto interessante in tale ottica è una delle prime interpretazioni della norma della Corte di Cassazione (Sez 4. n. 28187 20 aprile 2017)¹: secondo i Giudici “*le coordinate e le finalità di tale disciplina emergono nitidamente. Da un lato è chiara la consapevolezza che si tratta di direttive di massima, che devono confrontarsi con le peculiarità di ciascuna situazione concreta, adattandovisi. Dall’altro emerge la precisa volontà di costruire un sistema istituzionale, pubblicistico, di regolazione dell’attività sanitaria, che ne assicuri lo svolgimento in modo uniforme, appropriato, conforme ad evidenze scientifiche controllate*”.

¹ Si tratta di ricorso in Cassazione successivo ad un “non luogo a procedere” nei confronti di un medico psichiatra, dirigente di un centro di salute mentale, per aver messo in atto condotte omissive e commissive nella gestione di un paziente psichiatrico, con anamnesi positiva e precedenti omicidiari. Il paziente, dopo la riduzione del trattamento farmacologico e l’inserimento in un centro a bassa soglia assistenziale, nel 2014, ha ucciso un altro degente della struttura a colpi di ascia. I Giudici della Sez. 4, dopo aver censurato la decisione del Tribunale di I grado, pongono l’accento sull’importanza delle Linee Guida e ne delineano i contorni, al fine di fornire una prima interpretazione della nuova legge Gelli Bianco.

La nuova normativa pare quindi voler garantire, al di là di una difesa dei professionisti sanitari, un'adeguata e uniforme assistenza clinica su tutto il territorio nazionale e per questo aspetto, come vedremo più avanti, ha previsto che le linee guida siano recepite dal Sistema Nazionale per le Linee Guida, posto sotto la supervisione continua del Ministero della Salute, con apposite modalità.

Per quanto riguarda invece l'aspetto "giuridico" delle Linee guida, ai fini del nuovo articolo 590 sexies², sempre la Cassazione fa presente che "il catalogo delle linee guida non può esaurire del tutto i parametri di valutazione" e che comunque il terapeuta potrà utilizzare anche percorsi ugualmente validi, ancora non recepiti dal SNLG, oppure attenersi alle "buone pratiche cliniche". L'applicabilità del 590 sexies quindi sarà prevista in eventi caratterizzati da condotte governate da linee guida accreditate (per quanto previsto all'articolo 5) e appropriate al caso concreto e previa verifica della insussistenza di ragioni che ne consiglino il discostarsi in maniera radicale; in buona sostanza per poter essere utilizzata come esimente una responsabilità penale, la linea guida deve essere pertinente all'ambito, accreditata secondo quanto previsto dalla Legge e contemporaneamente deve poter essere applicata in sicurezza anche al soggetto in esame in quel caso concreto, tenendo sempre bene a mente quali sono i criteri generali con cui si individua un profilo di colpa, che rimangono comunque fermi nonostante l'evoluzione normativa; la prevedibilità e la prevenibilità dell'evento.

Come sopra ricordato, la Legge Gelli Bianco, proprio per fornire un valido strumento giuridico e un altrettanto efficace standard di riferimento assistenziale ai sanitari, ha previsto specifiche modalità di stesura/recepimento delle Linee Guida e l'accreditamento di società scientifiche che dovranno avere particolari requisiti ed essere inserite in un apposito elenco.

Infatti, sempre all'articolo 5 ha previsto che le linee guida debbano essere "elaborate da enti ed 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, da emanare entro 90 giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali"

Il controllo della validità delle linee guida è stato affidato all'Istituto Superiore di Sanità, che "pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG previa verifica della conformità della metodica adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni". Si tratta di una attività complessa e non si può non concordare con le perplessità sollevate Rodriguez e Benci, sulla fattibilità di questa attività "senza nuovi o maggiori oneri" (3)

Il decreto per regolamentare l'iscrizione in apposito elenco delle società scientifiche, stabilendone i requisiti minimi di rappresentatività sul territorio nazionale, le caratteristiche e le modalità di accesso, è stato emanato il 2 agosto 2017, prevedendo (art. 1) che le società scientifiche e le associazioni tecnico – scientifiche possano presentare entro novanta giorni dalla emanazione domanda di iscrizione, subordinata al possesso dei requisiti di cui all'articolo 2, che si ritiene opportuno presentare integralmente:

1 Ai fini dell'iscrizione nell'elenco, le società scientifiche e le associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie devono essere in possesso dei seguenti requisiti:

² Art 590 sexies (responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario). Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma. Qualora l'evento si sia verificato a causa d'imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle Linee Guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alla specificità del caso concreto".

a) *rilevanza di carattere nazionale, con sezione ovvero rappresentanza in almeno dodici regioni e province autonome, anche mediante associazione con altre società' o associazioni della stessa professione, specialità' o disciplina;*

b) *rappresentatività' di almeno il 30% dei professionisti non inquiscenza nella specializzazione o disciplina, previste dalla normativa vigente, o nella specifica area o settore di esercizio professionale. Per i medici di medicina generale e' richiesto un requisito di rappresentatività' di almeno il 15% dei professionisti.*

c) *atto costitutivo redatto per atto pubblico e statuto, dai quali si evincano gli elementi di cui al comma 2.*

2 *Dall'atto costitutivo ovvero dallo statuto devono essere desumibili i seguenti elementi:*

a) *denominazione, sede, patrimonio;*

b) *specifiche dichiarazioni di autonomia e indipendenza dell'ente e dei suoi legali rappresentanti anche con riferimento al non esercizio di attività' imprenditoriali o partecipazione ad esse, ad eccezione delle attività' svolte nell'ambito del Programma nazionale di formazione continua in medicina (ECM);*

c) *specifiche previsioni che l'ente non ha tra le finalità' istituzionali la tutela sindacale degli associati o che, comunque, non svolge, direttamente o indirettamente, attività' sindacale;*

d) *previsione della massima partecipazione degli associati alle attività' e alle decisioni dell'ente attraverso: indicazione del procedimento per la elezione democratica degli organismi statutari con votazione a scrutinio segreto e con durata limitata nel tempo, approvazione da parte dell'assemblea degli iscritti e/o degli organismi statutari, democraticamente eletti, dei bilanci preventivi e dei consuntivi, regolamentazione delle convocazioni dell'assemblea e degli altri organismi associativi nonché' delle modalità' con cui l'assemblea stessa e gli altri organismi deliberano;*

e) *professione, disciplina specialistica o settore di attività' specifico o prevalente, con previsione, per le società' scientifiche intercategoriale e/o interdisciplinari, della possibilità' che possano essere ammessi esclusivamente gli appartenenti alla specifica categoria professionale ovvero i professionisti che esercitano, anche se non in via esclusiva, la specifica attività' che la società' rappresenta;*

f) *previsione dell'ammissione, senza limitazioni, di tutti i soggetti in possesso dei requisiti previsti dallo statuto, appartenenti alla categoria professionale o al settore specialistico o disciplina specialistica che operano nelle strutture e settori di attività' del Servizio sanitario nazionale, o in regime libero-professionale, ovvero con attività' lavorativa nel settore o nell'area interprofessionale che la società' o l'associazione rappresenta;*

g) *assenza di finalità' di lucro;*

h) *previsione dell'obbligo di pubblicazione dell'attività' scientifica attraverso il sito web della società' o associazione, aggiornato costantemente;*

i) *previsione della dichiarazione e della regolazione degli eventuali conflitti di interesse;*

j) *previsione di un Comitato Scientifico per la verifica e controllo della qualità' delle attività' svolte e della produzione tecnico-scientifica, da effettuare secondo gli indici di produttività' scientifica e bibliometrici validati dalla comunità' scientifica internazionale;*

k) *espressa esclusione di retribuzione delle cariche sociali;*

l) *previsione dell'obbligo di pubblicazione nel sito istituzionale dell'ente dei bilanci preventivi, dei consuntivi e degli incarichi retribuiti;*

m) *previsione che i legali rappresentanti, amministratori e promotori non abbiano subito sentenze di condanna passate in giudicato in relazione all'attività' della società' e dell'associazione.*

Il decreto ha peraltro sollevato un acceso dibattito, in quanto taluni punti risultano non chiariti e alcuni requisiti non facilmente ottenibili.

La Federazione delle Società Medico Scientifiche Italiane ha formulato una richiesta di chiarimenti basata su sette punti (4) tesi a chiedere l'elenco delle specializzazioni e come stabilire il valore delle soglie del 30% e del 15% di rappresentatività minima, e ponendo il problema dei medici che esercitano più specialità e delle Società che comprendono più figure professionali (5).

Si tratta di una questione complessa, e vi è chi *ha richiesto addirittura il ritiro e la rimodulazione del decreto, sostenendo la mancata definizione di società scientifiche e associazioni tecnico scientifiche, la confusione tra rappresentanza e competenza; la mancata indicazione dei collegamenti internazionali e le difficoltà di raggiungimento del quorum previsto* (6).

E' facile prevedere che su questo punto della Legge Gelli vi saranno ulteriori evoluzioni, che porteranno a un ritardo su una questione fondamentale.

Infatti nei giudizi di responsabilità non si potrà prescindere dal valutare la condotta dei professionisti alla luce dalle linee guida, che dovranno tracciare i comportamenti sulla base di acclamate evidenze scientifiche non influenzate, come invece si potrebbe realizzare in caso di una loro distorsione, da criteri meramente economici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Iadecola G., *Qualche riflessione sulla nuova disciplina della colpa medica per imperizia nella legge 8 marzo 2017 n. 24 (Legge cd Gelli Bianco)* Diritto Penale Contemporaneo, 2017
- 2) Cupelli C., *La legge Gelli Bianco e il primo vaglio della Cassazione: Linee Guida sì, ma con giudizio*, 13.6.2017 Diritto Penale Contemporaneo
- 3) Benci L, Rodriguez D., *Le linee guida e le buone pratiche*, in AAVV *Sicurezza delle cure e responsabilità sanitaria*, *Quotidiani Sanità Edizioni*, Roma, marzo 2017, p 63.
- 4) Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane, *Richiesta di chiarimenti relativamente alla compilazione della dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà finalizzata alla domanda di iscrizione della Società Scientifica ai sensi dell'articolo 5 della legge 8 marzo 2017 n 24 e del pedissequo decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2017*, 18 settembre 2017.
- 5) Mauro Miserandino, *Legge Gelli, FISM chiede chiarimenti a ministero su rappresentatività società scientifiche*, *Doctor News*, 22 settembre 2017.
- 6) Benci L., *Società scientifiche e associazioni tecnico scientifiche- Il decreto "in applicativo" della legge Gelli*, *Medlegnews@gmail.com* , 14 settembre 2017.

Fondamenti di Radioepidemiologia

G. Galli



FONDAMENTI di RADIOEPIDEMIOLOGIA



APPUNTI
Per i partecipanti ai Corsi AIRM

INDICE

PARTE I: *Generalità metodologiche*

| | |
|--------------------------------------------------------|---------|
| Premessa e scopi della radio epidemiologia | pag. 3 |
| Capitolo I: Concetti e definizioni fondamentali | pag. 4 |
| Capitolo II: Disegno degli studi | pag. 6 |
| Capitolo III: Valutazione del “rischio” | pag. 8 |
| Capitolo IV: Esempi in radioepidemiologia | pag. 11 |
| Capitolo V: Problemi e limiti della radioepidemiologia | pag. 21 |

PARTE II: *Metodologie particolari*

| | |
|-----------------------------------------------------|---------|
| Capitolo VI: Trasporto del rischio | pag. 29 |
| Capitolo VII: Stime del rischio | pag. 31 |
| Capitolo VIII: Proiezione “life-time” | pag. 35 |
| Capitolo IX: Dal rischio statistico al “Detrimento” | pag. 36 |

Premessa

Questi appunti sintetizzano il contenuto delle lezioni sulla Radioepidemiologia che ho per vari anni tenuto ai Corsi annuali di aggiornamento dell'AIRM. L'età avanzata mi ha quest'anno (2012) sconsigliato di accettare l'invito, pur oltremodo gradito. Ma poiché tuttora sono nel Comitato scientifico dell'AIRM, ho considerato doveroso redigere e fornire ai partecipanti questi appunti, nella speranza che fossero loro utili.

Il lettore non vi troverà una dettagliata esposizione dei risultati degli studi radioepidemiologici, né una descrizione dei vari campi ove essi vengono svolti. L'intento delle lezioni è sempre stato di tipo generale e metodologico: illustrare in breve sintesi, a livello elementare e propedeutico, lo scopo di questi studi, come sono strutturati e condotti, come si valutano i risultati, quali ne sono i limiti e i difetti. Quando nel testo saranno esposti dei risultati, lo sono per esemplificazione ed approfondimento dei procedimenti metodologici.

Ho cercato, scrivendo questi appunti, di essere chiaro e comprensibile; cosa ardua, data la complessità dell'argomento. E di fare poco uso di formule matematiche e statistiche, che tanta parte hanno nella prassi epidemiologica. La conoscenza, per lo meno elementare, della statistica è tuttavia basilare per la comprensione dei metodi epidemiologici; non ho potuto quindi evitare richiami e riferimenti a tecniche statistiche nel testo, cercando di essere semplice il più possibile.

Scopo della radioepidemiologia

La radioepidemiologia ha per fine lo studio osservazionale, che si avvale di tecniche statistiche, della patologia indotta in una popolazione umana dalla esposizione a radiazioni, con particolare interesse per la rilevazione ed analisi della incidenza e mortalità di tumori dovuti a radiazioni ionizzanti (RI), al fine di derivarne stime di rischio utilizzabili anche in radioprotezione.

La radioepidemiologia non è l'unico modo di ottenere informazioni sull'effetto biologico delle RI. Nozioni preziose sono fornite dalla **radiobiologia**, attraverso studi di biologia molecolare e cellulare e sperimentazioni su esseri viventi, dai batteri agli animali. Ma quando si giunge all'uomo una sperimentazione con un mezzo potenzialmente lesivo come le RI non è lecita per ragioni etiche (salvo il caso, piuttosto raro ed in pratica limitato alla radioterapia, di esposizioni già dovute per ragioni sanitarie); d'altro canto, non sempre appaiono immediatamente ed affidabilmente trasferibili all'uomo i risultati ottenuti negli animali. Diventa quindi importante osservare e analizzare quanto avvenuto in soggetti umani esposti a RI per vari motivi -bellici, sanitari, professionali, accidentali- e la radioepidemiologia assume un ruolo di tutto rilievo, nonostante le limitazioni di cui diremo.

La radioepidemiologia è una branca di una più ampia disciplina, l'**epidemiologia**, che nel secolo scorso ha avuto grande sviluppo in medicina. L'epidemiologia può essere definita come: "Lo studio della frequenza e della dinamica dello stato di salute nella popolazione (*epidemiologia descrittiva*) e delle relazioni causali in rapporto alla salute dell'uomo (*epidemiologia causale*)" (Morabia). Per fare un esempio: descrivere l'evoluzione del consumo del tabacco per età e sesso in una certa popolazione o l'evoluzione del tumore polmonare nella stessa popolazione in un determinato periodo di tempo fanno parte dell'epidemiologia descrittiva. Ma fa parte dell'epidemiologia causale dimostrare, con appropriata tecnica statistica, un'associazione, con valore causale, fra fumo di tabacco e neoplasia polmonare (o fra amianto e mesotelioma, grassi alimentari e aterosclerosi, ecc.). La radioepidemiologia ha a che fare soprattutto con l'epidemiologia causale, in quanto indaga sull'associazione fra radiazioni (RI, ma anche NIR, radiazioni non ionizzanti) e particolari patologie, specie neoplastiche. In quanto parte della epidemiologia, la radioepidemiologia si avvale di termini, concetti e strumenti operativi a questa propri. Sarà quindi opportuno, per chi è digiuno dell'argomento, un breve richiamo a taluni concetti fondamentali sia dell'epidemiologia che della radioepidemiologia.

Capitolo I: Concetti e definizioni fondamentali

Prevalenza ed incidenza

Non tutti hanno chiara la distinzione concettuale fra i due termini, spesso usati indifferentemente nel linguaggio comune.

Con il termine di **prevalenza** ci si riferisce al numero di individui in una popolazione portatori di una certa condizione, o caratteristica, in un dato momento. La caratteristica può essere una condizione biologica (p.e. il livello di colesterolo nel plasma), o comportamentale (essere fumatore, oppure svolgere un certo lavoro, ecc.), oppure una malattia (tbc, tumore, ecc.).

La prevalenza viene per lo più espressa come tasso di prevalenza. Il tasso (simboleggiato con T in italiano, ma a volte anche con R = “Rate”, come nella lingua inglese) è una frequenza relativa:

T = Numero di individui con una caratteristica comune / popolazione.

Spesso, in epidemiologia, si contano quanti sono, su 100000 persone, gli individui con la caratteristica che interessa: il risultato può anche essere trasformato in percentuale. Per esempio (secondo una rilevazione di qualche anno fa) in Italia vi sono 69 tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) ogni 100000 abitanti: il tasso di prevalenza è quindi 0,069 % (100 x 69/100000).

Con **incidenza** si indica invece il numero di nuovi casi che compaiono in un certo periodo di tempo (l'anno, in genere). Il concetto è ben diverso da quello di prevalenza, perché viene introdotto un elemento dinamico, il tempo: viene studiato quel che avviene in un certo periodo di tempo. Per esempio, in un anno compaiono in Italia 17 tumori del SNC su 100000 abitanti: l'incidenza (come tasso di incidenza) è quindi del 0.017 % per anno.

Una distinzione abbastanza sottile è quella fra tasso di incidenza e rischio di incidenza. Il rischio è il numero di casi incidenti che si sono verificati in un certo periodo di tempo, diviso per il numero di individui **a rischio** di sviluppare la malattia:

Rischio = Numero di casi incidenti / popolazione a rischio.

Nell'esempio che abbiamo fatto tasso e rischio coincidono nel risultato perché tutti i 100000 abitanti erano a rischio di sviluppare un tumore del SNC: ben diverso sarebbe stato il risultato se il tumore fosse stato quello della mammella, perché esso riguarda quasi soltanto i soggetti di sesso femminile. Quando si studia il rischio, la precisazione di chi sono i soggetti a rischio è molto importante. Se, per esempio, vogliamo stabilire il rischio di Ca. uterino nelle donne fra 55 e 75 anni, non possiamo dividere i casi incidenti in un certo periodo di tempo per il numero delle donne di quell'età: perché quasi una su cinque non è più a rischio in quanto ha già subito una isterectomia, e questi soggetti vanno esclusi dal calcolo. Non vengono invece esclusi quando si studia la prevalenza del Ca dell'utero in donne di quell'età.

In radioepidemiologia dove, come già abbiamo detto, si studia soprattutto la comparsa di tumori radioindotti, è molto importante la distinzione fra tasso osservato (T_O) e tasso atteso (T_E) -dove la E sta, come in inglese, per “expected” (sono infatti R_O ed R_E in lingua inglese). Il primo è quello osservato nella popolazione che è esposta, o che è stata esposta, al fattore di rischio (radiazioni); il tasso atteso è invece quello osservabile in una popolazione di uguali caratteristiche, non esposta al fattore di rischio. Come vedremo, è dal confronto fra questi tassi che si possono derivare appropriate stime del rischio.

Il significato di PY

I tassi di incidenza vengono solitamente espressi comprendendo numero di persone e tempo di osservazione in un solo termine posto al denominatore:

Tasso di incidenza = Numero di casi incidenti / persona-tempo

Se l'unità di tempo è l'anno, il termine al denominatore, **persona-anno**, non è altro che il **PY**, “**Person-Year**”, dizione d'abitudine nei lavori radioepidemiologici.

Questo concetto di PY non è tuttavia di immediata comprensione e cerchiamo di chiarirlo con un piccolo esempio di fantasia.

Poniamo che io voglia seguire 5 persone per dieci anni per valutare quale sia l'incidenza di un certo tipo di tumore (uno studio che mi meriterebbe la fucilazione da parte degli statistici per l'esiguità del campione e per la brevità del follow-up). Come si vede nel grafico della Fig. 1, in 10 anni compaiono tre tumori in quelle cinque persone: ma possiamo dire che l'incidenza è $3/5 = 0,6$ (cioè del 60%)? Certamente no: un solo caso (il secondo) è stato seguito per i 10 anni prefissati; il quarto soggetto, poi, è stato perso di vista a 5 anni e non sappiamo se ha manifestato, o no, un tumore prima del decimo anno. Quello che invece si deve fare è la somma degli anni per i quali ciascuna persona è stata effettivamente seguita; si ha così dal primo caso (in alto) al quinto (in basso): $8+10+5,5+1,5+5 = 30$. Ed è questa somma (30 anni nel nostro esempio) la quantità denominata PY posta al denominatore. Perciò $T_0 = 3/30 = 0,1$. Si noti bene che, calcolato in questo modo, il Tasso di incidenza esprime la frequenza dei tumori incidenti per anno di follow-up effettivo (infatti $30 \times 0,1 = 3$).

Si noti anche che questo sistema è adatto a tener conto anche dei soggetti che entrano nello studio dopo che l'osservazione è iniziata. Se, dopo tre anni, volessimo introdurre nello studio un sesto soggetto e al termine del follow-up, dopo 7 anni che è stato seguito, vedessimo che non ha manifestato il tumore, il denominatore diverrebbe $8+10+5,5+1,5+5+7 = 37$ e di conseguenza $T_0 = 3/37 = 0,08$ (8%).

Il concetto di PY va però considerato *cum grano salis*. Ci sono lavori che impressionano per la dimensione in PY, ma, se si va a vedere, si riscontra che molti dei partecipanti sono stati seguiti per periodi relativamente brevi: possono quindi sfuggire allo studio patologie che abbiano tempi di latenza molto lunghi prima della loro manifestazione.

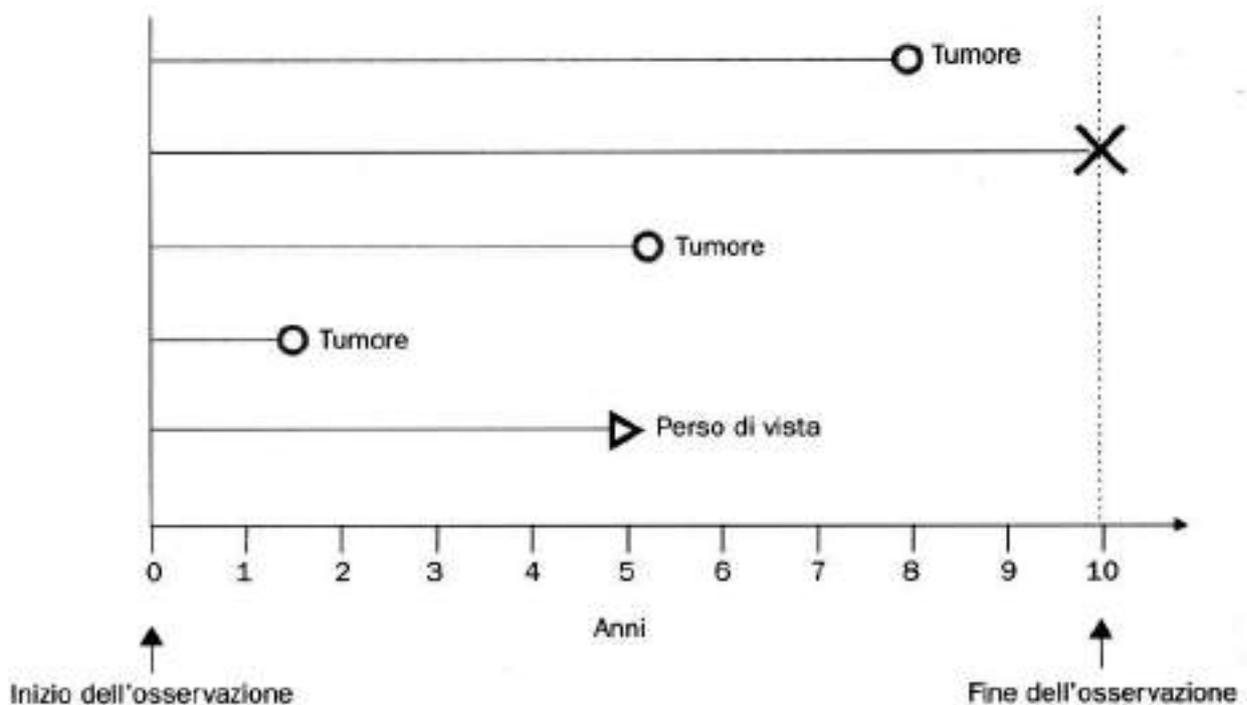


Figura 1

Capitolo II: Disegno degli studi

Tipologia degli studi epidemiologici

Sono tutti, come accennammo all'inizio, studi osservazionali basati sul confronto fra due popolazioni, o gruppi di soggetti. A seconda delle modalità del confronto, si distinguono però tre principali *disegni di studio*:

- A) Studi di coorte
- B) Studi caso-controllo
- C) Studi trasversali (surveys), spesso di tipo radioecologico

- A) Lo studio di coorte consiste nel seguire nel tempo due gruppi (coorti) di individui, uno esposto ad una causa presunta di patologia, l'altro non esposto, e nel confrontare i rischi osservati. Per condurre lo studio si procede in questo modo: 1) Si identifica una popolazione a rischio per la malattia studiata; 2) Si distingue una coorte di esposti e una coorte di non esposti, 3) Queste due coorti sono seguite nel tempo; 4) Si misura la frequenza degli eventi di interesse in ciascuna coorte, 5) Si confrontano statisticamente gli esiti dei due gruppi.
- B) Lo studio caso-controllo consiste invece nell'identificare un gruppo di soggetti (i casi) affetti dalla malattia che interessa e nell'affiancarlo con un altro gruppo di persone simili senza la malattia (i controlli). Si va quindi a vedere, retrospettivamente e basandosi su documenti storici, quanto sia stata frequente, e/o intensa, l'esposizione alla presunta causa della malattia (fattore di rischio) in ciascuno dei due gruppi. Se risulta che l'esposizione è stata più frequente, e/o intensa, in modo statisticamente significativo nel gruppo dei malati (i casi), è lecito pensare che il fattore di rischio sia necessariamente associato alla malattia in quanto ne può essere la causa.

