

# ***Sorveglianza sanitaria e rischio NORM: indicazioni per il personale preposto***

***Prof. Alberto Modenese***



**UNIMORE**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA

*Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro  
Dip. Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*



Regione Toscana

Seminario

***Elementi di radioprotezione delle industrie NORM***

**19 giugno 2025**

**8.30-13.30**

**Polo Formativo SAFE – Modalità FaD Sincrona  
su piattaforma GoTo Webinar**

*NB: si ringraziano per la  
presentazione delle slides*

*Dr. Domenico Acchiappati AUSL  
Modena; Dr. Roberto Moccaldi  
Presidente AIRM; Dr. Giuseppe  
Taino, AIRM e Policlinico San  
Matteo Pavia Fondazione IRCCS*

## **Art. 22** *Obblighi dell'esercente*

**Quando** risulta **superato il Livello di Esenzione** di Dose Efficace per i **Lavoratori** (**1 mSv/anno**)  
... l'**Esercente** adempie agli Obblighi previsti:

1. dall'Articolo 24 (***Notifica di Pratica con Sorgenti Naturali di Radiazioni***);
2. dal **Titolo XI** nel caso di superamento della Dose Efficace per i Lavoratori

Le disposizioni del presente Capo si applicano alle **Pratiche** nelle quali la presenza di Sorgenti di Radiazioni Ionizzanti di Origine Naturale **determina un livello di Esposizione dei Lavoratori o degli Individui della popolazione che non può essere trascurato** sia dal punto di vista della radioprotezione sia dal punto di vista dell’ambiente e **che si svolgono nell’ambito dei Settori industriali di cui all’Allegato II**, che comportano:

a) **l’uso o lo stoccaggio** di materiali che contengono Radionuclidi di Origine Naturale;

b) **la produzione di Residui o di Effluenti** che contengono Radionuclidi di Origine Naturale.

**Pratiche che comportano l’Impiego di Materiali Contenenti Radionuclidi di Origine Naturale**

Tabella II-1

| Settori industriali                                                          | Classi o tipi di pratiche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrali elettriche a carbone                                                | manutenzione di caldaie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Estrazione di minerali diversi dal minerale di uranio                        | estrazione di granitoidi, quali graniti, sienite e ortogneiss, porfidi, tufo, pozzolana, lava, basalto                                                                                                                                                                                                                                        |
| Industria dello zirconio e dello zirconio                                    | Lavorazione delle sabbie zirconifere<br>produzione di refrattari, ceramiche, piastrelle<br>produzione di ossido di zirconio e zirconio metallico                                                                                                                                                                                              |
| Lavorazione di minerali e produzione primaria di ferro                       | Estrazione di terre rare da monazite;<br>estrazione di stagno;<br>estrazione di piombo<br>estrazione di rame<br>estrazione di ferro- niobio da pirocloro;<br>estrazione di alluminio da bauxite;<br>lavorazione del minerale niobite-tantalite<br>utilizzo del cloruro di potassio come additivo nella estrazione dei metalli tramite fusione |
| Lavorazioni di minerali fosfatici e potassici                                | produzione di fosforo con processo termico;<br>produzione di acido fosforico;<br>produzione e commercio all'ingrosso di fertilizzanti fosfatici e potassici<br>produzione e commercio all'ingrosso di cloruro di potassio                                                                                                                     |
| Produzione del pigmento TiO <sub>2</sub>                                     | gestione e manutenzione degli impianti di produzione del pigmento biossido di titanio                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Produzione di cemento                                                        | manutenzione di forni per la produzione di clinker                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Produzione di composti di torio e fabbricazione di prodotti contenenti torio | produzione di composti di torio e fabbricazione, gestione e conservazione di prodotti contenenti torio, con riferimento a elettrodi per saldatura con torio, componenti ottici contenenti torio, reticelle per lampade a gas                                                                                                                  |
| Produzione di energia geotermica                                             | impianti di alta e media entalpia, con particolare riguardo alla manutenzione dell'impianto                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Produzione di gas e petrolio                                                 | estrazione e raffinazione di petrolio ed estrazione di gas, con particolare riguardo alla presenza e rimozione di fanghi e incrostazioni in tubazioni e contenitori                                                                                                                                                                           |
| Impianti per la filtrazione delle acque di falda                             | gestione e manutenzione dell'impianto                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Cartiere                                                                     | manutenzione delle tubazioni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Lavorazioni di taglio e sabbiatura                                           | impianti che utilizzano sabbie o minerali abrasivi                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Comma 1 - Art. 20 (Campo di applicazione) – D.lgs. 101/2020

# Valutazione Dose al Lavoratore

La **Dose Efficace** ( $E$ ) che può ricevere un Lavoratore di un'Industria che impiega Sabbie Zirconifere, è dovuta a quattro possibili tipi di esposizioni:

$$E = E_{\text{ext}} + E_{\text{inh}} + E_{\text{ing}} + E_{\text{Rn}}$$

- $E_{\text{ext}}$  è la Dose dovuta alla Radiazione Gamma emessa dai Nuclidi naturali presenti nelle Sabbie Zirconifere.  
Questo valore può divenire particolarmente significativo quando la persona esposta si trova in vicinanza di quantitativi consistenti di materiale;
- $E_{\text{inh}}, E_{\text{ing}}$  sono la Dose dovuta all'esposizione interna causata, rispettivamente, dalla Inalazione e dalla Ingestione di Polveri radioattive che possono essere prodotte durante le fasi di lavorazione con uso di Sabbie Zirconifere;
- $E_{\text{Rn}}$  è la Dose dovuta alla esposizione interna correlata al Radon e ai figli di decadimento emanati dai materiali presenti nel luogo di lavoro

*Data la natura gassosa del Radon e le caratteristiche dei Locali dell'Azienda in cui vengono effettuate le lavorazioni e gli stoccaggi (volumi e la numerosità dei ricambi d'aria), di solito è possibile considerare trascurabile il contributo dovuto all'inalazione del Gas Radon e dei suoi figli di decadimento.*

*Allo stesso modo, in un ambiente lavorativo di questo tipo il contributo alla Dose dovuto all'ingestione di Radionuclidi naturali può considerarsi trascurabile.*

*Da ultimo, va ricordato che per la valutazione della Esposizione interna si è trascurato, in modo cautelativo, l'uso delle Mascherine (FFP2 e FFP3) da parte degli Operatori.*

25 Stabilimenti del Settore Ceramico

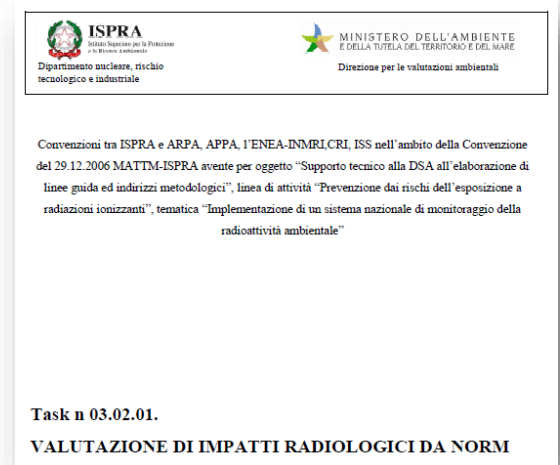
70 Prodotti oggetto di esame



Valutazione Dose ai lavoratori

In tutti i casi esaminati:

