

Laboratori Nazionali di Frascati

LNF-88/16(P)

21 Marzo 1988

E. Righi (INFN, Frascati), M. Di Pofi (ENEA, Roma), G. Trenta (ENEA-DISP, Roma)

TUMORI IN SOGGETTI RADIOESPOSTI E NESSO CAUSALE DI PROBABILITA' ("PROBABILITY OF CAUSATION").

Relazione all'VIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Radioprotezione
Medica su "Radiazioni e Tumori", Ischia 6-9 ottobre 1987.

TUMORI IN SOGGETTI RADIOESPOSTI E NESSO CAUSALE DI PROBABILITA' ("PROBABILITY OF CAUSATION")

Relazione all'VIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica su
"Radiazioni e Tumori", Ischia 6-9 ottobre 1987.

E. Righi (INFN, Frascati), M. Di Pofi (ENEA, Roma), G. Trenta (ENEA-DISP. Roma)

1. INTRODUZIONE

1.1 La valutazione medico-legale degli effetti delle radiazioni ionizzanti presenta gradi diversi di complessità e un approccio criteriologico differenziato in funzione del meccanismo d'induzione e delle modalità di estrinsecazione del danno.

Va precisato in primo luogo che gli effetti biologici attesi nelle diverse modalità di esposizione saranno in ogni caso connessi alla dose assorbita, dal corpo intero e da singoli organi, quale espressione dell'energia ceduta dai diversi tipi di radiazioni.

Gli effetti delle radiazioni ionizzanti sull'uomo possono essere distinti in tre categorie principali (tab. I) (11, 12, 27, 28, 29).

a) effetti somatici *non stocastici*;

b) effetti somatici *stocastici*;

c) effetti genetici *stocastici*.

Secondo l'ICRP ⁽¹⁾ per *effetti non stocastici* si intendono quelli in cui la frequenza e la gravità variano con la dose e per i quali è individuabile una dose-soglia (fig. 1) (tab. II) (12).

In particolare, gli *effetti non stocastici* hanno in comune le seguenti caratteristiche:

a) compaiono soltanto al superamento di una dose-soglia caratteristica di ogni effetto;

b) il superamento della dose-soglia comporta l'insorgenza dell'effetto in tutti gli irradiati, sia pure nell'ambito della variabilità individuale (curva dose-effetto di tipo sigmoide con soglia); il valore della dose-soglia è anche funzione della distribuzione temporale della dose (in caso di

(1) L'ICRP (International Commission on Radiological Protection) è un collegio di esperti, scelti su base mondiale, che pubblica e aggiorna "raccomandazioni" di radioprotezione a partire dal 1928.

TAB. I: EFFETTI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI (22)

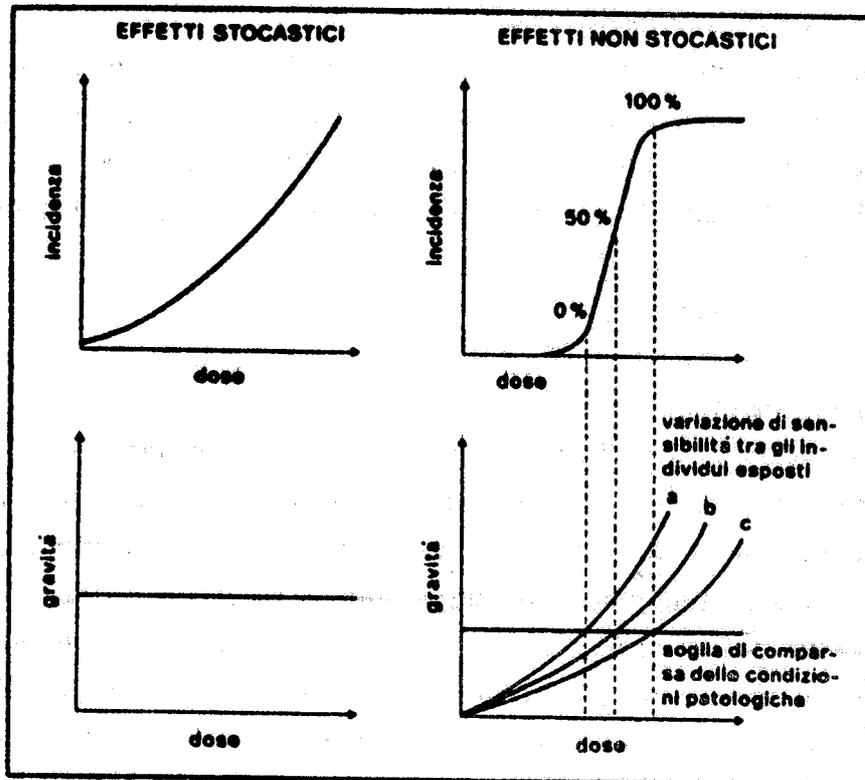
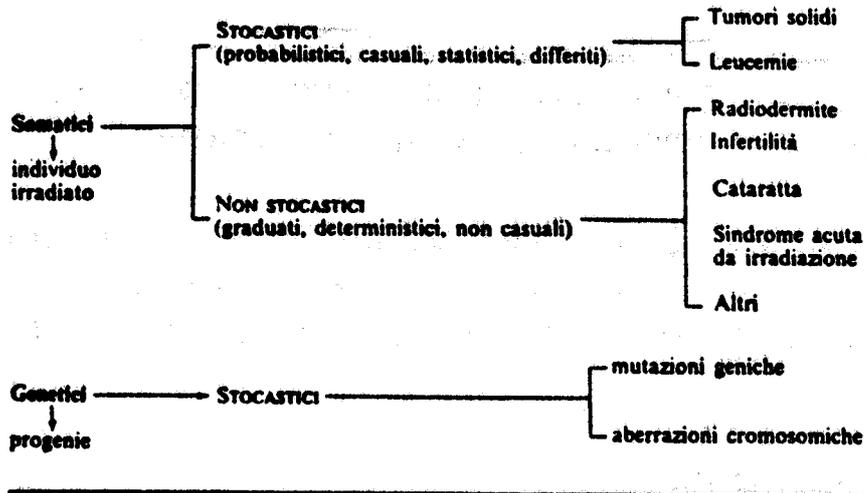
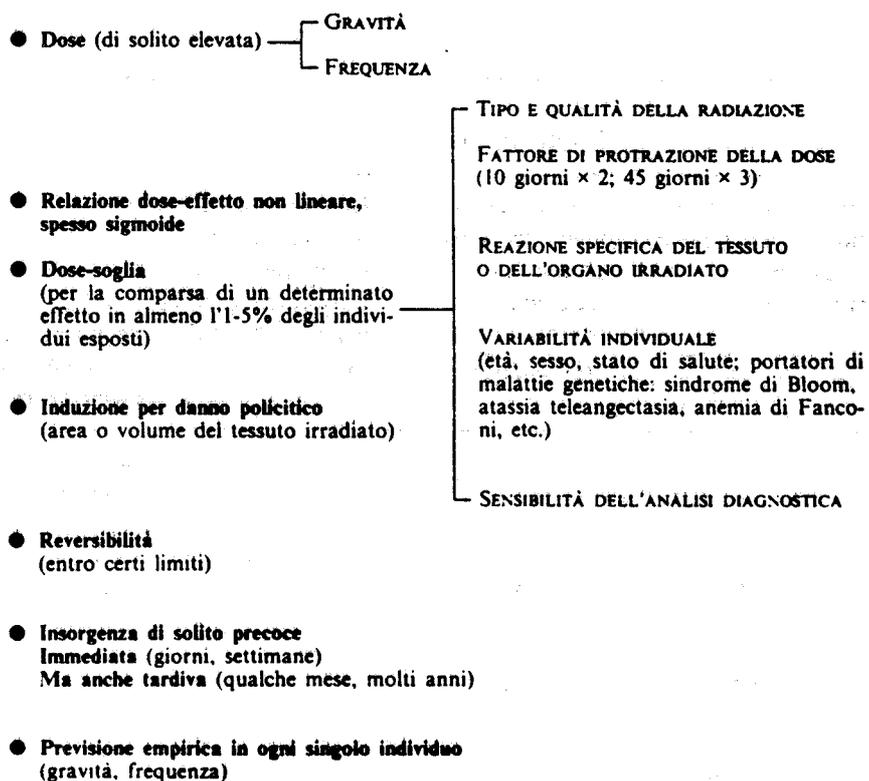


Fig. 1 Relazione dose-effetto nei danni stocastici e non stocastici (12)

TAB. II. EFFETTI NON STOCASTICI (22)



TAB. III

Stima nell'individuo adulto della soglia di dose per effetti non stocastici
a carico dei testicoli, delle ovaie, del cristallino e del midollo osseo (ICRP 41) (12)

Tessuto ed effetto	Soglia di dose			Limiti annuali di equivalente di dose attualmente raccomandati (Sv) ^(a)	
	Equivalente di dose totale ricevuta in una singola breve esposizione (Sv)	Equivalente di dose totale ricevuta per esposizioni fortemente frazionate o protratte (Sv)	Dose annuale se ricevuta per esposizioni fortemente frazionate o protratte per molti anni (Sv yr ⁻¹)	(al tessuto considerato)	(al corpo intero)
Testicoli					
Sterilità temporanea	0.15	NA ^(b)	0.4	0.2	0.05
Sterilità permanente	3.5	NA	2.0	0.2	0.05
Ovaie					
Sterilità	2.5-6.0	6.0	>0.2	0.2	0.05
Cristallino					
Opacità osservabili ^(c)	0.5-2.0	5	>0.1	(0.15)	0.05
Deficit visivo (cataratta)	5.0	>8	>0.15	(0.15)	0.05
Midollo osseo					
Depressione dell'emopoiesi	0.5	NA	>0.4	0.4	0.05
Aplasia mortale	1.5	NA	>1	0.4	0.05

(a) I valori elencati, eccetto quelli tra parentesi, indicano i limiti annuali dell'equivalente di dose per gli effetti stocastici e si riferiscono ai tessuti in questione.

(b) NA indica "Non Applicabile", in quanto la soglia dipende dall'intensità di dose più che dalla dose totale.

(c) Opacità lenticolari appena osservabili (Minimally detectable lens opacities).

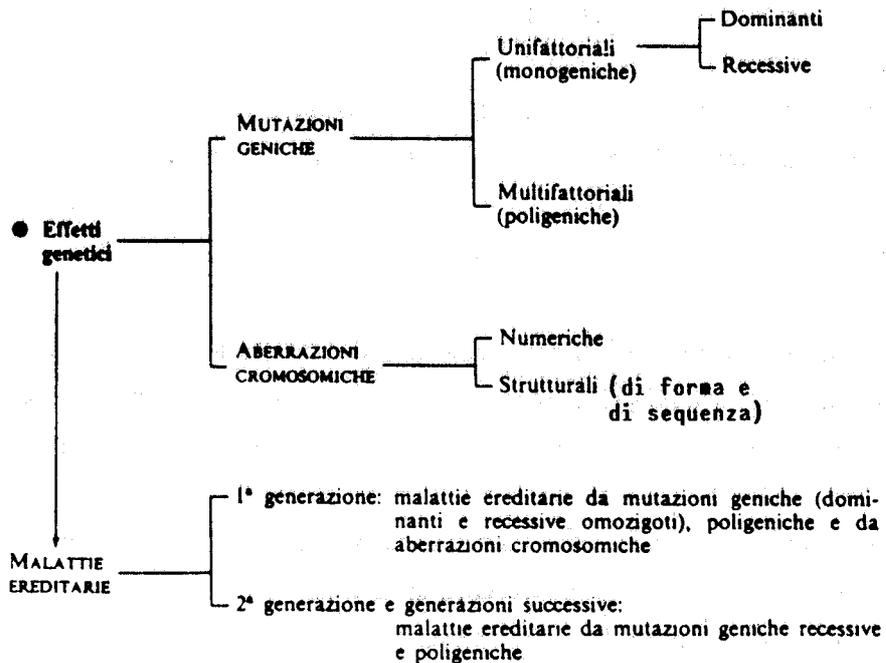
TAB. IV. EFFETTI STOCASTICI (22)

CARATTERISTICHE

- Dose — {
 - PROBABILITA'
 - GRAVITÀ ("legge del tutto o nulla")
- Relazione dose-effetto di tipo lineare con estrapolazione passante per l'origine (ipotesi conservativa ai fini della radioprotezione: la mancanza di soglia di dose è una ipotesi prudenziale scientificamente accettabile, ma non dimostrata)
- Induzione per danno ad una cellula o a poche cellule
- Latenza lunga o molto lunga
- Assenza di reversibilità
- Aspecificità (indistinguibili dagli analoghi effetti ad incidenza "spontanea" nella popolazione)
- Dimostrazione attraverso il confronto statistico tra popolazioni irradiate e popolazioni di controllo
- Attribuzione dell'effetto nel singolo caso su base probabilistica

RADIOPATOLOGIA

- Leucemie
- Tumori solidi



- esposizione protratta la soglia si eleva secondo un "fattore di protrazione");
- c) il periodo di latenza è solitamente breve (qualche giorno o qualche settimana);
- d) la gravità delle manifestazioni cliniche aumenta con l'aumentare della dose (tab. III) (12).

E' evidente la piena aderenza della classica criteriologia medico-legale della causalità agli eventi patologici di tipo non stocastico: superata una certa soglia la causa determina invariabilmente e incondizionatamente quel determinato effetto nei singoli individui irradiati; inoltre, irradiazioni di modesta entità lesiva determinano di norma piccoli effetti.

Per contro, gli *effetti stocastici somatici* (leucemie e tumori solidi) sono quelli per i quali soltanto la probabilità d'accadimento, e non la gravità, è funzione della dose ed è cautelativamente esclusa l'esistenza di una dose-soglia (fig. 1) (tab. IV) (11, 12).

Effetti di questo tipo hanno in comune le seguenti caratteristiche:

- a) non richiedono il superamento di un valore-soglia di dose per la loro comparsa (ipotesi cautelativa ammessa per gli scopi preventivi della radioprotezione);
- b) sono a carattere probabilistico;
- c) sono distribuiti "random" nella popolazione;
- d) sono dimostrati dalla sperimentazione radiobiologica e dall'evidenza epidemiologica (associazione causale statistica);
- e) la frequenza di comparsa è maggiore se le dosi sono più elevate;
- f) si manifestano dopo anni, talora decenni, dall'irradiazione;
- g) non mostrano gradualità di manifestazione con la dose ricevuta, ma sono del tipo "tutto-o-niente", quale che sia stata la dose;
- h) sono indistinguibili dai tumori indotti da altri cancerogeni.