La differenza fra studio di coorte e studio caso controllo è sintetizzato nella Figura 2.

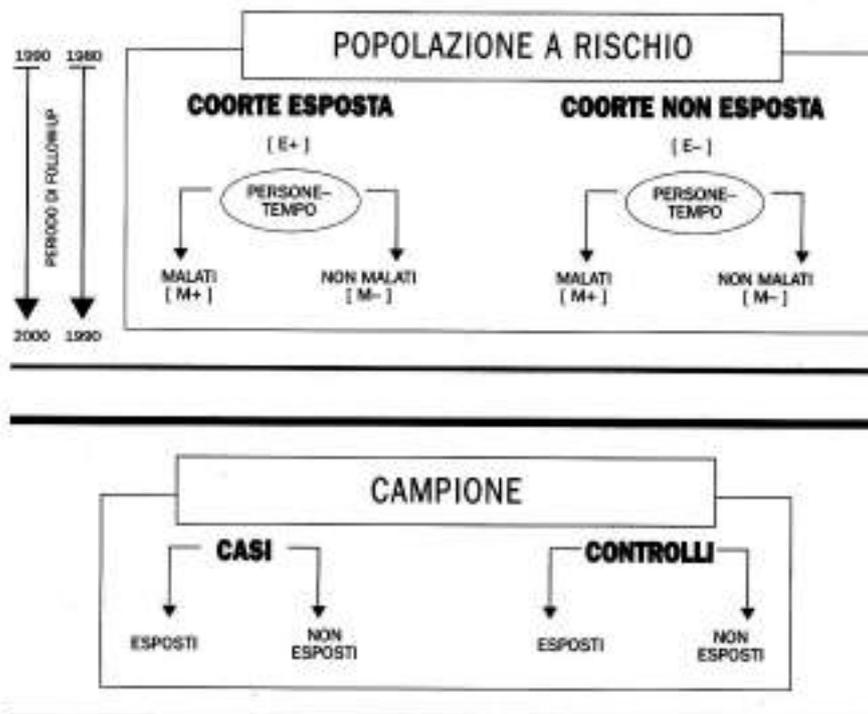


Figura 2

Si noterà che la differenza principale fra i due tipi di studio consiste nelle modalità del reclutamento dei componenti i gruppi: nello studio di coorte il reclutamento avviene in base al fatto che uno dei gruppi è esposto al fattore di rischio e l'altro no; nello studio caso-controllo in base alle conseguenze dell'esposizione, perché i casi presentano la malattia e i controlli no. Gli studi caso-controllo sono sempre *retrospettivi*, perché dopo aver scelto i casi ed i controlli bisogna frugare nel passato, consultando documenti storici, per ricostruire l'esposizione. Gli studi di coorte sono invece *prospettici* perché riguardano quanto avviene in futuro, intendendo per futuro quel che avviene dopo l'inizio dello studio. Ci sono però due modi di condurli, esemplificati dalle due frecce discendenti in alto a sinistra nella figura. Il primo – il migliore dal punto di vista metodologico – è quello di formulare un piano di ricerca in tutti i suoi dettagli e poi partire con l'osservazione. Con la freccia più esterna si suppone che nello studio, progettato nel 1990, si sia stabilito un follow-up decennale fino al 2000. Nel follow-up dal '90 al 2000 vengono raccolti e registrati eventi definiti con buona precisione nel piano di studio. Ma si può (freccia interna) stabilire il piano di ricerca sempre nel 1990, ma datare l'inizio del follow-up decennale al 1980: in questo caso gli eventi dall'80 al 90 che vengono raccolti e registrati devono essere desunti da documenti storici e questo può togliere precisione allo studio. Anche questo tipo di studio è in sé prospettico, perché viene studiato ciò che è nel "futuro" della data di inizio dell'osservazione, ma si svolge con modalità retrospettiva. A volte si è costretti a questa modalità di studio: per esempio quando si vogliono chiarire con uno studio di coorte le conseguenze, prolungate nel tempo, di eventi accaduti nel passato.

- C) Lo studio trasversale è un confronto di prevalenze: si osserva, una volta soltanto e contemporaneamente, quanto sia prevalente la malattia laddove è presente un fattore di rischio cui può essere attribuita, e questa prevalenza viene confrontata con quella che si osserva dove il fattore di rischio non c'è, o è presente ad un livello minore. Siccome con questo "dove" ci si riferisce per solito ad una differenza di area geografica o di ambiente, questi studi vengono anche chiamati di epidemiologia ecologica.

A questi principali tipi di studio se ne potrebbero aggiungere altri, meno praticati: ci limitiamo ad accennare a una modalità "mista" che è abbastanza frequente in campo radioepidemiologico: lo studio *caso-controllo innicchiato ("nested")* in uno studio di coorte. Mettiamo che si stia conducendo uno studio di coorte: ad un certo punto nella coorte esposta si saranno raccolti un discreto numero di eventi che interessano. Questi vengono raccolti a formare i "casi", vengono affiancati da un numero uguale o maggiore di "controlli" e si fa, e si pubblica, uno studio caso-controllo. Intanto lo studio di coorte va avanti e dopo un certo tempo gli eventi che interessano saranno in numero maggiore. Il che permette, con un altro studio caso-controllo, di aggiornare la pubblicazione precedente con un'altra pubblicazione basata su una casistica più estesa e quindi ancor più prossima al vero.

Valore degli studi

I tre tipi di studio che abbiamo descritto non hanno ugual valore conoscitivo. I più validi scientificamente sono gli studi di coorte. In fondo il loro disegno è simile a quello dei trials randomizzati che sono al vertice della ricerca scientifica e se sono inferiori a questi è solo per un punto importante: nel trial l'osservatore è anche attore, in quanto interviene assegnando (con procedimenti casuali: randomizzazione) all'uno o all'altro gruppo gli individui da studiare. Il grande vantaggio della randomizzazione è che il caso tende a ripartire equamente fra i due gruppi caratteristiche che disturbano e fattori di confondimento, cosicché l'effetto dell'esposizione emerge più chiaramente, quando la numerosità è sufficiente.

La mancata randomizzazione degli studi di coorte non è però così importante, quando le due coorti sono tratte dalla stessa popolazione. Come avviene nel maggior studio di coorte radioepidemiologico, il follow-up dei giapponesi irradiati dalla bomba atomica. Sono stati considerati "esposti" gli abitanti in un raggio di 2.5 km dall'epicentro dell'esplosione e "non esposti" gli

abitanti nella fascia fra 3 e 10 km. E' chiaro che si tratta della stessa popolazione, con caratteristiche omogenee.

Gli studi di coorte hanno però il difetto di essere lunghi, impegnativi e per lo più anche costosi. Questi difetti non ci sono per gli studi caso-controllo che sono più rapidi e facili da fare e che quindi appaiono in numero notevole nella letteratura. Ma il loro valore scientifico è inficiato soprattutto da tre elementi:

- i “controlli” dovrebbero essere uguali ai “casi” sotto tutti gli aspetti, salvo il fatto di non essere esposti al rischio. Ma questo non si ottiene mai, pur con una scelta oculata dei “controlli” e nonostante vi siano procedure per l'egualizzazione (matching) fra caso e controllo e per la normalizzazione dei due gruppi in rapporto a certe caratteristiche generali (sesso, età, ecc.). Differenze non prese in considerazione al momento della formazione dei gruppi, oppure trascurate perché sottovalutate, possono rendere oggetto di contestazione il risultato dello studio, come vedremo quando a titolo di esempio analizzeremo un famoso studio caso controllo radioepidemiologico;
- per valutare, retrospettivamente, l'esposizione al rischio ci si deve servire di documenti storici, che non contengono quasi mai tutte le informazioni che si vorrebbero. I documenti non furono compilati da persone che pensavano dovessero servire ad uno studio epidemiologico. Frequentemente ci si serve anche di interviste (agli interessati o a superstiti, familiari, ecc.), per lo più guidate e sostanziate da questionari. Il risultato ovviamente dipende dalla memoria, intelligenza e veridicità dell'intervistato, nonché dalla percezione che egli ha circa lo scopo e l'importanza della risposta.
- La valutazione del risultato in termini di “rischio” presenta una debolezza statistica sulla quale entreremo con maggior dettaglio in un successivo paragrafo.

All'ultimo posto nella scala della validità scientifica troviamo gli studi trasversali. Qui la limitazione legata ad una possibile differenza di caratteristiche fra esposti e non esposti al fattore di rischio è al suo massimo, perché le due popolazioni che si vogliono confrontare sono quelle che sono: si può al massimo cercare di campionare la popolazione non esposta in modo che il campione, sufficientemente ampio, assuma caratteristiche generali il più possibile simili a quelle della popolazione esposta. Negli studi radioecologici, inoltre, le differenze di entità dell'esposizione non sono molto rilevanti. In radioepidemiologia, per fare un esempio, uno studio frequente riguarda il confronto in prevalenza di neoplasie fra una popolazione che vive in un'area geografica ad alto “fondo naturale” di RI ed un'altra che vive in una zona a basso fondo. Ma le differenze del “fondo” non sono mai così elevate da condizionare una clamorosa differenza del numero dei tumori radioindotti ed una piccola differenza non solo è difficile da dimostrare statisticamente, ma può essere mascherata da piccole differenze dell'incidenza spontanea dei tumori dovuta alla diversità delle popolazioni.

Capitolo III: Valutazione del “rischio”

Studio di coorte

Per illustrare la modalità del calcolo, ci riferiremo ad un esempio riportato nella Linea Guida dell'AIRM: “Elementi per la sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti”, distribuita ai partecipanti al Corso..

Si suppone si studiare l'incidenza di tumori (di tutti i tipi) disponendo di una coorte di esposti che totalizza 3000 PY e di una coorte di non esposti totalizzante 27000 PY. Vedete come è comodo il concetto di PY: esprimendo in un sol numero le persone che sono state seguite e gli anni di loro effettiva osservazione si evita di citare e conoscere il numero di persone inizialmente programmato per ciascuna delle due coorti e come questo numero si sia modificato nel corso del

follow-up. Raccogliendo i risultati al termine del follow-up si è constatato che nella coorte degli esposti si sono verificati 35 tumori, in quella dei non esposti 175 tumori.

Si possono calcolare misure di rischio **assoluto**, all'interno di ciascuna coorte, e misure di rischio **relativo**, dal confronto delle due coorti.

Il **Rischio assoluto negli esposti** non è altro che il Tasso di incidenza osservato, cioè il T_O (vedi il Capitolo I).

Quindi: $T_O = 35/3000 = 0,0117 = 11,7$ su 1000 PY = **$11,7 \times 10^{-3}$ PY**

Il rischio assoluto nei non esposti è il Tasso di incidenza atteso, cioè il T_E

Quindi: $T_E = 175/27000 = 0,00648 = 6,48$ su 1000 PY = **$6,48 \times 10^{-3}$ PY**

E si può subito vedere che, anche se c'erano molti più tumori nella coorte dei non esposti, il rischio assoluto in realtà è molto maggiore (quasi il doppio) negli esposti.

Infatti l'**Eccesso di rischio assoluto** è **ERA** = $T_O - T_E = 11,7 - 6,48 = 5,2$ su 1000 PY

Possiamo quindi dire che per ogni 1000 persone e per anno ci sono 5 casi di tumore in più negli esposti rispetto ai non esposti.

Nella letteratura di lingua inglese, e a volte anche in quella italiana, l'ERA è denominato **EAR** (*Excess Absolute Risk*).

Il calcolo appena fatto evidenzia l'importanza del confronto delle due coorti, che si fa, al meglio, determinando il **Rischio relativo**, RR, che è il rapporto fra il rischio assoluto degli esposti e quello dei non esposti. Cioè: **RR** = $T_O/T_E = 0,0117/0,00648$ (o, è lo stesso, $11,7/6,48$) = **1,8**

Questo numero ci dice quante volte è superiore il rischio dovuto all'esposizione. Quasi il doppio, come si è già detto.

Si noti che abbiamo diviso i tassi perché esposti e non esposti sono in numero diverso: 3000 contro 27000. Se fossero in numero uguale, per ottenere RR basterebbe semplicemente dividere il numero dei casi verificatisi negli esposti per quello osservato nei non esposti.

E' intuitivo che perché il confronto sia valido è necessario che le persone non esposte abbiano caratteristiche simili a quelle degli esposti. Se entrambe le coorti sono tratte dalla stessa popolazione non vi sono, in genere, molte difficoltà. Ma non infrequentemente la coorte seguita appartiene ad una popolazione con caratteristiche particolari: per fare un esempio, coloro che accedono agli ospedali per l'accertamento (di screening o diagnostico) di una patologia che predilige talune fasce di età o uno dei due sessi. In tal caso, non si può confrontare il numero degli eventi che accadono nella coorte seguita con quello della popolazione normale, senza prima rendere quest'ultima simile alla coorte seguita, mediante procedimenti di **standardizzazione**, sui quali non entro in dettagli. Di regola la standardizzazione è per numero, età e sesso ed anche per altri fattori che si ritengono importanti, qualora quantificabili. Il Rischio relativo per l'incidenza ottenuto a seguito di standardizzazione prende il nome di **SIR** (Standardized Incidence Ratio) nella letteratura di lingua inglese.

Anche per il rischio relativo può essere definita una misura di eccesso:

Eccesso di rischio relativo: **ERR** = $RR - 1 = 1,8 - 1 = 0,8$

RR e **ERR** (così denominati anche in inglese) sono sicuramente le misure di rischio più utilizzate nella letteratura radioepidemiologica.

ERR è importante anche perché è la base per calcolare una quantità alla quale appena accenniamo, ma che è importante in radiopatologia e medicina legale: la **Probabilità causale** (PC). Essa è infatti, fondamentalmente: $PC = ERR / (1+ERR)$.

Alle misure di rischio assoluto si bada meno, ma anch'esse sono utili e non vanno trascurate, perché hanno un valore informativo complementare. Mettiamo per esempio che $T_O = 0,0003$ e $T_E = 0,0001$. Il rischio negli irradiati è il triplo che nei non irradiati e questo ci indurrebbe a mettere in atto ogni provvedimento per evitare l'esposizione. Ma $ERA = 0,0003 - 0,0001 = 2 \times 10^{-4}$; la misura assoluta ci informa che a causa dell'irradiazione ci sarebbero solo 2 tumori in eccesso su diecimila persone. E' un carico sociale ben modesto che indurrebbe – specie in tempo di crisi – ad un accurato bilancio rischio-beneficio prima di allocare ingenti risorse economiche per la prevenzione del rischio.

Quando è possibile quantificare il fattore di rischio in modo esatto, e per quanto riguarda le RI questo è compito della dosimetria ove preziosa è l'opera del Fisico, gli indici di rischio come ERR o ERA possono venir calcolati per unità di rischio, cioè, nel caso nostro, per 1 Gy o per 1 Sv. Assumono allora il nome di *coefficienti di rischio*.

Un punto molto importante è che i valori di rischio così calcolati sono sempre, nella realtà, affetti da un certo margine di incertezza e vanno quindi valutati con metodologia statistica determinando il loro errore standard e calcolando, da questo, l'*intervallo di confidenza (IC)*, che dovrebbe essere sempre riportato. IC è, come probabilmente sapete, quell'intervallo di valori, fra un limite di confidenza inferiore ed uno superiore, entro il quale si può ritenere che, con elevata confidenza (del 95% solitamente, ma in radio epidemiologia si usano anche intervalli al 90% che sono più ristretti), cada il valore vero del parametro calcolato.

L'intervallo di confidenza di RR non deve comprendere 1, perché RR = 1 significa che non c'è differenza di rischio fra esposti e non esposti. Quindi, ad esempio, un RR = 1,3 ma con IC 0,9-1,7 non può essere considerato significativo. Quando leggete lavori che riportano RR, osservate bene che il limite inferiore dell'IC non sia zero virgola qualcosa: RR non sarebbe significativo.

Per gli indici indicanti l'eccesso di rischio, ERA ed ERR, l'intervallo di confidenza non deve comprendere lo 0, come è ovvio perché 0 significa che non c'è eccesso di rischio. Quindi entrambi i limiti di confidenza, anche l'inferiore, devono essere superiori a 0. Se il primo dei due valori che definiscono l'IC è preceduto da un segno negativo, significa che è inferiore a 0 e il parametro calcolato non può essere considerato significativo. Posso anche aver trovato un ERA di 5: ma se l'intervallo di confidenza andasse da -0,5 a 10 non posso dar per dimostrato che c'è un eccesso di rischio.

Per il nostro esempio, l'IC (al 95%) di ERA è 2,04 – 8,33; di ERR = 0,25 -1,58; di RR 1,25 - 2,58. Quindi i parametri calcolati erano tutti significativi.

Vi sono anche altri indici, di minore importanza, che possono venir calcolati. Un indice di un certo interesse è il Rischio attribuibile (**RAT**; in inglese **AR**, *Attributable Risk*) che è il rapporto, solitamente espresso in percentuale, fra l'eccesso di rischio assoluto (ERA) e il rischio assoluto osservato (T_0). Quindi $RAT = 100 \times ERA / T_0$. L'indice esprime quale quota dei tumori spontanei di un certo tipo (l'indice è utile soprattutto quando si considerano separatamente i vari tipi di tumore) può essere attribuita al fattore di rischio. Per il nostro esempio: $RAT = 100 \times 5,2 / 11,7 = 44,4$: il 44 % dei tumori osservati nella coorte esposta è dovuto all'esposizione.

Il procedimento che è stato descritto vale per gli studi di coorte, per gli studi sperimentali (quando i risultati siano raccogliibili in tabelle di contingenza) e per i confronti di prevalenza degli studi trasversali. Un caso particolare è invece quello degli studi caso-controllo, come ora vedremo.

Studi caso-controllo

Negli studi caso- controllo la valutazione del rischio avviene con metodologia differente da quella che abbiamo finora descritta. Abbiamo visto che nello studio di coorte tutto parte da un rapporto fra il numero degli eventi lesivi (t. incidenti nell'esempio fatto) e il numero totale degli esposti. Ma consideriamo la seguente tabella:

| | Malati (casi) | Sani (controlli) |
|---------------|---------------|------------------|
| Esposti | 120 <i>a</i> | 70 <i>b</i> |
| Non esposti | 180 <i>c</i> | 230 <i>d</i> |
| Totale | 300 | 300 |

Una tabella siffatta si chiama tabella di contingenza e questa si riferisce ad un esempio di studio caso-controllo anch'esso riportato nella Linea Guida dell'AIMM già citata. Sono indicati con le lettere corsive *a, b, c, d* i quattro elementi della tabella.

Cosa hanno fatto gli autori dello studio? Hanno raccolto 300 casi di una certa patologia (possiamo supporre si trattasse di ca. del polmone) affiancandoli, per confronto, con 300 soggetti simili, ma senza la malattia. Il numero dei casi è uguale a quello dei controlli, ma ragioni statistiche

renderebbero preferibile che il numero dei controlli fosse un multiplo di quello dei casi. La selezione dei controlli si effettua appaiando ciascun malato con un individuo simile a lui non solo per età, sesso ed altre caratteristiche bio-somatiche, ma anche per abitudini di vita (importante, nel caso specifico, essere o no fumatore). I ricercatori sono poi andati a verificare, storicamente, quanti dei malati e dei sani fossero stati esposti a radiazioni ionizzanti, trovando che in 120 dei malati c'era stata una esposizione e che questa si era verificata anche in 70 dei sani.

Raccolti i risultati nella tabella di contingenza, si pone il problema: come valutare il rischio di radioinduzione del ca. polmonare?

Noi non possiamo determinare rischio relativo e rischio assoluto nel modo che si è detto per gli studi di coorte: infatti, a differenza di questi, non sappiamo quanti siano stati gli esposti per giungere a quei 300 casi di tumore.

Si rimedia con una stima del rischio relativo che è data dalla cosiddetta **Odds Ratio**.

L'**Odds**, detto anche “termine di scommessa”, è un rapporto di probabilità: il rapporto fra una probabilità e la probabilità complementare cioè $\text{Odds} = p / (1-p)$, se la probabilità è espressa in frazione dell'unità e non in percentuale. Se io dico “scommetto 3 a 1 che la Juventus vince quest'anno lo scudetto” (mi spiace dirlo perché sono milanista) è perché concedo alla Juve 75 % di probabilità di vincerlo contro 25 % di non vincerlo: $75 / 25 = 3$. Consideriamo ora la tabellina. Entro i “casi” la probabilità di essere stati esposti è $120 / 300 = 0,4$. Per conseguenza la probabilità complementare è $1 - 0,4 = 0,6$ e l'**Odds** = $0,4 / 0,6 = 0,667$. Procedendo allo stesso modo per la colonna dei “controlli” si trova $\text{Odds} = 0,303$.

L'Odds Ratio (OR) è il rapporto fra l'Odds della prima colonna e l'Odds della seconda: $\text{OR} = 0,667 / 0,303 = 2,2$. Ma non occorre fare tutto questo calcolo: non a caso l'Odds Ratio in italiano si chiama anche “Rapporto crociato” perché, data una tabella 2 x 2, lo si trova nel modo più semplice in quanto $\text{OR} = ad / bc$. Nel nostro esempio $\text{OR} = (120 \times 230) / (70 \times 180) = 2,2$.

Anche nel caso di OR è importante l'IC che, trattandosi di una stima del rischio relativo, non deve comprendere 1. A differenza del calcolo di OR, quello dell'IC è piuttosto complesso: chi volesse imparare a farlo o comunque entrare con maggior dettaglio nei procedimenti statistici per l'analisi delle tabelle di contingenza può consultare la dispensa “Statistica dei dati categoriali” che ho preparato per i Soci AIRM.

OR è diventato molto popolare in radioepidemiologia e lo si vede applicato anche in studi di coorte, dove RR e ERR sarebbero più indicati. Attenzione: OR è una buona stima del rischio relativo solo se il numero dei soggetti presi in considerazione è elevato ed il rischio piuttosto piccolo. Altrimenti i valori divergono ed anche di parecchio. Nell'esempio che usammo per lo studio di coorte il numero dei soggetti era grande e il rischio limitato ($\text{ERR} = 0,8$); ci attendiamo quindi che RR e OR siano uguali o molto vicini. Infatti $\text{RR} = 1,8$ mentre $\text{OR} = 1,81$.

Capitolo IV: Esempi in radioepidemiologia

E' giunto il momento di calare nella realtà radioepidemiologica le nozioni di epidemiologia che abbiamo appreso o ripassato. Ritengo quindi utile riportare, con riferimento ai tre principali disegni di studio, alcuni esempi che ci serviranno a veder meglio la struttura degli studi quando il fattore di rischio sono le RI, ad approfondire la metodologia della valutazione del rischio, a capirne i risultati e ad offrirci elementi per analizzare, nel successivo capitolo, fonti di errore e debolezze degli studi radioepidemiologici.

Studio di coorte

Esempio n.1: il LSS

Il Life Span Study (LSS) non solo è il più importante studio radio epidemiologico, ma anche la maggior fonte di informazione sull'effetto biologico delle RI. E' uno studio di coorte che riguarda il follow-up della popolazione giapponese che nel 1945 a Hiroshima e Nagasaki fu esposta all'esplosione delle due bombe atomiche. La RERF (Radiation Effects Research Foundation), organizzazione internazionale con sede a Hiroshima, cura la raccolta dei dati e la loro elaborazione. Gli studiosi della RERF, fra i quali spiccano i nomi di Dale L. Preston, Donald A. Pierce, Yukiko Shimizu, pubblicano periodicamente su Radiation Research i risultati del follow-up, iniziato nel 1950 e tuttora in atto.

Lo studio ha preso in considerazione sia patologie neoplastiche che patologie non neoplastiche ed anche per queste, soprattutto per quelle di tipo cardiovascolare, gli ultimi Report segnalano un significativo aumento negli esposti: ma senza che i dati siano tali da permettere di stabilire affidabili coefficienti di rischio o di precisare la forma della curva dose-risposta. In realtà i dati del LSS sono compatibili sia con l'assenza di una soglia di dose, sia con l'esistenza di una soglia di dose di circa 0,5 Sv (ICRP 103).

Il vero, grande valore del LSS riguarda la radioinduzione neoplastica.

Per lungo tempo i dati presi in considerazione furono quelli riguardanti i tumori fatali; si studiava cioè la mortalità per tumori radioindotti. Questo perché questi dati erano affidabili: il Giappone dispone di un sistema (Koseki) di registrazione degli avvenimenti familiari, morti comprese, particolarmente buono, mentre altrettanto non poteva dirsi dei registri tumori dai quali si ricavano i dati per valutare l'incidenza. Il Koseki ha permesso di conoscere la data della morte, e di ricostruirne la causa dal certificato di morte, anche delle persone che lasciarono le città dopo il bombardamento.

Dallo studio della mortalità, l'incidenza può venir dedotta indirettamente, conoscendo la frazione di letalità. Infatti *dividendo* la mortalità per la frazione di letalità si ottiene l'incidenza. Per chiarire con un esempio, la frazione di letalità è, per il tumore del colon 0,48 (ICRP), il che significa che 48 su 100 soggetti che sviluppano un cancro del colon purtroppo muoiono, nonostante le cure. Perciò se negli irradiati con 1 Sv si osservassero, rispetto ai non irradiati, 22 morti all'anno per ca. del colon su 100000 persone possiamo dedurre che i tumori incidenti sarebbero $22/0,48 = 46$ all'anno su 100000 persone.

E' chiaro tuttavia che la frazione di letalità cambia nel tempo perché dipende dallo stato dell'arte delle cure mediche ed anche da come queste vengono applicate.