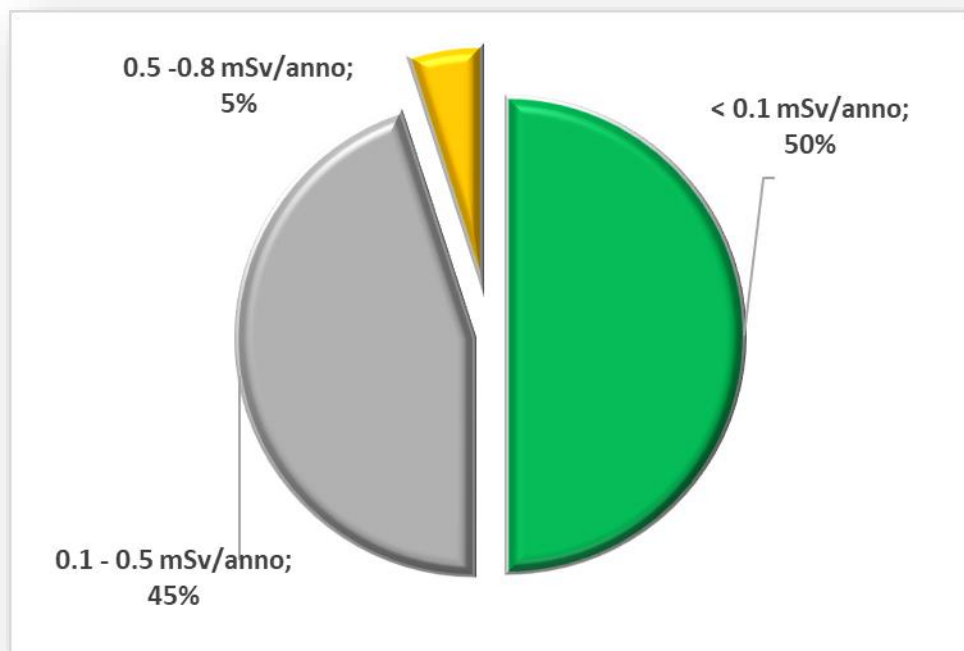
$$\sum A_i/A_{li} < 1 \text{ mSv/anno}$$



| Campione                    | Pb-210+ (Bq/anno)                    | Po-210 (Bq/anno)                     | Indice somma        |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Polveri emesse in atmosfera | $7.5 \cdot 10^5 (1.6 \cdot 10^{12})$ | $8.2 \cdot 10^7 (7.9 \cdot 10^{11})$ | $1.0 \cdot 10^{-4}$ |

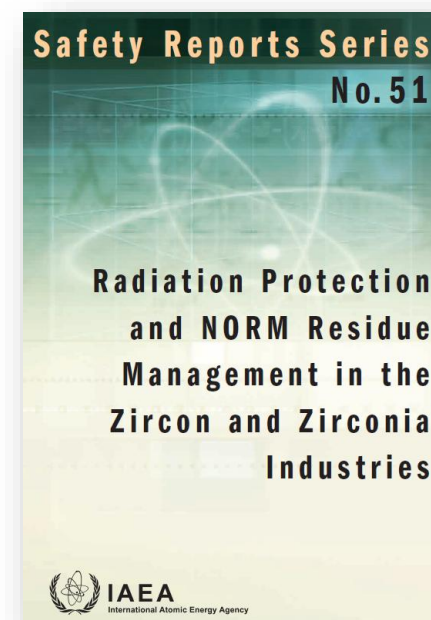
*Tra parentesi i livelli di screening dei singoli radionuclidi*

## Le Dosi Efficaci valutate



|                                            | Dose Efficace (mSv/anno) |
|--------------------------------------------|--------------------------|
| Produzione Smalti (manuale) <sup>(1)</sup> | 0,48                     |
| Produzione Smalti <sup>(2)</sup>           | 0,035 - 0,039            |
| Smaltatura (automatizzato) <sup>(2)</sup>  | 0,005 – 0,009            |

- (1) BRITS, J., Risk Assessment of Radiation Exposure in the Ceramic Tile Industry, internal report, Richards Bay Minerals, Richards Bay, South Africa, 2002.
- (2) GÄFVERT, T., HOLM, E., "Radiological aspects of the use of zirconium silicate in the Swedish ceramics industry", in GÄFVERT, T., The Prevalence of Radioactivity in a Number of Non-nuclear Industries, PhD dissertation, Univ. of Lund, Lund, Sweden (1992).



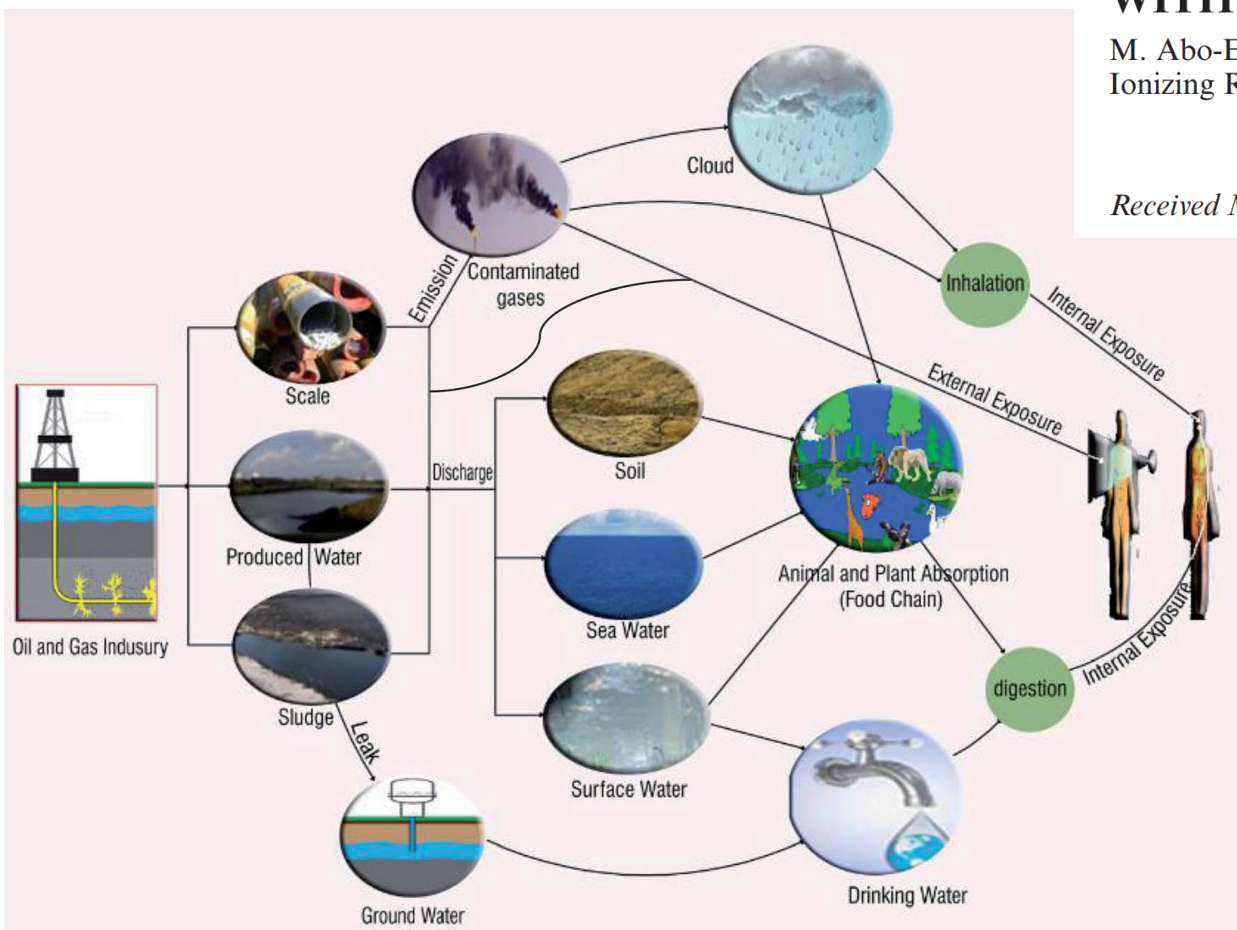


## RADON EFFECTIVE DOSE FROM TENORM WASTE ASSOCIATED WITH PETROLEUM INDUSTRIES

M. Abo-Elmagd\*, H. A. Soliman and Manal M. Daif

Ionizing Radiation Department, National Institute for Standard, PO Box 136, Giza Code No. 12211, Egypt