Come precisato al punto a), per gli effetti stocastici è ammessa in radioprotezione, in via cautelativa e in alternativa ad altri modelli (lineare con soglia, lineare-quadratico e quadratico con e senza soglia), una relazione dose-effetto di tipo lineare con estrapolazione passante per l'origine delle coordinate (assenza di soglia) (fig. 1) (11, 12).

1.2 L'elaborazione delle relazioni dose-effetto avviene sulla base di osservazioni epidemiologiche che riguardano esposizioni a dosi medio-alte (sopravvissuti giapponesi alle esplosioni atomiche, pazienti sottoposti a irradiazione per scopi medici, esposizioni professionali).

I dati epidemiologici sono abbastanza numerosi per le alte dosi, sono piuttosto rari per le dosi medie e mancano per le piccole dosi (zona muta).

L'assenza di evidenza epidemiologica alle basse dosi può essere correlata alla possibile inesistenza degli effetti radioindotti, oppure al "mascheramento" degli stessi che, pur presenti,

non si rendono intelligibili sul piano epidemiologico perché compresi nelle fluttuazioni statistiche dell'incidenza "naturale" o "spontanea" dei tumori.⁽¹⁾

Secondo l'ICRP il fattore di rischio di mortalità per tumori maligni radioindotti, desunto dall'ipotesi della relazione dose-effetto di tipo lineare e senza soglia, è dell'ordine di 10^{-2}Sv^{-1} (11).

Tale fattore di rischio è ottenuto dalla stima di una incidenza di 100 tumori letali correlata ad una dose media individuale di 0,01 Sv (1 rem) al corpo intero ricevuta da un milione di persone (valore medio per i due sessi e per tutte l'età).

Al riguardo l'ICRP sottolinea che l'ipotesi di linearità senza soglia per i danni stocastici è cautelativa, "che la sua fondatezza non è stata ancora provata" e che "è verosimile che la frequenza reale degli effetti per unità di dose sia più bassa di quella così stimata quando l'esposizione comporti dosi basse o ratei di dose bassi". L'ICRP aggiunge, tra l'altro, che "quanto più cautelativa è l'ipotesi di linearità tra dose ed effetti, tanto più importante diventa riconoscere che ciò può portare ad una sovrastima dei rischi da radiazioni".

Inoltre, è fondamentale rilevare che le "raccomandazioni" elaborate dall'ICRP e i relativi dati numerici sono finalizzati agli scopi preventivi della radioprotezione.

Nell'ambito della stima globale del rischio, sono state valutate anche le ripartizioni del rischio stesso nelle varie sedi corporee del tumore letale.

Nella tab. V sono riportati, secondo le indicazioni dell'ICRP, i valori del fattore di rischio così inteso, valori che comporterebbero un totale di 125 eventi patologici per una dose media individuale di 0,01 Sv (1 rem) ad un milione di persone adulte.

A questi si aggiungono, secondo la stima considerata, 40 eventi genetici, cioè 40 casi di malattie ereditarie assegnabili alle prime due generazioni in rapporto all'irradiazione delle gonadi nelle stesse condizioni di esposizione, per un totale globale di eventi stocastici (tumori solidi, leucemie e danni genetici) pari a 165 (in questo computo non si tiene conto di ulteriori 40 casi di malattie ereditarie da porre a carico delle generazioni successive alla seconda) (11).

Analoghi valori di fattori di rischio sono stati stabiliti dal BEIR III⁽²⁾ e dall'UNSCEAR (tab. VI) (2, 17, 27).

E' probabile che i citati fattori di rischio possano essere aggiornati sulla base di ulteriori dati epidemiologici e tenuto conto dei risultati della revisione dosimetrica di Hiroshima e Nagasaki (13, 20).

(1) Si fa notare l'uso improprio dei termini "naturale" e "spontanea" entrati nella consuetudine scientifica per indicare l'incidenza tumorale per tutte le cause (alimentazione, fumo di tabacco, alcool, noxae diverse dalle radiazioni, etc.) a carico della popolazione in genere.

(2) E' imminente la pubblicazione del "BEIR IV Report" il cui titolo è: "Effects on Populations of Exposure to Internally Deposited Alpha - Emitting Radionuclides: 1987". Il "BEIR V Report", che dovrà aggiornare il "BEIR III Report", è atteso per il 1989 (13).

TAB. V. RISCHIO DI COMPARSA DI TUMORI LETALI IN VARIE SEDI CORPOREE E DI EFFETTI GENETICI NELLE PRIME DUE GENERAZIONI IN UNA POPOLAZIONE DI 1 MILIONE DI PERSONE ADULTE IRRADIAE CON DOSI MEDIE INDIVIDUALI DI 0,01 SV (1 REM) (11,22)

Eventi attesi per dosi medie individuali di 0,01 Sv a 10^6 persone		Fattore di rischio
Mammelle femminili	25	$25 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($2,5 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$)
Polmoni	20	$20 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($2 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$)
Leucemie	20	$20 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($2 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$)
Tiroide	5	$5 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($5 \cdot 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$)
Ossa	5	$5 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($5 \cdot 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$)
Altre sedi	50	$50 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($5 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$)
Totale effetti stocastici somatici	125	$125 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($1,25 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$)
Gonadi (effetti stocastici genetici)	40	$40 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($4 \cdot 10^{-3} \text{ Sv}^{-1}$)
Effetti stocastici totali	165	$165 \cdot 10^{-6}/0,01 \text{ Sv}$ ($1,65 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$)

In ogni modo le ipotesi di base conservano tutta la loro validità, compresa la tendenza a sovrastimare il rischio. Tra l'altro, dati sperimentali più recenti hanno posto seriamente in dubbio, ai fini della cancerogenesi, il modello lineare senza soglia e indipendente dal tempo di accumulo della dose (21), modello che, come già detto, è stato assunto dall'ICRP per gli scopi della radioprotezione.

1.3 Ai fini dell'interpretazione epidemiologica, l'incidenza degli eventi stocastici radioindotti richiede un corretto confronto con l'incidenza della patologia tumorale o genetica cosiddetta "naturale" o "spontanea".

Al riguardo è necessario considerare che i vari organi e sistemi danno contributi diversi all'incidenza "spontanea" dei tumori e mostrano una suscettibilità non omogenea alla cancerogenesi da radiazioni ionizzanti (tab. VII) (17).

Merita anche ricordare che sono molteplici i fattori causali che inducono o promuovono, attraverso meccanismi diretti o interattivi, l'incidenza dei tumori (tab. VIII e tab. IX) (6, 8), e in particolare:

- fumo di tabacco;
- consumo di alcool;
- fattori alimentari;
- esposizioni professionali;
- inquinamento ambientale;
- terapia e diagnostica medica (con radiazioni e non);
- fattori ormonali e comportamenti sessuali;
- infezioni virali;
- fattori naturali (radiazioni del fondo naturale, radiazioni U.V., etc.);
- fattori endogeni ed eredo-familiari.

Attualmente i tumori maligni rappresentano circa il 20% di tutte le cause di morte, cioè si hanno circa 200.000 morti da tumori maligni per ogni milione di individui nelle popolazioni del mondo industrializzato.

Qualora si consideri, per esempio, l'ipotesi di una irradiazione di 1 milione di persone (popolazione mista) con dosi medie individuali di 1 Sv (100 rem) ⁽¹⁾, sono attesi, secondo l'ipotesi cautelativa sopra definita (11), circa 10.000 tumori letali, pari all'1%; con ciò l'incidenza dei tumori letali della popolazione considerata passerebbe dal 20 % ("naturale" o "spontaneo") al 21%.

 (1) Si tratta di un valore di dose collettiva estremamente elevato: basti pensare che, a seguito dell'incidente di Chernobyl, la dose proiettata (a 50 anni) per la popolazione italiana non supera i 150 mrem (22).

TAB. VI

Stima dell'incidenza dei tumori letali per sede anatomica per
 milione di persone esposte ad una dose media di 1 rem (al corpo intero) (2, 11, 17, 27)

Tipo di tumore	ICPR	UNSCEAR	BEIR III
Leucemia	20	15-25	22
Polmone	20	25	28
Mammella femminile	25	30	11
Osso	5	2-5	0.5
Sistema gastro-intestinale	--	25	19
Tiroide	5	5-15	7
Altri	50	25	31
	-----	-----	-----
Totale	125	127-150	118.5

TAB. VII. SUSCETTIBILITÀ DEI VARI ORGANI E TESSUTI ALLA RADIOINDUZIONE DEI TUMORI (17)

Sede o tipo di tumore	Incidenza spontanea	Suscettibilità alla radioinduzione
TUMORI RADIOINDOTTI "MAGGIORI"		
— Mammella femminile	Molto alta	Alta
— Tiroide	Bassa	Molto alta, specialmente nelle donne
— Polmone (bronco)	Molto alta	Moderata
— Leucemia	Moderata	Molto alta
— Tratto digerente	Alta	Da moderata a bassa
TUMORI RADIOINDOTTI "MINORI"		
— Faringe	Bassa	Moderata
— Fegato e vie biliari	Bassa	Moderata
— Pancreas	Moderata	Moderata
— Linfomi	Moderata	Moderata
— Reni e vescica	Moderata	Bassa
— Cervello e sistema nervoso	Bassa	Bassa
— Ghiandole salivari	Molto bassa	Bassa
— Ossa	Molto bassa	Bassa
— Cute	Alta	Bassa
SEDI O TESSUTI IN CUI LA INCIDENZA DEI TUMORI RADIOINDOTTI È INCERTA		
— Laringe	Moderata	Bassa
— Seni nasali	Molto bassa	Bassa
— Paratiroide	Molto bassa	Bassa
— Ovaio	Moderata	Bassa
— Tessuto connettivo	Molto bassa	Bassa
SEDI O TESSUTI IN CUI NON SONO STATI OSSERVATI TUMORI RADIOINDOTTI		
— Prostata	Molto alta	Assente*
— Utero e collo dell'utero	Molto alta	Assente*
— Testicolo	Bassa	Assente*
— Mesentero e mesotelio	Molto bassa	Assente*
— Leucemia linfatica cronica	Bassa	Assente*

* La suscettibilità alla radioinduzione di questi tumori è assente o estremamente bassa.

Tab.VIII- Agenti e circostanze cancerogene per l'uomo (da DOLL e PETO, 1981, modificata.) (6,8)

	Esposizione			Sede/i del tumore
	Lavorativa	Medica	Sociale	
■ Aflatossine			•	Fegato
■ Agenti alchilanti				Vescica
Ciclofosfamide		•		Midollo osseo
Melfalan		•		
■ Amine aromatiche				Vescica
α_2 -aminodifenile	•			Vescica
Benzidina	•			Vescica
β 2-Naftilamina	•			Vescica
■ Arsenico	•	•		Pelle, polmoni
■ Asbesto	•			Polmone, pleura, peritoneo
■ Attività riproduttiva				
Età avanzata alla				
I gravidanza			•	Mammella
Parità zero o bassa			•	Ovaio
■ Benzene	•			Midollo osseo
■ Bevande alcoliche			•	Bocca, faringe, laringe, esofago, fegato
■ Busulfan		•		Midollo osseo
■ Cadmio	•			Prostata
■ Clorazefina		•		Vescica
■ Cloruro di vinile	•			Fegato (angiosarcoma)
■ Cromo	•			Polmone
■ Estere bisclorometilico	•			Polmone
■ Estrogeni				
Diretti		•		Endometrio
Trasplacentari		•		Vagina
■ Fabbricazione alcool				
isopropilico	•			Seni paranasali
■ Falegnameria, mobilifici	•			Seni paranasali
■ Farmaci immunosoppressivi		•		Sistema reticoloendoteliale
■ Fenacetina		•		Rene (peli)
■ Fumo di tabacco			•	Bocca, faringe, laringe, esofago, polmone, vescica
■ Gas di mostarda	•			Laringe, polmone
■ Idrocarburi policiclici	•	•		Pelle, scroto, polmone
■ Manifatture di cuoio	•			Seni paranasali
■ Masticare tabacco, betel			•	Bocca
■ Nickel	•			Seni paranasali, polmone
■ Parassiti				
<i>Schistosoma haematobium</i>			•	Vescica
<i>Chlonorchis sinensis</i>			•	Fegato (colangioma)
■ Promiscuità sessuale			•	Collo dell'utero
■ Radiazioni ionizzanti	•	•		Midollo osseo e prob. altre
■ Raggi U.V.	•		•	Pelle, labbro
■ Steroidi				
Anabolizzanti		•		Fegato
Contraccettivi		•		Fegato (amartoma)
■ Supernutrizione (obesità)			•	Endometrio, colecisti
■ Virus (epatite B)			•	Fegato (epatoma)

Tab. IX - Proporzioni di morti per cancro attribuibili a differenti fattori (da Doll e Peto, 1981) (6,8)

Fattore e classe di fattori	Percentuale di tutte le morti per tumori	
	Stima	Range
Tabacco	30	25 - 40
Alcool	3	2 - 4
Dieta	35	10 - 70
Additivi alimentari	1	5 - 2*
Comportamento sessuale e riproduttivo	7	1 - 12
Occupazione	4	2 - 8
Inquinamento	2	1 - 5
Prodotti industriali	1	1 - 2
Farmaci e attività mediche	1	0.5 - 3
Fattori geografici **	3	2 - 4
Infezioni	10 ?	1 - ?

* Tenendo conto del possibile effetto *protettivo* degli antiossidanti e di alcuni conservanti

** Solo l'1% sarebbe -evitabile-. I fattori geografici sono anche causa di un gran numero di tumori non letali (alcuni tumori cutanei).

Pur considerando dosi collettive di quest'ordine di grandezza, risulta quindi evidente la difficoltà di misurare con strumenti epidemiologici l'eventuale incremento dei tumori radioindotti, in quanto questo possibile incremento può risultare, come già detto, inferiore o dello stesso ordine di grandezza delle fluttuazioni prevedibili nell'ambito dello "zoccolo" costituito dall'incidenza "spontanea" o "naturale" dei tumori letali.