Inoltre, lo studio delle registrazioni di morte ha degli inconvenienti: la mortalità per tumore è sottostimata, del 15-20% circa (ad es. di fronte ad una registrazione di "emorragia cerebrale" come causa di morte può sfuggire che si trattava di un tumore cerebrale che ha sanguinato), sfuggono anche i tumori benigni radioindotti, vengono mal studiati i maligni a lungo decorso e bassa malignità (come i t. differenziati della tiroide), ecc.

Se si vuol sapere quanti tumori possono essere prodotti da una certa dose di radiazioni, la cosa migliore non è contare i morti, ma i tumori che compaiono. Il perfezionamento dei registri tumori, grazie anche all'informatica, consente di valutare direttamente l'incidenza: il che non solo ovvia a questi inconvenienti, ma ha anche il vantaggio di offrire campioni statisticamente più consistenti (considerando il complesso di tutti i tumori, l'incidenza è quasi il doppio della mortalità). La mortalità può poi essere dedotta dall'incidenza, *moltiplicando* questa per la frazione di letalità.

L'orientamento attuale non solo della RERF ma anche dei grandi Organismi protezionistici (come l'ICRP 103) è di basarsi soprattutto sui dati concernenti l'incidenza. Anche se questi nel LSS hanno due limitazioni: un follow-up meno lungo, a partire dal 1958 (per la mortalità a partire dal 1950) e la mancanza di informazioni sull'incidenza tumorale nei soggetti emigrati dalle città bombardate; fattori entrambi che riducono la numerosità della coorte.

Il LSS ha molte caratteristiche favorevoli dal punto di vista epidemiologico: una coorte ampia (di 86572 persone per le quali si è potuto precisare la dose di RI ricevuta; sono state escluse 7169 persone pur esposte ma per le quali la dose è rimasta ignota) che include entrambi i sessi e tutte le età, in modo omogeneo fra esposti e non esposti.

Una limitazione è il fatto che si tratti di giapponesi; prevalenza ed incidenza dei vari tipi di tumore sono diverse in Giappone rispetto ai paesi occidentali (o meglio erano all'epoca, perché con l'occidentalizzazione post-bellica le cose vanno cambiando) ed il trasporto del rischio tra le popolazioni rappresenta un problema, che esamineremo. Una limitazione che ritengo importante, anche se poco se ne parla, è che si tratta di una popolazione stremata e debilitata da quattro anni di dura guerra con notevoli sacrifici e restrizioni alimentari e che per essere inclusa nello studio ha dovuto superare il trauma del bombardamento – la vera strage in quelle due città fu per azione meccanica delle esplosioni- e l'effetto immediato dell'esposizione acuta. Non è possibile sapere quanto ciò abbia potuto influire sui risultati.

Dal punto di vista radiologico, è favorevole il fatto che si è trattato di esposizioni “whole-body”, ciò che consente di stabilire, e comparare, i rischi per Ca. di specifici organi e siti. Una limitazione è invece l'essersi trattato di esposizione acuta ad altissimo rateo di dose: lo studio non ci ha dato informazioni su quel che avviene a basso rateo e solo da altre fonti sappiamo che l'effetto lesivo delle RI ne risulta attenuato.

Qualche dato ora, non per riferire nel dettaglio i risultati dello studio, ma per approfondimento metodologico ed esercizio su quanto si è appreso nel precedente capitolo.

La Tabella 1 riporta una tabella presentata da Preston et al. nel Report n. 13 (Radiation Research 2003; 160: 381-407) riguardante la morti per tumori solidi (le leucemie sono escluse) osservate nel follow-up 1950-1997.

Nella tabella la coorte è suddivisa per fascia di dose ricevuta e per ogni fascia è riportato il numero degli esposti, il numero dei ca. fatali osservati nei medesimi, il numero “atteso” (se non ci fosse stata l'esposizione) e l'eccesso, determinato non per differenza fra i due, ma in base al “fitting” dei dati, di cui diremo.

| Dose (Sv) | Coorte | Ca. fatali oss. | Ca. attesi | Eccesso |
|---------------|--------------|-----------------|-------------|------------|
| < 0,005 | 37458 | 3833 | 3844 | 0 |
| 0,005 – 0,1 | 31650 | 3277 | 3221 | 44 |
| 0,1 – 0,2 | 5732 | 668 | 622 | 39 |
| 0,2 - 0.5 | 6332 | 76 | 678 | 97 |
| 0,5 – 1 | 3299 | 43 | 335 | 109 |
| 1 – 2 | 1613 | 27 | 157 | 103 |
| > 2 | 488 | 8 | 38 | 48 |
| Totale | 86572 | 9335 | 8895 | 440 |

Tabella 1

Può suscitare una certa sorpresa che in quasi 50 anni di follow up si sia verificato un eccesso di soli 440 tumori solidi di tutti i tipi. La tabella mostra anche che l'enorme maggioranza degli esposti ha ricevuto dosi inferiori a 1 Sv: il LSS è quindi ben informativo su quel che avviene nell'ambito delle basse dosi. In questo senso è però interessante notare come per dosi da 5 a 100 mSv un eccesso vi sia, ma molto modesto ($ERR = 2 \times 10^{-5}$) e che per dosi molto basse (< 5 mSv) il numero di morti osservato sia addirittura inferiore a quello atteso.

Poiché uno muore di un certo tipo di tumore e non di un altro, la cosa veramente utile non è considerare i tumori nel loro complesso, ma è definire il rischio per ciascun tipo di tumore. Ma qui le cose si fanno più complicate perché bisogna anche tener conto dei *fattori modificativi* del rischio, che variano da tipo a tipo di tumore. Per fare un esempio, l'età al momento dell'irradiazione è un fattore modificativo importante: il rischio diminuisce con il crescere dell'età. Ma per il Ca. tiroideo addirittura il rischio crolla per un'esposizione dopo i 40 anni, il che non avviene per altri tumori.

Vale la pena di vedere da vicino come la RERF determina il rischio tenendo conto dei fattori modificativi: ci servirà poi per meglio capire i metodi per l'attribuzione del rischio seguiti da Organismi protezionistici come ICRP o BEIR.

C'è da premettere che la base è sempre la determinazione di ERR o ERA, ma soprattutto ERR, come si è visto nel precedente capitolo. Ricordiamo, da esso, che $RR = T_O/T_E$ e $ERR = RR-1$, cioè $RR = 1 + ERR$. Unendo e riscrivendo, abbiamo:

$$T_O = T_E \cdot [1 + ERR]$$

E cioè, in parole: "Il tasso osservato è dato dal prodotto del tasso atteso per l'eccesso di rischio relativo, incrementato di 1".

Se si tiene conto che nei lavori di Preston e compagnia il tasso atteso è indicato con la lettera greca λ , la formula precedente ci aiuta a capire l'espressione, ubiquitaria in quei lavori:

$$\lambda(c, s, a, b) \cdot [1 + ERR(d, e, s, a)]$$

Non è altro che il membro di destra della precedente equazione completato con **c, d, e, s, a** che sono i fattori modificativi presi in considerazione: **c** la città bombardata (Hiroshima o Nagasaki: questo perché vi sono state differenze di risultati fra le due); **d** la dose; **e** l'età all'esposizione; **s** il sesso; **a** l'età raggiunta (*attained*). Quindi l'espressione indica che l'ERR specifico per un certo tipo di tumore, per uno dei due sessi, per una certa dose, per una particolare età all'esposizione e per una particolare età raggiunta può essere calcolato disponendo di un tasso osservato e di un tasso atteso di eventi caratterizzati dagli stessi fattori.

Analogo ragionamento vale per ERA, ma in tal caso l'espressione è:

$$\lambda(c, s, a, b) + ERA(d, e, s, a)$$

Cosa è stato fatto, in pratica, dalla RERF?

Le osservazioni (casi incidenti o casi di ca. fatale) sono state suddivise in rapporto alla distanza dall'epicentro delle esplosioni (il che come abbiamo accennato, definisce gli esposti e i non esposti), al tipo di tumore, città bombardata, sesso, e classificate in base a 23 categorie (fasce) di dose, da 0.005 mSv a 3 Sv, al periodo di follow-up (considerato per fasce di 5 anni), all'età all'esposizione (14 fasce di 5 anni da 0 a 70 e più anni) ed all'età raggiunta (17 fasce quinquennali da 5 a 85 e più anni). Questa minuziosa classificazione ha ripartito i casi in **37000** caselle: per fare un esempio, una di esse può contenere il numero (conteggio) di tumori polmonari fatali nei maschi che essendo stati irradiati a Hiroshima con una dose fra 0,20 e 0,25 mSv quando erano fra i 25 e i 30 anni hanno raggiunto un'età compresa fra 65 e 70 anni. La casella contiene anche il periodo di follow up (in PY) del gruppo di cui c'è il conteggio, nonché le analoghe informazioni riguardanti i non esposti. E' quindi chiaro che vi sono tutte le informazioni che, per questo gruppo di persone con particolari caratteristiche, permetterebbero di calcolare ERR o gli altri indici di cui al precedente capitolo. Meno evidente è che ciò non servirebbe a niente. Infatti, data la dimensione della coorte e il numero assai elevato di caselle, molte di queste conteranno pochi casi ed alcune pochissimi: gli indici calcolati sarebbero statisticamente inaffidabili, con intervalli di confidenza inaccettabilmente ampi.

Per risolvere questa difficoltà si è, ricorrendo ad un modello matematico, cercata una funzione che consentisse di interpolare al meglio (fittare) i contenuti di tutte le caselle ed un modello conveniente è ultimamente risultato essere definito dalla formula:

$$ERR \text{ (o ERA)} = \rho(d)_{\beta_s} \cdot \exp(\gamma e) \cdot a^\eta$$

Nelle analisi del 1994 e 1996 la formula era più semplice perché non era considerata l'età raggiunta: $ERR \text{ (o ERA)} = \rho(d)_{\beta_s} \cdot \exp(\gamma e)$.

In questa formula $\rho(d)$ è il coefficiente di rischio β_s (cioè ERR/Sv, o ERA/Sv) così come viene modificato dal livello di dose: convinti sostenitori della Linear Non-threshold Theory (LNT) gli studiosi della RERF considerano questa modifica lineare e cioè $\rho(d) = \beta_s d$. Ma ci sono Autori che si sono impegnati nel mostrare come anche altre relazioni dose-effetto (lineare con soglia, quadratica, lineare-quadratica, sovralineare) non fossero incompatibili con i dati del LSS.

I parametri β, γ, η della funzione vengono trovati con procedimento statistico di regressione multipla. Essendo i dati nelle caselle rappresentati da conteggi, la regressione è di tipo Poissoniano ed essendovi un esponenziale e una potenza nella formula si tratta anche di una regressione non lineare. Tutto ciò complica le cose e fa sì che non solo sia indispensabile il computer, ma anche una tecnica statistica sofisticata che è andata perfezionandosi nel tempo: l'ultimo interessante perfezionamento, testato sul LSS ma applicabile anche ad altri studi radio epidemiologici, è stato pubblicato nel dicembre 2011 da D.B. Richardson e B. Langholz.

Ovviamente gli stessi procedimenti matematico-statistici furono applicati al gruppo di controllo (non esposti) per avere stime di rischio da confrontare, complessivamente e tumore per tumore, con il gruppo degli esposti onde ottenere ERR e gli altri indici. E' questo il "**confronto parametrico**", concettualmente un po' diverso dal confronto diretto su tabelle di contingenza descritto nel Capitolo III.

Una volta ottenuti i parametri della funzione è facile applicare la formula per avere un ERR (o ERA) – con il suo intervallo di confidenza- adatto ad interpretare situazioni particolari (cioè il contenuto di una particolare casella).

I risultati ottenuti per i vari tipi tumorali sono spesso riportati in grafici, che ne offrono un'immediata interpretazione. Nella Fig. 3 è riportato in grafico, da un lavoro di Pierce DA et al., il coefficiente di ERR per l'incidenza di alcuni tumori solidi, con l'intervallo di confidenza.

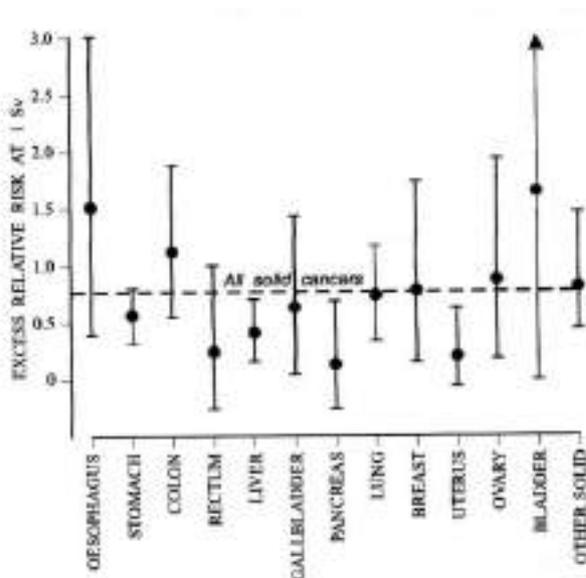


Figura 3

Un grafico come questo dà subito un'idea della maggiore o minor radioinducibilità di ciascun tipo di tumore. Ma evidenzia anche l'importanza di prendere in considerazione l'intervallo di confidenza (IC) che per ERR non deve, come si disse, comprendere lo 0. Se nel grafico si traccia, idealmente, una linea orizzontale che passa per lo 0, si vede subito che il LSS non ha dimostrato significativamente una radioinducibilità dei tumori del retto, del pancreas e dell'utero. Si noti che l'ERR della vescica è il più elevato di tutti ($> 1,5$): è solo l'IC che ci informa come questo valore debba essere considerato con cautela e sia molto meno affidabile di quello, assai meno elevato, riguardante il ca. dello stomaco.

D.A. Pierce, come altri autori della RERF, usa intervalli di confidenza al 90 %, che sono più ristretti di quelli al 95%, canonici nell'abituale statistica. Se l'intervallo fosse stato al 95 % il limite inferiore di IC scenderebbe sotto lo 0 anche per i tumori della vescica e della colecisti. Thompson et al. hanno analizzato nel 1994 i dati del LSS per quanto riguarda l'incidenza dei tumori, usando intervalli di confidenza al 95% per ERR. Il limite inferiore di IC è risultato

negativo per ben nove siti tumorali: cavo orale e faringe, esofago, retto, colecisti, pancreas, utero, prostata, rene, sistema nervoso.

Esempio n. 2: esposizione a 131-I

E' un esempio di studio di coorte condotto con modalità retrospettiva ed anche con necessità di standardizzazione per il confronto fra esposti e non esposti: condizioni entrambe che rappresentano elementi di debolezza dello studio, come vedremo. Ho scelto l'esempio anche tenendo conto che esso riguarda l'esposizione a 131-I, tanto temuta dall'opinione pubblica dopo Chernobyl e Fukushima.

Lo studio è stato pubblicato su Natl Cancer Inst 1988; 80: 1132-38 da L.E. Holm e 11 altri autori (fra i quali spicca il prestigioso nome di J.D. Boice, del National Cancer Institute di Bethesda, USA) ed è inteso a verificare la possibile radioinduzione di carcinomi tiroidei. Esso riguarda il follow-up, per il quale hanno collaborato sette centri sanitari svedesi, di 39435 pazienti ai quali fra il 1951 e il 1969 erano state effettuate indagini con 131-I a dosi diagnostiche (attività media somministrata 1,92 MBq, dose media alla tiroide 0,5 Gy).

I pazienti erano giunti all'indagine con il radionuclide per varie ragioni: nel 42% dei casi per ipertiroidismo, nel 31% per sospetto di tumore tiroideo, nel 16% per ipotiroidismo, nell'8% per altre ragioni.

Il follow-up, retrospettivo, si è avvalso delle cartelle cliniche (che si sono rivelate insufficienti in 782 casi il che ha ridotto la coorte a 38653 casi) e dei dati dello Swedish Cause of Death Register. Coloro che non uscirono dal follow-up a causa della comparsa di un ca. tiroideo, o per morte, o perché persi di vista furono seguiti mediamente per 20 anni; furono comunque esclusi dal follow-up i primi 5 anni dopo la somministrazione del 131-I, per evitare di conteggiare tumori iniziati prima dell'irradiazione e clinicamente latenti. Pur con questa limitazione il follow-up ha totalizzato 527056 PY, una ragguardevole cifra.

Nel follow-up sono stati osservati **50** tumori maligni tiroidei, in prevalenza Ca. papilliferi, e questo numero è stato confrontato con quello atteso nella popolazione generale svedese, desumibile dallo Swedish Cancer Register (SCR). Ma un confronto diretto non era possibile. La coorte ha caratteristiche particolari: notevole prevalenza delle femmine (79% contro 21%) ed età piuttosto elevata: 44 anni in media. I dati del SCR hanno dovuto quindi essere standardizzati e lo sono stati tenendo conto dell'età, del sesso e dei ratei annuali di incidenza tumorale negli anni corrispondenti a quelli del follow-up. In questa popolazione non esposta, standardizzata e numericamente comparabile, risultarono da attendersi **39,4** tumori maligni tiroidei. Da cui il risultato generale dello studio:

SIR = 50/39,4 = 1,27 (IC: 0,94 – 1,67)

Come per RR, anche l'IC di SIR non deve comprendere 1; qui invece lo comprende ($0,94 < 1$) ed è quindi da ritenere che non vi sia un significativo aumento di rischio negli esposti. Così infatti concludono gli autori: "In summary, the present study has not shown any increase risk for thyroid cancer after small doses of 131-I". Questo risultato era in contrasto con quanto già ben noto sulla carcinogenesi tiroidea da irradiazione esterna (per tigna, iperplasia timica, ecc.); ma è giustificato dagli autori considerando non solo l'esiguità della dose, ma anche il fatto che l'irradiazione da parte dello 131-I avviene a basso rateo di dose e quindi con minor effetto biologico dell'irradiazione esterna con raggi X.

Qualche dato interessante è emerso dall'analisi dei casi divisi in gruppi. E' emerso un SIR statisticamente significativo negli uomini fra i 50 e i 74 anni: SIR = 3,14 (IC: 1,15 – 6,64). Poiché ora si sa bene che in questa categoria di persone la possibilità di una radioinduzione neoplastica tiroidea è pressoché nulla, questo risultato fa ritenere che nel confronto con il gruppo di riferimento ci sia stato qualcosa di improprio, nonostante il procedimento di normalizzazione. Un

aumento significativo dei tumori ($SIR = 2,77$ con $IC\ 1,92 - 3,97$) è stato notato anche nelle persone giunte all'indagine per sospetto neoplastico: risultato che non meraviglia per nulla, come è ovvio. Per contro in quelle esaminate per altre ragioni si è notato un SIR particolarmente basso: $0,62$ con $IC\ 0,35 - 1$. Se il limite superiore fosse stato anche di poco inferiore a 1, si sarebbe potuto concludere che in questa categoria di persone esposte la carcinogenesi è significativamente ridotta. Accostando questo dato al lavoro di Monsieur et al. che segnalano un effetto ormetico dei trattamenti con ^{131}I qualcuno potrebbe audacemente sostenere che una modica quantità di ^{131}I può far bene!

Quelle persone nella loro grande maggioranza furono esaminate per ipertiroidismo (onde quantificare la captazione tiroidea dello iodio o definire la natura "calda" di un nodulo). Un tempo si pensava che i tumori maligni tiroidei fossero rari negli ipertiroidici e questo potrebbe giustificare, indipendentemente dal trattamento con ^{131}I , un basso valore di SIR . Tuttavia la recente letteratura tende a smentire la rarità dell'associazione ipertiroidismo – carcinoma tiroideo. Il lavoro che abbiamo sintetizzato è regolarmente citato nella letteratura medico-nucleare ogni qual volta si giunga a parlare di pericolosità delle indagini diagnostiche; ai medici nucleari non spiace che venga assolto un nuclide in passato da loro molto usato (attualmente è sostituito da ^{123}I). Ma il generalizzarne le conclusioni è fuorviante: la possibilità di una induzione neoplastica tiroidea da ^{131}I e da altri isotopi dello iodio è ormai cosa certa, non solo per gli esperimenti su topi e ratti, ma soprattutto per le tristi conseguenze di Chernobyl, dettagliatamente riviste da UNSCEAR 2008: se ne veda la sintesi fatta da G. Trenta nel numero di novembre 2011 della Rivista dell'AIRM.

Il lavoro è piuttosto un discreto esempio delle "trappole" insite negli studi radioepidemiologici, anche quando condotti da ricercatori esperti e scrupolosi.

Studio caso-controllo

Esempio n. 3: il caso di Sellafield

Nel 1983 una trasmissione televisiva inglese portò con tono allarmistico a conoscenza del pubblico che nel villaggio di Seascale prossimo all'impianto nucleare di Sellafield nella West Cumbria (è un impianto per il reprocessing del combustibile nucleare) erano stati constatati cinque casi di leucemia infantile e due di linfoma, quando, in base a quel che avviene nella popolazione generale del Regno Unito, se ne potevano attendere al massimo uno.

L'intento allarmistico fu raggiunto e il Governo incaricò di una indagine un "Advisory Group" guidato da Sir Douglas Black. Il gruppo constatò la realtà di un eccesso, inspiegabile, e formulò raccomandazioni perché fosse effettuato uno studio epidemiologico con seri crismi scientifici. L'invito fu raccolto da sei ricercatori guidati da Martin J. Gardner, Professore di Statistica medica, che già si stava interessando dell'argomento. Il gruppo effettuò un impegnativo studio caso-controllo, pubblicandone separatamente sia la metodologia (Gardner MJ et al. BMJ 1990; 300: 429-34) che i risultati (Gardner MJ et al. BMJ 1990; 300: 423-9).

I casi – raccolti da varie fonti con molta diligenza- erano rappresentati da 52 casi di leucemia, 22 di linfoma non-Hodgkin e 23 di m. di Hodgkin, diagnosticati nel 1950-85 in persone di età inferiore ai 25 anni (ma con netta prevalenza dell'età infantile ed adolescenziale). I controlli sani sono stati scelti con cura: otto per ciascun caso, tratti dagli stessi registri di nascita ed egualizzati (matched) per anno di nascita e sesso. Per evitare cause di confondimento, si è indagato, confrontando casi e controlli, sulle madri dei giovani in ordine alla loro età (giovane, anziana) e alle circostanze inerenti la gravidanza (esposizione a raggi X, infezioni virali) e il parto (naturale, cesareo); per il padre sulla classe sociale, in media più elevata a Seascale che altrove per la presenza di dirigenti e funzionari del grande impianto nucleare, sull'età e sul tipo di attività lavorativa svolta: nel caso questa venisse svolta all'impianto nucleare (pochissime madri

lavoravano nell'impianto, quindi non si poterono raccogliere dati anche per loro) è stata ricostruita la dose individualmente ricevuta quale risultava da dosimetria esterna, con particolare riguardo alla dose ricevuta nel periodo del concepimento del figlio e nei mesi precedenti ad esso. Dei giovani interessati da leucemia-linfoma e dei rispettivi controlli fu segnato il peso alla nascita e indagate le abitudini di vita, soprattutto riguardanti (dato che gli scarichi dell'impianto venivano riversati in mare) il consumo di pesce e di molluschi e l'abitudine di soggiornare o giocare sulla spiaggia.

I risultati sono stati correttamente esposti come Odds Ratio (OR) con i limiti di confidenza al 95%, anche se gli OR, nelle dettagliate tabelle che li riportano, sono posti sotto il nome di "Relative risk". Gli OR non sono stati calcolati direttamente dalle tabelle di contingenza, ma stimati mediante regressione logistica (per la quale si veda la più volte citata dispensa).

Cosa è stato osservato? Si è visto subito che non v'era differenza fra casi e controlli per quanto riguardava i linfomi di Hodgkin che perciò non figurano analizzati in dettaglio nelle sette tavole inserite nella pubblicazione che riporta i risultati. In esse si considerano i risultati delle sole leucemie e quelli dell'aggregazione leucemie-linfomi non-Hodgkin. Il maggior interesse sta nelle leucemie, perché quanto di significativo osservato per esse lo è anche nell'aggregazione con i linfomi, ma a minor livello di significatività. E i risultati per esse più importanti sono due, il secondo dei quali clamoroso:

- 1) Un maggior rischio per i giovani nati in prossimità dell'impianto (in una fascia di 4 km) rischio che decresce regolarmente, con andamento quasi lineare, con l'incremento della distanza, fino a 30 e più km dall'impianto.
- 2) Un rischio leucemogeno evidente nei giovani con il padre lavorante nell'impianto di Sellafield, legato alla dose da questi ricevuta e al fatto di averla ricevuta prima del concepimento, perché significativo con OR = 6,24 (IC: 1,51 – 25,76) quando la dose totale pre-concepimento superava i 100 mSv ed altrettanto, o più significativo (OR = 7,17 con IC: 1,69 – 30,44) quando nei sei mesi che precedevano il concepimento erano stati ricevuti più di 10 mSv. Inoltre, tre dei cinque casi di leucemia infantile riscontrati nel villaggio di Seascale avevano padri che lavoravano a Sellafield ed avevano ricevuto elevate dosi di radiazioni in questo periodo pre-concezionale.

Si noti che in un precedente studio (Smith PG, Douglas AJ BMJ 1986; 293: 845-54) condotto su tutti i lavoratori di Sellafield non era emerso un eccesso di mortalità per leucemia; l'effetto lesivo, non presente nei padri esposti, si manifestava nei figli non esposti!

L'interpretazione di Gardner et al. fu che l'irradiazione dello sperma utilizzato nel concepimento vi avesse indotto una mutazione leucemogena, trasmessa ai figli.

Questa sorprendente conclusione suscitò un enorme interesse per le ovvie conseguenze radiobiologiche, protezionistiche, sociali. Vi furono accese discussioni e fu istituito un apposito comitato (COMARE) per ulteriori indagini. Fu notato un eccesso leucemico nell'area di un altro sito di riprocessamento a Dounreay, tuttavia significativo solo quando alcuni casi inizialmente considerati linfomi furono riclassificati come leucemie. Anche per l'unico sito di riprocessamento nell'Europa continentale, a La Hague in Francia, si notò un eccesso leucemico nell'area rurale, ma non in quella urbana prossima all'impianto. E un eccesso fu segnalato anche per la centrale di Krummel in Germania, peraltro con uno studio ritenuto da molti lacunoso e bisognoso di approfondimento. In questi studi, peraltro, non fu confermata la relazione fra leucemia ed irradiazione paterna segnalata per Sellafield e vari altri studi sono risultati del tutto negativi.