*Received May 19 2009, revised July 21 2009, accepted July 22 2009*



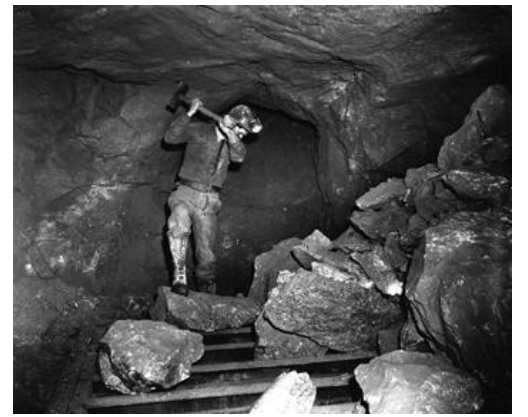
In the measured range of  $E_s$ , good ventilation ( $F = 0.1$ ) causes insignificant difference of annual effective dose that ranged from 0.107 to 0.111 mSv. For natural ventilation ( $F = 0.4$ ), the annual effective dose ranged from 0.381 to 0.479 mSv throughout the range of  $E_s$ . The effect of bad ventilation ( $F = 0.7$ ) is obvious, where the annual effective dose is significantly increased from 0.67 to 1.24 mSv along the range of  $E_s$ . At  $E_s$  of  $27 \text{ Bq m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ , the enhanced ventilation from 0.5 ( $F = 0.7$ ) to  $10.8 \text{ (} F = 0.1 \text{)} \text{ h}^{-1}$  reduce the annual effective dose from 0.672 to 0.107 mSv whereas in case of  $E_s$  of  $470 \text{ Bq m}^{-2} \text{ h}^{-1}$  it is reduced from 1.24 to 0.111 mSv.

Concentrations of TENORMs in the petroleum industry and their environmental and health effects Mohsen

M. M. Ali, ab Hongtao Zhao,\*a Zhongyu Lia and Najeeb N. M. Maglasc. RSC Adv., 2019, 9, 39201

# *Alfa emittenti e lavoro*

- gli effetti dell'esposizione sono stati evidenziati prima di tutto tra i **minatori di miniere sotterranee di uranio**, dove le concentrazioni di alfa (radon) arrivavano a valori estremamente elevati
- gli studi epidemiologici su queste popolazioni di lavoratori hanno mostrato un evidente e forte aumento di incidenza di **tumore polmonare** nei minatori
- sulla base dei risultati di questi studi gli alfa (quindi anche il radon) sono stati classificati tra i cancerogeni per l'uomo (classe 1) per i quali vi è la massima evidenza di cancerogenicità



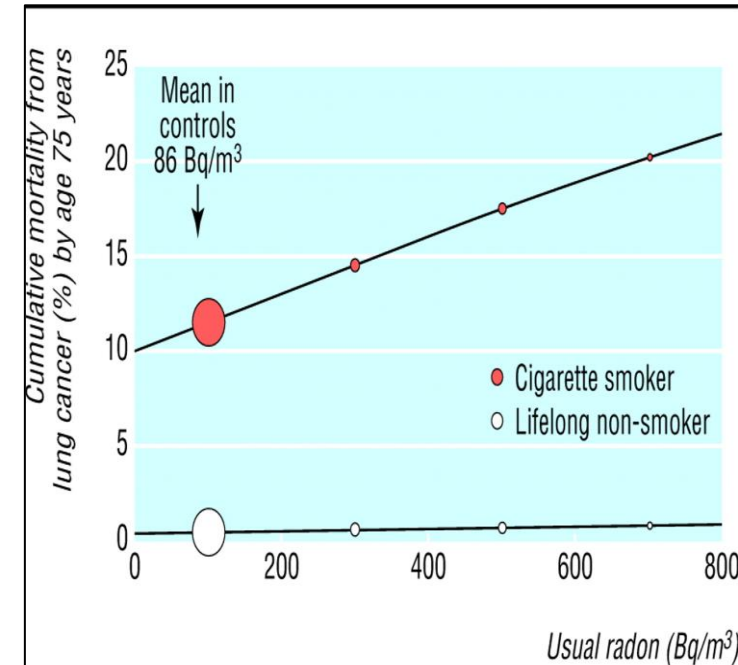


# Radon e popolazione generale

Sono stati effettuati diversi studi epidemiologici sulla popolazione generale esposta al radon nelle abitazioni.

- L'incidenza di tumore polmonare aumenta proporzionalmente con l'aumentare della concentrazione di radon: più alta è la concentrazione di radon, maggiore è il rischio di sviluppare tumore polmonare
- il rischio di tumore polmonare aumenta proporzionalmente alla durata dell'esposizione: più lunga è la durata dell'esposizione a radon, maggiore è il rischio di sviluppare tumore polmonare
- l'aumento del rischio di cancro avviene proporzionalmente rispetto alla "normale" frequenza dei tumori polmonari, mantenendone quindi la distribuzione per età: i tumori polmonari sono rari fino all'età di 45 anni, poi la frequenza cresce e raggiunge i valori massimi dai 65 anni in avanti
- a parità di concentrazione di radon e durata dell'esposizione, il rischio di k polmonare è molto > (circa 25 volte) per i fumatori vs. non fumatori

**Cumulative absolute risk of death from lung cancer by age 75 years versus usual radon concentration at home for cigarette smokers and lifelong non-smokers.**



# *Radon e altri isotopi alfa emettitori*

- i prodotti di decadimento depositati sono radioattivi ed emettono radiazioni alfa responsabili del danno cellulare
- una volta nei tessuti, gli atomi continuano a decadere e a emettere particelle alfa che possono danneggiare in modo diretto o indiretto il DNA cellulare. Se il danno non è riparato correttamente dagli appositi meccanismi cellulari può evolvere dando origine a un processo cancro
- in natura la fonte di radon più significativa è rappresentata dal suolo e dalle rocce soprattutto se di origine vulcanica (tufo, granito, etc.)
- i materiali usati per l'edilizia contengono radon in concentrazioni variabili