La notevole incidenza "spontanea" o "naturale" dei tumori letali assume poi una singolare importanza protezionistica e medico-legale qualora venga considerata nel contesto di popolazioni o di gruppi "a rischio", quali sono, ad esempio, le comunità di lavoratori "professionalmente esposti" al rischio in questione o comunque classificati come "gruppi particolari della popolazione" (DPR 13 febbraio 1964, n.185).

La radioprotezione in tal caso è costretta a confrontarsi, non solo in senso preventivo, ma anche in senso valutativo, con questa elevata aliquota di patologia tumorale "non professionale" che le viene inevitabilmente assegnata e da cui non è possibile prescindere.

E' inoltre palese la tendenza a sostituire il criterio della "incertam personam", applicabile per gli effetti considerati agli individui della popolazione in generale, con quello della "certissimam personam", qualora un tumore maligno insorga in un individuo appartenente ad un gruppo "a rischio", ancorché sia stato esposto a dosi molto basse, ad esempio dell'ordine di grandezza del fondo naturale.

1.4 Per quanto riguarda inoltre gli effetti genetici (che peraltro non formano oggetto del presente studio), merita ricordare che la radioinduzione di tali effetti è stata dimostrata in animali da laboratorio sottoposti a dosi elevate di radiazioni per molte generazioni; tuttavia, studi sull'uomo non hanno sinora messo in evidenza un incremento di malattie ereditarie riferibili a radiazioni (2).

Per quanto concerne l'irradiazione *in utero* i danni radioindotti (certi o presunti) a carico dell'embrione e del feto possono comprendere, a seconda dell'entità della dose, effetti letali (prenatali e perinatali), malformazioni, difetti di sviluppo, leucemia e tumori solidi (29).

2. EFFETTI SOMATICI STOCASTICI E NESSO CAUSALE DI PROBABILITA'

2.1 Le caratteristiche proprie degli effetti somatici stocastici (leucemia e tumori), e cioè essere aspecifici, randomizzati, tardivi, comunque sempre gravi e non dimostrabili attraverso l'evidenza epidemiologica alle basse dosi, non consentono di valutare nel caso specifico il nesso

di causalità secondo i principi deterministici applicabili alla causalità degli effetti non stocastici.

L'unica possibilità consiste nel fare ricorso ad un "nesso causale di probabilità" le cui componenti valutative possono essere articolate indicativamente nel modo seguente:

- **Criterio cronologico:** proiezione temporale o tempo minimo di risposta (diagnostica) dell'evento stocastico radioindotto (dalla singola cellula o da poche cellule in cui si è stabilita la lesione di natura oncologica, già di per se "cancro", partirà l'amplificazione del fenomeno tumorale attraverso la quale verrà raggiunta dopo un periodo di tempo non breve la dimensione "diagnosticabile"; il tempo minimo di risposta può essere influenzato dai fattori individuali, ma entro certi limiti).
- **Criterio qualitativo:** fonti di riferimento dell'evidenza epidemiologica; fonti di riferimento della radiobiologia sperimentale.
- **Criterio quantitativo:** misura dell'evidenza epidemiologica; determinazione del coefficiente o fattore di rischio; dose; stime probabilistiche nel singolo individuo (incertezza, credibilità, limiti fiduciali con possibile correzione del bias); confronto con l'incidenza "naturale" o "spontanea" dei tumori.
- **Criterio modale:** modalità di irradiazione; modalità di induzione (meccanismi additivi e moltiplicativi; iniziazione stocastica e promozione a soglia; etc.).

2.2 L'ingresso della concezione probabilistica in ambito scientifico si è verificato nei secoli XVII-XVIII, soprattutto per condurre speculazioni sulla genesi del sistema solare e più in generale per l'impostazione di teorie interpretative di alcune realtà fisiche. Ci si rese infatti conto che quando un fenomeno era il risultato di un numero enorme di interazioni di modesta entità, il fenomeno non poteva esser trattato con la metodologia deterministica della meccanica newtoniana, ma doveva essere affrontato con un approccio diverso.

Fenomeni di tal genere, considerati come il risultato di un grande numero di piccole cause indipendenti ed operanti secondo leggi ignote o mal note, vengono detti "casuali", ed il "caso" in fisica è proprio il coacervo di un grande numero di cause di scarsa efficacia, indipendenti tra di loro ed operanti anche in contrasto.

Questo approccio "probabilistico", nato per problematiche di natura fisica, trovò fertile terreno di applicazione anche nelle discipline biologiche, dove la numerosità dei fattori "causali", le loro intercorrelazioni e l'imprevedibilità della loro prevalenza non consentono certo una trattazione meccanicistica dei fenomeni. Nelle scienze biologiche è molto più frequente incontrare il "fenomeno casuale", termine che esprime il significato di una impossibilità di condurre delle valutazioni in termini predittivi deterministici del fenomeno stesso. Questo

approccio, come è evidente, vale anche in medicina; non può ad esempio sfuggire il fatto che ogni processo diagnostico rappresenta il risultato di una valutazione probabilistica, magari incoscientemente "orientata" dal teorema di Bayes.

L'introduzione del criterio metodologico matematico-probabilistico nella disciplina medico-forense può rappresentare un modo "rivoluzionario" di affrontare le problematiche ed i contenziosi soprattutto in ambito assicurativo, ma anche in quello civilistico e penalistico, i cui vantaggi, al di là di una enumerazione teorica, potrebbero meglio essere apprezzati nelle applicazioni pratiche. Il contenzioso nel campo degli effetti randomizzati di natura radiopatologica rappresenta un primo terreno di applicazione della metodologia per le migliori conoscenze, anche in termini quantitativi, che si hanno dal punto di vista radiobiologico ed epidemiologico.

D'altra parte l'attribuzione di "stocastici", cioè casuali, propria di alcuni effetti delle radiazioni, già di per sé suggerisce l'applicazione di criteri probabilistici alle valutazioni connesse con questo particolare tipo di effetto, e quindi anche con gli aspetti medico-legali una volta che un tale effetto venga riscontrato in un individuo esposto alle radiazioni.

Da un punto di vista concettuale, va allora puntualizzato che vi è un aspetto "predittivo" di concezione squisitamente probabilistica basato su evidenze sperimentali (effetti delle medie ed alte dosi), ma soprattutto su principi filosofico-dottrinari (estrapolazione a zero) che portano ad assegnare una probabilità al verificarsi di un certo effetto.

E' un po' l'analogo di quanto si verifica nel gioco dei dadi, per cui se il dado non è truccato, l'esperienza e l'induzione logica ci portano ad assegnare una determinata probabilità all'uscita di una determinata faccia. Questo è l'approccio metodologico proprio della radioprotezione intesa come disciplina di prevenzione "primaria".

Accanto all'aspetto predittivo vi è quello "induttivo", che consiste nella ricerca, una volta che l'effetto si sia verificato, della "efficacia" con cui quella causa può aver contribuito al verificarsi di quell'effetto. Questo è il problema proprio della medicina legale, e sostanzialmente del processo di inferenza diagnostica. L'approccio che si vuole introdurre è quello di raffrontare la "efficacia" delle radiazioni nei confronti della "efficacia" di tutti gli altri fattori oncogeni nell'indurre quel determinato effetto neoplastico. Per restare nell'analogia, è il problema per cui, essendo il dado truccato, si vuol valutare quale sia l'influenza che ciò può avere sulla comparsa di una determinata faccia.

In questa esigenza di valutazione di "efficacia" vi è quindi l'esigenza di "pesare" una frequenza e una probabilità, per vedere quanto la comparsa della faccia che è uscita sia imputabile al "caso" e quanto invece dipenda dalla "truccatura" del dado.

Se si indica allora con P_0 la probabilità che lanciando un dado normale esca una determinata faccia e con P_1 la frequenza con cui la "truccatura" del dado (p. es. per spostamento del

baricentro) fa comparire quella stessa faccia (nell'ipotesi che non vi siano altre cause nel favorire la comparsa di quella faccia) si rileverà un eccesso ($P_1 - P_0 = E_X(P)$) di comparsa di quella faccia nel dado truccato rispetto al dado normale. E' allora intuitivo che questo eccesso riferito alla (ovvero diviso per) la stessa frequenza di comparsa di quella faccia nel dado truccato (P_1), esprime il "peso" che ha la "truccatura" su ogni comparsa di quella faccia nel dado truccato:

$$PC = \frac{P_1 - P_0}{P_1} = \frac{E_X(P)}{P_1}$$

Tornando al problema specifico è possibile indicare con P_1 la frequenza con cui in una popolazione irradiata insorge un determinato effetto neoplastico e con P_0 la probabilità con cui quello stesso effetto neoplastico si verifica nella popolazione per tutte le altre cause. L'eccesso di quel tumore nella popolazione irradiata sarà allora: $P_1 - P_0 = E_X(P)$. Pertanto, in analogia con il dado, la "attribuibilità" o "efficacia" da assegnare alle radiazioni ionizzanti nell'aver determinato un certo effetto, sarà valutabile con la formula di cui sopra. Poichè il valore di PC è compreso tra zero e uno, questo valore può anche venir considerato come probabilità: esso rappresenta cioè la probabilità con cui quella causa ha determinato quel certo effetto (il termine inglese di più comune accezione è "Probability of Causation" o "P.C.").

2.3 In via alternativa possono essere considerati i gradi estremi della linea presuntiva.

Da una parte viene a collocarsi il principio della "presunzione di non origine", qualora siano estremizzate le caratteristiche dell'effetto stocastico, quali appunto l'aspecificità, il probabilismo e la randomizzazione del fenomeno, la sua comparsa tardiva, la non evidenza epidemiologica alle basse dosi. Comunque questa scelta non è di fatto praticabile ed è inaccettata per molti ovvi motivi.

Dall'altra parte si configura la "presunzione di origine" totale (al 100%) che, nella forma regolamentata, è stata traslata nella sua intierezza dalla legislazione francese alle normative di legge e contrattuali dello specifico settore a rischio in Italia (26).

Il principio si basa sul riconoscimento completo e automatico (non provato) del nesso causale di alcune patologie tumorali (e di altre patologie) indicate in un apposito elenco, che insorgano in lavoratori classificati come "professionalmente esposti" al rischio da radiazioni ionizzanti e come tali aventi diritto a questo particolare "by-pass" medico-legale.

Le malattie oncologiche e i relativi periodi massimi per l'indennizzabilità dalla cessazione del rischio previsti nell'elenco nazionale sono i seguenti:

- leucosi	10 anni
- stati leucemoidi	3 anni
- sarcoma osseo	15 anni
- cancro broncopolmonare per inalazione	10 anni

L'elenco richiederebbe indubbiamente un ampliamento delle voci nosologiche (relative a mammella femminile, tiroide, apparato digerente, etc.), nonché un aggiustamento dei periodi massimi sulla base della più recente letteratura scientifica.

Sarebbe inoltre opportuno prevedere un periodo minimo di permanenza nella classificazione di "professionalmente esposto" al rischio per concretizzare il diritto in questione, come pure un tempo minimo di risposta (diagnostica) per le patologie tumorali considerate.

Accanto alla presunzione di origine nel 100% dei casi regolamentata per legge o per contratto coesiste un'analoga presunzione di origine di fatto, almeno come linea di tendenza giurisprudenziale.

La presunzione di origine di fatto può essere indotta dai seguenti fattori (5):

a) Fattori trans-scientifici.

- Sociali

Percezione del rischio (25)

Copertura assicurativa privilegiata

Effetto d'alone della presunzione d'origine regolamentata

Indennità di rischio

Congedi straordinari per gli esposti al rischio

Altri

- Politici

b) Argomenti ricorrenti di controversia (5)

Si sa poco o nulla

Anche uno iota di dose è nocivo

Ogni esposizione rappresenta una causa di tumore.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è un contributo parziale per tutti i tumori, piuttosto che un'unica causa per alcuni

Ogni cancro è dovuto a cause multiple

I coefficienti di rischio e/o le dosi sono sottostimati

Il periodo di latenza è più breve
 Il periodo a rischio è più lungo
 Le cause moltiplicative non sono attendibili

3. "PROBABILITY OF CAUSATION" E TAVOLE RADIOEPIDEMIOLOGICHE

L'esigenza di poter ricorrere a criteri valutativi probabilistici il più possibile codificati e "ufficiali", oltre che scientificamente attendibili, si è fatta più acuta in questi ultimi anni, in conseguenza del crescente aumento dei casi di contenzioso medico-legale e giudiziario.

Tale esigenza è stata particolarmente avvertita negli Stati Uniti, dove sono state intentate oltre un migliaio di cause contro il governo americano da persone residenti nel Nevada, nello Utah e nell'Arizona (o dagli eredi) per malattie tumorali attribuite all'esposizione al fall-out dei test nucleari avvenuti nel Nevada nel periodo 1946-1957.

Ai test nucleari del Nevada e del Pacifico hanno a suo tempo partecipato con vari compiti di servizio centinaia di migliaia di addetti civili e militari, tra i quali da poco ha iniziato a manifestarsi un notevole aumento di casi di cancro, evidentemente per aver raggiunto la fascia di età di maggiore incidenza (19). Altri casi riguardano dipendenti di laboratori nazionali di ricerca, lavoratori presso impianti nucleari di potenza, minatori delle miniere di uranio.

In considerazione dell'attesa incidenza "naturale" o "spontanea" di tumori maligni del 20%, si può presumere concretamente l'enorme potenzialità del contenzioso.

A partire dal 1981 il Congresso degli Stati Uniti ha predisposto una serie di atti legislativi allo scopo di regolamentare il contenzioso in materia di risarcimento di tumori riferiti alle radiazioni ionizzanti (5).

In particolare, la legge 97-414 del 4 gennaio 1983, denominata "Orphan drug act", alla "Section 7(b)", da mandato al Secretary of Health and Human Services di elaborare tavole radioepidemiologiche che indichino la probabilità che alcuni tumori possano risultare indotti da precedenti esposizioni alle radiazioni.

In funzione di tale mandato è stato istituito il "National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables" (NIHWG), il cui scopo è appunto la "stima delle probabilità che persone che abbiano o abbiano avuto dei tumori correlabili alle radiazioni e che abbiano ricevuto specifiche dosi prima dell'inizio di tale malattia, abbiano sviluppato un tumore come risultato di queste dosi" (30).