L'interesse per le RI ha un po' oscurato altri risultati pur presenti nello studio di Gardner e coll. Si è notato un modesto e non inatteso aumento del rischio nei nati da madri che avevano ricevuto indagini con raggi X durante la gravidanza ed un aumento più consistente nei nati da madri con più di 40 anni: circa il doppio di quanto si potesse prevedere. Un dato sorprendente è nella Table V: aggregando leucemie e linfomi e nel confronto con i controlli locali si è notato un significativo aumento del rischio (OR = 3,2 con IC 1,23 – 8,28) per i figli di padri lavoranti nel campo "Iron

and steel” (siderurgico e meccanico?). Come mai? Non se ne dà spiegazione nel lavoro né si precisa se i genitori erano stati esposti alle RI della gammagrafia, in quel campo usata.

Se ho scelto per questo scritto l'esempio di Sellafield è anche perché recentemente è apparsa un'ampia, obiettiva e ben documentata revisione dell'argomento (Kinlen L Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing British Journal of cancer 2011; 104: 12-18). Non viene contestata la realtà delle osservazioni di Sellafield, ma si documenta come possa esserne data, e sia più convincente, un'altra interpretazione. Già avanzata da anni, da quando si sono scoperti virus (come HTLV-1) capaci di indurre leucemia in certe specie animali, come i gatti, e la leucemia infantile nell'uomo. L'ipotesi è quella del “Population mixing” (PM). I grandi impianti di reprocessing nucleare vengono installati, per lo più sulla riva del mare, in zone povere e desertiche con popolazione stabile scarsa e sparpagliata. La costruzione e la gestione dell'impianto implica un rapido e notevole trasferimento di popolazione da centri urbani a queste zone. E' possibile che i nuovi arrivati portino infezioni subcliniche di virus potenzialmente leucemogeni e che questi trovino condizioni propizie all'attecchimento, fino all'emergenza clinica, in popolazioni che, vivendo isolate, non avevano sviluppato difese immunitarie naturali. Questa ipotesi ha trovato notevole supporto in quel che è avvenuto a seguito della scoperta e sfruttamento del petrolio del mare del Nord. Sono stati costruiti grandi impianti per la raccolta e il trattamento del minerale sulla costa settentrionale anglo-scozzese, nelle isole Orcadi e Shetland, con un notevole “population mixing”. Ed anche in questo caso sono stati osservati e descritti focolai locali di leucemie infantili, per i quali le RI non avevano nessuna responsabilità. L'insegnamento principale dell'esempio è che l'osservazione e la verifica statistica di una associazione fra una certa condizione ed un fattore considerato capace di produrla non garantisce affatto che quel fattore sia realmente la causa della condizione.

Studio trasversale

Esempio n. 4: le donne del Guandong

Il Guandong è un'ampia regione affacciata sul Mar cinese meridionale, abitata da una popolazione che al tempo dello studio (1990) era agricola, molto stabile, di omogenea etnia Han. Caratteristica peculiare della regione è che vi sono distretti ove, per la presenza di minerali radioattivi (Torio) il fondo naturale di RI è tre volte più elevato (330 mR/anno) che nei distretti ove il fondo è normale.

Un nutrito gruppo di 17 ricercatori (fra i quali il già citato JD Boice) ha ritenuto utile confrontare la prevalenza di nodularità tiroidea e di aberrazioni cromosomiche effettuando una survey sulle donne nate ed abitanti nell'area ad alto fondo nel confronto di “Rischio relativo” con quelle nate ed abitanti nelle aree a basso fondo (Wang Z, Boice JD et al. J NatlCancerInst 1990; 82: 478-85). Sono state scelte le donne perché il ca. tiroideo è più frequente nelle donne che negli uomini e perché era già emerso dal LSS e da altre fonti che le donne sono più suscettibili alla radio induzione di esso. Risultava, inoltre, che la maggior parte delle donne non aveva mai lasciato il villaggio di nascita, con esposizione quindi continua anche in età infantile e giovanile quando la radio suscettibilità della tiroide è maggiore.

Non potendosi esaminare tutte le donne, fu scelto un campione di 1000 donne per ciascuna delle due aree, a basso o ad alto fondo, tale cioè da poter evidenziare un RR di 1,6 o maggiore con significatività 0,05 e potenza 80%. I campioni furono formati in modo random, reclutando donne fra i 50 e i 65 anni. Per donne di questa età si calcolò che l'eccesso di dose ricevuto in tutta la vita dalla tiroide nell'area ad alto fondo fosse, in media, di 9cGy.

Le donne furono confrontate per la presenza, o meno, per la presenza di noduli singoli o multipli, in gozzo o senza gozzo, e di struma semplice, caratteristiche clinicamente definite dal consensus

fra tre tiroidologi. Si indagò inoltre su eventuali differenze fra i due gruppi per fertilità, stile di vita, abitudini alimentari, assunzione di farmaci, malattie, esposizione diagnostica a raggi X.

In una parte del campione (meno di un terzo) furono effettuati nel centro della Marina cinese a Pechino esami di laboratorio (T3, T4, TSH, iodio urinario e rapporto iodio/creatinina, anticorpi antimicrosomiali) ed in 100 persone per gruppo fu studiata la presenza di aberrazioni cromosomiche, stabili o instabili, su linfociti in coltura.

I risultati dei confronti dei tassi di prevalenza sono stati espressi come RR, con intervallo di confidenza al 95%.

Risultati: non si è osservato un significativo aumento di modularità nelle donne più esposte; l'unica differenza modestamente significativa (RR = 1,34 con IC 1,07 – 1,68) riguardante la tiroide è stata una maggior prevalenza di gozzi senza noduli (struma semplice). Gli autori concludono: “We conclude that an excess thyroidal exposure of about 9 cGy delivered over a lifetime is not associated with an increased risk of clinically detectable thyroid cancer”.

Per contro nelle donne più esposte è stato notato un eccesso di aberrazioni cromosomiche, non significativo per le aberrazioni stabili (traslocazioni, inversioni, delezioni), significativo invece per quelle instabili (dicentrici e anelli, ma erano quasi tutti dicentrici).

Sono validi questi risultati? C'è da dubitarne, esaminando più da vicino la pubblicazione; numerosi sono gli elementi di debolezza.

- Dimensione ed alterazioni della tiroide furono definite su base ispettiva e palpatoria, senza riscontri strumentali (ecografia, scintigrafia);
- Fra modularità e carcinoma tiroideo c'è un rapporto, ma non può essere quantificato con esattezza; per fortuna la maggior parte dei noduli, anche solitari, è benigna. In realtà i ricercatori avevano iniziato ad effettuare agoaspirati per verificare la presenza di ca., ma avendo constatato, dopo 65 casi, che i risultati citologici erano inattendibili hanno abbandonato l'indagine;
- Non si sa quanto siano attendibili i risultati di laboratorio. Quelli per il TSH non sono riportati perché la tecnica RIA usata era poco sensibile. Per le altre indagini si dovette ripetere il prelievo in 551 donne su 600 essendo le prime determinazioni “unsatisfactory, due to tecnica problems”. All'epoca, la sanità in Cina non doveva essere un granché;
- Le donne della zona a basso rischio avevano avuto indagini radiologiche del torace in una percentuale significativamente ($p = 0,001$) superiore a quelle della zona ad alto fondo. In teoria, questo potrebbe aver accresciuto il tasso di alterazioni tiroidee radio indotte, rendendo meno significativa la differenza;
- Al di fuori delle condizioni tiroidee, i due gruppi sono apparsi significativamente dissimili per molte caratteristiche: stato di salute, consumo di medicinali, abitudini alimentari e di vita. Stranamente, quelle più esposte alle RI erano quelle che sembravano stare meglio, con un significativo minor consumo di antidolorifici e di farmaci per l'artrite.
- Nelle donne più esposte si è osservato un basso livello di iodio urinario. Una carenza iodica potrebbe stare all'origine dell'ingrossamento tiroideo, più frequente in questo gruppo che nel gruppo di controllo.

Più affidabili sono i risultati riguardanti le aberrazioni cromosomiche, anche perché i vetrini sono stati rivisti in America. Ho visto citare il lavoro a riprova che alterazioni cromosomiche radio indotte non necessariamente danno luogo a tumori clinicamente manifesti. Ma, stante la diversità per molti altri aspetti dei gruppi posti a confronto, non si può in assoluto escludere che oltre le RI qualche altro fattore, magari non preso in considerazione, possa esserne causa o concausa.

Un dato interessante emerso dallo studio e che non riguarda le RI è una assai minore nodularità tiroidea nelle donne dei due gruppi che facevano ampio consumo di aglio e cipolla. Una osservazione che farà piacere ai fautori della dieta mediterranea.

Capitolo V: Problemi e limiti della radioepidemiologia

Gli esempi del precedente capitolo avranno convinto il lettore che i lavori radioepidemiologici devono essere valutati con occhio critico: molte sono le cause di errore, o le limitazioni intrinseche alla metodica, che possono influire sui risultati o sull'interpretazione che se ne dà. Le principali vanno conosciute e ne diamo una rapida sintesi in questo capitolo.

Errori sistematici

L'errore sistematico può essere definito (UNSCEAR) come "Any process at any stage of inference that tends to produce results or conclusions that differ systematically from the truth". L'errore sistematico è detto "bias" in inglese ed useremo anche noi questa rapida dizione, ormai attecchita anche nella nostra lingua. Fra le più comuni cause di bias ricordiamo:

- 1) Se uno studio di coorte non è molto accurato, vi sono persone che possono uscire dal follow-up perché migrate o morte senza che il fatto venga registrato. Continuano perciò ad essere considerate viventi ed aggiungono PY allo studio. Questo conduce ad una sottostima sistematica del rischio, più o meno rilevante a seconda del numero di queste persone;
- 2) Modalità ed accuratezza nell'accertamento dell'effetto possono influire sul risultato dello studio. Una causa di errore sistematico risiede nel fatto che lo screening medico sia condotto più a fondo nelle persone più esposte proprio perché si sa che la loro esposizione è maggiore. Anzi: idealmente il livello di screening dovrebbe essere identico sia negli esposti che nei controlli. Per alcuni anni l'aumento di carcinomi tiroidei infantili osservati in Bielorussia dopo Chernobyl è stato da qualcuno considerato apparente e dovuto ai più approfonditi screening cui venivano sottoposte le popolazioni più esposte;
- 3) Abbastanza simile è un altro errore sistematico che emerge soprattutto negli studi con i quali si esaminano soggetti esposti per ragioni professionali, o comunque occupazionali. Questa categoria di esposti è sottoposta a sorveglianza medica, anche con modalità (prelievi ematici, controlli strumentali di alcuni organi, ecc.) ai quali la popolazione sana di confronto non è di regola sottoposta. Questo fa emergere un maggior numero di situazioni patologiche e la cosa riguarda in modo particolare le malattie che si manifestano prima e/o di più attraverso modificazione di dati di laboratorio. Le segnalazioni di un aumento di leucemie tra i "liquidatori" di Chernobyl (gli addetti alla bonifica del territorio comprendente la centrale nucleare) potrebbero essere affette da questo bias, secondo alcune voci critiche;
- 4) Un bias in un certo qual modo opposto è il cosiddetto "Healthy worker effect". Proprio perché sottoposti a sorveglianza medica, i lavoratori professionalmente esposti sono selezionati all'ingresso nella professione e anche meglio seguiti poi dal punto di vista sanitario. Non c'è da meravigliarsi se fra essi si dovesse registrare un tasso di patologie neoplastiche un po' inferiore a quello del gruppo di confronto tratto dalla popolazione non esposta, cosa che invece viene invocata dai sostenitori della "Ormesi" come una dimostrazione che le RI "fanno bene";
- 5) Negli studi di coorte condotti con modalità retrospettiva e negli studi caso-controllo può essere causa di bias ricorrere a interviste con gli interessati o i loro prossimi, anziché a documenti storici, come è meglio. Quando l'effetto è una malattia grave, come una leucemia od altra neoplasia, l'associazione con le radiazioni, anche non ionizzanti, è regolarmente enfatizzata, con sopravvalutazione dell'esposizione. Non c'è abitante della zona di Celano che non attribuisca alle radiazioni elettromagnetiche di Radio Vaticano ogni caso di leucemia verificatosi nel territorio;
- 6) Una inesatta stima dosimetrica può dar luogo a bias, specie quando si vogliono stabilire coefficienti di rischio, cioè tarare il rischio sulla dose unitaria. Questo è avvenuto anche per il LSS, quando per varie ragioni, ma soprattutto per una più esatta stima della dose dovuta ai

neutroni, si è passati dal sistema dosimetrico DS86 al sistema DS02. Tutte le precedenti stime del rischio, sulle quali si erano basate anche le Raccomandazioni degli Organismi radioprotezionistici, risultarono sopravvalutate dell'8 – 10%. Poiché il punto è importante si veda Preston DL et al. Radiat. Res. 2004; 162: 377-89

- 7) E' regola che per ogni argomento che interessa la radio epidemiologia si trovino pubblicati parecchi lavori, anche con risultati discordanti. Nel giudicarli o confrontarli non si deve dimenticare che, come avviene anche per le meta-analisi, è frequente il "bias di pubblicazione": è più facile che vengano pubblicati i risultati positivi che i negativi, del resto accolti meno volentieri dalle Riviste. Bisogna diffidare dei lavori con risultati molto positivi, specie se basati su casistiche di modeste dimensioni.

Fattori di confondimento

Molti pensano che se si sta studiando una certa malattia (ad es. tumore polmonare) in rapporto ad un certo "fattore di rischio" (ad es. radiazioni) possa essere "fattore di confondimento" qualsiasi altro fattore di rischio legato all'effetto, cioè capace di produrre quel tipo di tumore (come il fumo di sigaretta per il t. polmonare). Ma non è così: fumatori e non fumatori si distribuiscono casualmente nei due gruppi e, se il campione è sufficientemente numeroso, in proporzioni pressoché uguali. Quindi non inficiano il confronto per quanto riguarda l'effetto della radiazione. Il fattore di confondimento è quello legato sia alla causa che all'effetto. Per chiarire questo concetto serviamoci di un esempio. Un sogno notturno mi suggerisce l'idea che il ca. polmonare possa essere causato anche dall'alcolismo. Guardo in letteratura: la cosa non è stata studiata. Organizzo allora uno studio caso-controllo arruolando 200 persone con Ca. polmonare affiancate da 200 adatti controlli sani e vado a vedere quale è la frequenza degli alcolisti (coloro che bevono più di ½ litro di vino, o l'equivalente in alcool, al giorno) nei due gruppi. Dispongo i risultati in una tabella 2 x 2:

| | Ca. polmonare | Controlli |
|----------------------|----------------------|-------------------|
| Alcolisti | 50 | 10 |
| Non alcolisti | 150 | 190 |
| <i>Totale</i> | <i>200</i> | <i>200</i> |

La differenza fra i due gruppi è significativa con $p < 0,005$ al test χ^2 . Nel gruppo di persone che hanno il tumore polmonare gli alcolisti sono il 25%, mentre sono solo il 5% nei sani. Il rischio relativo è significativo: OR = 6,33 con IC da 3,11 a 12,5.

Questi risultati mi fanno esultare: è evidente che l'alcolismo è associato al tumore polmonare! Mi accingo a pubblicarli, ma mi viene in mente una cosa: che spesso i forti bevitori sono anche forti fumatori e viceversa, Ahi! Non è che qui il fumo sia un vero "fattore di confondimento"? Quel che si deve fare in contingenze come queste è "stratificare" i casi dividendoli: prendo dai due gruppi i fumatori e costruisco con questi una tabella:

| | Ca. polmonare | Controlli |
|----------------------|----------------------|------------------|
| Alcolisti | 46 | 4 |
| Non alcolisti | 74 | 76 |
| <i>Totale</i> | <i>120</i> | <i>80</i> |

Per questa tabella OR = 11,8 con IC da 4,05 a 34,4.

Costruisco un'altra tabella con le rimanenti persone, cioè con i non fumatori:

| | Ca. polmonare | Controlli |
|----------------------|---------------|------------|
| Alcolisti | 4 | 6 |
| Non alcolisti | 76 | 114 |
| <i>Totale</i> | 80 | 120 |

Qui è $OR = 1$ con IC da 0,273 a 3,65

E la verità appare chiara, con mio dispiacere. Perché se tutti sono fumatori il rischio di Ca. aumenta di molto: OR è, in pratica, raddoppiato. Mentre se non ci sono fumatori il rischio relativo si annulla anche se ci sono alcolisti: $OR = 1$ significa che il rischio è uguale nei casi come nei controlli. E' il fumo, non l'alcool, la causa dei tumori.

La **stratificazione** è un metodo potente di analisi dei risultati e vi sono test statistici all'uopo (come quello di Mantel-Haenszel, dettagliato nella dispensa sui dati categoriali); purtroppo stratificando si arriva presto ad avere – come nella terza tabella - un numero troppo esiguo di casi in qualche casella.

Il problema statistico

Una possibilità di errore, molto importante in epidemiologia, ha le sue radici nella statistica. Qui sono costretto a richiamare qualche nozione sui due tipi di errore statistico.

Errore di I tipo (detto anche errore alfa, o “falso positivo”). Quando si fanno dei confronti, in statistica si parte sempre dall'ipotesi nulla, detta H_0 : quella che in realtà una differenza NON ci sia. Se un test dà un risultato che corrisponde a $p = 0.12$ questo significa che l'ipotesi nulla ha il 12 % di probabilità di essere vera e siccome per rifiutare l'ipotesi nulla bisogna scendere, per convenzione, al 5% o meno (livello di significatività: $p = 0.05$ o $p < 0.05$) noi diciamo “Non c'è una differenza significativa”. Se però troviamo $p = 0.05$ affermiamo soddisfatti: “Abbiamo trovato una differenza significativa!” e corriamo alla pubblicazione del risultato. Ma se la differenza in realtà non c'è, con $p = 0.05$ l'ipotesi nulla ha ancora il 5% di probabilità di essere vera e pertanto, rifiutandola, abbiamo il 5 % di probabilità di commettere un errore dando un giudizio falsamente positivo. Questo è l'errore di I tipo: affermare una differenza che in realtà non c'è.

Riflettiamo ora: se facendo un confronto ho il 5 % di probabilità di sbagliare, quando ne faccio 2 ho il 10 % di probabilità di sbagliarne almeno uno, se ne faccio 3 ho il 15 % di probabilità di sbagliarne almeno uno e così via (semplifico: la proporzionalità non è così diretta). Più confronti faccio più la probabilità dell'errore aumenta e diviene consistente la probabilità di sbagliarne 2, poi di sbagliarne 3 ecc. In radioepidemiologia di confronti se ne fanno molti, perché i dati sono stratificati in parecchie categorie (per sesso, età raggiunta, età all'esposizione, ecc.; nella tabella della Fig. 3 erano stratificati per fascia di dose in Sv) quindi la probabilità d'errore è consistente. Si noti che l'errore è serio perché se si confrontano irradiati con non irradiati, affermare una differenza significa affermare una azione lesiva delle RI: se compiamo errori del I tipo diamo per dimostrata una azione lesiva che in realtà non c'è. Esistono tecniche statistiche per correggere l'errore del I tipo (a cominciare dalla più antica, quella di Bonferroni) ma in radioepidemiologia si cerca di evitarle perché compromettono la Potenza che è già un problema cruciale come subito vedremo.

Errore di II tipo (detto anche errore beta o “falso negativo”) (Dia 24). Se – esempio di primatroviamo $p = 0.012$, l'ipotesi nulla ha il 12 % di probabilità di essere vera: la maggior quota di probabilità è a favore del fatto che una differenza vi sia. Ma noi, legati alla convenzione del $p = 0.05$ diciamo “Non c'è una differenza” (dovremmo piuttosto dire “Una differenza significativa non è dimostrata”). Se in realtà la differenza c'è noi, negandola, commettiamo

un errore. Questo è l'errore di II tipo, chiamato "beta": negare una differenza che in realtà c'è. Beta = 0.2 significa che è del 20 % la probabilità di compiere questo errore.

La Potenza (di solito indicata con la lettera P maiuscola è $P = 1 - \text{beta}$ ed indica la probabilità di NON compiere l'errore "falso negativo". Quindi di correttamente evidenziare una differenza quando in realtà c'è. Se beta è 0,2 $P = 1 - 0,2 = 0,8$ mi dice che ho l'80 % di probabilità di mettere in evidenza una differenza che in realtà c'è.

La probabilità di compiere un errore di II tipo aumenta, e quindi la Potenza diminuisce (enumero i fattori generali e principali perché in radio epidemiologia ve ne sono altri legati alle particolarità metodologiche degli studi) se:

- i campioni posti a confronto sono numericamente insufficienti (è il punto cruciale in radio epidemiologia: e poiché una Potenza del 90 o 95 % aumenta di molto la numerosità dei campioni ci si accontenta, in genere, dell'80%);
- la differenza che si cerca non è rilevante (altro punto debole della radioepidemiologia: abbiamo già fatto rilevare, mostrando i risultati del LSS, che le differenze non sono ampie salvo che a dosi molto elevate);
- è ampia la variabilità delle misure (indicata dalla loro Deviazione Standard) o vi è parecchio "rumore" (fluttuazioni casuali dei dati). Purtroppo i dati radioepidemiologici sono rumorosi. E piccole differenze dovute a piccole dosi possono risultarne mascherate.
- per avere risultati più significativi, si scelgono livelli di significatività inferiori a 0.05 (ad es. $p = 0.01$). In radioepidemiologia non si scende mai sotto 0,05 anzi talvolta ci si accontenta di $p = 0,10$.

L'importanza di tutto ciò la vediamo ritornando al lavoro cinese sulla popolazione del Guandong. Guardando i dati riportati in tabelle dagli Autori, si vede che le alterazioni tiroidee erano nel loro complesso il 24.9 % nella popolazione vivente nella zona ad alto fondo di RI è il 21.3 per quella dell'altra zona. Una differenza del 3,6 % , non significativa, in effetti. Ma per dimostrare una differenza del 3,6 % con $p = 0.05$ e Potenza = 80 % sarebbe stato necessario che ciascuno dei due gruppi fosse stato composto da 2206 casi e non di mille come deciso dagli Autori! Con 1000 casi per gruppo la Potenza dello studio può essere calcolata nel 46 %, assolutamente insufficiente.

I noduli singoli sono quelli a maggior rischio neoplastico: e per quelli una differenza c'era perché OR = 1,13 resa però non significativa da un IC 0,82 – 1,55. Ma i noduli erano 74 su 1001 nel gruppo esposto e 66 su 1005 nel gruppo di controllo. Con quella dimensione campionaria la potenza si riduce a circa il 10 %. E' quindi verosimile che per difetto di numerosità non sia stata vista una differenza che in realtà forse c'era. Ma con solo il 10% di probabilità di poterla dimostrare!

Il problema delle basse dosi

Le difficoltà statistiche che abbiamo delineato emergono al massimo livello quando si chiede all'epidemiologia di definire il rischio inerente alle basse dosi (< 100 mSv) di RI. Che sono quelle che più interessano chi è addetto alla sorveglianza medica, specie in ambito ospedaliero.

Qui il problema è duplice: quale è il rischio per dosi erogate acutamente, ad alto rateo, e dosi erogate cronicamente e/o a basso rateo. Si sa, da varie fonti, che quest'ultime hanno un effetto biologico minore. Gli Organismi protezionistici hanno perciò proposto un fattore di riduzione (**DDREF: Dose and Dose-rate Effectiveness Factor**) da applicare allorché l'esposizione riguardi radiazioni a bassa dose e/o basso rateo di dose. L'ICRP, ed anche altri Organismi, fissano DDREF = 2 il che praticamente dimezza l'effetto rispetto a quanto osservabile ad alte dosi. L'ICRP 103 (2007) applica il DDREF di 2, anche per non mutare quello del precedente ICRP 60 (1991); ritiene però che esso possa sopravvalutare l'efficacia biologica per unità di dose., e sarebbe incline al DDREF di 1,5 adottato da BEIR VII. UNSCEAR è più orientata a un DDREF = 3. Negli

esperimenti su animali il DDREF generalmente rientra nell'intervallo 2 – 3 e nell'intervallo 2 – 4 per l'induzione di mutazioni geniche e cromosomiche.

Per le dosi erogate acutamente e ad alto rateo la maggior fonte di informazione è, e rimane, il LSP. Esaminiamo allora il grafico riportato in Figura 3, tratto da un lavoro di Pierce DA, Preston DL et al. (Radiat Res 2000; 154: 1118-35), che ci dà un'ottima idea della difficoltà della stima, per lo meno fino ad una dose di 0,5 Sv.