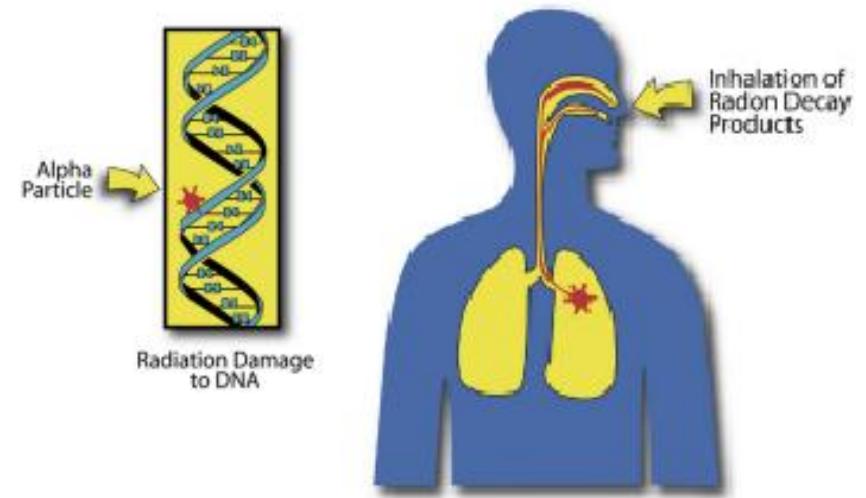
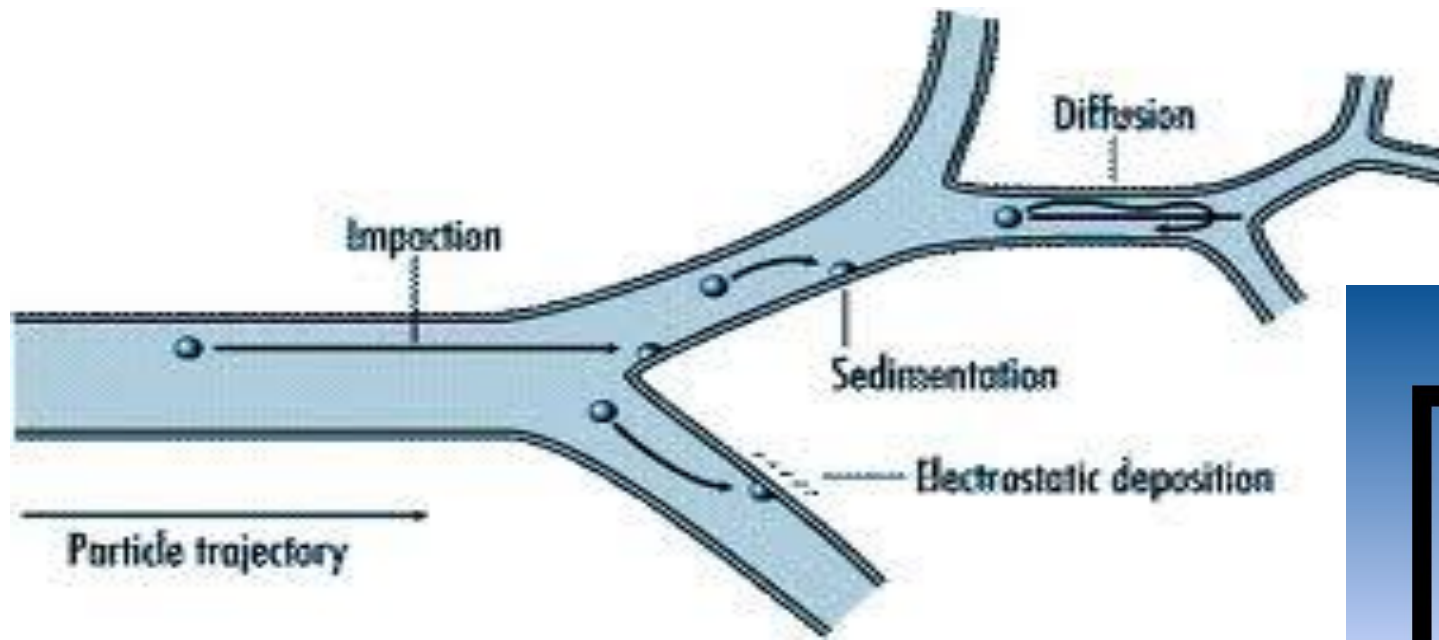
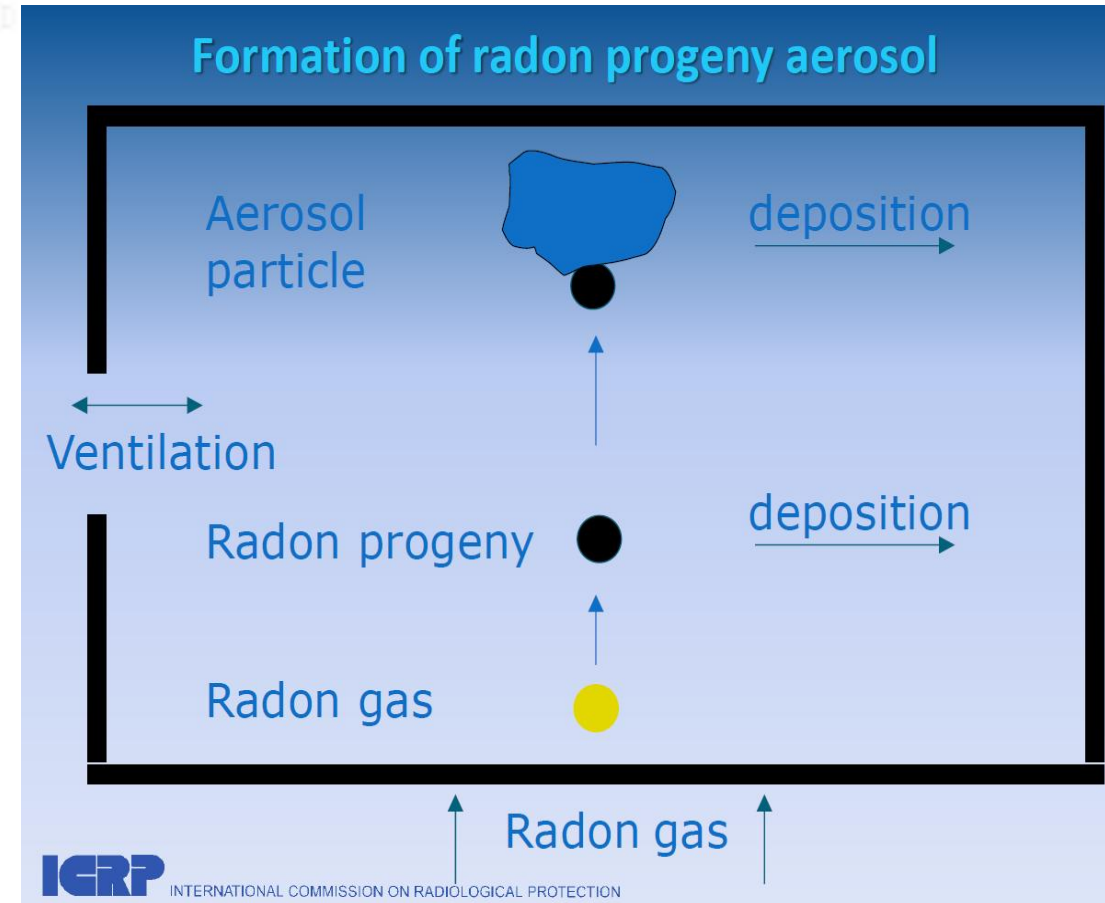


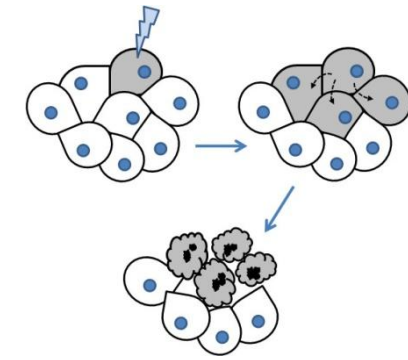
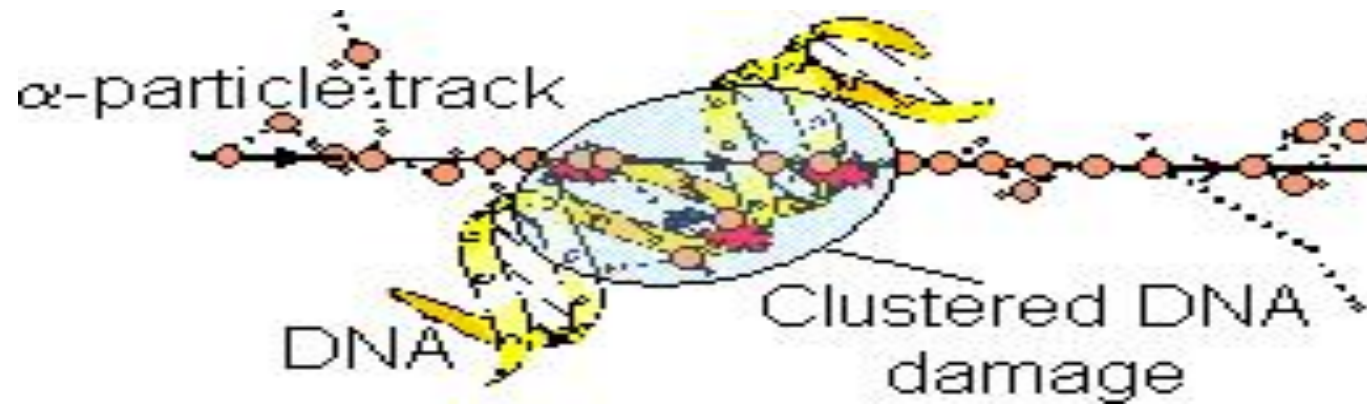
Fig.1 Meccanismo di danno del DNA conseguente a inalazione di Rn.