Il criterio generale adottato è quello della "migliore stima" ovvero "del migliore giudizio scientifico possibile", e non già quello conservativo del limite superiore ("upper bound") proprio degli standard di radioprotezione. Le tavole radioepidemiologiche, pubblicate in data 4 gennaio

1985, dovranno essere aggiornate ogni 4 anni e ogniqualvolta il Secretary of Health and Human Services lo ritenga necessario per garantire che le tavole stesse continuino ad essere espressione dei migliori dati scientifici disponibili.

Il NIHWG si è avvalso di molti riferimenti contenuti nel rapporto pubblicato nel 1980 dal National Academy of Sciences Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIRIII), nonché di dati e criteri elaborati dal National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) Committee n° 71, che aveva già affrontato il problema della probabilità di causa (probability of causation, PC) nei tumori radioindotti.

Il NIHWG è stato inoltre sottoposto alla supervisione del National Academy of Sciences Oversight Committee on Radioepidemiologic Tables ed ha interagito con il Science Panel of the Committee on Interagency Radiation Research and Policy Coordination, Office of Science and Technology Policy, Executive Office of the President.

Il recepimento dei dati del BEIR III da parte del NIHWG è avvenuto attraverso un'opera di revisione critica e sulla base di ulteriori riferimenti nel frattempo resisi disponibili.

In particolare, le variazioni apportate hanno riguardato l'adozione di un nuovo modello di proiezione temporale (time-response model) per la leucemia e per il cancro osseo; l'introduzione di coefficienti differenti per la leucemia e per i cancri del polmone, della tiroide e della mammella; l'inclusione del cancro delle ghiandole salivari; l'esclusione dei linfomi come tumori radioinducibili.

Complessivamente, dei 78 coefficienti utilizzati nel rapporto del NIHWG, 40 sono stati tratti direttamente dal rapporto BEIR III, mentre 38 sono stati desunti da fonti più recenti.

4. L'EQUAZIONE FONDAMENTALE DELLA PC

Il parametro probabilistico prescelto per la valutazione del nesso causale è la cosiddetta "probability of causation" (PC) i cui sinonimi possono essere : "assigned share, attributable risk, risk ratio" (3, 15).

La PC, intesa come rischio attribuibile relativo a tutti i rischi a cui è (o è stato) esposto il soggetto, è espressa da questa semplice equazione:

$$PC = \frac{\text{rischio da radiazioni}}{\text{rischio da radiazioni} + \text{rischio "naturale"}} \quad (a)$$

Poiché il rischio da radiazioni è correlato alla dose e al fattore o coefficiente di rischio, e il rischio "naturale" è misurabile mediante l'incidenza dei casi dei tumori maligni, ricavabile dalle tavole di mortalità specifica, l'equazione (a) può essere espressa anche nel modo seguente:

$$PC = \frac{\text{(dose x coefficiente di rischio)}}{\text{(dose x coefficiente di rischio) + incidenza "naturale"}} \quad (b)$$

Un ulteriore parametro probabilistico valutativo è rappresentato dall'eccesso relativo R, inteso come rischio attribuibile relativo all'incidenza "naturale", e cioè:

$$R = \frac{\text{rischio da radiazione}}{\text{rischio "naturale"}} = \frac{\text{(dose x coefficiente di rischio)}}{\text{incidenza "naturale"}} \quad (c)$$

Nel rapporto del NIHWG per definire le precedenti grandezze PC e R vengono utilizzati i seguenti riferimenti (30):

C = evento tumorale considerato

D = dose all'organo sede del tumore

X = caratteristiche individuali (p.es. fumatori o non fumatori)

\bar{D} = assenza di dose

$P(C,D;X)$ = probabilità di comparsa di C se D è presente, in rapporto alle caratteristiche individuali X (incidenza totale).

$P(C,\bar{D};X)$ = probabilità di comparsa di C se D è assente, in rapporto alle caratteristiche individuali X (incidenza "naturale").

$E_X(C,D;X)$ = aumento della probabilità di C dovuta alla presenza di D, cioè

$$E_X(C,D;X) = P(C,D;X) - P(C,\bar{D};X) \quad (d)$$

Pertanto la PC risulta da (a), (b) e (d)

$$\begin{aligned} PC(C,D;X) &= \frac{E_X(C,D;X)}{E_X(C,D;X) + P(C,\bar{D};X)} \\ &= \frac{E_X(C,D;X)}{P(C,D;X)} \end{aligned} \quad (e)$$

Da (c) e da (d) è possibile esprimere R nel modo seguente

$$R(C,D;X) = \frac{E_X(C,D;X)}{P(C,\bar{D};X)} \quad (f)$$

Dividendo il numeratore e il denominatore di (e) per $P(C,\bar{D};X)$ si ottiene

$$PC(C,D;X) = \frac{\frac{E_X(C,D;X)}{P(C,\bar{D};X)}}{\frac{P(C,D;X)}{P(C,\bar{D};X)}} \quad (g)$$

Mediante (d) e (f) è possibile trasformare (g) come segue

$$\begin{aligned} PC(C,D;X) &= \frac{R(C,D;X)}{\frac{E_X(C,D;X) + P(C,\bar{D};X)}{P(C,\bar{D};X)}} = \\ &= \frac{R(C,D;X)}{\frac{E_X(C,D;X)}{P(C,\bar{D};X)} + \frac{P(C,\bar{D};X)}{P(C,\bar{D};X)}} = \\ &= \frac{R(C,D;X)}{R(C,D;X) + 1} \quad (h) \end{aligned}$$

In forma più semplificata (h) può essere scritta come

$$PC = \frac{R}{R + 1} \quad (i)$$

Esprimere la PC mediante R presenta il vantaggio di compendiare attraverso una semplice moltiplicazione alcune grandezze di tipo diverso (dose, distribuzione temporale, eccesso relativo standardizzato), opportunamente specificate dai seguenti parametri:

- a) età dell'esposizione (A_1);
- b) età alla comparsa del tumore a livello diagnostico (A_2);
- c) anni intercorrenti tra l'esposizione alle radiazioni e la diagnosi di neoplasia (Y);
- d) sesso di appartenenza (S).

Si può infatti esprimere R come funzione delle suddette specificazioni secondo una relazione del seguente tipo

$$R = FxTxK = R(A_1, A_2, Y, S) = F(D) \times T(A_1, Y) \times K(A_1, A_2, S) \quad (l)$$

dove

- $F = F(D)$ Funzione della dose al tessuto o all'organo in rad.
 $T = T(A_1, Y)$ Probabilità che un tumore indotto da un'esposizione all'età A_1 sarà diagnosticato entro l'anno successivo agli Y anni dopo l'esposizione.
 $K = K(A_1, A_2, S)$ Eccesso relativo standardizzato ("standardized relative excess per rad") all'età A_2 per una persona di sesso S esposta all'età A_1 , quando $F=1$ e $T=1$.

L'equazione (1) rende possibile il confronto del caso specifico con l'individuo "statisticamente medio" espresso dalla popolazione di riferimento, in rapporto ad una singola esposizione di breve durata e a condizione che il soggetto in esame sia tipico (typical) nei riguardi della popolazione da cui i dati sono stati ottenuti (per il NIHWG è ovviamente la popolazione degli Stati Uniti).

Il calcolo della PC è basato sui dati relativi all'incidenza "naturale" dei tumori contenuti nel rapporto del Surveillance, Epidemiology and End Results program (SEER) del National Cancer Institute e su altri dati all'epoca non ancora pubblicati, relativi complessivamente al periodo 1973-1981. I dati si riferiscono a 10 aree geografiche e rappresentano circa il 10% della popolazione degli Stati Uniti.

La qualità dei dati è molto elevata, in quanto il 92% dei casi è confermato dal reperto istologico.

E' evidente che nella eventuale traslazione del sistema valutativo elaborato dal NIHWG in altre realtà nazionali dovrà essere adeguatamente considerato al requisito "typical" ai fini della validazione del sistema stesso.

5. IL CALCOLO DELLA DOSE

Il NIHWG, ai fini del calcolo della dose (e quindi della funzione $F=F(D)$), tiene conto soltanto dell'irradiazione esterna con due eccezioni: la prima riguarda il cancro osseo conseguente all'introduzione di radio-224; la seconda si riferisce al cancro polmonare da inalazione del radon e figli.

Le "sedi" tumorali considerate sono 12, tutte opportunamente correlate alla qualità delle radiazioni (di alto LET o "densely ionizing radiation" e di basso LET o "sparsely ionizing radiation") e al modello di relazione dose-effetto (lineare o lineare-quadratico) prescelto sulla base delle più recenti e più significative evidenze epidemiologiche (tab. X e tab. XI).

TAB. X

F = F(D) per irradiazione esterna (salvo CA osseo e CA polmonare da inalazione di radon)
(NIHWG) (30)

F(D) = D	CA OSSEO (alto LET, α del radio - 224) CA TIROIDE (basso LET) CA MAMMELLA FEMMINILE (basso LET)
F(D) = U (esposizione in WLM) ^(a)	CA POLMONE (alto LET, inalazione di radon e figli)
	ACUTA LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA TUTTE LE FORME (esclusa la leucemia linfatica cronica)
F(D) = D+D ² /116	CA GHIANDOLE SALIVARI CA ESOFAGO CA STOMACO basso LET CA COLON CA FEGATO CA PANCREAS CA POLMONE (irradiazione esterna) CA RENI E VESCICA

12 SEDI (organi o tessuti)

(a) WLM: Working Level Month, esposizione risultante dall'inalazione di aria con una concentrazione di 1 WL di radon e figli per 170 ore lavorative (un WLM corrisponde dal punto di vista degli effetti oncogeni sul polmone ad una dose di circa 6 rem) (17).

Sono pertanto escluse 14 delle sedi tumorali indicate dal BEIR III, in quanto l'evidenza epidemiologica risulta essere per queste sedi lacunosa e comunque inadeguata e instabile per gli scopi del NIHWG. D'altra parte, lo stesso BEIR III indica sedi e tessuti in cui l'incidenza dei tumori radioindotti è incerta o in cui non sono state osservate tali neoplasie (tab. VII).

In particolare, la leucemia linfatica cronica (LLC) non è generalmente compresa tra gli effetti stocastici radioindotti, poichè questa emopatia non è stata osservata neanche a seguito di esposizione a dosi elevate di radiazioni. Per quanto riguarda i linfomi maligni si ritiene che la loro radioinduzione possa avvenire soltanto in seguito ad irradiazioni con dosi molto alte, intorno a quelle letali.

I dati epidemiologici relativi al cancro della tiroide e della mammella femminile per esposizioni a radiazioni di basso LET risultano ben descritti dalla semplice relazione lineare, in cui l'effetto cancerogeno è direttamente proporzionale alla dose. Infatti, per ambedue i tipi di tumore i coefficienti di rischio derivati dalle dosi più elevate sono simili a quelli derivati dalle dosi più basse; inoltre, l'incidenza per unità di dose del cancro della mammella per esposizioni continue, oppure ripetutamente frazionate nel tempo coincide sostanzialmente con quella correlata ad esposizioni singole o a poche brevi esposizioni di grado elevato.

TAB. XI

La relazione dose-effetto secondo il NIHWG (30)

Qualità delle radiazioni	Sede tumorale		
	Osso	Tiroide e Mammella	Altri
Basso LET	---	D	$D+D^2/116$
Alto LET	D	---	---

L'equazione $F(D)=D$ (relazione lineare) indica una proporzionalità diretta fra dose ed effetto; il frazionamento e la protrazione della dose sono ininfluenti.

Invece, l'equazione $F(D)=D+D^2/116$ (relazione lineare-quadratica) indica che le basse dosi sono meno efficaci per la cancerogenesi delle alte dosi. La componente quadratica è integrata dalla "crossover dose" calcolata dal BEIR III (116 rad), che corrisponde al punto della curva

dove la probabilità degli effetti correlati rispettivamente alla componente lineare e a quella quadratica si equivalgono.

Per le basse dosi (≤ 5 rad) la componente lineare diviene quasi esclusiva, mentre quella quadratica assume di conseguenza un valore pressochè trascurabile; anche in questo caso il frazionamento e la protrazione della dose sono ininfluenti.

Per protrazioni delle dosi maggiori di 5 rad la componente quadratica subisce una riduzione per effetto della caratteristica "sparsely" delle radiazioni ionizzanti di basso LET.

Pertanto, in caso di frazionamento e/o protrazione della dose, ai fini del calcolo di $F = F(D)$ sono validi i seguenti criteri:

- 1) Per $F(D) = D$ il frazionamento e/o la protrazione delle dosi sono ininfluenti nel rispetto di A_1 e Y .
- 2) Per $F(D) = D + D^2/116$ si distinguono le seguenti condizioni:
 - a) Se le dosi sono somministrate entro un periodo di pochi mesi l'una dall'altra possono essere sommate e considerate come dose unica se il totale è ≤ 5 rad; comunque A_1 e/o Y devono coincidere.
 - b) Per esposizioni protratte l'accumulo di 5 rad o meno non necessita di essere suddiviso, salvo che l'esposizione si estenda oltre un anno; comunque A_1 e/o Y devono coincidere.
 - c) Dosi accumulate di 5 rad o più entro 24 ore (o anche meno) sono considerate come se fossero dovute ad una singola esposizione acuta.

6. LA DISTRIBUZIONE TEMPORALE

L'equazione $T=T(A_1, Y)$ esprime, in termini di probabilità, la distribuzione temporale (time projection o time response) dell'evento oncologico considerato, cioè la probabilità che questo venga diagnosticato tra il tempo Y e $Y+1$ dall'esposizione.

In linea generale, è necessario considerare al riguardo un periodo minimo di risposta (clinicamente silente), seguito da un periodo a rischio, in cui è attesa la comparsa (a livello diagnostico) dei tumori dovuti alla radioinduzione.

Per tutte le forme di leucemia (esclusa la LLC) e per il cancro osseo (da α del radio-224) i dati epidemiologici indicano un andamento temporale "ad onda" con inizio dopo circa 2 anni dall'esposizione e con un picco dopo 5-8 anni, seguito da un lento decremento fino al ritorno verso i valori dall'incidenza "naturale" entro 30 anni o meno dall'irradiazione.