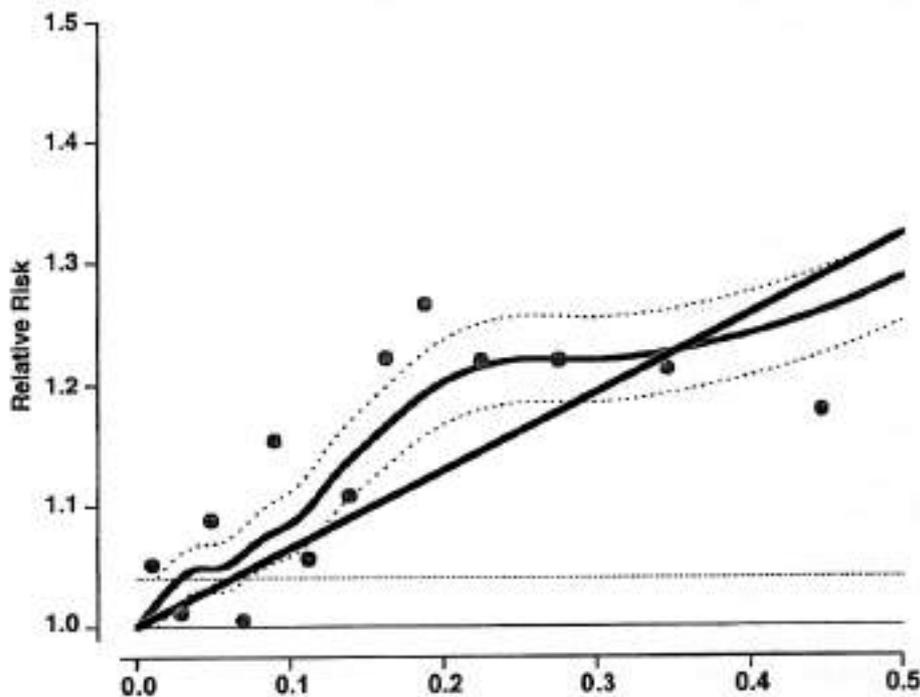


Figura 3

I punti neri sono i valori di RR realmente osservati suddividendo i casi per piccole fasce di dose. La linea ondulata è la loro interpretazione con tecnica statistica non-lineare e le linee punteggiate che la fiancheggiano ne rappresentano i limiti di confidenza. La retta è l'extrapolazione a bassa dose di quanto osservato ad alte dosi, secondo la LNT prediletta dalla RERF e sulla quale si basano le sue stime.

Esaminando i punti e la linea ondulata che li interpola non ci si può sottrarre all'impressione che l'effetto di piccole dosi, da 0 fino a 0,2 Sv (200 mSv) sia condizionato da fenomeni, ben noti in radiobiologia, come il bystander effect, che possono accentuare il danno producendo una risposta cosiddetta "sovrilineare". Ma poi, perché mai il RR fra 0,2 a 0,45 Sv appare nei punti stabile o in discesa?

Nel complesso la linea retta sembrerebbe il modo meno adatto di interpretare l'insieme dei dati. Leggendo sulla linea retta RR per 0,2 Sv troviamo un RR con valore di 1,1 o poco più, mentre quanto veramente osservato per quella dose (il punto nero più alto) si situa fra 1,25 e 3.

Cosa significa la linea punteggiata orizzontale presente nel grafico? È il rischio osservato – e si noti che è un po' maggiore di 1- nel gruppo di riferimento, i non esposti abitanti fra 3 e 10 km dall'epicentro dell'esplosione atomica. È sorprendente, a meno che si adotti una visione di tipo "ormetico", che per dosi <0,1 Sv vi siano punti neri al di sotto di questa linea, come se negli esposti vi fosse un minor rischio. Questa difficoltà è evitata adottando come linea di base, a RR = 1, la linea orizzontale continua tracciata nel grafico, che è riferita agli esposti con dosi <0,005 Sv (vedi tabella di Fig. 3). Essi sono stati assunti come gruppo di riferimento, in quanto gli studiosi della RERF hanno ritenuto che le abitudini campagnole degli abitanti lontani dal centro abbiano introdotto fattori (dieta più povera, minor igiene, maggior propensione al fumo ecc.) di per sé

capaci di provocare un modesto aumento di tumori rispetto agli abitanti del centro cittadino bombardato.

Alle difficoltà inerenti all'interpretazioni delle osservazioni, si aggiungono quelle inerenti al problema statistico, che illustreremo con uno schema tratto da BEIR VII.

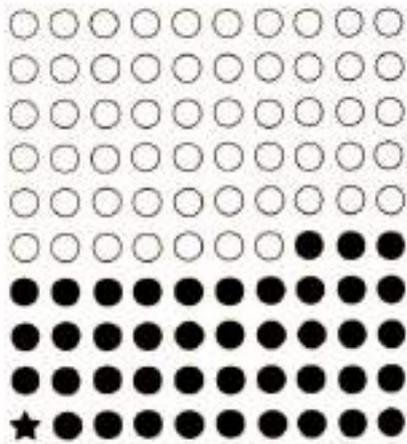


Figura 4

Su 100 Americani si formano, in tutta la vita 42 tumori (punti neri). Quindi la proporzione è 0,42 (42 %). Se i 100 sono irradiati acutamente con 100 mSv se ne forma uno in più (la stella). Quindi la proporzione dei tumori è 0,43. Per dimostrare con $p = 0.05$ e Potenza 80 % una differenza di proporzioni da 0,42 a 0,43 servono due gruppi di persone, ciascuno di 38560 persone. Ma se la dose fosse di 10 mSv (all'incirca quella di una TAC multistrato) occorrerebbero due gruppi di 3827225 persone (quasi 4 milioni!). V'è da temere che quanto realmente avviene alle dosi più piccole, che sono quelle che più interessano l'addetto alla sorveglianza medica ospedaliera, non verrà mai conosciuto per via radioepidemiologica.

Per dosi molto piccole erogate in modo cronico, o protratto, o comunque a basso rateo, come è tipico per molte indagini diagnostiche della Medicina nucleare e per le esposizioni dei professionalmente esposti il problema è ancor più complicato, dato che per la loro minor efficacia biologica si avrà a che fare con un ridotto numero di eventi neoplastici.

L'approccio radio epidemiologico più importante a questo problema è lo studio internazionale condotto su lavoratori dell'industria nucleare in 15 paesi (l'Italia è ovviamente esclusa). Cardis E et al. presentano (Br Med J 2005; 331: 77-83) i risultati di uno studio per la mortalità tumorale su una coorte di 40739 lavoratori seguiti per 5192710 PY. Questo studio presenta vari vantaggi metodologici: 1) E'uno studio di coorte; 2) La casistica è di imponenti dimensioni, 3) Lo studio è effettuato rilevando i dati di ogni individuo secondo un protocollo concordato fra i vari centri, aggregandoli ed elaborandoli poi. Questo è molto meglio, dal punto di vista statistico, che non aggregare, sia pure con procedura meta-analitica, i risultati di studi plurimi effettuati nei vari paesi; 4) Tutti i lavoratori portavano dosimetri personali, il che dovrebbe garantire una quantificazione esatta del fattore di rischio.

In base a questo studio l'ERR per la mortalità tumorale di lavoratori, quasi tutti maschi (90%), esposti ad una dose media cumulata di 19,4 mSv sarebbe:

- ERR (per 1 Sv di dose equivalente al colon) = 0,97 (IC al 95%: 0,14-1,97) per tutti i cancri tranne le leucemie. Questo permetterebbe di attribuire alla irradiazione subita l'1-2% dei casi di morte per tumore osservati nella coorte;
- ERR (per 1 Sv di dose equivalente al midollo osseo) = 1,93 (IC: <0 – 8,47) per le leucemie, escludendo la leucemia linfatica cronica considerata non radio inducibile. L'ERR per le leucemie è quindi elevato (RR= 2,93), ma non significativo.

Lo stesso gruppo di studio ha esaminato, sugli stessi soggetti esposti, se vi fosse un incremento di mortalità per patologie non neoplastiche (Vrijheid M, Cardis E et al. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1126-35). Ma non è stata riscontrata alcuna relazione significativa: ERR = 0,24 (IC: -0,23 – 0,78) per tutte le cause non neoplastiche e ERR = 0,09 (IC: -0,43 – 0,70) per le malattie circolatorie.

Il maggior punto debole del 15-Country Study è proprio la dosimetria, per quanto sembri strano. Questo per la diversità dei dosimetri in uso nei vari centri, per la calibrazione, per la varietà del modo di impiego e di registrazione dei dati in rapporto alle regolamentazioni locali (che non erano state stabilite pensando che i dati dovessero servire ad uno studio radioepidemiologico), per le insufficienti informazioni sulla dose da neutroni e da contaminazione interna. Aggiungo, avendo diretto un Istituto di Medicina Nucleare, che so bene quanto sia difficile ottenere che i dosimetri siano utilizzati sempre e in modo corretto! Cardis et al. sono stati costretti a calcolare un fattore di bias per ogni struttura operativa, per ogni tipo di dosimetro e per ogni tumore e a dividere le dosi registrate per il fattore di bias. Quanto ciò abbia influito sul calcolo del ERR per tutti i cancro, che del resto ha IC con limite inferiore non lontano da 0, non è possibile sapere. Un altro punto debole è che parte dell'aumento di rischio osservato sembra poter essere attribuito al fumo, come fattore di confondimento.

Un altro studio, forse di minor qualità metodologica, ma con coorti di ampia dimensione (29873 persone per l'analisi della mortalità e 17433 per quella dell'incidenza con un follow-up dal 1956 al 2002) riguarda la popolazione vivente nella prossimità del fiume Techa negli Urali, che per decenni ha ricevuto gli scarichi del maggior impianto sovietico per la produzione di armi nucleari, oltre ad essere esposta a rilasci gassosi accidentali avvenuti in quell'impianto nel periodo 1949-56.

Qui il problema dosimetrico è ancor più serio, considerando che le persone non portavano dosimetri e che la loro esposizione era in notevole misura dovuta all'incorporazione di parecchi tipi di radionuclidi; solo per quelli a vita più lunga (Sr e Cs) le misurazioni sugli escreti hanno consentito di ricostruire la dose con discreta attendibilità.

I risultati (Krestinina LY et al. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1038-46 e *Radiat Res* 2005; 164: 602-11) per i ca. solidi non differiscono sostanzialmente da quelli del 15-Country Study: ERR = 1 (IC al 95%: 0,3 -1,9) per l'incidenza e ERR = 0,92 (IC: 0,2 -1,7) per la mortalità neoplastica. Il follow up di questa coorte continua, e ciò è opportuno considerando che la stretta prossimità allo 0 del limite di confidenza inferiore non consente per ora conclusioni sicure.

PARTE II

Metodologie particolari

In questa seconda parte ci occuperemo delle particolari metodologie che gli Organismi protezionistici internazionali usano per importanti scopi, come la stima del rischio e la definizione di coefficienti di rischio “nominali”, il trasporto del rischio fra le popolazioni, la proiezione lifetime del rischio, la valutazione del “detrimento”.

Poiché i documenti dell'ICRP stanno alla base della legislazione e normativa protezionistica internazionale dovremmo seguire come traccia ICRP 103 (2007). Seguiremo invece BEIR VII, documento molto valido, meglio comprensibile e più dettagliato nelle tecniche operative. Nutriamo la speranza – o pretesa- di rendere in tal modo più chiari metodi e tecniche che nell'ICRP 103, soprattutto nell'Allegato A, sono esposti in modo quasi incomprensibile.

Capitolo VI: Trasporto del rischio

Nella precedente Parte abbiamo visto come la RERF è giunta a determinare ERR ed ERA utilizzando i dati derivanti dalla tragedia del bombardamento atomico di Hiroshima e Nagasaki. Ma la domanda è: questi indici, raccolti su giapponesi, valgono anche per altri paesi? Se così non fosse le informazioni di quella che ne è la maggior fonte varrebbero solo per il Giappone.

Il problema è che gli indici nascono da un confronto fra i tassi (di incidenza o di mortalità) osservati negli esposti ed i tassi di base, quelli dei tumori di vario tipo che originano spontaneamente. Se i tassi di base fossero uguali in tutti i paesi il problema non esisterebbe. Ma ci sono invece delle differenze ed anche di notevole entità. Per fare un esempio, il rischio di base per i tumori dello stomaco e del fegato è più elevato in Giappone che in America (il Ca. dello stomaco è addirittura 12 volte più frequente in Giappone che in USA), mentre quello per i tumori del colon, del polmone e della mammella è più elevato negli Stati Uniti.

Cosa succederebbe nella popolazione americana irradiata come quella giapponese non lo sappiamo, perché gli USA hanno bombardato, forse ingiustamente, il Giappone e non il Giappone gli USA. Dobbiamo quindi avvalerci degli indici di rischio stabiliti sui giapponesi, ma come *trasportarli* agli americani?

Ci sono due modi di pensarla. Si può pensare che una certa dose di RI (diciamo 1 Sv) produca un certo numero di tumori di un certo tipo e che questi si aggiungano a quelli di base, originati spontaneamente, dello stesso tipo. Realizzeremmo, in tal modo, un trasporto **additivo**. Però, considerando che il rischio relativo, RR indica quante volte il rischio degli esposti sia superiore a quello dei non esposti (e ERR è semplicemente $RR - 1$) si può anche non illogicamente pensare che la moltiplicazione del rischio di base dovuta a 1 Sv valga per il Giappone come per gli altri paesi. In tal caso basterebbe prendere il rischio relativo determinato sui giapponesi e moltiplicare con quello il numero dei tumori spontanei di un certo tipo che si verificano in un altro paese per ottenere il numero dei tumori che si avrebbero in questo paese se la sua popolazione fosse esposta a 1 Sv. E' questo il trasporto **moltiplicativo**.

Rappresentiamo questi concetti con due semplici formule.

Chiamiamo H (Hazard) il rischio da attribuire ad un'altra popolazione e H_0 il rischio "naturale" (incidenza o mortalità) che quella popolazione ha per un certo tipo di tumore. Un modello "additivo" per il trasporto basato su ERA_{irr} (cioè su ERA determinato nei giapponesi irradiati) ha la forma:

$$H = H_0 + ERA_{irr}$$

ed equivale a pensare "una certa dose ha provocato nei giapponesi un certo numero di tumori di un certo tipo in più di quelli spontanei; questo numero lo aggiungo a quello dei tumori spontanei dello stesso tipo che vi sono nell'altra popolazione" Il modello alternativo (modello "moltiplicativo") è:

$$H = H_0 \times (1 + ERR_{irr})$$

e cioè il rischio naturale viene moltiplicato per il rischio relativo stimato nei giapponesi ($1 + ERR$ è il rischio relativo, perché, come ricordiamo, $ERR = RR - 1$).

Per chiarire ancor meglio il concetto, facciamo un esempio.

Il LSS ha mostrato che negli uomini fra 80 e 85 anni sottoposti a 1 Sv originano (incidenza) 277 cancri epatici su 100000 PY contro 187 nei non irradiati. L'ERA è quindi di 90 casi ($277 - 187$) e $RR = 277/187 = 1,48$, quindi $ERR = 0,48$ (vedasi anche Fig. 3).

Per una popolazione euro-americana, negli uomini fra 80 e 85 anni l'incidenza spontanea di ca. epatici per anno su 100000 persone è di soli 37 casi (il dato è in una tabella di ICRP 103).

Effettuiamo un trasporto additivo, aggiungendo l'eccesso di 90 casi (per 1 Sv su 100000 PY) ai 37 casi che si verificano spontaneamente, su una popolazione euro-americana della stessa dimensione: T_E (stimato) = $90 + 37 = 127 \times 10^{-5}$ PY con $RR = 127 / 37 = 3,43$ e $ERR = 2,43$.

Ed ora il trasporto moltiplicativo: T_E (stimato) = $1,48 \times 37 = 54,8 \times 10^{-5}$ PY.

La differenza tra 127 e 54,8 non è certo trascurabile: il n. di tumori che si suppone originino nella popolazione euro-americana irradiata con 1 Sv sono, con il modello additivo, più del doppio che con il modello moltiplicativo. E si veda anche la differenza cospicua di ERR.

Quindi i due modelli non sono equivalenti: bisogna scegliere. Ma in che modo?

In passato, fra molte discussioni, c'è chi ha applicato il modello additivo e chi ha preferito il modello moltiplicativo; chi ha fatto la media aritmetica dei due risultati e chi (EPA) ne ha fatto la media armonica.

Attualmente si ritiene (ICRP 103) che il modello additivo sia da preferire quando l'organo irradiato sia la mammella o il midollo osseo (leucemie), mentre per tiroide e pelle si rende preferibile il modello moltiplicativo.

Per gli altri tumori la soluzione, condivisa da BEIR e da ICRP, è ingegnosa e promettente, specie in prospettiva.

Si parte dall'ipotesi che per alcuni tumori le RI potrebbero essere un fattore di promozione: in tal caso esse moltiplicherebbero la probabilità che giunga alla manifestazione clinica un tumore iniziato da altri agenti. Per questi tumori il modello moltiplicativo potrebbe venir preferito.

Per altri tumori le RI potrebbero essere l'agente iniziatore: in tal caso il loro effetto si somma a quello di altri possibili agenti iniziatori, concomitanti o concorrenziali. Per questi tumori sarebbe più adatto il modello additivo.

Da ciò nasce l'idea di una media fra i due risultati ponderata da un fattore di proporzionalità p secondo la formula:

$$ERR_{(p)} = p \times ERR_{add} + (1 - p) \times ERR_{molt}$$

Per esempio, per il tumore polmonare si ritiene che le RI siano un fattore di iniziazione che si aggiunge ad altri possibili (fumo di sigaretta, idrocarburi cancerogeni, ecc.). Quindi al modello additivo va assegnato un maggior peso e ciò si ottiene ponendo $p = 0,7$. La formula quindi diviene:

$$ERR_{(p)} = 0,7 \times ERR_{add} + 0,3 \times ERR_{molt}$$

Ma per tumori che non siano quello del polmone (e della mammella, tiroide e midollo osseo per i quali si usa un singolo modello, come detto prima) BEIR VII preferisce pesare di più il modello moltiplicativo assegnando a quello il fattore $p = 0,7$.

Per la maggior parte dei tumori ICRP assume invece un fattore $p = 0,5$, il che significa che i due modelli vengono ugualmente pesati in attesa che la radiobiologia ci informi se le RI vadano considerate più un fattore di iniziazione o più uno di promozione.

In tal modo per il nostro esempio il calcolo darebbe:

$$ERR_{euroameric} = 0,5 \times 2,43 + 0,5 \times 1,48 = \mathbf{1,95}$$

Ho fatto il calcolo senza particolari accorgimenti, perché ICRP non dà indicazioni diverse, anche se BEIR VII accenna, in passant e senza dare dettagli, a un "weighting done in a logarithmic scale".

Ma a quali popolazioni applicare la tecnica per il trasporto del rischio che abbiamo descritto? Di popolazioni nel mondo ce ne sono moltissime ed ognuna ha una sua particolare distribuzione di frequenza dei vari tipi di tumore. Si desidererebbe invece, a scopi protezionistici, giungere a valori unitari, validi ovunque.

Su questo punto ICRP 103 (ed anche BEIR) differisce non poco dal precedente ICRP 60 che ha dominato la scena protezionistica per più di 15 anni.

Seguendo una indicazione di UNSCEAR 1988, ripresa in UNSCEAR 2000, l'ICRP 60 assunse 5 popolazioni come rappresentative di tutta la popolazione mondiale: Giappone, Cina, Inghilterra, Portorico, USA (ma: era giusto trascurare Europa continentale, Africa, Oceania, America meridionale, ecc.?). Lo studio del LSS forniva per il Giappone un eccesso di mortalità, su tutta la vita, di 10,7 %/Sv. Per trasportare questo rischio ad ognuna di quelle cinque popolazioni fu preferito il modello moltiplicativo, dopo aver provato anche il modello additivo e un modello misto. Si fece la media aritmetica dei cinque risultati (sarebbe stato meglio fare una media ponderata sull'entità delle popolazioni; una media aritmetica fra Portorico e Cina ha poco senso)

ottenendo 10 %/Sv. Applicando un fattore di riduzione per le piccole dosi (DDREF) di 2 si giunge a quel fatidico 5 %/Sv considerato poi da molti come Vangelo.

Di fronte a questo modo di procedere, appaiono interessanti le innovazioni introdotte da BEIR ed ICRP nei loro ultimi documenti. Infatti:

- per i tassi naturali di incidenza e di mortalità si sono considerate due sole popolazioni, una euroamericana ed una asiatica, ma per ciascuna di esse vengono mediati i valori rilevati in varie città o Stati (per es. per l'Europa ora c'è anche la Svezia, oltre all'Inghilterra);
- per valutare il rischio da radiazioni si fa capo non solo al LSS, ma anche ad altre fonti direttamente concernenti altre popolazioni (ad es. le irradiazioni a scopo medico).

Capitolo VII: Stime del rischio

Questo è un Capitolo molto importante dal punto di vista pratico.

L'obiettivo è giungere a stime del rischio per i principali tipi di tumore, che tengano conto non solo della dose ricevuta, ma anche di caratteristiche individuali quali il sesso, l'età raggiunta e l'età al tempo dell'esposizione.

I dati utilizzati da BEIR VII per quasi tutti i tumori sono quelli emersi dal LSS, che abbiamo già visto utilizzare dalla RERF. Le stime di rischio da questa ottenute riguardano la popolazione giapponese; quelle di BEIR VII la popolazione USA e ciò comporta un trasporto del rischio secondo i principi che abbiamo esposto. Le stime di ICRP 103 si riferiscono ad una popolazione mista asiatica e ad una euroamericana, le cui caratteristiche sono dettagliate nelle tabelle inserite da pag. 173 a pag.180 della edizione italiana.

Per il tumore della tiroide, essendo insufficienti o insoddisfacenti i dati del LSS, BEIR ricorre alla combinazione di varie fonti: il LSS, i dati raccolti dal Comitato NIH su 7 coorti, i lavori sulla carcinogenesi tiroidea da irradiazione terapeutica per iperplasia tiroidea o tinea capitis.

Il modello matematico generale applicato ai dati per i tumori solidi, con le tecniche descritte in dettaglio nell'Allegato 12 B di BEIR VII e che sono del resto simili a quanto già abbiamo visto nell'esempio 1 del Capitolo IV, ha la forma:

$$ERR(e,a) \text{ o } ERA(e,a) = \exp(\gamma e) \cdot a^\eta$$

Cioè è lo stesso di quello usato dalla RERF, e riportato a pag. 14 di questo scritto, dove a è l'età raggiunta ed e è l'età in anni all'esposizione.

La formula operativa da usare nella pratica introduce anche gli altri fattori modificativi, la dose in Sv (D) e il sesso (parametro β_S : β_M per i maschi o β_F per le femmine). Essa è:

$$ERR \text{ o } ERA = \beta_S D \exp(\gamma e) (a/60)^\eta$$

In questa formula se l'esposizione avviene sotto i 30 anni $e = (e-30)/10$, cioè è considerata per decade, mentre se avviene a 30 o più anni $e = 0$, il che significa che il rischio non viene più considerato modificabile dall'età all'esposizione.

Per imparare ad usare la formula trascrivo qui, semplificandola, la parte della tabella 12-2 di BEIR VII che serve per stimare l'ERR per l'incidenza dei ca. solidi radioindotti in vari organi:

| Organo | β_M | β_F | γ | η |
|------------|-----------|-----------|----------|--------|
| Stomaco | 0,21 | 0,48 | -0,30 | -1,4 |
| Colon | 0,63 | 0,43 | -0,30 | -1,4 |
| Fegato | 0,32 | 0,32 | -0,30 | -1,4 |
| Polmone | 0,32 | 1,40 | -0,30 | -1,4 |
| Mammella | - - - | 0,51 | 0 | -2 |
| Tiroide | 0,53 | 1,05 | -0,83 | 0 |
| Vescica | 0,50 | 1,65 | -0,30 | -1,4 |
| Ovaio | - - - | 0,38 | -0,30 | -1,4 |
| Altri sol. | 0,27 | 0,45 | -0,30 | .2,8 |

Tabella 2

Non ho riportato i tumori della prostata e dell'utero che sono nella tab. 12 -2, ma con IC non significativo. Per "Altri sol." si intende ogni altro tumore solido non elencato, con l'eccezione di quelli della prostata e dell'utero, da non considerare.

Ed ora un esempio pratico. Per i calcoli, se avete un PC con Windows seguendo il percorso Start – Programmi – Accessori – Calcolatrice avrete una calcolatrice che, posta in versione "Scientifica", permette di effettuare esponenziali e potenze con tutta facilità.

Si vuol sapere qual è l'eccesso di rischio relativo di Ca del colon per un uomo di 50 anni che ha ricevuto all'età di 25 anni 0,5 Sv di dose equivalente all'organo.

Calcoliamo prima $e = (25 - 30)/10 = -0,5$

Applichiamo il modello:

$$ERR = 0,63 \times 0,5 \times \exp(-0,30 \times -0,5) \times (50/60)^{-1,4}$$

$$\text{Cioè: } ERR = 0,315 \times e^{0,15} \times 0,83^{-1,4}$$

Con l'uso della calcolatrice per l'esponenziale e la potenza si ricava:

$$ERR = 0,315 \times 1,162 \times 1,298 = \mathbf{0,475}, \text{ quindi } RR = \mathbf{1,475}.$$

Supponiamo ora che l'uomo abbia 60 anni ed abbia ricevuto un Sv all'età di 30 anni.

Ovviamente $e = (30 - 30)/10 = 0$.

$$ERR = 0,63 \times 1 \times \exp(-0,30 \times 0) \times (60/60)^{-1,4}$$

$$ERR = 0,63 \times 1 \times 1 \times 1 = \mathbf{0,63}$$

E abbiamo ritrovato β_M . Questo ci dice una cosa importante: i parametri β sono i "valori di riferimento" e corrispondono all' ERR rilevato nel LSS per uomini e donne di 60 anni irradiati a 30 anni con una dose unitaria (1 Sv). La formula ed i suoi parametri servono a modificare questi valori di base proporzionandoli a dose, età raggiunta, età all'irradiazione e sesso. Quindi, anche senza fare calcoli, confrontando fra loro i valori di β in Tabella 2 ci si può fare un'idea della dimensione del rischio per i vari tipi di tumore, sia nell'uomo che nella donna.

Riportiamo ora la parte della tabella 12-2 di BEIR che si riferisce alla stima dell'ERA per l'incidenza dei tumori solidi. I parametri β rappresentano il n. di tumori in eccesso su 10000 PY in soggetti di 60 anni irradiati con 1 Sv.

| Organo | β_M | β_F | γ | η |
|------------|-----------|-----------|----------|---------|
| Stomaco | 4,9 | 4,9 | -0,41 | 2,8 |
| Colon | 3,2 | 1,6 | -0,41 | 2,8 |
| Fegato | 2,2 | 1 | -0,41 | 4,1 |
| Polmone | 2,3 | 3,4 | -0,41 | 5,2 |
| Mammella | --- | 9,4 | -0,51 | 3,5 1,1 |
| Vescica | 1,2 | 0,75 | -0,41 | 6 |
| Ovaio | --- | 0,70 | -0,41 | 2,8 |
| Altri sol. | 6,2 | 4,8 | -0,41 | 2,8 |

Tabella 3

La tabella di BEIR non riporta valori per la tiroide . Per la mammella $\eta = 3,5$ se l'esposizione avviene al di sotto dei 50 anni, altrimenti $\eta = 1,1$.