I discendenti allo stato solido:

1. - **si aggregano** in piccoli clusters molecolari  
- **o aderiscono** a particelle (aerosol) presenti nell'aria
2. **si depositano** nel tratto respiratorio (epitelio tracheobronchiale)
3. **decadono** ( $t_{1/2}$  brevissimi) prima di essere asportati dai meccanismi di clearance mucociliare





Il danno da particelle  $\alpha$  è:

- Tipicamente **concentrato** in **tracce densamente ionizzanti**
- Maggiormente dovuto alla **ionizzazione diretta**
- Da considerare inoltre la possibilità dell'**effetto bystander** sulle cellule adiacenti, (*dimostrato un incremento di SCE e di concentrazione di specie reattive dell'ossigeno - ROS*)

# Sorveglianza sanitaria degli esposti

- è finalizzata alla prevenzione - diagnosi precoce del tumore polmonare
- in Italia la sopravvivenza a 5 anni dei malati di cancro al polmone è del 16%, quella a 10 anni è del 12%, influenzata negativamente dall'elevata percentuale di pazienti diagnosticati in stadio avanzato: la diagnosi precoce del cancro del polmone offre la reale possibilità di ridurre la mortalità attraverso nuove cure.

Quanto precoce deve essere la diagnosi per essere efficace?

## *Sorveglianza sanitaria CON STRUMENTI RADIOGNOSTICI*

- I primi studi di screening, condotti con **RX torace**, associata o meno all'esame citologico su espettorato, non hanno rilevato una riduzione della mortalità per tumore polmonare
- In anni più recenti, sempre con finalità di screening, è stato introdotto l'utilizzo della **TC del torace a bassa dose (LDCT)** che ha permesso di individuare un elevato numero di tumori polmonari in stadio iniziale, quindi «potenzialmente curabili»



# *Studi di screening con TC torace a bassa dose (LDCT)*

- **ELCAP ( Early Lung Cancer Action Project):** studio condotto negli Stati Uniti nel 1992, volto a valutare contemporaneamente in 1.000 individui ad alto rischio sia la LDCT sia l'RX torace nell'indagine basale e nei controlli annuali
- All'indagine basale, la LCDT identificò noduli non calcifici sospetti in 233 casi, mentre l'RX torace in soli 68 casi; vennero identificati, rispettivamente 27 tumori polmonari con la LCDT contro i 7 dell'RX torace. L'ELCAP si trasformò successivamente in International-ELCAP (I-ELCAP)
- **I-ELCAP:** tra il 1993 e il 2005, furono arruolati **31.567** partecipanti. Gli autori dello studio conclusero che l'80% dei decessi per cancro al polmone erano prevenibili attraverso lo screening e che l'uso della LCDT nello screening sarebbe potuto essere molto conveniente

# *Studi di screening con TC torace a bassa dose (LDCT)*

- **NELSON** (2003): trial clinico olandese-belga con oltre 15.000 soggetti
- **DLCST** (Danish Lung Cancer Screening Trial): nel 2004 arruolò 4.104 soggetti
- **MILD**: iniziato nel 2005 come progetto Multicentric Italian Lung Detection, con 4.099 partecipanti
- **LUSI** (Lung Tumour Screening and Intervention Trial- 2006): progetto tedesco con 4.052 soggetti randomizzati in LCDT rispetto a osservazione
- **ITALUNG**: progetto italiano con 3.206 partecipanti
- **DANTE** (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays): studio italiano con 2.472 soggetti arruolati
- **DEPISCAN**: progetto francese che randomizza 621 partecipanti tra LCDT e RX torace

# screening neoplasia del polmone con LDCT: Linee guida delle Società americane (1)

- American Cancer Society, Linee guida 2023. Sostiene l'efficacia dello screening con LDCT nei soggetti età compresa tra i 50 e gli 80 anni con storia tabagica di almeno 20 pack/year
- American Lung Association, 2024. Ho rafforzato le raccomandazioni della United States Preventive Services Task Force (USPSTF) che ha esteso le raccomandazioni di screening per includere una fascia d'età più ampia con fumatori attivi ed ex fumatori
- US Preventive Services Task Force (USPSTF), 2023. È stato creato un modello matematico per stimare i benefici aggregati degli screening nel tempo per il cancro a seno, colon-retto, cervice e polmoni con LDCT dall'inizio delle raccomandazioni della USPSTF

# screening neoplasia del polmone con LDCT: Linee guida delle Società americane (2)

- The National Lung Screening Trial Research Team, 2020. Sostiene una evidenziata riduzione della mortalità con lo screening per il tumore al polmone con LDCT
- The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), 2018. Lo screening del cancro ai polmoni mediante LDCT consente la diagnosi precoce e il trattamento precoce del cancro ai polmoni, riducendone così i decessi correlati

# *Studi di screening con TC torace a bassa dose (LDCT)*

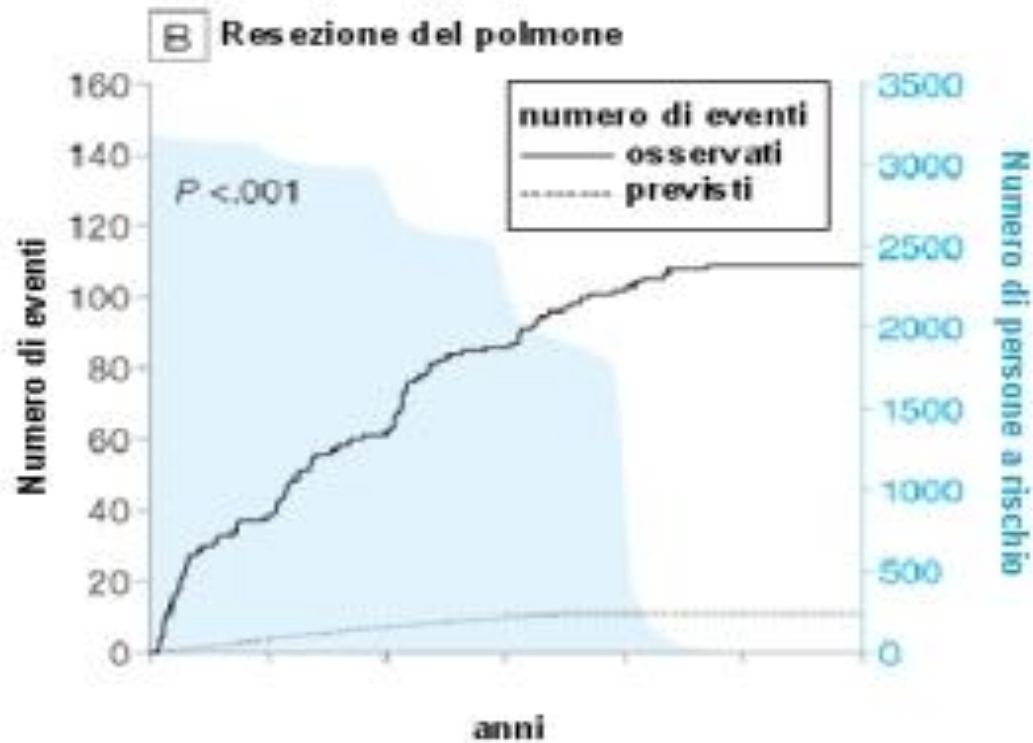
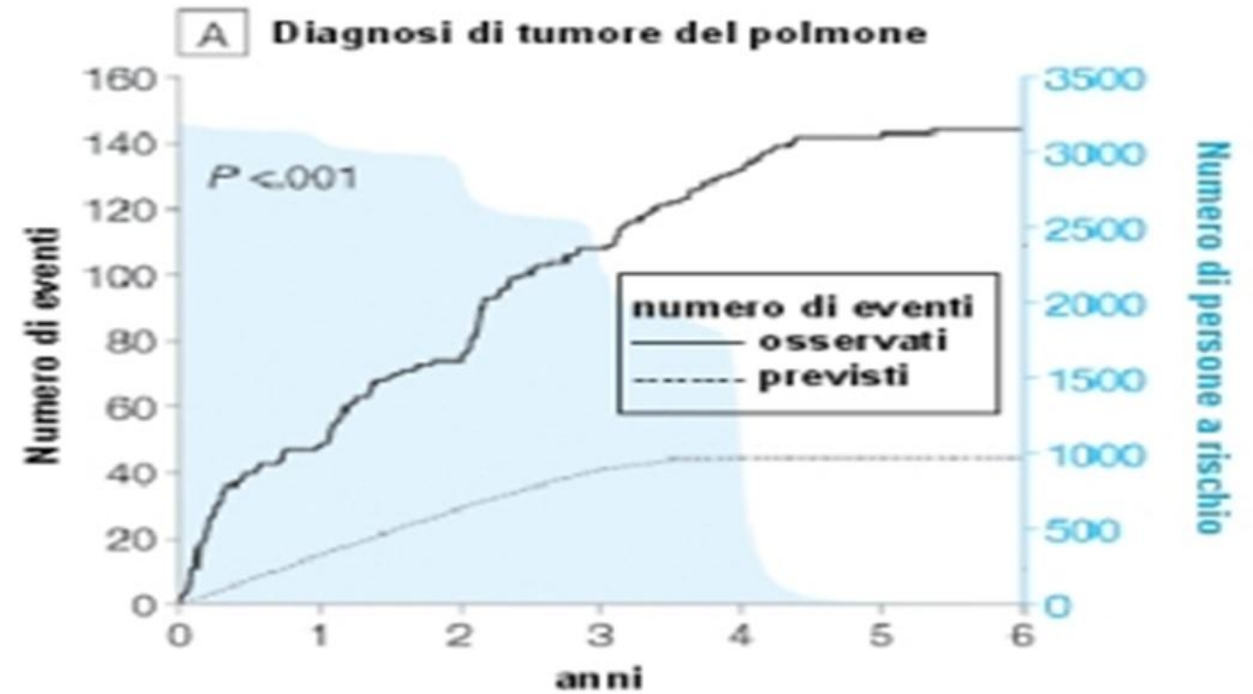
- In tutti gli studi è stato evidenziato un aumento significativo di tumori polmonari diagnosticati in fase iniziale (e quindi trattabili chirurgicamente) sia rispetto a studi con RX torace e sia all'esperienza clinica
- In tutti questi studi, anche se la TC ha rilevato tumori in fase iniziale preclinica, non è stata tuttavia osservata una riduzione della mortalità specifica per tumore del polmone
- Molto elevata è risultata la percentuale di noduli non maligni (fino al 50%) trattati chirurgicamente
- Per queste ragioni sono state maggiormente considerati in indagini successive gli aspetti legati alla morbilità e al rapporto costi-benefici dello screening con LCDT