Il modello matematico adottato dal NIHWG per descrivere tale comportamento temporale è

quello della distribuzione lognormale. I valori della funzione T tabulati dal NIHWG sono in funzione del solo tempo trascorso dall'esposizione (T(Y)) per il cancro osseo e per la leucemia granulocitica cronica, mentre sono espressi anche in funzione dell'età al momento dell'esposizione (T(A₁, Y)) per la leucemia acuta e per tutte le forme di leucemia (esclusa la LLC).

Per le restanti 10 "sedi" tumorali il NIHWG ha scelto invece il modello del rischio relativo costante (constant relative risk model for time response), che esprime l'eccesso di incidenza come una frazione costante nel tempo (per unità di dose) dell'incidenza "naturale" o "spontanea".

Questo modello prevede un tempo minimo di risposta di 5 anni, seguito da un graduale e lento incremento della probabilità di comparsa fino a 10 anni e da un incremento costante nel periodo successivo (T(Y)=1 per Y=10+) (tab. XII).

Il periodo a rischio è molto più lungo rispetto a quello considerato per la leucemia e per il cancro osseo e può estendersi per tutta la comune durata della vita.

Va considerato inoltre che per T(Y)=1

$$R = F \times K$$

7. L'ECCESSO RELATIVO STANDARDIZZATO

La funzione $K=K(A_1, A_2, S)$ per la leucemia (esclusa la LLC) e per il cancro osseo può essere scritta come

$$K = E/I$$

dove

$E = E(A_1, S)$ è la probabilità per $F = 1$ che un tumore radioindotto venga diagnosticato dopo un certo tempo da una esposizione all'età A_1 (lifetime absolute excess), nell'ipotesi che non intervengano altre cause di morte; e

$I = I(A_2, S)$ è l'incidenza "naturale" dello specifico tumore per persone di età A_2 e di sesso S.

Per le restanti 10 "sedi" tumorali considerate dal NIHWG l'eccesso relativo standardizzato per rad, K, è espresso dalla funzione

$$K = K(A_1, S)$$

I valori di K, nelle varie combinazioni, si deducono dai valori tabulati dal NIHWG.

TAB. XII

Distribuzione temporale della probabilità di diagnosi sulla base del modello di rischio relativo costante per i tumori considerati dal NIHWG (esclusa la leucemia e il cancro osseo) (30)

Y	0-4	5	6	7	8	9	10+
T(Y)	0	.074	.259	.500	.741	.926	1.000

8. LE ESPOSIZIONI MULTIPLE: INTERAZIONE ADDITIVA (FATTORE W) E MOLTIPLICATIVA

Per il calcolo della PC nelle esposizioni multiple è necessario utilizzare, in accordo con il modello additivo, la R totale ottenuta sommando le R parziali riferite a singole brevi irradiazioni o ad irradiazioni a queste equiparabili (p.es. irradiazioni frazionate o protratte alle basse dosi in coincidenza di A_1 e/o Y).

Invece, qualora sia richiesto di attribuire il valore di probabilità causale soltanto ad una delle esposizioni multiple, senza però prescindere dall'influenza delle altre (p.es. calcolo della PC per una esposizione professionale in un soggetto sottoposto in precedenza a radioterapia), R deve essere integrata dal fattore di correzione W (nell'esempio $W(X)$) nel modo seguente

$$R = F_x T_x K_x W(X) \quad (m)$$

dove

$$W(X) = \frac{1}{1 + R(X)} \quad (n)$$

e $R(X)$ è l'eccesso relativo dovuto all'irradiazione per scopi medici.

Interazioni additive nei confronti delle radiazioni ionizzanti sono riconosciute per altri fattori

TAB. XIII

Fattore $W(W(s))$ per la correzione dell'incidenza media
del tumore del polmone nella popolazione in rapporto
al consumo di sigarette (NIHWG) (30)

Categorie	W(s)	
	Uomini	Donne
Popolazione totale	1.00	1.00
Non fumatori	6.81	4.64
Ex fumatori	1.71	1.17
Fumatori di sigarette, complessiv.	0.604	0.412
Sotto 10/giorno	1.75	1.19
10 - 20/giorno	0.707	0.482
21 - 39/giorno	0.408	0.278
40 + /giorno	0.287	0.196

cancerogeni, per i quali si rende necessario definire, laddove è possibile, input standardizzati ai fini del calcolo di R.

Al momento attuale il fumo di sigaretta è l'unico fattore cancerogeno a carattere additivo per il quale il NIHWG ha calcolato i valori del fattore W (nel caso considerato W(s)) nelle varie condizioni di consumo, ai fini della stima della PC per il cancro del polmone da irradiazione esterna (tab. XIII).

L'introduzione del fattore di correzione W ha pertanto la funzione, almeno nei casi attualmente possibili, di migliorare il confronto, nel calcolo della PC, di individui appartenenti a sottopopolazioni tendenzialmente "atipiche" (p.es. per radioterapia, per forte consumo di sigarette) con la media "tipica" della popolazione considerata nel suo insieme.

Per gli altri fattori di rischio che agiscono additivamente con le radiazioni e per i quali attualmente non si dispone di valori standardizzati per il calcolo di R, merita precisare che se l'esposizione di un individuo a questi fattori avviene in misura superiore alla media rispetto alla popolazione in generale, la PC ottenuta con gli attuali criteri stabiliti dal NIHWG risulterà in eccesso.

Se i fattori di rischio intervengono invece in via moltiplicativa, la stima della PC può essere considerata "unbiased". L'analisi matematica della suddetta assunzione dimostra quanto segue.

Se le radiazioni interagiscono attraverso meccanismi moltiplicativi con un altro fattore, l'eccesso relativo R che comprenda la dose D e il suddetto fattore (che qui si indica con Z) viene espresso da

$$R(D,Z) = (1 + R(D)) \times (1 + R(Z)) - 1 \quad (o)$$

Poichè l'incidenza "naturale" varia in presenza di Z nel modo seguente

$$I' = I \times (1 + R(Z)) \quad (p)$$

l'eccesso relativo R calcolato per la sola D in un individuo esposto anche a Z è

$$\begin{aligned} R(D;Z) &= \frac{(E(D,Z) - E(Z))}{I'} = \\ &= (R(D,Z) - R(Z)) \times \frac{1}{(1 + R(Z))} = \end{aligned}$$

$$= R(D) \times (1 + R(Z)) \times \frac{1}{(1 + R(Z))} = R(D) \quad (q)$$

da cui

$$PC(D;Z) = PC(D) \quad (r)$$

Pertanto, il fattore di rischio di tipo moltiplicativo risulta ininfluenza ai fini del calcolo della PC correlata alle radiazioni ionizzanti, cioè la PC è indipendente dal secondo fattore (nel caso considerato Z).

Questa considerazione è prevista dal NIHWG per il cancro del polmone in persone esposte a radiazione α (alto LET) per inalazione di radon e figli, in quanto si assume che esista un'interazione moltiplicativa nei confronti del fumo di sigaretta. Così, diversamente da quanto espresso dall'algoritmo utilizzato per l'esposizione esterna a radiazioni di basso LET, nel caso specifico l'eccesso relativo R rimane invariato quale che sia il consumo di sigarette.

9. LE INCERTEZZE, IL FATTORE DI CORREZIONE DEL BIAS, L'INTERVALLO FIDUCIALE

In linea generale, risulta evidente che il sistema valutativo elaborato dal NIHWG, per i contenuti statistico-probabilistici che lo contraddistinguono, non può non essere affetto da "incertezze".

D'altra parte, nello stesso mandato affidato al NIHWG è richiesta una valutazione della credibilità, della validità e del grado di incertezza associabili alle tavole radioepidemiologiche.

In effetti, ciascun elemento necessario per il calcolo della PC, sia che rappresenti un dato di base, sia che derivi da assunzioni di principio, ha sue proprie incertezze, alcune delle quali sono peraltro interdipendenti (tab. XIV) (5, 30).

Tali incertezze, giudicate certamente non piccole, non sono però di entità tale da inficiare l'utilità della PC, specialmente nei settori più estremi della scala valutativa.

Il NIHWG, dopo aver identificato e valutato le varie fonti, si è impegnato nella individuazione di procedimenti che consentissero di compendiare queste incertezze in un singolo valore da introdurre nel calcolo della PC in riferimento al tipo di tumore considerato.

Le incertezze identificate sono di due tipi:

a) le prime sono quelle correlate ad effetti da disturbo casuale (unbiased uncertainties) e riguardano in particolare i dati dell'incidenza "naturale" dei tumori, l'influenza dell'età al momento dell'esposizione, i modelli di distribuzione temporale, il rapporto tra funzione lineare e funzione lineare quadratica;

TAB. XIV**Sommario delle incertezze (NIHWG) (5, 30)**

Stima della dose individuale	Sede e tipo di tumore	Relazione dose-effetto
Dati dell'incidenza tumorale	Periodo minimo di latenza	Intensità di dose
Influenza dell'età all'esposizione	Coefficiente di rischio	Modello di distribuzione temporale
Differenze legate al sesso	Dosimetria negli studi epidemiologici	Altri fattori di rischio (eccetto il fumo di sigaretta)

b) le seconde sono in relazione agli effetti di errori sistematici, che agiscono cioè costantemente in una stessa direzione (biased uncertainties) e si riferiscono in particolare al tempo minimo di risposta (periodo di latenza diagnostica) e ai coefficienti di rischio.

Di notevole interesse sono gli accorgimenti correttivi apportati ai coefficienti di rischio per radiazioni gamma, basati principalmente sull'esperienza di Hiroshima e Nagasaki.

A tal riguardo, in attesa del completamento della revisione dosimetrica riguardante i sopravvissuti giapponesi alle esplosioni atomiche, il NIHWG ha adottato un fattore di correzione compreso nel range 1,2 - 2,2, desunto da autorevoli fonti scientifiche.

La correzione riguarda le leucemie e i cancri dell'esofago, dello stomaco, del colon, del polmone, della mammella, del rene e della vescica.

Sono invece esclusi dalla correzione, a motivo della diversa fonte di riferimento, i cancri dell'osso, delle ghiandole salivari, del fegato, del pancreas e della tiroide.

Il fattore di correzione adottato dal NIHWG è stato introdotto nel calcolo dell'intervallo fiduciale al 90%, richiesto per ogni determinazione della PC.

Va rilevato al riguardo che nella stima delle incertezze è stato utilizzato il modello della distribuzione lognormale, per l'applicazione del quale è essenziale ricavare la media geometrica e la deviazione standard geometrica (G.D.S.) indicata con S nel rapporto del NIHWG.

Nell'ipotesi plausibile che tutti gli errori seguano la distribuzione lognormale, è possibile calcolare la deviazione geometrica standard (S) come espressione di tutte le incertezze (combined uncertainties). Con tale grandezza è allora possibile ottenere i limiti fiduciali al 90% sia di R che di PC. Detti limiti possono essere così valutati da (i):

per il limite superiore

$$R \times S^{1,645} \qquad PC = \frac{R \times S^{1,645}}{R \times S^{1,645} + 1} \qquad (r)$$

per il limite inferiore

$$R \times \frac{1}{S^{1,645}} \qquad PC = \frac{R \times \frac{1}{S^{1,645}}}{R \times \frac{1}{S^{1,645}} + 1} \qquad (s)$$

Per esempio, risultando dalla tab. XV per il cancro dell'osso $S = 1,57$, si ottiene

per il limite superiore

$$R \times 1,57^{1,645} = R \times 2,10 \quad PC = \frac{R \times 2,10}{R \times 2,10 + 1}$$

per il limite inferiore

$$R \times \frac{1}{2,10} = R \times 0,48 \quad PC = \frac{R \times 0,48}{R \times 0,48 + 1}$$

Inoltre, nel caso dei tumori radioindotti i cui coefficienti di rischio derivano solo dall'epidemiologia dei sopravvissuti giapponesi alle esplosioni atomiche, i limiti fiduciali di R, cioè $R \times S^{1,645}$ e $R \times (1/S^{1,645})$, devono essere moltiplicati per un "fattore di correzione del bias", fattore che nelle stime del NIHWG è pari a 1,62 (tab. XV).

Per esempio, risultando dalla tab. XV per tutte le forme di leucemia (esclusa la LLC) $S = 1,59$ e il fattore di correzione del bias = 1,62, si ottiene

per il limite superiore

$$R \times 1,59^{1,645} \times 1,62 = R \times 2,14 \times 1,62 = R \times 3,47$$

$$PC = \frac{R \times 3,47}{R \times 3,47 + 1}$$

per il limite inferiore

$$R \times \frac{1}{2,14} \times 1,62 = R \times 0,46 \times 1,62 = R \times 0,76$$

$$PC = \frac{R \times 0,76}{R \times 0,76 + 1}$$

I suddetti fattori per la determinazione dei limiti fiduciali superiori e inferiori (0,48 - 2,10 per il cancro dell'osso e 0,76 - 3,47 per tutte le forme di leucemia, esclusa la leucemia linfatica cronica) sono riportati nella tab. XVI, insieme a quelli relativi ai restanti tumori considerati dal NIHWG.

TAB. XV

Compendio delle incertezze e
fattore di correzione del bias (NIHWG) (30)

Tipo di tumore	Anni dopo l'esposizione	"Compendio delle Incertezze" (S)	Fattore di correzione del bias
Tutte le forme di leucemia (esclusa la leucemia linfatica cronica)	-----	1.59	1.62
Leucemia acuta o leucemia granulocitica cronica	-----	1.61	1.62
Osso	-----	1.57	1.00
Ghiandole salivari	5-14	1.75	0.71
	15+	1.71	1.00
Esofago	5-14	1.92	1.15
	15+	1.88	1.62
Stomaco, polmone	5-14	1.79	1.15
	15+	1.74	1.62
Colon, rene e vescica	5-14	1.68	1.15
	15+	1.63	1.62
Fegato	5-14	1.88	0.71
	15+	1.84	1.00
Pancreas	5-14	1.64	0.71
	15+	1.59	1.00
Mammella	5-14	1.46	1.15
	15+	1.40	1.62
Tiroide	5-14	1.54	0.71
	15+	1.49	1.00

TAB. XVI

Fattori per il calcolo dei limiti dell'intervallo fiduciale
al 90% (NIHWG) (30)

Tipo di tumore	Anni dopo l'esposizione	Fattore per il limite inferiore	Fattore per il limite superiore
Tutte le forme di leucemia (esclusa la leucemia linfatica cronica)	-----	0.76	3.47
Leucemia acuta o leucemia granulocitica cronica	-----	0.74	3.55
Osso	-----	0.48	2.10
Ghiandole salivari	5-14	0.28	1.78
	15+	0.41	2.42
Esofago	5-14	0.39	3.36
	15+	0.57	4.58
Stomaco, polmone	5-14	0.44	3.00
	15+	0.65	4.03
Colon, rene e vescica	5-14	0.49	2.70
	15+	0.73	3.62
Fegato	5-14	0.25	2.01
	15+	0.37	2.73
Pancreas	5-14	0.31	1.60
	15+	0.47	2.14
Mammella	5-14	0.62	2.14
	15+	0.93	2.82
Tiroide	5-14	0.35	1.44
	15+	0.52	1.93

L'applicazione del fattore di correzione del bias determina una notevole asimmetria dell'intervallo fiduciale nei confronti del valore risultante dalla semplice stima della PC. Ponendo, a titolo esemplificativo, $PC = 5\%$ per i due tipi di neoplasia sopra considerati, l'intervallo fiduciale è il seguente

- cancro dell'osso	2 - 10%
- tutte le forme di leucemia (esclusa la LLC)	4 - 15%

E' evidente nel caso della leucemia lo spostamento verso l'alto dell'intervallo fiduciale, nonchè la spiccata asimmetria tra il valore della PC(5%) e quello dei limiti estremi (inferiore 4%; superiore 15%).