Calcoliamo l'eccesso di rischio assoluto per ca. del colon nella situazione del precedente esempio: uomo di 50 anni che ha ricevuto una dose di 0,5 Sv al colon all'età di 25 anni.

Come prima, $e = 0,5$.

$$ERA = 3,2 \times 0,5 \times \exp(-0,41 \times -0,5) \times (50/60)^{2,8}$$

$$ERA = 1,6 \times 1,2275 \times 0,6 = \mathbf{1,18}$$

Quindi su 10000 persone che abbiano ricevuto a 25 anni 0,5 Sv al colon e che siano giunte a 50 anni vi è un eccesso annuo di 1,18 cancro colici (11,8 su 100000 persone) rispetto alle attese.

La tabella 12-1 di BEIR contiene i parametri per la stima di ERR e di ERA per incidenza e mortalità di tutti i tumori solidi, esclusi quelli della tiroide e gli epitelomi cutanei per i quali, dato il lungo decorso e la relativa benignità, non vi sono dati sufficienti alla stima della mortalità. Diamo una sintesi anche di questa tabella:

| | β_M | β_F | γ | η |
|-----------|-----------|-----------|----------|--------|
| ERR | | | | |
| Incidenza | 0,33 | 0,57 | -0,30 | -1,4 |
| Mortalità | 0,23 | 0,47 | -0,56 | -0,67 |
| ERA | | | | |
| Incidenza | 22 | 28 | -0,41 | 2,8 |
| Mortalità | 11 | 13 | -0,37 | 3,5 |

Tabella 4

Qual è l'eccesso di rischio relativo per la incidenza di tutti i tumori solidi in donna avente 40 anni che ha ricevuto 200 mSv a 20 anni?

$$e = (20 - 30)/10 = -1$$

$$ERR = 0,57 \times 0,2 \times \exp(-0,30 \times -1) \times (40/60)^{-1,4}$$

$$ERR = 0,114 \times 1,35 \times 1,752 = \mathbf{0,27} \text{ (quindi } \mathbf{RR} = \mathbf{1,27})$$

I vari tipi di leucemia vengono considerati unitariamente, non includendo la leucemia linfatica cronica, considerata non radio inducibile. Il modello è più complesso, perché vengono introdotti parametri che tengono conto sia del fatto che la relazione dose-effetto non è lineare, ma lineare-quadratica, sia dell'entità della sua curvatura. Oltre all'età all'esposizione (e , con il solito

accorgimento se sotto i 30 anni) è introdotto il parametro t , anni trascorsi dopo l'esposizione, perché il rischio va diminuendo con il trascorrere del tempo.

$$\text{ERR o ERA} = \beta_S(D + \theta D^2) \exp[(\gamma e + \delta \log(t/25) + \phi e \log(t/25))]$$

Ecco i parametri per ERR ed ERA della mortalità, non dell'incidenza:

| | ERR | ERA |
|-----------|-----------------|--------------------|
| β_M | 1,1 per Sv | 1,62 per 10^4 PY |
| β_F | 1,2 | 0,93 |
| γ | -0,4 per decade | 0,29 per decade |
| δ | -0,48 | 0 |
| ϕ | 0,42 | 0,56 |
| θ | 0,87 | 0,88 |

Tabella 5

Con questi parametri potete divertirvi a fare dei calcoli per esercizio. Ma non so se ne vale la pena, perché il punto debole del modello è la sua scarsa affidabilità statistica: fu stabilito su solo 296 morti per leucemia verificate nel follow-up 1950-2000 del LSS; inoltre gli intervalli di confidenza, che non ho riportato nella tabella, in alcuni casi sono uguali a 0 ed in altri addirittura comprendono lo 0.

Muniti delle conoscenze fin qui acquisite, potete affrontare le tabelle da A.4.6 ad A.4.9 di ICRP 103 (pagine 169 – 172 della traduzione italiana) inserite nel testo senza una adeguata spiegazione: trovo, personalmente, che ICRP 103 sia di qualità inferiore al precedente ICRP 60. Guidati da BEIR VII (citato, del resto, nelle note in calce alle tabelle) e nonostante l'oscurità delle intestazioni, riuscirete comunque ad usarle, tenendo conto:

- che la prima colonna numerica si riferisce ai parametri β , però riferiti ad una età raggiunta di 70 anni (non 60 come BEIR) per un'esposizione a 30;
- che la seconda colonna è γ , ma dove BEIR VII scriverebbe -0.17, ICRP scrive -17%;
- che la terza colonna numerica corrisponde ad η

Una particolarità è che la relazione $e = (e - 30) / 10$ vale per tutte le età e non solo per esposizioni al di sotto dei 30 anni.

Riporto, messi in modo da poterli confrontare con quelli di BEIR VII nella Tab.4, i valori per tutti i tumori solidi:

| | β_M | β_F | γ | η |
|-----------|-----------|-----------|----------|--------|
| ERR | | | | |
| Incidenza | 0,35 | 0,58 | -0,17 | -1,65 |
| Mortalità | 0,35 | 0,58 | -0,31 | -0,74 |

Tabella 6

I valori sono lievemente diversi da quelli di BEIR e non c'è quindi da meravigliarsi se tale è anche il risultato del calcolo.

L'ultima colonna delle tabelle è intestata $P_{\text{consistenza}}$ e una nota in calce spiega (!): "I valori di P servono per le verifiche dell'ipotesi che l'età, l'età all'esposizione e (qualora rilevante) gli effetti del sesso descrivano i dati del LSS meglio di quelli di un'analisi specifica di tessuto". Credo di poter interpretare: "Se $P > 0,05$ l'analisi matematico-statistica della RERF va meglio (dato che l'ipotesi H_0 è questa ed essa verrebbe rifiutata con $p < 0,05$); altrimenti per stimare ERR o ERA è meglio un'analisi diretta, come quella descritta nel Cap. III, sui dati raccolti per ciascun tipo di tumore". Se questa mia interpretazione è corretta, i valori riportati nelle tabelle confermano per

quasi tutti i tumori la validità del procedimento matematico-statistico per il calcolo di ERR (incidenza e mortalità) e di ERA per la mortalità, ma lo mettono in discussione per il calcolo di ERA riguardante l'incidenza.

Capitolo VIII: Proiezione “life-time”

Un problema importante riguarda l'estensione a tutta la vita del rischio. Mettiamo che un soggetto abbia ricevuto in una esposizione accidentale 300mSv. La prima cosa che chiederà al medico è: “Che probabilità ho di avere un tumore?” Con questa domanda non vuole sapere l'ERR o l'ERA annuo per l'incidenza pertinente alla sua età all'atto della esposizione, così come calcolati nel precedente capitolo: vuole sapere la probabilità di sviluppare un tumore radioindotto in tutta la sua vita futura.

Per stabilire coefficienti di rischio “lifetime” la fonte di informazione migliore è, ancora una volta, il LSS. A maggior ragione che per altri scopi, perché l'ampia coorte è stata già seguita per molti anni; in essa il numero dei sopravvissuti si va riducendo. Quando, fra non molti anni, non ce ne saranno più si saprà esattamente per tutti cosa è successo in tutta la loro vita ed avrà perso importanza il problema di proiettare nel futuro i dati di un periodo di osservazione limitato.

Cosa viene proiettato? Si può proiettare o il rischio assoluto (EAR) o il rischio relativo (RR o ERR), ma i risultati sono diversi. Facciamo un esempio, di fantasia.

Si sa che il rischio di avere un tumore va aumentando con l'età e questo è vero soprattutto per i tumori solidi che prediligono le età medio-anziane. Posso anche sapere, da tavole epidemiologiche (life-tables), che un certo tipo di tumore ha un'incidenza spontanea di 5 casi su 1000 persone di 40 anni e di 8 casi su 1000 persone di 60 anni. Una popolazione irradiata, seguita per 45 anni, ci ha mostrato che per 1 Sv l'incidenza di quel tipo di tumore negli irradiati sale da 5 a 9 casi su 10000 persone, quindi con un ERA di 4 casi e un RR = 1,8 (ERR = 0,8). Siccome il follow-up non è arrivato fino a 60 anni od oltre, non so invece quale è il numero di tumori che 1 Sv può provocare a 60 anni. Come stimarlo? Se uso ERA supporrò $8 + 4 = 12$ tumori a 60 anni, mentre se uso RR avrò $1,8 \times 8 = 14,4$ tumori. Se ci riflettete pensando all'effetto moltiplicativo di ERR, vedrete che la non trascurabile differenza fra la stima con ERA e quella con ERR andrà anche crescendo con l'avanzare dell'età.

BEIR VII preferisce usare ERA e, dato che questo buon documento ci sta facendo da filo conduttore in questa seconda parte, lo seguiremo anche per il calcolo del suo LAR (Lifetime Attributable Risk). LAR non è l'unico indice di rischio esteso a tutta la vita; ci sono anche ELR (Excess Lifetime Risk) e REID (Risk of Exposure Induced Death), usati da altri Organismi: ma vi risparmio la loro descrizione e le noiose discussioni circa i reciproci meriti e difetti.

Come si calcola il LAR? Il punto di partenza è l'ERA del precedente capitolo: ricordiamo che è l'eccesso annuo di tumori (incidenti o mortali) ad una certa età a , determinati da una certa dose D , ricevuta ad un'età e . Il LAR si ottiene sommando progressivamente - una somma cumulativa - gli ERA annuali. Da quando parte la somma? Dall'età all'esposizione alla quale però si aggiunge una quantità L per tener conto del “periodo di latenza” del tumore: L è 5 anni per i tumori solidi, 2 anni per le leucemie. E fino a quando si fa la sommatoria? BEIR pone il limite della vita a 100 anni, ma gli Organismi protezionistici hanno opinioni diverse: ICRP 103 fa la somma fino a 85 anni.

La formula di BEIR quindi è:

$$\text{LAR}(D, e) = \sum_{e+L}^{100} \text{ERA}(D, e, a) \cdot S(a) / S(e)$$

La sommatoria è abbastanza facile da capire, ma perché ERA viene moltiplicato per $S(a)$? Perché il rischio ad una certa età raggiunta (a , “attained”) deve combinarsi con la probabilità di essere ancora vivi (S : probabilità di sopravvivenza) a quella età! La combinazione è espressa dal prodotto. Questo non vale per tutti i soggetti, ma solo, ovviamente, per quelli che erano vivi all'età dell'esposizione e quindi si deve tener conto anche della probabilità $S(e)$ che si fosse

sopravvivenza fino a quella età. Il rapporto $S_{(a)} / S_{(e)}$ esprime questa probabilità condizionale. Ovviamente ($S_{(a)}$ ed $S_{(e)}$) sono quantità che variano a seconda delle popolazioni; BEIR VII ha utilizzato la life-table per la popolazione americana pubblicata da Anderson e De Turk nel 2002. A pag. 277-278 di BEIR VII troverete le indicazioni per procedere ai calcoli anche utilizzando ERR in luogo di ERA, se lo preferite.

Nella tabella 7 sintetizzo i LAR riportati da BEIR VII nelle Tables da 12-5 (A e B) a 12-7. Nelle tavole citate sono riportati come numero di casi (e di morti) per 100000 persone esposte a 100 mGy (0,1 Gy) di radiazioni a basso LET e sono già corretti per un DDREF di 1,5. Li ho modificati in %/Sv per porli nella forma nella quale siamo abituati a pensarli dal ICRP 60 (1991) in poi. Si ricordi che è usato un DDREF di 1,5 mentre ICRP usa DDREF = 2.

LIFETIME ATTRIBUTABLE RISK

| | Maschi | Femmine |
|----------------------|-----------------------------------|----------------|
| <u>Tumori solidi</u> | | |
| Incidenza | 8 (4-16) | 13 (7-25) |
| Mortalità | 4,1 (2-8) | 6,1 (3-12) |
| <u>Leucemie</u> | | |
| Incidenza | 1 (0,3-3) | 0,7 (0,2-2,5) |
| Mortalità: | circa 30 % in meno dell'incidenza | |

Tabella 7

BEIR VII calcola gli intervalli di confidenza (riportati arrotondati fra parentesi, nella tabella 7) tenendo conto, molto scrupolosamente e con calcoli laboriosi, di tre fattori di incertezza: quella legata alla stima di ERA (o ERR); quella inerente al trasporto del rischio fra le popolazioni; quella inerente alla stima del DDREF (fattore di riduzione per le piccole dosi). Voi vedete quanto siano ampi gli IC al 95%: per esempio la mortalità per tumore solido nelle femmine è stimata 6,1% Sv, ma il valore “vero” potrebbe essere, con il 95% di probabilità, fra 3 e 12 %/Sv. Questo testimonia l'entità cospicua dell'incertezza inerente a questo tipo di calcoli.

Capitolo IX: Dal rischio al “detrimento”

Finora abbiamo parlato di “rischio” in termini statistici e probabilistici, cioè in termini di frequenze e frequenze relative di eventi. Ma proviamo a domandare a qualsiasi persona: “E' più rischioso cadere inciampando in un tappeto in casa o cadere in un burrone?” Dovremmo attenderci che risponda “Inciampando in un tappeto” perché la probabilità di questo evento è molto maggiore che quella di cadere in un burrone. Sono invece sicuro che risponderà “Cadere in burrone” perché mentalmente commisura il rischio alla gravità delle conseguenze dell'evento, se avviene: cadendo in un burrone si rischia la vita, cadendo inciampando in un tappeto si rischia, se si è anziani, al massimo la frattura del collo del femore.

Il concetto di “Detrimento” sviluppato da ICRP, avvicina il significato di “rischio” a quello del comune sentire perché il “Detrimento” combina la probabilità di un evento con la severità delle sue conseguenze.

Nell'elaborazione di ICRP 103 (migliorativa di quella di ICRP 60) il detrimento viene valutato “pesando” i tumori incidenti con alcuni fattori che traducono i seguenti principi:

1) La peggior conseguenza è la morte, che riguarda i tumori maligni radio indotti e non i benigni. Come si può stimare la severità di questa conseguenza? Dalla **frazione di letalità**: tumori che mediamente portino a morte, nonostante le cure, nel 50% dei casi (come il ca. del colon, ad

esempio) sono certamente più gravi di altri che portino a morte nel 30% dei casi. Il numero dei tumori incidenti viene perciò moltiplicato per la frazione di letalità, ottenendo il numero di tumori mortali che corrispondono a quelli incidenti;

2) I tumori benigni non portano a morte, ma certamente compromettono la qualità di vita del portatore. ICRP ritiene che i cancri dovrebbero essere pesati non solo per la mortalità, ma anche per il dolore, la sofferenza e qualsiasi effetto negativo dovuto alla terapia. Con un particolare calcolo, la riduzione della qualità della vita viene quantificata in un fattore che, applicato ai tumori non mortali, permette di considerarli come se fossero un ridotto numero di tumori mortali. Di conseguenza, è la frazione di letalità che viene modificata, e ciò avviene attraverso l'applicazione di un peso q_{\min} assunto uguale a 0,1 che modifica la frazione di letalità denominata k_T secondo la relazione $q_T = q_{\min} + k_T (1 - q_{\min})$, dove q_T è la frazione modificata. Questa correzione non viene però applicata ai tumori cutanei, che praticamente non compromettono la qualità della vita, essendo quasi tutti basaliomi;

3) La perdita di vita attesa (attualmente la vita attesa in Italia è nell'uomo di circa 80 anni e maggiore nella donna) è l'inevitabile conseguenza di ogni tumore che porti a morte. Questa perdita è molto diversa da tumore a tumore. E' chiaro che un tumore maligno che predilige l'età anziana condiziona una perdita di vita attesa minore che non un tipo tumorale maligno più frequente in età giovanile. Ma sono importanti anche altri fattori, soprattutto la durata di vita del tumore dalla diagnosi all'obitus, quantificata dal rapporto prevalenza /incidenza (durata che può essere anche molto lunga, come nel caso dei carcinomi differenziati della tiroide: in tal caso la perdita di vita attesa è minore). Considerando tutti i tipi di tumore, la perdita media di vita attesa è, per BEIR, di 14 anni per l'uomo e 15 per la donna. ICRP 103 introduce la perdita di vita per ciascun tipo di tumore nel calcolo del detrimento come "perdita relativa" rispetto alla perdita di vita media per tutti i tumori.

Tenendo conto di questi principi ICRP per determinare il "Detrimento" ha seguito la seguente procedura: ha stimato il rischio in termini di ERA ed ERR sui dati del LSS, con procedimento simile a quello di BEIR, l'ha proiettato life-time e vi ha applicato il DDREF di 2; ha poi trasportato il rischio alle popolazioni asiatiche ed euroamericane utilizzando la formula ed i pesi p che conosciamo:

$$ERR_{(p)} = p \times ERR_{\text{add}} + (1 - p) \times ERR_{\text{molt}}$$

Hanno poi mediato i risultati ottenuti per i due sessi e nelle varie popolazioni, calibrandoli per 1 Sv ed ottenendo così i *coefficienti nominali* di rischio da correggere, secondo i principi che abbiamo enunciato, onde giungere, tumore per tumore, al "Detrimento". La somma dei detrimenti specifici per i vari tipi di tumore forma il detrimento totale.

La tabella A 4.1 di ICRP 103 contiene i valori che consentono il calcolo del detrimento, che però è inutile fare in base alle formule descritte nei paragrafi A 141 – A 145, perché nella tabella successiva (A 4.2 a pag. 154 della traduzione italiana a cura di AIFM, AIRM e AIRP : dal punto di vista medico è la più importante, a mio avviso, di tutto il documento, ma non mi è possibile riportarla qui perché troppo lunga e minuziosa) sono dettagliatamente esposti, tumore per tumore ed in totale, i valori dei rischi nominali per i tumori fatali, non fatali e totali (espressi in casi per 10000 persone per Sv), nonché gli stessi modificati per mortalità e qualità della vita ed i valori del detrimento. Vi è anche un confronto con i precedenti risultati di ICRP 60 e con i valori che risultano dai calcoli di BEIR, ma applicando a quest'ultimi il DDREF di 2 per renderli confrontabili. Visto che ci siamo fatti guidare da BEIR VII, è confortante notare che per molti tumori (osso, pelle, mammella, tiroide, midollo osseo cioè leucemie, gonadi) differenze non ce ne sono o sono di ben scarso momento. Ma per i tumori dello stomaco, colon, fegato e polmone le differenze non sono affatto trascurabili. Per esempio, per l'incidenza del ca. gastrici ICRP riporta **79,1** casi per 10000 persone per Sv e BEIR **96,3**. Quale dei due valori sarebbe meglio applicare alla popolazione italiana? Mah!

Dopo quel che si è detto, non c'è da meravigliarsi se per l'incidenza di tutte la maggiore, quella dei tumori cutanei, il detrimento nella tabella sia molto piccolo. Il basalioma quasi mai porta a

morte e riduce di ben poco la qualità della vita. Per contro il detrimento delle leucemie è numericamente più rilevante dell'incidenza (ma i recenti progressi nella chemioterapia e radioisotopoterapia di queste forme modificheranno, riducendo la "frazione di letalità", il valore dato da ICRP).

Da un punto di vista metodologico, è molto interessante l'ultima colonna di valori numerici della tabella, titolata "***Detrimento relativo***" e che sono espressi in frazioni dell'unità. Si calcolano facendo uguale ad 1 la somma dei detrimenti per tutti i tumori e rapportando alla somma i detrimenti di ciascun tumore. Esprimono quindi quanto ciascun tumore contribuisce al detrimento totale e sono i W_T necessari al calcolo della "Dose efficace". Sappiamo ora come nascono i W_T ; poi, per l'uso pratico, sono stati semplificati e raggruppati in poche fasce di valori, come sapete; ma se uno volesse calcolare la Dose efficace in modo più preciso, potrebbe ricorrere ai valori della tabella.

Infine, una osservazione. Nella stampa medica (ed anche in quella non professionale) è invalso l'uso di esprimere il "detrimento da radiazioni" come perdita di vita proporzionale alla dose ricevuta. Si dice, per esempio, che una scintigrafia scheletrica che dia una dose E di 4 mSv implica una perdita di vita di 38 ore. E la maggior parte delle persone pensa che effettivamente sia così: se si fa una scintigrafia scheletrica inevitabilmente e necessariamente si perdono 38 ore di vita e si deve bilanciare questo fatto con i benefici sanitari attesi.

Non è affatto così. Il danno è stocastico e l'individuo irradiato può sviluppare un tumore fatale (con probabilità proporzionale alla dose) o non svilupparlo affatto. Se non lo sviluppa non perde nulla della vita attesa che gli compete; se lo sviluppa subisce l'intera perdita di vita propria al tipo di tumore che sviluppa. Come lo stesso ICRP 60 ben precisa (vedi Annex C, parag. C9) quel che è vero per la popolazione non lo è per l'individuo. Se 100 persone ricevono 1 Sv ciò induce la formazione di 10 tumori fatali di tutti i tipi. E, considerando una perdita di vita mediamente di 15 anni, non c'è dubbio che l'irradiazione "porti" in quella popolazione 150 anni di vita persa. Quel che non è reale, anche se è un utile espediente per confrontare i rischi da radiazione con rischi d'altra natura, è apporzonare la perdita sul numero degli irradiati e sulla dose. Ragionare, cioè, così: "Se 100 persone perdono 150 anni, ogni irradiato con 1 Sv è a rischio di perdere $150 / 100 = 1,5$ anni. Quindi per 1 mSv $1,5 / 1000 = 0,0015$ anni (equivalenti a 13,14 ore). Siccome questo individuo facendo una TAC ha ricevuto 7 mSv ha perso $13,14 \times 7 = 92$ ore (3,8 giorni) di vita". No; nella realtà i 150 anni di vita persi per 1 Sv dato a 100 persone appartengono solo ai 10 individui che sviluppano il cancro fatale, ciascuno dei quali perde 15 anni di vita.

Breve introduzione su International Commission on Radiological Protection (ICRP)

M.C. Cantone



La *International Commission on Radiological Protection*, ICRP, è un'organizzazione internazionale, indipendente e senza fini di lucro, che è impegnata nello sviluppo del Sistema di Protezione Radiologica tenendo in considerazione le conoscenze scientifiche su esposizioni ed effetti delle radiazioni ionizzanti, i valori etici e sociali e mettendo a frutto l'esperienza acquisita nell'applicazione del sistema.

L'obiettivo del Sistema è di contribuire a raggiungere un adeguato livello di protezione della popolazione e dell'ambiente, contro gli effetti dannosi dell'esposizione alle radiazioni, senza limitare in modo indebito i benefici, per gli individui o per la società, che possono essere associati a tale esposizione. Come è noto, la Commissione distingue fra tre categorie di esposizioni: le esposizioni lavorative, del pubblico e le esposizioni mediche di pazienti come parte della loro diagnostica medica, odontoiatrica o della terapia, di chi assiste e porta conforto a pazienti, e dei volontari impegnati in programmi di ricerca biomedica che comportino la loro esposizione a radiazioni. ICRP (<http://www.icrp.org>) è costituita da una Commissione principale e da quattro Comitati: 1. effetti delle radiazioni, 2. dosimetria, 3. radioprotezione in medicina, 4. applicazione della radioprotezione, (<http://www.icrp.org/page.asp?id=3>) e comprende Gruppi di lavoro dedicati alla preparazione di specifici documenti. I membri di ICRP attuali provengono da ben 30 nazioni, Italia inclusa, con esperienza e attività in tutte le discipline rilevanti nella protezione radiologica.

ICRP ha pubblicato ben oltre cento documenti sui diversi temi della protezione radiologica, la maggior parte di queste pubblicazioni riguarda un settore specifico della protezione radiologica, ma alcune pubblicazioni, le cosiddette raccomandazioni, descrivono il sistema complessivo di protezione radiologica. Le raccomandazioni vengono aggiornate periodicamente per tener conto dell'esperienza acquisita nell'applicazione del sistema, della evoluzione nelle conoscenze scientifiche e delle aspettative sociali, al fine di poter contribuire ad un livello adeguato di sicurezza in tutte le circostanze.

Le organizzazioni internazionali e le autorità nazionali responsabili della radioprotezione adottano via via le raccomandazioni più recenti e i principi formulati dalla Commissione, come base su cui costruire le necessarie azioni protettive. Ad esempio la Direttiva del Consiglio dell'Unione Europea (*Council Directive 2013/59/Euratom laying down basic safety standards for protection against the danger arising from exposure to ionising radiation*) concernente la protezione dalle radiazioni, che abroga le direttive precedenti sul tema, si basa sulle ultime raccomandazioni ICRP (*Publication 103, 2007*, di cui è disponibile anche una traduzione completa in italiano: http://www.icrp.org/docs/P103_Italian.pdf). Questa direttiva è in fase di recepimento nella nostra legislazione nazionale di protezione dalle radiazioni ionizzanti e, come noto, l'indicazione data dalla Direttiva è quella di conformarci entro febbraio 2018. Questo processo è analogo a quello già seguito in precedenza per arrivare alla legislazione che è tuttora in vigore e che riflette di fatto quanto contenuto nelle precedenti raccomandazioni ICRP (*Publication 60, 1991, superseded by ICRP Publication 103*).