## *Studi di screening con TC torace a bassa dose (LDCT)*

- In un importante studio randomizzato controllato pubblicato su *JAMA (2007)*, sono stati reclutati oltre 3.000 fumatori seguiti presso l'istituto Nazionale dei Tumori di Milano e altri due centri statunitensi
- Gli autori hanno utilizzato un modello matematico per predire il numero di diagnosi di tumore: **dopo 5 anni sono stati diagnosticati 144 tumori anziché i 44 attesi e sono state effettuate 109 resezioni polmonari invece delle 11 attese**
- Quindi la diagnosi precoce ha aumentato del 90% i tumori operabili



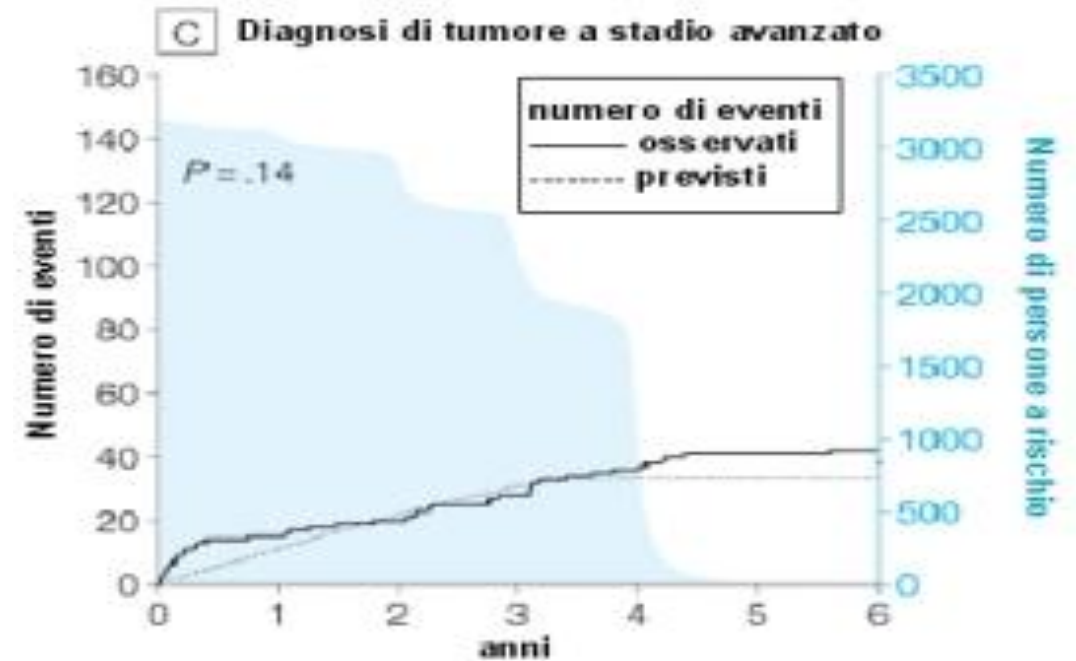
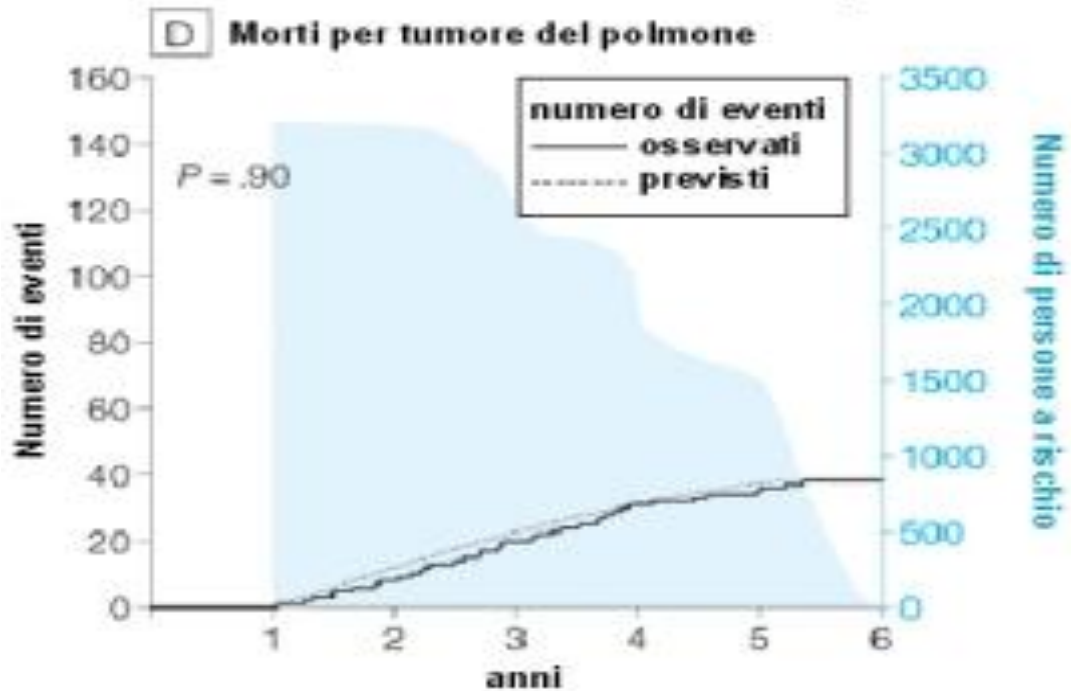
Nel grafico a destra (fig. A) si evidenzia l'aumento delle diagnosi legato allo screening con LCDT (n.144) (linea continua) a confronto con le diagnosi previste (n.44) (linea tratteggiata)