Per i tumori diversi dalla leucemia e dal cancro dell'osso vengono indicati dal NIHWG due periodi di latenza diagnostica (5 - 14 e 15 + anni), poichè si tiene conto dell'incertezza "biased" relativa all'intervallo di 5 - 14 anni dopo l'irradiazione.

Ciò comporta due distinti valori di S (combined uncertainty) e del fattore di correzione del bias (tab. XV), e due distinti valori dei fattori per il calcolo dei limiti fiduciali superiori e inferiori (tab. XVI).

Dalla tab. XVII è possibile ricavare valori "estremizzati" dell'intervallo fiduciale al 90% per alcuni valori della PC (2, 5, 10, 20, 30 e 50%), ottenuti utilizzando sia il fattore più alto che quello più basso.

Questa generalizzazione del calcolo, di cui si riportano qui di seguito alcuni esempi, sta ad indicare l'estensione "cautelativa" del metodo:

PC	limite inferiore	limite superiore
$\leq 2\%$	-----	7%
5-10%	1%	30%
20%	5%	49%
30%	8%	62%

Il sistema valutativo elaborato dal NIHWG pone in atto, pertanto, meccanismi di calcolo tendenti a riassorbire l'errore (in particolare il bias) e a quotare il grado di credibilità della stima della PC attraverso la definizione dell'intervallo fiduciale.

Tale sistema, per quanto al momento imperfetto, contiene già in se elementi di logica

valutativa di piena correttezza concettuale, nonché requisiti adeguati di validità applicativa.

I riferimenti fondamentali di ordine generale e i criteri di base per la modellazione del sistema, opportunamente comparati con gli standard di radioprotezione, sono riassunti rispettivamente nella tab. XVIII e nella tab. XIX.

10. LA SCALA VALUTATIVA PRESUNTIVO-PROBABILISTICA E I CRITERI D'INDENNIZZO IN USO NEGLI STATI UNITI

Un contributo interpretativo di grande interesse ai fini dell'applicazione della PC proviene da criteri adottati in sede medico-legale e giuridica negli Stati Uniti nell'ambito della valutazione del danno correlabile all'associazione causale di natura statistica (principio presuntivo-probabilistico) (5, 10, 15).

La scala valutativa può essere articolata nel modo seguente:

- **Contributing factor.**

L'agente contribuisce all'effetto in maniera qualitativamente significativa, ma l'associazione causale non è quantificabile.

- **Reasonable probability and preponderance of evidence.**

La causa è quantificabile nei vari gradi di probabilità.

- **Sizable possibility (that radiation caused the cancer).**

E' raggiunta con stima della PC del 10%.

- **More likely that not.**

Termine solitamente riferito ad un grado elevato di probabilità. La stima della PC è del 50% e oltre.

- **Absolute causation.**

La causa è direttamente correlata all'effetto per valori di PC di circa il 100%. Questa condizione è raramente raggiungibile per un effetto stocastico.

L'impostazione della legislazione americana (USA Congress Initiatives) è basata sul riconoscimento del risarcimento totale (full awards) per valori della PC maggiori del 50%.

Per valori della PC eguali o inferiori al 50% è stato proposto un risarcimento parziale riferito

TAB. XVII

Limiti dell'intervallo fiduciale al 90%
nella "Probability of Causation" (NIHWG) (30)

A) Limiti inferiori						
Fattore	PC =	5%	10%	20%	30%	50%
Percento						
0.2		.1	2	.5	.8	17
0.3		2	3	7	11	23
0.4		2	4	9	15	29
0.5		3	5	11	18	33
0.6		3	6	13	20	38
0.7		4	7	15	23	41
0.8		4	8	17	26	44
0.9		5	9	18	28	47

(B) Limiti superiori						
Fattore	PC =	2%	5%	10%	20%	30%
Percento						
1.4		3	7	13	26	38
1.6		3	8	15	29	41
1.8		4	9	17	31	44
2.0		4	10	18	33	46
2.2		4	10	20	35	49
2.4		5	11	21	38	51
2.6		5	12	22	39	53
2.8		5	13	24	41	55
3.0		6	14	25	43	56
3.2		6	14	26	44	58
3.4		6	15	27	46	59
3.6		7	16	29	47	61
3.8		.7	17	.30	.49	.62

TAB. XVIII

Basi comparative per l'impostazione generale della
 metodologia della "Probability of Causation" (5, 17, 30)

Riferimenti	Standard di radioprotezione (BEIR III)	"Probability of Causation" (NIHWG)
Rischi da radiazioni	Somatici e genetici Stocastici e non stocastici	Somatici Stocastici
Altri rischi	Nessuno	Cancerogeni chimici e fumo di sigaretta (con relazione dose- effetto nota)
Interazione tra i rischi	Additiva	Additiva o moltiplicativa
Fonti di radiazione	Industria e difesa - esposizione professionale e della popolazione	Industria, difesa, esposizione per scopi medici
Sedi primarie del tumore	Tutte le sedi esclusa la leucemia linfatica cronica	12 sedi considerate. 14 sedi escluse
Gruppi di età	Tutti	Limitati per 7 delle 12 sedi considerate
Finalità	Morbilità e mortalità	Morbilità

TAB. XIX

Basi comparative per la modellazione nella metodologia
della "Probability of Causation" (5, 17, 30)

Riferimenti	Standard di radioprotezione (BEIR III)	"Probability of Causation" (NIHWG)
Distribuzione temporale del rischio	Modello di rischio assoluto: tutte le sedi tumorali	Modello lognormale (funzione ad onda): leucemia e cancro dell'osso. Modello di rischio relativo: tumori solidi escluso il cancro dell'osso.
Relazione dose-effetto	Lineare per radiazioni di basso e alto LET: tutte le sedi tumorali	Lineare-quadratica per radiazioni di basso LET: tutte le sedi tumorali eccetto la mammella e la tiroide Lineare per radiazioni di basso LET: mammella e tiroide. Lineare per radiazioni di alto LET: tutte le sedi tumorali.
Coefficiente di rischio	Lineare: BEIR III	Lineare adattato alla lineare quadratica: leucemia e tumori solidi eccetto mammella e tiroide. Lineare: mammella e tiroide
Periodo di latenza (diagnostica)	Valori del BEIR III	Minimo 2 anni per leucemia e cancro dell'osso; incremento di probabilità da 5 a 10 anni per i tumori solidi.

a PC (%) x 100% di risarcimento (prorated awards) (10).

Sono stati anche indicati limiti inferiori della PC sotto i quali non dovrebbe essere concesso alcun risarcimento, e precisamente a seconda della iniziativa legislativa (bill) 10, 20 e 30% (tab. XX) (5).

11. POSSIBILITA' DI RECEPIMENTO DELLA METODOLOGIA DELLA PC NEL CONTESTO MEDICO-LEGALE E GIURIDICO NAZIONALE

Il recepimento della metodologia della PC nel contesto medico-legale e giuridico nazionale favorirebbe indubbiamente una più corretta soluzione di un contenzioso il cui oggetto è costantemente un evento patologico grave (leucemia o tumore solido), e la cui finalità è la ricerca (e l'eventuale addebito) di gravi responsabilità.

Tale recepimento dovrebbe comportare studi e approfondimenti relativi ai seguenti aspetti:

- analisi comparativa tra la metodologia della PC e altri principi metodologici finalizzati alla valutazione medico-legale del nesso di causalità tra esposizione a radiazioni ionizzanti e tumori;
- verifica della condizione "typical" nella realtà nazionale nei confronti delle tavole radioepidemiologiche del NIHWG e, se del caso, elaborazione di apposite tabelle di riferimento per la valutazione matematico-probabilistica del rischio attribuibile sulla base dei quadri epidemiologici della popolazione italiana;
- possibili forme di applicazione della specifica metodologia valutativa nel contesto giuridico nazionale (in sede penale, civile, assicurativa).

Merita ancora sottolineare che la PC, pur con tutte le approssimazioni e le riserve d'obbligo, garantisce comunque una dimensione quantitativa, su base numerica, all'insieme degli elementi che compongono il giudizio valutativo in un ambito particolarmente complesso, e risponde per una parte certamente cospicua all'esigenza di matematizzazione dell'analisi valutativa, come peraltro prospettato dal Gerin nella sua trattazione del nesso causale (9).

Le "incertezze" insite in questo sistema valutativo non impediscono infatti di considerare con sufficiente sicurezza l'irrelevanza causale delle radiazioni nei confronti dell'oncogenesi per bassi valori della PC (0,8 - 1%), così come non escludono l'attribuzione di un consistente valore causale, razionalmente credibile, per valori elevati della PC, dell'ordine del 40-50%.

Ponendo quindi in corrispondenza del 50% la soglia della PC per travalicare, in questa sorta di processo indiziario, nella zona "more likely than not", va rilevato al riguardo che molte modalità di esposizione alle radiazioni, del tutto corrette sul piano radioprotezionistico e legale, possono comportare l'avvicinamento a detta soglia, o addirittura il suo superamento, qualora un effetto stocastico somatico insorga in un soggetto a rischio.

TAB. XX

Evoluzione della metodologia
della PC nella legislazione U.S.A. (5)

Anno	"U.S. Congress Initiatives"	Sedi tumorali primarie considerate	Tipi di tumore	Livello di PC indennizzabile	Livelli proposti per il limite superiore del risarcimento
1981	S.1483 ¹	Tutti meno uno*	Tutti	10-50 > 50	PC(%) x \$ 500.000 \$ 500.000
1982	S.1483 ²	Tutti meno uno	Tutti	10-50 > 50	PC(%) x \$ 500.000 \$ 500.000
	S.1483 ² Markup	Tutti meno uno	"Mortali"	20-50 > 50	PC(%) x \$ 500.000 \$ 500.000
			"Non mortali"	30-50 >50	PC(%) x \$ 500.000 \$ 500.000
	H.R.6052 ³	Tutti meno uno	Tutti	10-29 30-49 50-100	PC(%) x \$ 300.000 PC(%) x \$ 400.000 PC(%) x \$ 500.000
1983	S.921 ⁴	12	Limitati	10-50 > 50	PC(%) x \$ 500.000 \$ 500.000
1984	P.L.97-414 ⁵ (P.L.98-542) ⁶			Da stabilire attraverso la regolamentazione della Veterans Administration (V.A.)	

* - Esclusa la leucemia linfatica cronica

- 1) O. Hatch: "Radiation Exposure Compensation Act of 1981" (U.S. Senate Bill S. 1483).
- 2) O. Hatch: "Atomic Bomb Fallout Compensation Act of 1982" (U.S. Senate Bill 1483).
- 3) D. Marriott: "Radioactive Fallout Bill" (U.S. House of Representative Bill H.R. 6052).
- 4) O. Hatch: "Radiogenic Cancer Compensation Act of 1983" (U.S. Senate Bill S. 921).
- 5) U.S. 97th Congress. Public Law 97-414: "Orphan Drug Act" (H.R. 5238).
- 6) U.S. 97th Congress. Public Law 98-542: "Veteran Dioxin and Radiation Exposure Compensation Standards Act".

Pur nel rispetto delle norme di regolamentazione dell'esposizione professionale, e precisamente dei limiti di esposizione (dosi massime ammissibili o DMA) nelle varie condizioni di esposizione (compresa l'irradiazione eccezionale concordata), e dei limiti derivati dall'applicazione del principio ALARA⁽¹⁾, si può verificare una casistica di effetti stocastici valutabili con la metodologia della PC (tab. XXI) (7).

12. ESEMPLIFICAZIONI NELL'APPLICAZIONE DELLA PC IN RADIOPROTEZIONE

Negli esempi che seguono si assume provvisoriamente come convalidata la compatibilità per la popolazione italiana delle tavole radioepidemiologiche elaborate dal NIHWG.

12.1 Si consideri il caso di una leucemia granulocitica cronica comparsa in un individuo di sesso maschile di 50 anni (A_2) che abbia ricevuto la dose massima ammissibile (DMA) al corpo intero di 5 rem (5 rad di raggi X o gamma) all'età (A_1) di anni 20, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 40, 45, 47. Questa esposizione comporta una dose accumulata di 60 rad (5x12), cioè 12 DMA in 32 anni di lavoro, nell'ipotesi di inizio dell'attività a 18 anni e di cessazione a 50 anni.

Nel caso considerato la stima della PC è pari al 52% con intervallo fiduciale al 90% compreso tra il 44 e il 79%.

Assumendo che il soggetto in questione abbia anche ricevuto all'età di 38 anni (A_1) una dose di 20 rad per scopi medici, la PC è pari al 62% se questa esposizione è sommata alle esposizioni professionali, mentre è pari al 41% se si applica il fattore di correzione W per le "sottopopolazioni" (in questo caso in funzione dell'irradiazione per motivi sanitari).

12.2 Qualora insorga una leucemia acuta a 45 anni (A_2) in un soggetto di sesso maschile esposto a 30 anni (A_1) ad una dose di 12 rem (12 rad di raggi X o gamma) per irradiazione eccezionale concordata globale-esterna (art. 12 del D.M. 6 giugno 1968), la PC è pari al 17% con intervallo fiduciale al 90% compreso tra il 13 e il 43%.