Le pubblicazioni ICRP che non si presentano come raccomandazioni, sono dedicate ai diversi temi che richiedono attenzione o aggiornamento nella protezione radiologica, e vengono sviluppate attraverso i diversi Comitati. Ad esempio, la pubblicazione ICRP più recente (*Publication 134, 2016*) è parte della serie di pubblicazioni

'Occupational Intakes of Radionuclides' (OIR), che sono dedicate a fornire coefficienti di dose rivisti per introduzione occupazionale di radionuclidi per inalazione e ingestione. Mentre le due pubblicazioni, appena precedenti, si riferiscono rispettivamente: (*Publication 133, 2016*) alle basi tecniche per SAF, frazione assorbita specifica, per un ampio intervallo di radionuclidi negli organi di Uomo e Donna di riferimento (*Publication 89, 2002. Publication 110, 2009*) e alla protezione dalla radiazione cosmica nell'aviazione (*Publication 132, 2016*).

E' interessante notare che, indipendentemente dallo specifico tema che viene trattato, e prima di procedere alla pubblicazione del documento, ICRP rende disponibile il testo in forma di draft e in modalità aperta ai commenti, da parte di esperti che rappresentano organizzazioni, enti, associazioni, ma anche da parte di singoli individui. E' possibile vedere i più recenti documenti in fase consultazione (http://www.icrp.org/consultation_page.asp) come ad esempio *'Ethical Foundations of the System of Radiological Protection'*, *'Occupational Radiological Protection in Interventional Procedures'* e ancora *'Diagnostic Reference levels in Medical Imaging'*.

Prossimamente dovrebbe venire aperta la consultazione sul draft del documento dedicato a *'Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals'*. Su questo documento potrebbe essere valutato l'interesse da parte di AIMN a contribuire, attraverso l'invio di note e commenti, al lavoro che viene effettuato da ICRP attraverso il Comitato 3 su gli aspetti della Protezione in Medicina (*'Overview of ICRP Committee 3'*, <http://www.icrp.org/docs/ICRP2013%20S1%20Vano.pdf>).

Marie Claire Cantone

Università degli Studi di Milano

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche

Membro di ICRP, Comitato 3

La finestra sull'AIFM. La Radiomica in Medicina Nucleare: un terreno aspro ma in grande espansione

G. Feliciani, S. Chauvie, E. Menghi, F. Fioroni, M. Menga, A. Rosca



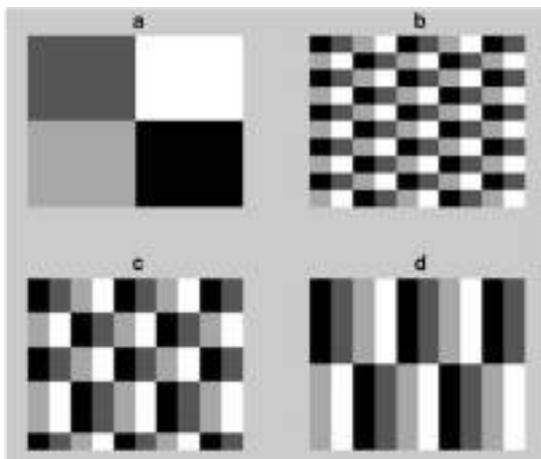
Introduzione generale

La quasi totalità di neoplasie conosciute possono essere considerate, per loro stessa natura, entità eterogenee su tutte le scale di analisi: dal macroscopico passando per la loro fisiologia fino ad arrivare alla genetica identificabile con le moderne tecniche a livello microscopico[1,2].

Per ognuna di queste scale sono state sviluppate appropriate tecniche di indagine al fine di avere, per ciascun paziente, un'accurata diagnosi e una prognosi sempre più personalizzata. In particolare il campo dell'imaging diagnostico, che classicamente indaga le proprietà del tumore a scala macroscopica, sta attraversando un periodo di grande evoluzione in questo contesto, passando da strumento diagnostico a fondamentale risorsa nel processo di "decision making" nella gestione del paziente [3]: il giusto trattamento, per il giusto paziente, al momento giusto. In questa rapida evoluzione, le immagini, tradizionalmente viste come figure rappresentative del tumore, stanno incominciando a essere considerate come vere e proprie fonti di dati estraibili e stratificabili dai moderni software in fase di sviluppo[4]. L'indagine e l'analisi quantitativa dei dati provenienti dalle immagini con tecniche matematiche e statistiche è stato denominato, da qualche anno a questa parte, nel campo delle scienze biomediche, come Radiomica.

L'ipotesi di un approccio di tipo Radiomico allo studio e alla cura dei tumori è che i risultati delle indagini eseguite riflettano le proprietà fisiopatologiche del tumore andandone a definire il cosiddetto fenotipo tumorale. L'analisi quantitativa dell'imaging associato alla neoplasia diventa dunque uno strumento determinante nel colmare il divario esistente tra le tecniche che indagano gli aspetti macroscopico e quelle microscopiche in maniera del tutto non invasiva.

Nel campo della Medicina Nucleare la PET/CT è la candidata naturale, data la sua natura multimodale (imaging CT in parallelo a imaging PET) a fornire informazioni sulla eterogeneità tumorale sia dal punto di vista dei processi biologici (metabolismo, ipossia, proliferazione cellulare, vascolarizzazione) sia dal punto di vista della densità tissutale (necrosi, cellularità). L'eterogeneità delle immagini può essere caratterizzata mediante un approccio di tipo Radiomico: estraendo e quantificando, tramite tecniche avanzate di analisi di imaging quali l'analisi della texture, l'analisi frattale, i modelli di forma oltre all'analisi del SUV e del Metabolic Tumor Volume (MTV)[5,6].



Per aiutare a visualizzare meglio il valore aggiunto di questo tipo di analisi matematica delle immagini che si propone di catturare quantitativamente ciò che l'occhio umano percepisce è opportuno fornire un semplice esempio. Nella figura 1 vengono mostrati semplici pattern di livelli di grigio che l'occhio umano è immediatamente in grado di distinguere. Questo non avviene tramite l'analisi quantitativa basata ad esempio su SUV medio o massimo dove tutti i pattern assumono lo stesso valore. Con le nuove metriche introdotte dalla texture analysis invece possiamo invece discriminare quantitativamente i quattro pattern.

Figura 1. Esempio di differenti pattern di livelli di grigio aventi stessa media e deviazione standard. La texture analysis fornisce features che discriminano i 4 pattern simulando la visione umana.

L'insieme di queste tecniche può fornire al Medico Nucleare uno strumento più accurato e completo per la diagnosi della patologia (distinzione tra captazioni benigne e maligne, aggressività) o per valutare il grado di risposta a una determinata terapia (presenza di aree necrotiche, disomogeneità). La prova concettuale del beneficio nell'utilizzo della radiomica in PET è stata fornita da ElNaqa[3] in un primo studio esplorativo sul cancro del testa collo e della cervice. Negli anni successivi una serie di studi sono stati pubblicati nell'utilizzo di queste tecniche di analisi e ulteriori prove sono state fornite a supporto della loro utilità in campo diagnostico e prognostico riassunte in diverse review [7–11]. Nella maggioranza dei casi i modelli sviluppati con l'aiuto di queste tecniche di analisi sono risultati superiori o comunque integrativi alle informazioni ottenute con dati clinici o tramite la misura del SUV e del MTV. Recentemente si è assistito a aumento esponenziale degli studi in radiomica nella PET, in un primo momento ad appannaggio delle tecniche anatomiche come la CT e la RMN, anche grazie alle migliorie tecniche sui tomografi che hanno aumentato la sensibilità e la risoluzione spaziale.

Nonostante però tutti i pregi sopra elencati va detto che, le nuove tecniche matematiche introdotte nella Radiomica, richiedono numerosi step di pre-processing e un workflow molto complesso che rendono gli studi spesso contraddittori e il più delle volte impossibili da confrontare tra loro[12–17]. Le maggiori fonti di confusione provengono dalla diversità di acquisizione dell'immagine (sia dal diverso modello di scanner che dai diversi parametri di acquisizione), dall'eterogeneità nella selezione dei pazienti, dal diverso metodo di delineazione delle zone di interesse, dalle diverse formule matematiche per il calcolo delle features e infine, ma forse punto più importante, dalla debolezza dell'analisi statistica dovuti al basso numero di pazienti inclusi negli studi. Preso atto di questo i maggiori centri impegnati nella ricerca in questo settore stanno compilando degli standard e linee guida per uniformare il più possibile i risultati ottenuti in diversi centri[18,19]. Queste complessità sottolineano l'importanza della multidisciplinarietà tra medici nucleari, fisici medici, radiologi e radioterapisti e indirizzano la ricerca in questo settore verso collaborazioni multi-centriche in modo da aumentare il peso statistico degli studi.

Terminando questa breve panoramica sul mondo dietro la radiomica discuteremo brevemente l'esperienza portata avanti all'IRCCS - Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia per evidenziare con un esempio pratico i passaggi discussi in precedenza.

Il tumore del testa collo: l'esperienza dell'IRCCS - Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Il tumore del testa collo "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)" è molto studiato in letteratura e l'Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma è il suo sottotipo più comune. Il trattamento elettivo per questo tipo di cancro è la radioterapia a intensità modulata (IMRT) concomitante a chemioterapia. Mediante queste tecniche è stato raggiunto un controllo loco-regionale relativamente alto[20,21]. A parte i fattori di rischio già chiaramente identificati quali età, uso di tabacco e consumo di alcool [22], un interesse crescente si è sviluppato verso lo studio di marker biologici (HPV)[23–25] e di markers di radiomica[26,27]. L'analisi della texture (TA) è la tecnica matematica più utilizzata per ottenere i marker di eterogeneità tumorale, anche detti features, che diversi studi hanno dimostrato superiori al SUV o all'MTV[6,28,29].

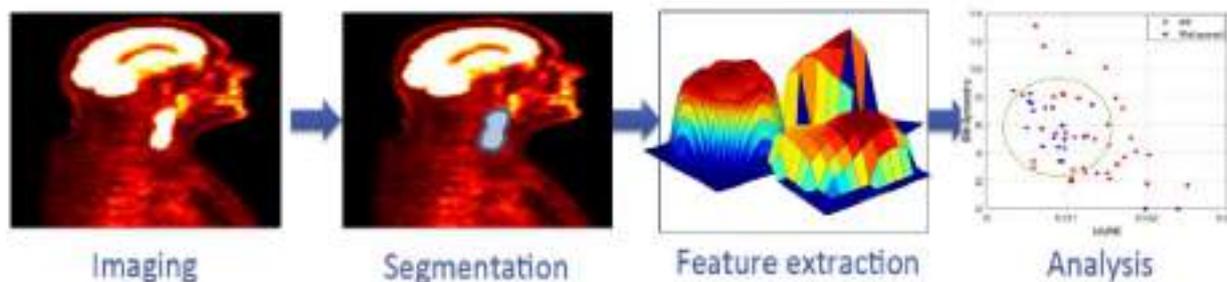


Figura 2. Tipico workflow di uno studio di radiomica che evidenzia i passaggi principali dell'analisi

Coorte dei pazienti

In questo studio retrospettivo abbiamo arruolato 129 pazienti (età media 60 anni, range 22-87) con diagnosi di HNSCC effettuata da gennaio 2007 a giugno 2012. Tutti i pazienti sono stati sottoposti inizialmente a 18F-FDG PET/CT per lo staging e sottoposti a radioterapia con e senza chemioterapia concomitante con intento curativo. Il follow up dei pazienti è stato di almeno 24 mesi o fino al decesso. Sfortunatamente solo 90 dei 129 pazienti sono risultati effettivamente analizzabili. Questa perdita è dovuta a diversi fattori quali: dati mancanti o irreperibili, problemi tecnici nell'acquisizione PET, co-morbidità. Inoltre anche i pazienti nello stadio I e II sono stati esclusi a causa del volume tumorale troppo basso (<2.5ml). L'Overall Survival(OS) e la Progression Free Survival (PFS) sono state utilizzate come misura dell'outcome dei pazienti. Il follow up clinico è stato eseguito dal Radioterapista congiuntamente all'Otorinolaringoiatra con un esame completo del capo-collo ogni 1-3 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 4-6 mesi.

Negli studi di radiomica è molto importante in fase di progettazione dello studio considerare queste perdite(in questo caso più di ¼ dei pazienti) in quanto la raccolta dei dati è una delle parti più difficili e dispendiose in termini di tempo. In più l'omogeneità di trattamento e in generale della coorte dei pazienti è fondamentale per non avere bias statistici durante l'analisi finale.

Acquisizioni della 18-FDG PET/CT e segmentazione del tumore

Come abbiamo già sottolineato in precedenza la TA presenta una grande dipendenza dai parametri di acquisizione e dal costruttore dei diversi scanner disponibili sul mercato. Una particolare attenzione quindi deve essere posta al metodo di acquisizione e ricostruzione delle immagini, sia dal punto di vista clinico (attesa di 60 min prima della scansione, livelli di glicemia del paziente ecc..) sia dal punto di vista fisico (tempo di acquisizione, modalità di ricostruzione ecc..). E' importante quindi che il Medico Nucleare con l'aiuto del fisico medico formalizzi un protocollo di acquisizione e ricostruzione standard e uniforme per tutti i pazienti. Anche la segmentazione è un passaggio fondamentale come vediamo in Fig.2 per la stabilità e riproducibilità dei parametri di TA. Diversi studi hanno infatti sottolineato la variabilità di questi parametri utilizzando diversi stili di contouring[12,14]. Nel nostro caso la scelta più opportuna è stata quella di basarsi su un algoritmo semiautomatico a soglia del 40% del SUV per la velocità di impiego, la sua scarsa dipendenza dall'osservatore e la riproducibilità attraverso la comunità scientifica. Il contornamento è stato effettuato poi da due medici nucleari esperti in compresenza del fisico medico.

Software per l'estrazione delle features

Ottenuti i contorni, si passa al passaggio 3 della figura 2, e quindi l'estrazione delle features. Software che eseguono questi calcoli sono liberamente scaricabili nonostante sia in crescita un mercato di soluzioni commerciali. Il software utilizzato in questo studio è CGITA[30] ma in una recente pubblicazione sono revisionati ampiamente tutti i software disponibili ai quali rimandiamo nelle referenze[31]. La conoscenza delle features estratte non è

importante al fine di comprendere l'utilità di questi marker basati sull'imaging, solo terminata l'analisi può essere opportuno fare riflessioni sulla loro correlazione con l'endpoint desiderato.

Analisi statistica

Una regressione multivariata di Cox è stata eseguita quindi con le sole variabili cliniche e in un secondo momento con l'aggiunta delle features di imaging. Un ulteriore pre-processing dei dati è però necessario, infatti il numero delle features di radiomica che correlano con l'end point può essere molto elevato e superare il centinaio. È necessario perciò selezionare le features maggiormente correlate con l'endpoint designato, per brevità noi considereremo solo la PFS. Un algoritmo di Least Absolute Shrinkage and Selection (LASSO) è stato applicato per selezionare le features e i dati clinici associati alla la PFS dei pazienti. Tramite le features selezionate è stata creata una regressione multivariata mista tra variabili cliniche e imaging biomarkers. Il coefficiente c di Harrel che è una estensione delle Receiver Operating Curves è stato utilizzato per stimare la bontà del modello e una validazione interna è stata eseguita per confermare la robustezza dello stesso. Infine un test statistico è stato applicato per verificare l'effettivo miglioramento del modello predittivo misto rispetto a quello standard (basato unicamente su variabili cliniche).

Risultati

La bontà della predizione della regressione multivariata dei parametri clinici mostrata in Tabella 1 (A) è risultata essere di $c.index = 0.65$ in una scala da 0 a 1 considerando la PFS come endpoint dell'analisi. Tuttavia con una scarsa robustezza statistica dopo la validazione interna $p > 0.05$. Inoltre nessun parametro clinico è risultato essere correlato direttamente con la PFS in maniera statisticamente significativa. Dopo l'applicazione del metodo LASSO 3 parametri clinici e 4 features di imaging sono state selezionate come correlate alla PFS. In Tabella 3 (B) troviamo i risultati della regressione multivariata. La bontà del modello è stata valutata dal modello $c-index = 0.75$ con un miglioramento del 15 % rispetto al modello costruito con le sole variabili cliniche e superando la validazione interna con un $p-value < 0.01$. Notiamo inoltre che l'uso della chemioterapia e una feature in particolare denominata Low Intensity Long Run Emphasis (LILRE) sono direttamente associate alla PFS con un p value vicino a 0.01 e molto minore di 0.01 rispettivamente. LILRE, il predittore più forte del modello, è una feature che è associata alla presenza di livelli di grigio di bassa intensità vicini tra loro. In figura 3 mostriamo il box plot che mostra la differenza dei valori di LILRE per le due popolazioni di pazienti, RD e NED. Le linee orizzontali rosse mostrano le mediane relative alle due popolazioni che appaiono largamente discostate ottenendo un p-value di 0.006 impiegando il test statistico non parametrico di Mann-Wilcoxon. Inoltre In figura 4 A osserviamo le diverse curve di sopravvivenza impiegando come cut off il valore mediano di LILRE mentre in figura 4 B le due curve relative all'uso o meno di chemioterapia concomitante.

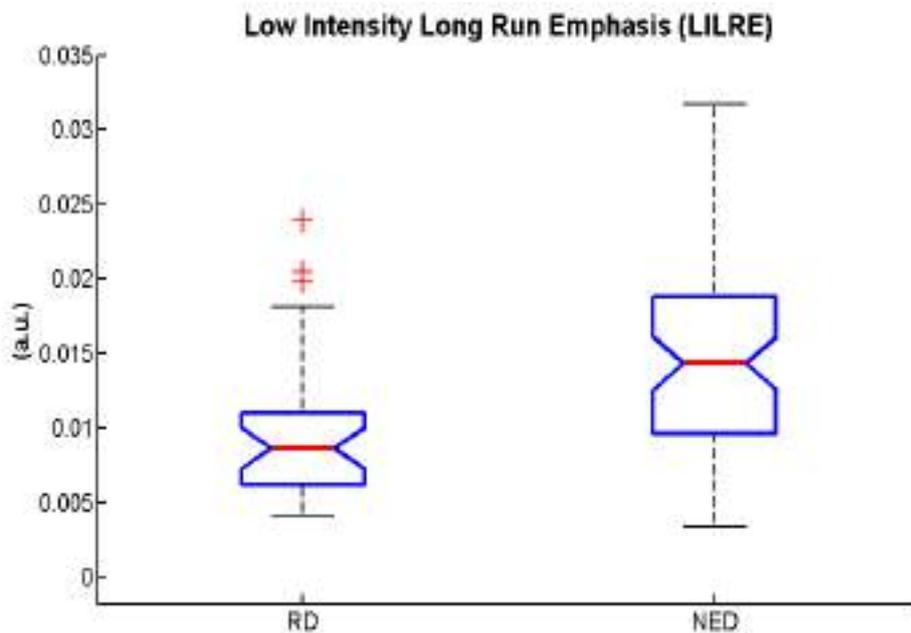


Figura 3. Valori della feature Low Intensity Long Run Emphasis (LILRE) calcolati sulle due popolazioni di pazienti: Ricaduti (RD) senza presenza di malattia all'ultimo follow up (NED). Il box plot evidenzia con una linea orizzontale rossa il valore mediano e con le croci rosse gli outliers. Le due distribuzioni risultano differenti con un p-value di 0.006 al test di Wilcoxon.

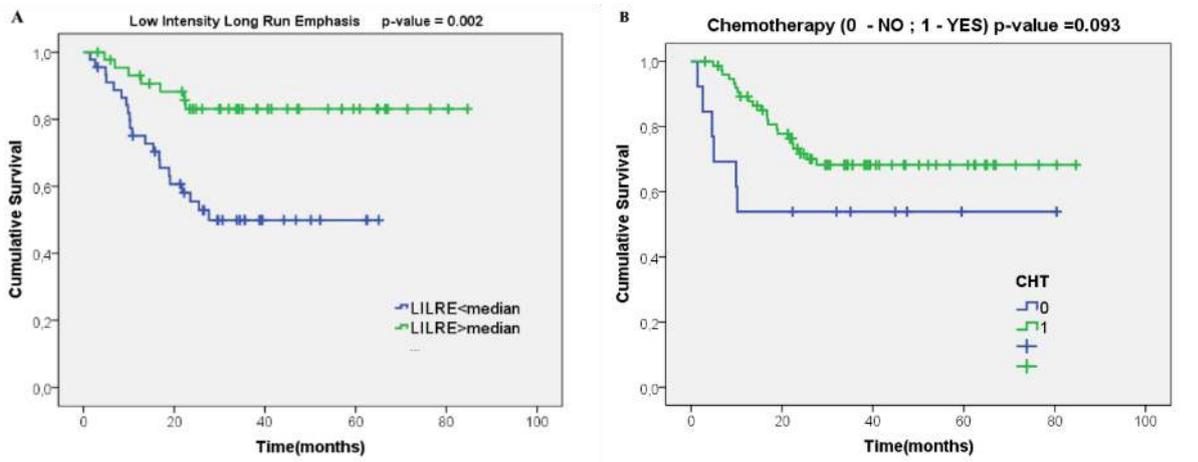


Figura 4. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per i predittori più significativo emersi dalla regressione multivariata di Cox. In (A) il valore mediano di LILRE è stato usato per stratificare i pazienti mentre in (B) troviamo la differenza nella sopravvivenza tra l'uso o meno di chemioterapia.

Discussione

In questo studio abbiamo analizzato e confrontato dei modelli predittivi realizzati tramite analisi multivariate di Cox basati su parametri clinici o parametri clinici e di imaging. È evidente dai risultati il beneficio che l'introduzione di questi parametri può portare alla bontà del modello e alle capacità di stratificazione delle features di imaging come LILRE mostrate in figura 4. Bisogna tenere però conto come sostenuto nella prefazione che dalle immagini ai risultati, si è attraversato un lungo processo di elaborazione dati che rende difficile la riproducibilità dei risultati da parte della comunità scientifica. Sta proprio qui infatti la difficoltà e cioè il passaggio mancante dal work flow mostrato in figura 1 e cioè l'estensione di questi risultati alla comunità scientifica e la loro fruibilità clinica futura. Il punto critico di questo studio, tralasciando i passaggi relativi alla selezione dei pazienti stessi è la mancanza di validazioni esterne e cioè ottenere un data set da un centro esterno per testare il modello sviluppato. Questo passaggio risulterà fondamentale per chi volesse cimentarsi in futuro in questo tipo di studi.

Infine in figura 5 tentiamo di dare un riscontro visivo selezionando la slice centrale di un paziente recidivato e di un paziente senza evidenza di malattia e in falsi colori mostriamo il SUV di 18-FDG nei due tumori in falsi colori con la stessa scala. LILRE è una feature che esprime la presenza o meno nell'immagine di livelli di grigio a bassa intensità. Notiamo nella figura che mostra il paziente RD, il valore di LILRE è circa un terzo del valore del paziente NED, questo trova riscontro nella forma dell'uptake dei due pazienti, infatti l'uptake del paziente RD a sinistra sembra molto più povero di livelli di grigio a bassa intensità e quindi più spicolato del paziente NED. È molto attraente questa possibilità di interpretazione di questo tipo di features tuttavia bisogna mettere in guardia chi volesse cimentarsi in queste speculazioni in quanto ottenere prove reali e tangibili di questi comportamenti è tutt'altro che semplice.

Conclusione

Abbiamo descritto in questo articolo una serie di potenzialità e criticità di una nuova branca dell'analisi di immagine denominata Radiomica, cercando con un esempio di studio clinico, di dimostrare come non sia semplice conseguire un obiettivo riconosciuto scientificamente a livello internazionale e sottolineare le criticità che questo tipo di studi presentano. Lungi dal poter riassumere in un unico articolo tutte le criticità che possono scaturire, almeno sviscerare alcuni punti e mostrare come da un work flow apparentemente semplice (figura.1) possano nascere problemi importanti quali la selezione di una coorte di pazienti, la decisione di un metodo di segmentazione, la selezione delle features significative, la produzione stessa del modello finale e la sua estensione alla comunità internazionale. Tutti questi passaggi sono grandi limitazioni degli studi di Radiomica ma rappresentano anche le sfide per i prossimi 10 anni, che coinvolgono i centri clinici di ricerca e le loro equipe, le industrie che producono scanner e software e soprattutto la capacità di traslazione di queste ricerche in ambito clinico.

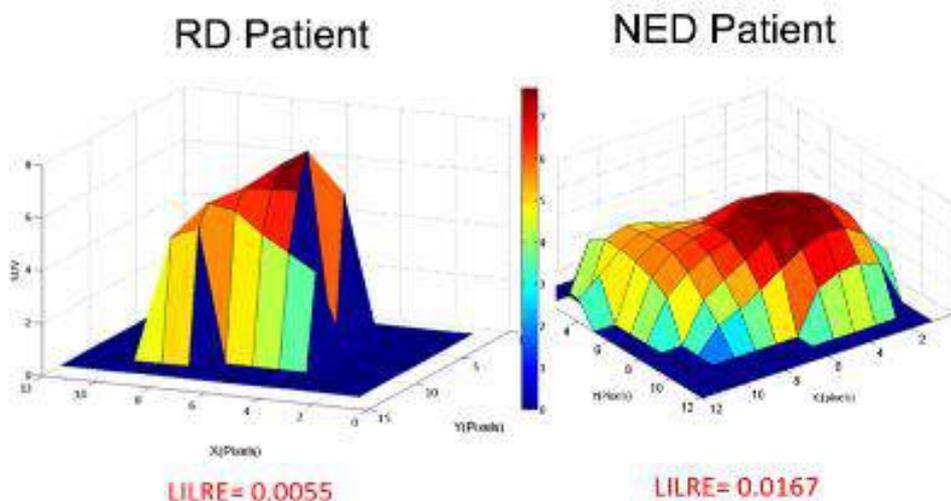


Figura 5. Slice 2D centrate nelle VOI di un paziente RD e un paziente NED. In falsi colori viene mostrato l'uptake dei pazienti e il corrispettivo valore di LILRE che esprime la presenza e la quantità di pixel a bassa intensità nelle immagini. Come può essere visto un basso valore di LILRE si traduce visivamente in un uptake molto spicolato (RD) rispetto a uno più uniforme (NED).