Nel grafico a sinistra (fig.B) è evidente come l'aumento di diagnosi ha indotto l'aumento delle resezioni polmonari (n.109) per asportare il tumore rispetto a quelle attese (n.11)

Per i tumori in fase avanzata, invece, lo screening non ha aumentato significativamente il numero di diagnosi:

Da 33 casi attesi si passa a 42 riconosciuti (fig. C)



**Fig. D**

Il dato sulla mortalità smentisce l'efficacia preventiva dello screening polmonare con LCDT: le morti attese dopo 5 anni erano 38.8, quelle effettive sono state 38

## *Studi di screening con TC torace a bassa dose (LDCT)*

**Da questo studio si evince che:**

- la **sopravvivenza** dei pazienti sottoposti a resezione per tumore polmonare in **I stadio**, diagnosticato con la TC spirale, è **alta**
- A 5 anni la **mortalità** per cancro polmonare osservata in tutti i soggetti dello studio si avvicina molto a quella attesa per i fumatori non sottoposti a screening

***Ma....come si concilia questo insuccesso con la convinzione comune che anticipare la diagnosi comporti sempre dei vantaggi?***

In realtà è molto probabile che lo **screening radiologico** sia in grado di **diagnosticare in stadio precoce solo i tumori a lenta crescita**, molti dei quali non darebbero conseguenze, ma **non è in grado di prevenire**, in una fase precoce, i **tumori polmonari più aggressivi** responsabili di metastasi a distanza

***Lo screening radiologico anticipa quindi la diagnosi, ma non cambia la storia della malattia***

# *I PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI IN STUDI DI SCREENING LDCT*

- In generale, nella maggior parte degli studi che sono stati condotti, indipendentemente dall'aumento del tasso di diagnosi e di trattamento di cancro al polmone nel corso di screening, non è stata osservata **una significativa riduzione di mortalità specifica per tumore del polmone**
- Inoltre, sebbene l'eccellente sopravvivenza dei pazienti con tumore polmonare in stadio precoce di alcuni studi (in particolare nello studio NLST) sia mandatoria per uno screening LDCT, per essere considerato utile ed efficace, **l'utilizzo della LDCT dovrebbe essere in grado di intercettare le forme più aggressive tumorali, quelle con impatto maggiore sulla mortalità e limitare i casi falsi positivi**

# *I PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI IN STUDI DI SCREENING LDCT*

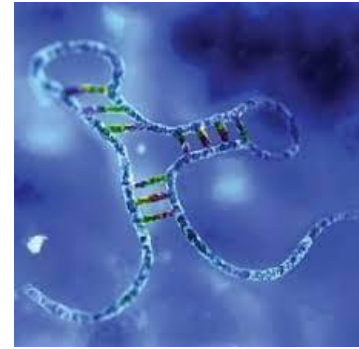
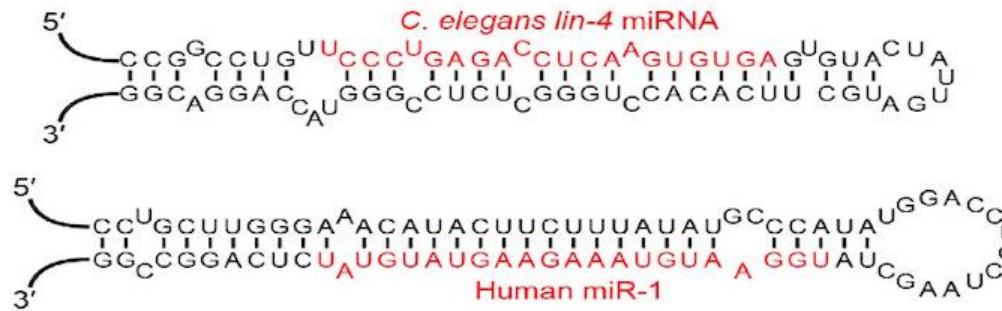
- **Sovradiagnosi:** nell'ambito del trial NLST gli studiosi hanno dimostrato che il 18% dei pazienti con cancro al polmone rilevato con LDCT, il 22% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e fino al 78,9% dei pazienti con diagnosi iniziale di carcinoma bronchioalveolare erano frutto di una sovradiagnosi. Questo ha portato ad ulteriori esami con una notevole percentuale di **comorbidità** (1,4% nel gruppo LDCT e 1,6% nel gruppo RX torace), come emotorace, collasso polmonare e conseguenze psicosociali
- **In ultima analisi, il rapporto costo-efficacia dello screening LDCT è ancora oggi oggetto di dibattito**

# EVOLUZIONE DELLA LDCT

- Emerge oggi la necessità di avvalersi di strumenti, da affiancare alla LDCT, per poter identificare con maggiore accuratezza i noduli sospetti
- La ricerca si è quindi spinta verso marcatori specifici per organi e tessuti, come i ***microRNA (miRNA)***, sequenze di RNA non codificante ma coinvolte in molti processi oncogenici, che si sono mostrati validi come **indicatore di suscettibilità allo sviluppo di neoplasia (markers predittivo di sviluppo tumorale)**. Tali miRNA si sono dimostrati altresì validi nello studio degli effetti delle radiazioni ionizzanti, e questo sia come **biomarkers di dose**, sia come **indicatori precoci di danno da RI alle basse dosi (< 100 mSv)**



# I microRNA (*miRNA*)



- I **micro RNA** sono una famiglia di piccole molecole endogene di RNA, **non codificanti** a singolo filamento (ss), evolutivamente conservate ed identificate in molti organismi viventi;
- I miRNA sono formati da circa **18-22 nucleotidi**;
- Regolano negativamente l'**espressione genica a livello post trascrizionale** (*post-transcriptional gene silencing*, PTGS) e a seconda del grado di complementarità fra la sequenza del miRNA ed il suo target possono agire:
  - 1) **inducendo la degradazione di specifici RNA messaggeri** (mRNA) [complementarità perfetta – meccanismo presente negli organismi vegetali];
  - 2) **inibendo la traduzione degli mRNA in proteine** [complementarità imperfetta – meccanismo presente negli organismi animali].

# Micro-RNA

- Fluttuazioni dei livelli di miRNA circolanti sono associate a diverse patologie maligne e non, incluse le neoplasie polmonari
- Nel 2015 Wang ha individuato un set di 5 miRNA associati alla presenza di neoplasia, in una coorte di pazienti affetti e controlli sani
- In un altro studio Bianchi e colleghi hanno analizzato 174 campioni di siero provenienti da pazienti dello studio COSMOS. Da questi campioni hanno identificato 34 miRNA che sono stati poi ridotti a 13, che **possono essere utilizzati nella diagnosi precoce in individui asintomatici, con una specificità dell'80%**

*Wang C et al 2015, A five-miRNA panel identified from a multicentric case-control study serves as a novel diagnostic tool for ethnically diverse non small cell lung cancer patients. EBioMedicine 2 1377-85*

*Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'olio V, Bernard L, Pelosi G, Maissonneuve P, Veronesi G and Di Fiore PP, 2011, A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high risk individuals with early stage lung cancer. EMBO Molecular Medicine 3 495-503*

# Micro-RNA

- Potrebbero essere **candidati ideali nello screening tumorale in fase iniziale**, perché agendo come messaggeri extracellulari di segnali biologici derivanti dalla comunicazione tra il tumore ed il suo microambiente circostante, **consentono di individuare cambiamenti precoci relativi alla reattività biologica dell'ospite**
- Essendo inoltre altamente stabili in campioni di plasma/siero (ma anche saliva, urine, lacrime, latte materno), **possono essere quantificati con metodi standard** come la PCR quantitativa (qPCR), la tecnologia di ibridazione (*microarray*) o il sequenziamento di nuova generazione (NGS)

# QUALE PROTOCOLLO SANITARIO?

**La dose efficace deve essere  $\geq 6$  mSv/anno**

**Quali strumenti abbiamo a disposizione?**

- Valutazione clinico-anamnestica
  - Età
  - Fumo di sigaretta (counseling breve per la riduzione/abolizione dell'abitudine al fumo)
  - Anzianità lavorativa per esposizione a alfa emettitori
  - Dose efficace
- TC torace a bassa dose (LDCT) (non più RX torace) in casi selezionati
  - miRNA (quando saranno definiti valori di riferimento standardizzati?)

# IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA AIRM

## Premesse

Negli ultimi decenni grazie alla diffusione di tecniche LDTC si è assistito a una sensibile riduzione della dose di radiazioni assorbita a scopo diagnostico con conseguente riduzione delle preoccupazioni legate all'incremento del rischio stocastico connesso con l'assorbimento di dosi di radiazioni a scopo diagnostico ed è migliorato il bilancio rischio/beneficio

L'uso di LDCT può essere pertanto utilizzato in popolazioni lavorative selezionate (es. fumatori) esposte al rischio radon

# IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA AIRM

## Premesse

I controlli radiologici non andrebbero effettuati sistematicamente su tutti gli individui esposti, ma riservati, a giudizio del medico autorizzato, ai lavoratori che presentano profili di rischio più significativi sia per l'entità e le caratteristiche dell'esposizione alle radiazioni sia per l'eventuale concomitante presenza di altri fattori di rischio di natura professionale o extraprofessionale (es. abitudine al fumo) che possano agire con effetto sinergico.

Per quanto concerne la sorveglianza sanitaria dei Lavoratori esposti a radon è utile ricordare, secondo il D.Lgs. 101/20, che essa è prevista e da effettuare nel caso in cui la dose efficace risulti  $> 6$  mSv/anno.

Viene di seguito proposto il Protocollo per la sorveglianza sanitaria così definito:

# IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA AIRM

## ➤ Sorveglianza medica preventiva:

1. visita medica con accurata indagine anamnestica in particolare rispetto alla presenza di condizioni fisiologiche o fisiopatologiche che individuino una condizione di ipersusceptibilità dell'apparato polmonare
2. TC spirale a basso dosaggio nei soggetti per i quali sono stati individuati profili di rischio significativi - soggetti di età superiore a 55 anni e fumatori oppure di età superiore a 55 anni con pregressa e rilevante esposizione professionale a Rn oppure ad altri noti agenti cancerogeni polmonari (facendo anche riferimento delle indicazioni previste per i soggetti fumatori proposte da Linee guida e Associazioni scientifiche accreditate per la prevenzione del tumore polmonare)
3. eventuali ulteriori esami clinico-strumentali secondo il giudizio del Medico Autorizzato

# IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA AIRM

## ➤ Sorveglianza medica periodica annuale:

- a) per i Lavoratori con esposizione a radon, non fumatori e in assenza di altri fattori di rischio professionali o extraprofessionali
  - 1. visita medica con accurata indagine anamnestica in particolare rispetto alla presenza di condizioni fisiologiche o fisiopatologiche che individuino una condizione di ipersuscettibilità dell'apparato polmonare
  - 2. eventuale TC spirale a basso dosaggio (LDCT) e altri eventuali ulteriori esami clinico-strumentali secondo il giudizio del Medico Autorizzato



# IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA AIRM

## Sorveglianza medica periodica annuale

b) per i Lavoratori con esposizione a NORM e fumatori e/o con esposizione ad altri fattori di rischio professionali o extraprofessionali

1. visita medica con accurata indagine anamnestica in particolare rispetto alla presenza di condizioni fisiologiche o fisiopatologiche che individuino una condizione di ipersusceptibilità dell'apparato polmonare
2. TC spirale a basso dosaggio per i soggetti di età > 55 anni con periodicità biennale da stabilire sulla base dei profili di rischio individuati
3. altri eventuali ulteriori esami clinico-strumentali secondo il giudizio del Medico Autorizzato

## IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA SANITARIA AIRM

Il Protocollo di sorveglianza sanitaria proposto si fonda sulle conoscenze attuali in materia di diagnosi precoce del tumore polmonare e rappresenta per il Medico Autorizzato una guida per la elaborazione di uno specifico Protocollo Sanitario in lavoratori esposti a radon e altri alfa emettitori

**In sintesi sono due gli aspetti da tenere in grande considerazione:**

## ASPETTI METODOLOGICI E CRITERIOLOGICI DA CONSIDERARE

1. la fondamentale e preliminare importanza della valutazione del rischio finalizzata a individuare il livello di rischio dei lavoratori esposti a NORM. Da questa fase dovrebbe emergere il numero di lavoratori per i quali diventa effettivamente necessaria l'attuazione della sorveglianza sanitaria
2. l'elaborazione di Protocolli sanitari flessibili che consentano di "personalizzare" il rischio reale di sviluppare il tumore del polmone considerando, oltre al fattore di rischio radon, altri e spesso più rilevanti fattori di rischio occupazionali e non occupazionali. Tra questi, il **fumo di sigaretta** rappresenta, associato all'**esposizione al radon** e molto più del radon stesso e di altri alfa emettitori, il principale e più importante fattore di rischio da considerare. Infatti, a parità di concentrazione di radon e durata dell'esposizione, il rischio di tumore polmonare è molto più alto (circa 25 volte) nei fumatori rispetto ai non fumatori

# CONCLUSIONI

- Individuare la neoplasia polmonare negli stadi iniziali è sicuramente il principale obiettivo in termini di costi e benefici
- È fondamentale oggi individuare una strategia di screening che possa essere utilizzata non solo sui soggetti a rischio, ma anche sulla popolazione generale
- Il principale problema è che la patologia neoplastica polmonare è eterogenea ed è difficile individuare un singolo test che sia ugualmente molto sensibile ed altamente specifico
- Idealmente dovrebbe essere facile da ricercare, poco costoso e facilmente proponibile a tutti, riproducibile ovunque e con una specificità elevata

# CONCLUSIONI

- Le strategie di screening con LDCT allo stato attuale vengono proposte solo in **popolazioni ad elevato rischio** di sviluppo della malattia, mentre i soggetti sani vengono sottoposti a CT solo dopo l'esordio dei sintomi. In questo modo il rischio è che venga fatta la diagnosi in maniera tardiva, senza quindi beneficio in termini di mortalità
- Oggi è possibile ipotizzare, in un futuro non lontano, la possibilità di validare patterns di biomarkers utilizzabili **nella «vera» diagnosi precoce, ovvero prima che si sviluppi il nodulo polmonare**
- Un altro degli obiettivi è quello di **potere impiegare questi biomarkers non solo nelle popolazioni a rischio (fumatori)**

# CONCLUSIONI

- L'obiettivo è quindi lo **sviluppo di marcatori molecolari** in grado di individuare i tumori in una fase di malattia preclinica e di identificare la diversa aggressività dei tumori polmonari, inclusi quelli che si manifestano già metastatici
- La sfida consisterà nel **portare i biomarcatori nella pratica clinica** in modo che siano efficienti e pratici
- Inoltre, **anticipando la diagnosi clinica** di uno o due anni, potrebbe cambiare in maniera significativa il carico tumorale e migliorare l'efficacia delle terapie sistemiche
- Ad oggi il biomarcatore probabilmente più promettente e in fase di standardizzazione è rappresentato dai micro-RNA (MSC) associato in una fase successiva e complementare alla LCDT
- *Appare possibile, in un prossimofuturo, **ottimizzare questi strumenti e i rapporti costi-benefici**, impiegandoli anche nella **sorveglianza sanitaria degli esposti a radon***