(1) "As low as reasonably achievable" (23).

Per la delimitazione della regione ALARA possono essere utili riferimenti di comparazione:

- le lavorazioni ritenute "sicure" con mortalità annua media pari a 10^{-4} , corrispondente al coefficiente di rischio stabilito dall'ICRP per la popolazione mista (10^{-2} Sv⁻¹, cioè 10^{-4} rem⁻¹) (11);
- i rischi della vita quotidiana con mortalità annua media pari a 10^{-5} - 10^{-6} ;
- il livello "de minimis" (de minimis non curat lex) (7, 24).

TAB. XXI

Incremento di dose e rischio - livelli regolamentari
(diagramma schematico non in scala) (7)

Rischio annuale o per la durata di vita		Dose o intensità di dose
Rischio concreto di danno (effetto non stocastico)	Livello di danno	Dose soglia
Rischio ammesso in determinate circostanze	Limite eccezionale	Dose ammissibile in circostanze eccezionali
	<u>Regione ALARA</u>	
Rischio accettabile	Limite	Limite di dose (effetti stocastici)
	Livello operativo (limite amministrativo)	Dose per il livello operativo
Rischio ALARA	Livello ALARA per casi specifici (può essere ovunque nel range ALARA, in rapporto a circostanze particolari)	Dose ALARA
Rischio minimo praticabile	Livello di esenzione (ALARA generico) (quando stabilito)	Dose minima praticabile
Rischio trascurabile	Livello "de minimis"	Dose trascurabile
Rischio a incremento zero	Livello di fondo	Dose a incremento zero
Rischio zero (?)	Assenza di radiazioni (teorica)	Dose zero

Per un utile confronto si riportano anche i seguenti esempi, sempre riferiti alla leucemia acuta:

- Per $D = 1$ rad $A_1 = 20$ $A_2 = 25$
 PC = 6% (limiti fiduciali 4 -17%)

- Per $D = 1$ rad $A_1 = 20$ $A_2 = 50$
 PC = 0,14% (limiti fiduciali 0,10-0,51%)

In questi ultimi due esempi è evidente l'influenza della funzione "ad onda" della proiezione temporale della leucemia.

- Per $D = 5$ rad/yr $A_1 = 18,19,20,24$ $A_2 = 35$
 PC = 29% (limiti fiduciali 23-59%)

- Per $D = 5$ rad/yr $A_1 = 18,19,20,24,26,28,30,31,32,33,34$ $A_2 = 35$
 PC = 53% (limiti fiduciali 45-80%)

- Per $D = 20$ rad $A_1 = 24$ $A_2 = 35$
 PC = 43% (limiti fiduciali 36-73%)

- Per $D = 25$ rad $A_1 = 24$ $A_2 = 35$
 PC = 50% (limiti fiduciali 42-78%)

La dose di 25 rem (25 rad per radiazioni X o gamma) è il limite della irradiazione esterna eccezionale non concordata globale fino al quale sono previsti criteri di computo per il recupero dell'eccedenza della dose (art. 10 del DM 6 giugno 1968), senza l'attuazione della sorveglianza medica eccezionale (art. 80 del DPR 13 febbraio 1964, n. 185).

12.3 Allo scopo di identificare valori della PC riferibili a condizioni della vita quotidiana si ipotizza che una persona di sesso maschile trasferita da Aosta a Napoli dall'età di 20 anni all'età di 40 (A_1) risulti affetta da leucemia all'età di 45 anni. Sottraendo il fondo naturale annuo di Aosta (49 mrad) a quello di Napoli (218 mrad) si ottiene l'eccedenza di dose annua dovuta al trasferimento, pari a 169 mrad (dose accumulata in eccedenza $0,169 \text{ rad} \times 21 \text{ anni} = 3,549 \text{ rad}$).

Inquadrando la leucemia in ipotesi nel gruppo "tutte le forme di leucemia, esclusa la leucemia linfatica cronica", la PC nel caso considerato risulta pari a 5,4% con intervallo fiduciale al 90% compreso tra il 4 e il 17%.

Questa esemplificazione può contribuire ad identificare il livello "de minimis".

12.4 Cancro della mammella femminile

- Per $D = 1$ rad/yr	A_1 : dai 20 ai 40 anni PC = 3,6% (limiti fiduciali 3,16 - 9,5%)	$A_2 = 45$
- Per $D = 20$ rad	$A_1 = 20$ PC = 11% (limiti fiduciali 10 - 25%)	$A_2 = 35$
- Per $D = 20$ rad	$A_1 = 30$ PC = 5% (limiti fiduciali 4,7 - 13%)	$A_2 = 45$
- Per $D = 100$ rad	$A_1 = 20$ PC = 38% (limiti fiduciali 27-56%)	$A_2 = 33$

12.5 Cancro del polmone in soggetto maschile per irradiazione esterna

Se $W(s) = 1$ (tab. XIII)

- Per $D = 100$ rad	$A_1 = 20$ PC = 19% (limiti fiduciali 9-41%)	$A_2 = 31$	$T(11)=1$
- Per $D = 100$ rad	$A_1 = 20$ ($R = (100 + 100^2/116) \times 0 \times 0,000122 = 0$) PC = 0 (!)	$A_2 = 24$	$T(4) = 0$
- Per $D = 5$ rad/yr $D = 100$ rad in	$A_1 =$ dai 20 ai 40 anni salvo $A_1 = 24$ per scopi medici $A_2 = 60$ PC = 18% (limiti fiduciali 13-48%)		$T(10+)=1$
- Soltanto $D = 100$ rad	$A_1 = 24$ $A_2 = 60$ PC = 14% (limiti fiduciali 9-39%)		
- Soltanto $D = 5$ rad/yr	$A_1 =$ dai 20 ai 40 anni (escluso $A_1 = 24$)		

$$A_2 = 60$$

$$PC = 6\% \text{ (limiti fiduciali 4-21\%)}$$

Integrando il valore precedente con il fattore di correzione W per le "sottopopolazioni" applicato in funzione dell'irradiazione con dose di 100 rad ($W_{100 \text{ rad}}$), risulta

$$PC = 5,3\% \text{ (limiti fiduciali 3-18\%)}$$

Se l'integrazione avviene con il fattore di correzione W applicato in funzione del consumo di sigarette ($W(s)$), si ottiene

non fumatore

$$PC = 31\% \text{ (limiti fiduciali 22-64\%)}$$

10-20 s/giorno

$$PC = 4\% (0,043) \text{ (limiti fiduciali 3-15\%)}$$

21-39 s/giorno

$$PC = 3\% \text{ (limiti fiduciali 2-10\%)}$$

Per la combinazione dei due fattori di correzione si ottiene ancora

$$W_{100 \text{ rad}} + W (s10 - 20)$$

$$PC = 4\% (0,037) \text{ (limiti fiduciali 2,5-14\%)}$$

$$W_{100 \text{ rad}} + W (s21 - 39)$$

$$PC = 2\% \text{ (limiti fiduciali 1-8\%)}$$

13. IL CONCORSO DELLE CAUSE (PRINCIPIO DELL'EQUIVALENZA DELLE CAUSE)

Nell'interpretazione ai fini medico-legali dei valori percentuali ottenuti con il calcolo della PC, va precisato che tale stima non sta ad indicare una ripartizione dello spettro concausale tra radiazioni e altri fattori cancerogeni.

La PC stabilisce, invece, il livello di verosimiglianza dell'ipotesi causale, nel senso di indicare il grado di probabilità che le radiazioni siano (o non siano) la causa di quel determinato evento oncologico (un ulteriore esempio di valutazione medico-legale probabilistica è rappresentato dalla "misura" della verosimiglianza dell'ipotesi di paternità).

Almeno sul piano concettuale, il concorso delle cause (art. 41 del C.P.), appare già contenuto globalmente nel calcolo della PC, per il quale viene fatto riferimento, come in

precedenza indicato, ai vari elementi costituenti, e precisamente: impostazione realistica della valutazione; calcolo della PC nella condizione "typical"; fattore di correzione W per le "sottopopolazioni"; interazioni additive e moltiplicative con altri cancerogeni; identificazione delle "incertezze" e loro riassorbimento attraverso l'applicazione di fattori correttivi dell'errore (bias) e mediante la definizione dell'intervallo fiduciale (30).

Semmai, la "massima stima causale" può coincidere con il limite superiore dell'intervallo fiduciale (o di credibilità), realizzando così un'estensione fortemente cautelativa della valutazione.

Un altro aspetto di grande delicatezza per le ricadute medico-legali in radioprotezione è rappresentato dalla condizione in cui l'irradiazione derivante da un'azione illecita è dotata di una minima efficienza causale nei riguardi dell'evento dannoso, in un contesto in cui siano presenti altri antecedenti causali leciti a carattere prevalente.

Come richiamato molto opportunamente dal Gerin (9), la Corte di Cassazione così si è espressa in merito:

"E' stato in proposito precisato che per effetto del principio della equivalenza degli antecedenti causali se l'ultimo di tali antecedenti sia costituito da un'azione umana ed imputabile, deve sempre riconoscersi il rapporto di causalità fisica tra l'azione e l'evento, assolutamente prescindendosi da qualsiasi considerazione di carattere quantitativo; onde il rapporto di causalità fisica non può essere escluso anche se l'azione umana abbia contribuito alla produzione dell'evento in misura minima, mentre altri antecedenti causali vi abbiano contribuito in misura di gran lunga più notevole e addirittura preponderante: per l'affermazione del nesso di causalità nel diritto vigente occorre soltanto accertare che, senza l'azione umana ed imputabile, l'evento, nonostante la preesistenza degli altri antecedenti non imputabili, non si sarebbe verificato" (cfr. la Rivista "Zacchia", 1956, fasc. II, pag. 164).

Come si può constatare, la Corte di Cassazione applica nella fattispecie la teoria della "conditio sine qua non" o dell'equivalenza delle cause (questa teoria è denominata anche del von Buri dal criminalista tedesco che per primo l'ha enunciata nel 1873; a questa dottrina si contrappone principalmente la teoria della causalità adeguata formulata per la prima volta nel 1889 dal fisiologo tedesco von Kries) (1).

Il pronunciato della Suprema Corte aderisce pienamente alla fattispecie caratterizzata dalla presenza di un danno non stocastico radioindotto.

Infatti, in tale circostanza è ben comprensibile come il fatto illecito (azione umana e imputabile), ancorchè determinante un'efficienza lesiva minima, sia capace di colmare da "ultimo", in presenza di altri antecedenti concausali preponderanti e leciti, il residuo spazio causale, in modo da consentire il raggiungimento della soglia della radioinduzione del danno graduato (nesso di causalità di certezza pratica).

Di contenuto del tutto diverso appare il concorso di cause sopra considerato se relativo ad effetti radioindotti di tipo stocastico.

Come già detto, i tumori radioindotti si manifestano in maniera fortemente randomizzata; l'evidenza epidemiologica è apprezzabile solo quando un campione di persone opportunamente numeroso ha ricevuto dosi medio-alte. Tuttavia, non può essere predetto quali persone svilupperanno il tumore; nè potrà essere stabilito con certezza se il tumore che si è sviluppato in una persona è attribuibile alle radiazioni, poichè non è possibile di fatto differenziare i tumori radioindotti da quelli che si manifestano "normalmente" nella popolazione nel suo insieme (30).

Inoltre, un limitato e sporadico superamento delle DMA eventualmente occorso, e ancor più inadempimenti formali nella sorveglianza fisica e medica (D.P.R. 13 febbraio 1964, n. 185), per quanto traducibili in "azioni umane e imputabili", non possono essere presi "sic et simpliciter", alla luce della teoria dell'equivalenza delle cause, come "pretesto" causale per il riconoscimento di un tumore come effetto stocastico radioindotto. Al riguardo si pensi, per esempio, al caso di un individuo professionalmente esposto, affetto da leucemia, che in passato sia stato sottoposto a radioterapia (fatto lecito e preponderante) e che abbia anche ricevuto per una sola volta una dose di poco superiore alla DMA di 3 rem (al corpo intero) in 13 settimane consecutive; o anche al caso di un individuo affetto da tumore del polmone, che in passato sia stato forte fumatore (fatto lecito e preponderante) e che abbia ricevuto in un periodo molto limitato una dose al polmone di poco superiore alla DMA per lo specifico organo.

Esempi analoghi, ancor più esasperati, possono essere fatti per individui appartenenti a "gruppi particolari della popolazione" (D.P.R. 13 febbraio 1964, n. 185) per i quali sono previsti limiti di esposizione molto più bassi, il cui superamento, per quanto modestissimo, viene ad identificarsi anche in questo caso con una "azione umana e imputabile".

Un'ulteriore "debolezza" della radioprotezione nei confronti del problema prospettato (teoria dell'equivalenza delle cause) risiede proprio nel principio ALARA, qualora si consideri che gli interventi che da esso ("ragionevolmente") derivano non possono non soffrire di opinabilità nei confronti del principio della fattibilità tecnologica e della fattibilità finanziaria della prevenzione primaria, risultando per ciò stesso suscettibili di imputabilità.

In tale contesto, di così complessa delimitazione, la PC consente una stima quantitativa su basi scientifiche e razionali della quota "illecita", stima che potrà essere resa ancor più accurata attraverso l'uso del fattore di correzione W per le "sottopopolazioni", soprattutto quando queste vengano a coincidere con antecedenti causali preponderanti e leciti.

Pertanto, l'utilizzazione del calcolo della PC in questo particolare e delicato ambito valutativo può contribuire sostanzialmente a rimuovere possibilismi teorici, responsabili di alterare la realtà dei fatti attraverso l'attivazione di contenuti ipotetici o ipotizzabili, tali da rendere il nesso causale inammissibile in quanto non reale o comunque non adeguatamente probabile.

In tal modo può essere identificato, tra l'altro, l'eventuale cascame di causalità (de minimis), evitando così di costruire "illazioni d'origine", certamente facili allorquando il nesso causale venga a poggiare su criteri che rispecchino il principio piuttosto diffuso del riconoscimento dell'effetto stocastico come radioindotto "fino a prova contraria".