Tabella 1. Analisi multivariata dei pazienti con end point la PFS. In A abbiamo il modello creato tramite le variabili cliniche mentre in (B) quello con l'inclusione dei biomarker di imaging. I c-index del modello sono rispettivamente 0.65 e 0.76 con una differenza statisticamente significativa tra i due modelli $p < 0.01$

(A)

| | p-value | HR | 95,0% CI for Exp(B) | |
|-------------------------------------|---------|-------|---------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Gender | .713 | 1.191 | .469 | 3.026 |
| Age | .426 | 1.014 | .979 | 1.050 |
| Stage (IIIvsIV) | .160 | 1.894 | .777 | 4.617 |
| Tumor Site (Oropharinx vs other) | .902 | .953 | .445 | 2.042 |
| CHT (NO vs YES) | .176 | .489 | .173 | 1.378 |

(B)

| | p-value | HR | 95,0% CI for HR | |
|-------------------|---------|----------|-----------------|----------|
| | | | Lower | Upper |
| Age | 0.254 | 1.02 | 9.86E-01 | 1.06E+00 |
| Stage (III vs IV) | 0.440 | 1.43 | 5.77E-01 | 3.55E+00 |
| CHT (NO vs YES) | 0.012 | 0.20 | 5.84E-02 | 7.06E-01 |
| Run percentage | 0.176 | 1.97E-01 | 1.87E-02 | 2.07E+00 |
| LILRE | >0.001 | 83 | 4.05E-128 | 39 |
| Coarseness | 0.970 | 4.12E-01 | 2.32E-21 | 7.33E+19 |
| Code similarity | 0.129 | 4.27E-23 | 5.77E-52 | 3.16E+06 |

- [1] Hatt M, Al E. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:151–65. doi:10.1007/s00259-016-3427-0.
- [2] Gerlinger M, Endesfelder D, Stewart A, Santos C. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883–92.
- [3] El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit* 2009;42:1162–71. doi:10.1016/j.patcog.2008.08.011.Exploring.
- [4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278:563–77. doi:10.1148/radiol.2015151169.
- [5] Tesař L, Shimizu A, Smutek D, Kobatake H, Nawano S. Medical image analysis of 3D CT images based on extension of Haralick texture features. *Comput Med Imaging Graph* 2008;32:513–20. doi:10.1016/j.compmedimag.2008.05.005.
- [6] Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJR, et al. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:133–40. doi:10.1007/s00259-012-2247-0.
- [7] Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? 2012;573–89. doi:10.1007/s13244-012-0196-6.
- [8] Asselin M, Connor JPBO, Boellaard R, Thacker NA, Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur J Cancer* 2012;48:447–55. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.025.
- [9] Fang NCYD. The promise and limits of PET texture analysis. *Ann Nucl Med* 2013;867–9. doi:10.1007/s12149-013-0759-8.
- [10] Rahim MK, Kim SE, So H, Kim HJ, Cheon GJ. Recent Trends in PET Image Interpretations Using Volumetric and Texture-based Quantification Methods in Nuclear Oncology. *Nucl Med Mol Imaging (2010)* 2014;48:1–15. doi:10.1007/s13139-013-0260-2.
- [11] Connor JPBO, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker JM, Jackson A. Imaging Intratumor Heterogeneity: Role in Therapy Response, Resistance, and Clinical Outcome. *Clin Cancer Res* 2015;21:249–57. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0990.Imaging.
- [12] Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test-Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features. *J Digit Imaging* 2014;27:805–23. doi:10.1007/s10278-014-9716-x.
- [13] Tixier F, Hatt M, Cheze C, Rest L, Pogam A Le, Corcos L, et al. Reproducibility of Tumor Uptake Heterogeneity. *Reprod Tumor Uptake Heterog Charact Through Textural Featur Anal 18F-FDG PET* 2012;53:693–700. doi:10.2967/jnumed.111.099127.
- [14] Leijenaar RTH, Carvalho S, Velazquez ER, van Elmpt WJC, Parmar C, Hoekstra OS, et al. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol* 2013;52:1391–7. doi:10.3109/0284186X.2013.812798.
- [15] Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, et al. Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Invest Radiol* 2015;50:1–9. doi:10.1097/RLI.000000000000180.
- [16] Nyflot MJ, Yang F, Byrd D, Bowen SR, Sandison GA, Kinahan PE. Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards. *J Med Imaging (Bellingham, Wash)* 2015;2:41002. doi:10.1117/1.JMI.2.4.041002.
- [17] Tech V, Forest W. Positron Emission Tomography Phantom Studies for By 2008.
- [18] O'Connor J, Al E. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:169–86. doi:10.1038/nrclinonc.2016.162.Imaging.
- [19] Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a

- proposal for harmonization of methodology. *Sci Rep* 2017;7:1–15. doi:10.1038/s41598-017-00426-y.
- [20] Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Koutcher L, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Oropharyngeal Cancer: An Update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* 2012;82:291–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.041.
- [21] Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2002;94:2967–80. doi:10.1002/cncr.10567.
- [22] WHO. Biological agents: a review of human carcinogens. IARC Monogr 2009;100B.
- [23] Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261–9. doi:10.1093/jnci/djn011.
- [24] Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, Rosenthal D, El-Naggar A, Garden AS, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3365–73. doi:10.1200/JCO.2014.55.1937.
- [25] Martinez I, Wang J, Hobson KF, Ferris RL, Khan S a. Identification of differentially expressed genes in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer* 2007;43:415–32. doi:10.1016/j.ejca.2006.09.001.
- [26] Lim R, Eaton a., Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Predict Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med* 2012;53:1506–13. doi:10.2967/jnumed.111.101402.
- [27] Cheng N-M, Chang JT-C, Huang C-G, Tsan D-L, Ng S-H, Wang H-M, et al. Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET/CT and human papillomavirus type 16 testing in locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1673–84. doi:10.1007/s00259-012-2186-9.
- [28] Cheng N, Fang YD, Lee L, Chang JT. Zone-size nonuniformity of 18 F-FDG PET regional textural features predicts survival in patients with oropharyngeal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:419–28. doi:10.1007/s00259-014-2933-1.
- [29] Cheng N-M, Fang Y-HD, Chang JT-C, Huang C-G, Tsan D-L, Ng S-H, et al. Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2013;54:1703–9. doi:10.2967/jnumed.112.119289.
- [30] Fang YHD, Lin CY, Shih MJ, Wang HM, Ho TY, Liao CT, et al. Development and evaluation of an open-source software package “cGITA” for quantifying tumor heterogeneity with molecular images. *Biomed Res Int* 2014;2014. doi:10.1155/2014/248505.
- [31] Court LE, Fave X, Mackin D, Lee J, Yang J, Zhang L. Computational resources for radiomics. *Transl Cancer Res* 2016;5:340–8. doi:10.21037/tcr.2016.06.17.

La finestra sul Radiofarmaco, in collaborazione con il GICR. La gestione dei radiofarmaci sperimentali alla luce del nuovo Regolamento Europeo 536/2014.



V. Di Iorio¹, M. Di Franco², B. Pagano³, M. Riondato⁴

¹Dirigente Farmacista presso Farmacia Oncologica, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS - I.R.S.T. Meldola (FC)

²Dirigente Farmacista presso Farmacia Ospedale San Luigi Gonzaga Orbassano (TO)

³Dirigente Radiofarmacista presso UOC di Medicina Nucleare, AOU G. Martino, Messina

⁴Dirigente Farmacista presso SC di Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Andrea, La Spezia

Introduzione

Nel corso degli anni il quadro regolatorio per i radiofarmaci è in continua evoluzione, a partire dalla Direttiva Europea 89/343/EEC, recepita con il D.Lgs n. 178 del 29 maggio 1991, che ha esteso anche ai radiofarmaci l'obbligatorietà dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), fino ad oggi, come per ogni altro medicinale. Anche lo scenario collegato all'utilizzo di radiofarmaci in sperimentazioni cliniche è in continuo divenire, a partire dal Decreto Legislativo 211/ 2003 fino ad arrivare al più recente Regolamento europeo 536/2014. L'attuazione di quest'ultimo determinerà uno stravolgimento del quadro regolatorio e della attuale gestione delle sperimentazioni cliniche che impiegano farmaci, con dei cambiamenti sostanziali anche per l'impiego dei radiofarmaci.

Il contesto regolatorio

I principali riferimenti normativi alla base della attuale gestione della sperimentazione clinica con farmaci comprendendo quindi anche i radiofarmaci:

- **D. Lgs. 211 del 24 giugno 2003** che costituisce il decreto attuativo della **Direttiva 2001/20/CE**: applicazione della buona pratica clinica (GCP) nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
- **D.M. 17 dicembre 2004**: sperimentazioni no profit (richiama D. Lgs. 211 del 24 giugno 2003)
- **D. Lgs. 219 del 24 aprile 2006** che costituisce il decreto attuativo della **Direttiva 2001/83/CE**: codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
- **D. Lgs. 200 del 6 novembre 2007** che costituisce il decreto attuativo della **Direttiva 2005/28/CE**: principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
- **D.M. 21 dicembre 2007**: Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione, Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale (IMPD), IMPD semplificato, dati relativi a IMP, PeIMP.

L'attuale contesto regolatorio subirà una sostanziale modifica a seguito dell'entrata in vigore del **REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano**; tale modifica è dovuta principalmente alla contestuale abrogazione della direttiva 2001/20/CE a cui sono collegati i D.Lgs 211/2003 e D.Lgs 200/2007 visti sopra. Di seguito vengono presentati alcuni approfondimenti relativi alle Definizioni ed alla Produzione di Medicinali Sperimentali.

Definizioni di medicinali sperimentali

Nel D.M. 21 dicembre 2007 vengono esplicitate le seguenti definizioni:

- **IMP investigational medicinal product:** Una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come un controllo di una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono stati utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando, sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata. Gli oneri finanziari sono a carico del promotore.
- **NIMP non-investigational medicinal product:** Alcuni protocolli clinici prevedono l'uso di medicinali che non sono IMP e che non vengono definiti nel decreto legislativo (es. terapia di background, terapie concomitanti). Tali medicinali si suddividono dal punto di vista regolatorio e finanziario in due tipologie:
 - **ReTIMP:** ovvero medicinali che comunque sarebbero stati somministrati ai pazienti, anche se questi ultimi non fossero stati inclusi nella sperimentazione. In questo caso gli oneri finanziari sono a carico del SSN.
 - **PeIMP:** ovvero medicinali equivalenti da un punto di vista regolatorio agli IMP che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione. In questo caso gli oneri finanziari sono a carico del promotore.

Il Regolamento 536/2014 cancella le definizioni di IMP e PeIMP, passando da IMP a Medicinale sperimentale e da PeIMP a Medicinale ausiliario:

- **medicinale sperimentale:** un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica;
- **medicinale sperimentale autorizzato:** un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 oppure in un qualsiasi Stato membro interessato in conformità della direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all'etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale sperimentale; in questo caso il medicinale può essere fornito direttamente o rimborsato dal promotore dello studio .
- **medicinale ausiliario:** un medicinale utilizzato in quanto necessario nell'ambito di una sperimentazione clinica, in accordo al protocollo, ma non come medicinale sperimentale;
- **medicinale ausiliario autorizzato:** un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 o, in un qualsiasi Stato membro interessato, in conformità della direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all'etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale ausiliario;

Produzione di Medicinali Sperimentali

Le principali modifiche che il Regolamento 536/2014 determinerà sull'attuale contesto normativo si concentrano su questo aspetto.

Il D.Lgs. 200 del 6 novembre 2007 ha consentito fino ad oggi di allestire i radiofarmaci utilizzati all'interno di sperimentazioni cliniche no-profit, sia a scopo diagnostico che terapeutico, in ottemperanza all'articolo 16 del D. Lgs 200/2007, "Laboratori pubblici per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare autorizzati alla produzione". Un analogo percorso è previsto per i farmaci in base all'articolo 15 dello stesso decreto "Farmacie Ospedaliere autorizzate alla produzione".

Come descritto nella Tabella n.1, l'articolo 16, in deroga al D.Lgs 211/2003, consente di produrre radiofarmaci sperimentali in siti che non siano Officine Farmaceutiche, sotto la responsabilità del Responsabile della Produzione, secondo le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare della Farmacopea italiana (NBP-MN) esclusivamente per soggetti in trattamento nella Struttura di appartenenza. Il possesso dei requisiti previsti dall'art.16 deve essere trasmesso ad AIFA tramite autocertificazione da parte del Responsabile legale della Struttura, 60 giorni prima dell'effettivo avvio della produzione.

Maggiori dettagli sulle effettive modalità di applicazione e sulle responsabilità collegate all'art. 16 del D.L.vo 200/2007 alla preparazione di radiofarmaci sperimentali no-profit, sono state inoltre fornite dalla Nota Esplicativa redatta dal Gruppo di Lavoro AIFA sui Radiofarmaci.

Tabella n.1

| | D.Lgs 211/2003 (art.13) | D.Lgs 200/2007 (art.16) |
|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Tipologia di radiofarmaci | RF sperimentali per diagnosi e terapia | RF sperimentali per diagnosi e terapia |
| Produttore | Industria; Officina Farmaceutica | Laboratori pubblici di Medicina Nucleare |
| Tipologia di studio | Profit e No-profit | No-profit |
| Responsabile | Qualified Person (QP) | Responsabile della Produzione |
| Riferimenti per il rilascio dei lotti | GMP | Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (NBP-MN) |
| Autorizzazioni | Autorità Competente: AIFA | Autocertificazione – AIFA |

Il capo IX del Regolamento N.536/2014 “Fabbricazione e importazione di medicinali sperimentali e di medicinali ausiliari” modifica sostanzialmente l'articolo 16 del D.L.vo 200/2007, riabilitando invece i requisiti GMP previsti dal D.Lgs 211/2003; in particolare:

L'articolo 61 “Autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione” prevede che:

- La fabbricazione e l'importazione di medicinali sperimentali nell'Unione è soggetta al possesso di un'autorizzazione.
- Per ottenere l'autorizzazione di cui al paragrafo 1, il richiedente soddisfa le seguenti condizioni:
 - a) dispone, per la fabbricazione o l'importazione, di locali, attrezzatura tecnica e strutture di controllo idonei e sufficienti, conformi ai requisiti stabiliti dal presente regolamento;
 - b) dispone in maniera permanente e continuativa dei servizi di almeno una persona qualificata che possiede i requisiti stabiliti all'articolo 49, paragrafi 2 e 3, della direttiva 2001/83/CE («persona qualificata»).
- Il richiedente specifica, nella domanda di autorizzazione, i tipi e le forme farmaceutiche del medicinale sperimentale fabbricato o importato, le operazioni di fabbricazione o importazione, se del caso il processo

di fabbricazione, il sito presso cui saranno fabbricati i medicinali sperimentali o il sito nell'Unione dove essi saranno importati, nonché informazioni dettagliate riguardanti la persona qualificata.

L' articolo 62 - Responsabilità della persona qualificata prevede che:

1. La persona qualificata garantisce che ciascun lotto di medicinali sperimentali fabbricati o importati nell'Unione sia conforme ai requisiti stabiliti all'articolo 63 e certifica che tali requisiti siano soddisfatti.
2. La certificazione di cui al paragrafo 1 è resa disponibile dal promotore su richiesta dello Stato membro interessato

L' articolo 63 - Fabbricazione e importazione prevede che:

1. I medicinali sperimentali sono fabbricati adottando le prassi di fabbricazione che ne garantiscono la qualità, al fine di tutelare la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati clinici ottenuti dalla sperimentazione clinica («buone prassi di fabbricazione»). Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 89 riguardo alla specificazione di principi e linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione nonché alle modalità dettagliate di ispezione al fine di garantire la qualità dei medicinali sperimentali, tenendo conto della sicurezza dei soggetti o dell'affidabilità e robustezza dei dati, del progresso tecnico e degli sviluppi normativi internazionali che interessano l'Unione o gli Stati membri. Inoltre, la Commissione adotta e pubblica linee guida dettagliate conformi ai principi relativi alle buone prassi di fabbricazione e le rivede se necessario al fine di tenere conto del progresso tecnico e scientifico.
2. Il paragrafo 1 non si applica alle operazioni di cui all'articolo 61, paragrafo 5.

Quindi in questo paragrafo viene precisato che quanto richiesto al punto 1, ovvero la conformità alle buone prassi di fabbricazione (GMP), non è applicabile ad una serie di operazioni descritte al paragrafo 5 dell'articolo 61, di cui in particolare si riporta di seguito la lettera b):

“preparazione di radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici in fase di sperimentazione quando tale operazione viene effettuata in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate a detta operazione nello Stato membro interessato e purché i medicinali sperimentali siano destinati a essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche che partecipano alla stessa sperimentazione clinica nel medesimo Stato membro”

Questo punto lascia intendere inequivocabilmente che solo la preparazione dei radiofarmaci sperimentali ad uso diagnostico sia esclusa dalla richiesta di conformità alle GMP; inoltre tale possibilità sembra essere prevista solo per i radiofarmaci sperimentali diagnostici utilizzati all'interno di sperimentazioni no profit.

Ne consegue che restano assoggettate alla necessità del GMP sia la preparazione di radiofarmaci sperimentali diagnostici utilizzati all'interno di sperimentazioni profit (come attualmente previsto dal D.Lgs 211/2003) che la preparazione di radiofarmaci sperimentali terapeutici utilizzati all'interno di sperimentazioni profit e no-profit.

L'effettiva applicabilità del REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 è vincolata alla attivazione del Portale Unico per la presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica (CTA) previsto dal nuovo Regolamento come una delle misure per armonizzare i comportamenti a livello europeo in materia di sperimentazione clinica. In realtà ad oggi non è possibile stabilire con certezza la data esatta di entrata in vigore del nuovo Regolamento, anche se fonti ufficiali AIFA ribadiscono che tale data è prevista per ottobre 2018.

Questa tempistica è dettagliata nel documento EMA EMA/760345/2015 del 17December 2015 Endorsed “Delivery time frame for the EU portal and EU database” di cui si allega di seguito la specifica tabella.

Table 1: Time frame for the implementation of EU portal and EU database

| EU portal and EU database delivery time frame | | |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| | Activity | Date |
| 1. | Auditable Version released for audit, including implementation of auditable and non-auditable must requirements | July 2017 |
| 2. | Independent Audit commences | August 2017 |
| 3. | Development of remaining requirements commences | August 2017 |
| 4. | Independent Audit completed | November 2017 |
| 5. | Audit endorsed by EMA Management Board | December 2017 |
| 6. | European Commission notice published in <i>Official Journal of the European Union</i> | March 2018 |
| 7. | Production Version completed, including implementation of remaining should requirements | July 2018 |
| 8. | Production Version go-live | September 2018 |
| 9. | Regulation (EU) No 536/2014 becomes applicable | October 2018 |
| 10. | Further upgrade and enhancement of the system completed | Q3 2019 |
| 11. | Directive on Clinical Trials 2001/20/EC no longer applicable | October 2021 |

E' verosimile comunque che questi tempi slitteranno ancora, in quanto in questi giorni sul sito di EMA è stata pubblicata la comunicazione ad Ottobre 2017 verranno diffuse le nuove tempistiche di attivazione del database. Ad ogni modo, tenendo per ora valide le date già pubblicate, le possibili ricadute causate dall'entrata in vigore del Regolamento 536/2014 sono descritte nella tabella seguente:

Tabella n.2

| <i>Attività</i> | <i>Tempistica</i> | <i>Applicazione pratica</i> |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pubblicazione in GU UE | Maggio 2014 | |
| Entrata in vigore Regolamento 536/2014 | Ottobre 2018 | |
| Sottomissione studio <u>prima</u> dell'entrata in vigore del Regolamento | Vale Direttiva 2001/20/CE per i 3 anni successivi a tale data (Ottobre 2021) | Gli studi sottomessi prima di Ottobre 2018, potranno NON essere prodotti in GMP fino a Ottobre 2021. |
| Sottomissione studio <u>dopo</u> l'entrata in vigore del Regolamento | Fino ad Ottobre 2019 sarà ancora valida la sottomissione secondo la Direttiva 2001/20/CE | I nuovi protocolli sottomessi dopo ottobre 2018 potranno NON essere in GMP fino a Ottobre 2021. (??? da verificare con AIFA) |
| Sottomissione studio dopo Ottobre 2019 | | Studi da condurre in GMP |

Scenari futuri

L'importante modifica all'assetto regolatorio conseguenti alla effettiva applicazione del Regolamento EU 536/2014, determinerà verosimilmente una possibile riduzione nel numero già esiguo di medicine nucleari che potranno allestire radiofarmaci sperimentali ad uso terapeutico. Ad ogni modo, per poter valutare le effettive ricadute del Regolamento sul territorio nazionale, sarà necessario attendere la pubblicazione dei decreti legislativi, che sono in via di stesura da parte degli Uffici Legislativi del Ministero della Salute.

Ad oggi sono in discussione da parte delle Società Scientifiche coinvolte alcune possibili opzioni descritte nella tabella seguente:

Tabella n.3

| Opzioni | Vantaggi | Svantaggi | Note |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Supporto da parte di una Officina GMP | Nessun costo di adeguamento strutturale, personale ed autorizzazioni | Effettiva disponibilità dell'Officina alla produzione dei radiofarmaci in base alle specifiche esigenze dello studio | |
| Adeguamento della produzione alle GMP | Autonomia del centro per la produzione del radiofarmaco sperimentale. Possibilità di produrre radiofarmaci terapeutici anche per altri centri partecipanti allo studio. | Notevoli costi di adeguamento strutturale, personale, documentale. Tempi lunghi per la richiesta e l'ottenimento da parte di AIFA delle necessarie autorizzazioni alla produzione, sia per il sito produttivo che per i singoli radiofarmaci Possibilità di difformità di approccio degli Enti Regolatori europei relativamente ai percorsi autorizzativi. | |
| Pubblicazione di specifiche monografie in Farmacopea Europea/Farmacopea Italiana | Utilizzo del radiofarmaco in base alla Legge 94/98 (formula magistrale): produzione secondo NBP senza necessità di adeguamento alle GMP | Tempi lunghi per la stesura e la pubblicazione delle singole monografie, rispetto alle effettive necessità cliniche | Per queste due ipotesi occorre definire quali radiofarmaci possano rientrare in queste categorie sulla base delle evidenze disponibili e della loro diffusione |
| Definizione da parte di AIFA di "liste speciali"(modello inglese), che consentono a Centri preventivamente autorizzati e ispezionati dall'ente regolatorio di produrli come galenici "autorizzati"., con un processo produttivo validato | Produzione secondo NBP senza necessità di adeguamento alle GMP | Modalità e tempi per le ispezioni AIFA | |

Bisogna comunque tenere in considerazione il fatto che si stanno affacciando sul mercato anche nuovi radiofarmaci terapeutici con AIC, che attualmente vengono preparati dalle Radiofarmaci e Ospedaliere all'interno di sperimentazioni no-profit, di cui il primo è il LUTATHERA (AAA- Lutetium 177Lu-DOTATATE) che il 20 luglio 2017 ha ricevuto il primo parere positivo da parte del Committee for Medicinal Products for Human Use di EMA (CHMP), per il trattamento di pazienti affetti da tumori neuroendocrini gastro-entero pancreatici (GEP-NET) ben differenziati.

Come si può vedere dalle relative pipeline, sono inoltre in via di sviluppo altri radiofarmaci terapeutici tra cui:

- 177Lu-NEOBOMB1 (AAA): studi di fase I in corso per il trattamento di Tumore stromale gastrointestinale, carcinoma prostatico, carcinoma mammario
- 177Lu-PSMA-R2(AAA): terminati gli studi di pre-clinica per il trattamento del carcinoma prostata
- 177Lu-DOTATOC (Solucin®- ITM): terminati gli studi di fase II per il trattamento di tumori neuroendocrini gastro-entero pancreatici (GEP-NET)
- 177Lu-DOTA-Zoledronate: (ITM) studi di fase I in corso per il trattamento di metastasi ossee

Questo panorama in continua evoluzione deve quindi essere tenuto in considerazione, per la scelta delle strategie future da adottare, da parte degli Istituti di Ricerca e delle Strutture Ospedaliere che attualmente stanno allestendo radiofarmaci terapeutici all'interno di sperimentazioni cliniche no-profit.

BIBLIOGRAFIA

1. **REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO** del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 158/1 del 27/05/2014
2. **DECRETO LEGISLATIVO 29 maggio 1991, n. 178** Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali. (GU Serie Generale n.139 del 15-06-1991)
3. **DECRETO LEGISLATIVO 24 giugno 2003, n. 211** Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. (GU Serie Generale n.184 del 09-08-2003 - Suppl. Ordinario n. 130)
4. **DECRETO 17 Dicembre 2004** Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Gazzetta Ufficiale N. 43 del 22 Febbraio 2005
5. **DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219** Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE" (GU Serie Generale n.142 del 21-06-2006 - Suppl. Ordinario n. 153)
6. **DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007, n. 200** Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. (GU Serie Generale n.261 del 09-11-2007 - Suppl. Ordinario n. 228)
7. **DECRETO 21 dicembre 2007** Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.(GU Serie Generale n.53 del 03-03-2008 - Suppl. Ordinario n. 51)
8. **"Delivery time frame for the EU portal and EU database"** EMA/760345/2015 Endorsed 17 December 2015
9. **Summary of opinion** (initial authorization) 20 July 2017 EMA/CHMP/437314/2017
10. <http://www.adacap.com/it/ricerca-sviluppo/pipeline/>
11. <http://www.isotope-technologies-munich.com/pipeline/>

Per gli approfondimenti delle notizie visita regolarmente il sito WEB dell'AIMN

Il Notiziario AIMN è approvato dal Consiglio Direttivo dell'AIMN.

La redazione è a cura del Delegato alla informazione, del Segretario AIMN e del Webmaster AIMN.

Il Notiziario AIMN viene inviato a tutti i soci AIMN

AIMN - Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

Segreteria Amministrativa: Via Carlo Farini, 81 - 20159 Milano — Tel: +39 02-66823668 — Fax: 02-6686699 e-mail: segreteria@aimn.it— web: <http://www.aimn.it>