Al riguardo, non si può non aggiungere che la valutazione del nesso di causalità alle basse dosi viene effettuata recependo concretamente un'incertezza "in positivo" rappresentata dall'ipotesi dell'assenza di soglia all'estremo inferiore della relazione dose-effetto, ipotesi questa accettata dalla radioprotezione per le sue finalità preventive, ma non dimostrata (11). Questo elemento di giudizio non può essere considerato irrilevante ai fini medico-legali, così come non deve essere sottovalutato l'"inquinamento delle prove" dovuto all'incidenza "spontanea" o "naturale" dei tumori nella popolazione in generale, nella sua realtà del 20% e oltre.

14. PC E ASPETTI OPERATIVI DELLA RADIOPROTEZIONE

La PC per alcuni suoi contenuti innovativi può incidere sull'operatività della radioprotezione, delineando nuove esigenze o giustificando l'accentuazione di comportamenti già in atto, con particolare riguardo ai seguenti aspetti:

- valutazione della dose all'organo in rad riferita alle 12 "sedi" primarie considerate dal NIHWG, in parallelo alla valutazione dell'equivalente di dose efficace;
- rivalutazione dei dati dosimetrici precedenti in riferimento alla PC;
- razionalizzazione delle registrazioni delle dosi ottenute dalla somma delle disequaglianze (\leq) relative alle soglie di sensibilità dei dosimetri;
- accurata registrazione:
 - delle dosi per irradiazioni per scopi medici ($W(x)$);
 - del consumo di sigarette ($W(s)$);
 - degli altri fattori di rischio (per la possibile sovrastima della PC se additivi);
 - di altri dati di valore oncologico (diatesi familiare; dieta, alcool; mastopatia fibrocistica; "sottopopolazioni ematologiche", etc.)
- confronto teorico "a scopo prognostico" con la PC nella formulazione del giudizio d'idoneità, anche in rapporto al regime dosimetrico della specifica sede operativa;
- definizione di criteri più circostanziati e identificazione di livelli di "allerta legale" nel range "de minimis-alta probabilità" per atti dovuti (referto medico, certificato medico allegato alla denuncia di malattie professionali per patologia oncologica);
- riflessione critica sugli standard di radioprotezione attualmente in vigore;
- aggiornamento della normativa legale e contrattuale in materia di "presunzione d'origine"

(ampliamento delle voci nosologiche, adeguamento dei periodi massimi per l'indennizzabilità dalla cessazione del lavoro, introduzione del periodo minimo di permanenza nella classificazione di "professionalmente esposto", definizione del tempo minimo di risposta diagnostica per le patologie tumorali comprese nell'elenco).

15. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

"PC, while no panacea, is the best of the less-than-perfect approaches". Così Victor Bond del Brookhaven National Laboratory (Upton, NY) sintetizza con grande efficacia l'attuale qualità della metodologia della PC (4).

Il sistema valutativo elaborato dal NIHWG, ancorché non ancora perfetto, rappresenta in effetti un primo e fondamentale traguardo ai fini dell'attribuzione - su base razionale - di un'attendibile stima probabilistica al ruolo svolto dalle radiazioni nella causalità di tumori insorti in singoli individui esposti.

Questo sistema, malgrado le sue imperfezioni, è tuttavia in grado di ridurre le proprie "incertezze" poiché è sempre aperto all'acquisizione di nuovi dati scientifici. Tra questi assumono particolare importanza le evidenze epidemiologiche sostenute da dati statistici sempre più robusti e stabili (13, 20).

E' evidente inoltre l'esigenza di una estensione della metodologia all'oncogenesi da radiazioni di alto LET (oltre al cancro dell'osso causato dalle radiazioni α del radio-224 e a quello del polmone da radon e figli), nonché alle altre condizioni di contaminazione interna. Per quanto riguarda in particolare la correlazione tra l'incorporazione di iodii radioattivi e il cancro della tiroide, merita precisare che, come previsto alla "Section 7(a)" dell'"Orphan Drug Act", è stato istituito l'"Ad Hoc Working Group on Thyroid/Iodine-131 Assessments" con compiti mirati a questo settore dell'oncogenesi per radioinduzione.

Criteri valutativi per il cancro della tiroide riferibili, oltre che all'irradiazione esterna, anche alla contaminazione interna da iodii radioattivi sono stati, peraltro, già stabiliti dal NCRP nel rapporto n. 80 del 1985 (18).

Tali criteri di stima del rischio specifico, denominati con la sigla RFSAYL, comprendono i seguenti parametri:

R = stima del rischio assoluto (valore raccomandato 2,5 casi in eccesso per 10^6 persone per rad per anno a rischio per la popolazione in generale);

F = fattore di riduzione per irradiazione interna (= 1 per I-132, I-133, I-135 ed irradiazione esterna; = 1/3 per I-131 e I-125);

S = fattore legato al sesso (= 4/3 per la donna; = 2/3 per l'uomo);

A = fattore età (= 1 per persone fino ai 18 anni; = 1/2 per persone sopra i 18 anni);

Y = numero di anni a rischio;

L = letalità (= 1/10, usato soltanto quando viene calcolato il rischio per decessi).

Ne consegue che lo I-131 e lo I-125 mostrano un'efficacia cancerogena inferiore a quella degli altri radioiodii e dell'irradiazione esterna; inoltre, risulta che nella radioinduzione del cancro della tiroide le donne presentano una suscettibilità superiore di circa il doppio rispetto a quella degli uomini. Questi dati sono di notevole interesse in quanto, come è noto, il NCRP costituisce una costante fonte di riferimento per il NIHWG.

"PC exists". Si deve a Donald Jose, "Assistant Director of Torts Branch of the Civil Division of the US Department of Justice", questa affermazione fortemente incisiva (e lontanamente "inquietante"), che mira a sottolineare l'impossibilità di ignorare oggi questa metodologia valutativa (15).

Sarà comunque necessario attendere se e come le corti di giustizia degli Stati Uniti utilizzeranno questo sistema "ufficiale", ed inoltre se e come la metodologia della PC sarà recepita, sia pure dopo i necessari adattamenti, nel contesto giuridico di altre realtà nazionali.

In ogni modo, è pressante l'esigenza di rimuovere o almeno attenuare quanto rende orientamenti e conclusioni nel campo specifico fortemente eterogenei e frequentemente sconcertanti.

E' ormai "storico" il processo "E. Johnston et al. versus United States" (1984; giudice Patrick F. Kelly della Federal Circuit Court) che ha visto fronteggiarsi da posizioni lontanissime esperti di radioprotezione di chiarissima fama (14).

Ed è parimenti "storico" il processo "K. Silkwood versus Kerr McGee" (1981), anche per la grande risonanza avuta sull'opinione pubblica (dalla vicenda è stata tratta anche una versione cinematografica di forte presa emotiva dal titolo appunto "Silkwood", peraltro molto interessante ai fini di un'analisi della percezione del rischio su base psicometrica) (25).

La Silkwood era rimasta contaminata da plutonio in seguito ad un incidente avvenuto presso l'impianto di riprocessamento dove lavorava. La contaminazione interna aveva comportato un carico corporeo di plutonio pari a 1/4 del "maximum permissible body burden". In seguito, la Silkwood non ha mai sviluppato malattie a carattere radiopatologico, né malattie comuni significative ed è morta a causa di un incidente automobilistico.

Agli eredi è stato giudizialmente riconosciuto un risarcimento di 10 milioni di dollari. La Suprema Corte ha espresso il suo verdetto sul caso Silkwood basandolo soprattutto sulla violazione del principio ALARA, interpretato in questa circostanza come "standard federale" (16).

La sentenza ha provocato negli Stati Uniti grande sconcerto e vivaci dibattiti tra i radioprotezionisti e in ambito legale.

L'ultima considerazione riguarda il tipo di gestione operativa della radioprotezione che si viene a delineare alla luce di quanto emerso in questo studio.

Appare inevitabile per molti versi che la radioprotezione dovrà "fare i conti" con la PC, anche nella consapevolezza che quello che ieri era una soluzione, oggi in non pochi casi è un problema.

Si ringrazia il prof. Ernesto Strambi (ENEA) per le utili discussioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Antolisei F.: **Manuale del Diritto Penale. Parte Generale.**
Ed. Giuffrè, Milano, 1982.
2. Behling U.H., Hildebrand J.E.: **Radiation and Health Effects. A Report on the TMI-2 Accident and Related Health Studies.**
GPU Nuclear Corporation; Middletown, 1986.
3. Bond V.P.: **The Cancer Risk Attributable to Radiation Exposure: Some Practical Problems.**
Health Phys., 1981, 40, 108-111.
4. Bond V.P.: **The need for probabilities in cancer litigation.**
Nuclear News, August, 1986, 62-66.
5. Catlin R.J. : **Determining probability of causation.**
Nuclear News, June 1986, 73-78.
6. Dardanoni L.: **Prevenzione in oncologia. Ruolo del medico igienista.**
Federazione Medica, 1986, XXXIX, 133-139.
7. Davis J.P. : **The regulatory threshold (de minimis) concept.**
Nuclear News, September 1986, 81-86.

8. Doll R., Peto R. : The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today.
J. Natl. Canc. Inst., 1981, 66, 1191-1308.
9. Gerin C. : Medicina Legale e delle Assicurazioni..
C.A. Schirru, Roma, 1977.
10. Hatch O.G. : Medical/Legal Aspects of Radiation-Induced Cancer.
Health Physics Society's News letter, 1984, XII (12), 6-8.
11. International Commission on Radiological Protection (ICRP): Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
Pergamon Press, Oxford, ICRP Publ. n. 26,1977.
12. International Commission on Radiological Protection (ICRP): Nonstochastic Effects of Ionizing Radiation.
Pergamon Press, Oxford, ICRP Publ. n. 41, 1984.
13. International Commission on Radiological Protection (ICRP):
Report of ICRP Committee 1 held in Como, Italy: 7-11 September 1987.
ICRP/87/C: C1-17, 1987-09-11.
14. "Johnston v. United States", 597 Federal Supplement, 374 (D. Kansas 1984)
15. Jose D.E. : The limitations of probability of causation.
Nuclear News, July 1986, 39-42.
16. Jose D.E., Henderson R.A. : Silkwood or Dennis: Which Foreshadows the Future?
Health Physics Society's Newsletter, 1985, XIII (5), 7-9.
17. National Academy of Sciences - National Research Council: Report of the Biological Effects of Ionizing Radiation. The Effects on Population of Exposure of Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR III Report, 1980 (National Academy Press, Washington, D.C.).

18. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP): Induction of thyroid cancer by ionizing radiation.
NCRP Report n. 80, 1985.
19. National Research Council : Mortality of Nuclear Weapons Test Participants.
Medical Follow-Up Agency of the National Research Council, 1985.
20. Preston D.L., Pierce D.A. : The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates in the atomic-bomb survivors.
Radiation Effects Research Foundation, Technical Report RERF TR 9-87.
21. Quintiliani M.: Chernobyl: un anno dopo. La situazione in Italia: Aspetti radiobiologici e medici (seconda di tre parti).
Medicina, 1987, 7, 161-174.
22. Righi E., Di Pofi M. : Chernobyl un anno dopo. Aspetti clinici dell'incidente di Chernobyl. La patologia da radiazioni ionizzanti (terza di tre parti).
Medicina, 1987, 7, 291-308.
23. Rossi H.H.: What are the limits of ALARA?
Health Phys. , 1980, 39, 370-371
24. Schiager K.J. et al. : Special Report: De minimis environmental radiation levels: concepts and consequences.
Health Phys., 1986, 50, 569-579.
25. Slovic P. : Perception of Risk.
Science, 1987, 236, 280-285.
26. Strambi E.: Malattie in radioesposti e presunzione d'origine.
Sicurezza e Protezione, 1986, n. 10, 1-6.
27. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) : Sources and Effects of Ionizing Radiation, 1977.
United Nations Publ., New York.

28. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) :
Ionizing Radiation: Source and Biological Effects, 1982.
United Nations Publ., New York.

29. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR):
Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation, 1986.
United Nations Publ., New York.

30. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health:
Report of the National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to
Develop Radioepidemiological Tables.
NIH Publ. n. 85-2748, 1985.

SOMMARIO

La valutazione del nesso di causalità tra effetti somatici stocastici (leucemie e tumori solidi) e radioesposizione si presenta particolarmente complessa in rapporto ai meccanismi di induzione e alle modalità di estrinsecazione peculiari di questo tipo di danno.

Infatti, le caratteristiche proprie degli effetti somatici stocastici, e cioè l'aspecificità, la distribuzione randomizzata, la loro comparsa tardiva e l'assenza di evidenza epidemiologica alle basse dosi, non consentono di utilizzare la classica criteriologia medico-legale su base deterministica. La valutazione nel caso specifico richiede infatti l'adozione di criteri matematico-probabilistici che garantiscano conclusioni di consistente affidabilità nella misura del grado di verosimiglianza dell'ipotesi causale, e quindi l'acquisizione di elementi di giudizio di ragionevole attendibilità del contesto delle varie fattispecie giuridiche (penali, civili, assicurative).

Metodologie valutative su base probabilistica in materia di danno stocastico radioindotto nel singolo individuo sono state elaborate e ufficialmente codificate a seguito di iniziative legislative promosse dal Congresso degli Stati Uniti. Tali metodologie rappresentano un riferimento di grande interesse scientifico e applicativo per verificare, attraverso uno studio comparativo, il possibile recepimento di detta criteriologia medico-legale nell'ambito delle esigenze proprie della nostra realtà nazionale.

SUMMARY: CANCER IN RADIATION WORKERS AND PROBABILITY OF CAUSATION

It is extremely complex to evaluate the causality relation between stochastic somatic effects (leukaemia and solid cancer) and exposure to radiation as regards induction mechanism and manifestation modalities proper to the considered damage.

The characteristics of stochastic somatic effects -i.e. aspecificity, random distribution, late manifestation and absence of epidemiological evidence at low dose levels do not make it possible to follow the standard deterministic criteria used in the legal-medical field. In order to be evaluated, they require in fact probability calculation criteria which may assure reliable results when measuring the causality assumption likelihood as well as reliable elements for evaluating legal casuistry in the penal, civil and insurance fields.

A series of probability-based methods for the evaluation of the stochastic damage induced in the individual by radiation exposure have been worked out and officially codified since the U.S.A. Congress promoted legal initiatives in the field. They represent a reference point of high scientific and operative interest to which we can apply in verifying through comparative studies whether the new legal-medical criteria may be followed in our national context.