

Studi sperimentali della Fondazione Ramazzini sugli effetti cancerogeni delle radiazioni (raggi gamma, campi elettromagnetici a bassissima frequenza e radiofrequenza): progetti e primi risultati

Experimental studies of the Ramazzini Foundation on the carcinogenic effects of radiation (gamma radiation, extremely low frequency and radiofrequency electromagnetic fields): project and first results

Morando Soffritti, Fiorella Belpoggi, Luca Lambertini, Angela Lenzi, Franco Minardi, Luciano Bua, Daniela Cevolani e Cesare Maltoni†

Centro di Ricerca sul Cancro, Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Bologna, Italia

Riassunto

Viene presentato il progetto di studi sperimentali della Fondazione Ramazzini sugli effetti cancerogeni delle radiazioni (raggi gamma, campi elettromagnetici a bassissima frequenza e radiofrequenza). Vengono inoltre presentati i primi risultati degli esperimenti sui raggi gamma, riguardanti l'incidenza delle displasie, dei fibroadenomi displastici e degli adenocarcinomi mammari. Eur. J. Oncol., 6 (3), 291-296, 2001

Parole chiave: studio sperimentale, ratto, raggi gamma, campi elettromagnetici, tumori mammari

Introduzione

Il ruolo rilevante degli agenti cancerogeni esogeni nell'attuale epidemia di tumori è un dato di fatto ormai ben noto e recepito dalla comunità scientifica. Nelle ultime decadi, in questo settore, un'attenzione particolare è stata data agli agenti cancerogeni chimici, mentre più limitata considerazione hanno avuto i potenziali agenti cancerogeni di natura fisica. Accademicamente gli agenti cancerogeni fisici includono: traumi, materiali chimici inerti e, soprattutto, radiazioni corpuscolate ed elettromagnetiche, queste ultime a varia lunghezza d'onda.

Pervenuto/Received 19.4.2001 - Accettato/Accepted 1.6.2001
Indirizzo/Address: Morando Soffritti, Centro di Ricerca sul Cancro, Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini", Castello di Bentivoglio, 40010 Bentivoglio (BO), Italia

Summary

The Authors present the project of experimental studies of the Ramazzini Foundation on the carcinogenic effects of radiation (gamma radiation, extremely low frequency and radiofrequency electromagnetic fields). They also present the first results of the experiments on gamma radiation, dealing with the incidence of mammary dysplasias, dysplastic fibroadenomas and adenocarcinomas. Eur. J. Oncol., 6 (3), 291-296, 2001

Key words: experimental study, rat, gamma radiation, electromagnetic fields, mammary tumours

Di particolare attualità e rilevanza sono oggi i potenziali effetti cancerogeni:

- 1) dei raggi ultravioletti, anche in relazione alla riduzione della fascia di ozono stratosferica e della pratica della balneazione eccessiva, associata anche ad un turismo migratorio che porta popolazioni nordiche (sensibili) in paesi tropicali;
- 2) delle radiazioni ionizzanti corpuscolate (radiazioni α , β , neutroni, protoni) ed elettromagnetiche (raggi X, raggi gamma), in relazione alla produzione ed uso di queste radiazioni nell'industria bellica, nell'industria civile e nella pratica medica, ed in seguito a calamità nucleari;
- 3) dei campi elettromagnetici a bassissima frequenza (CMS-50 Hz), generati dall'elettrificazione diffusa; e
- 4) dei campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, in relazione alle comunicazioni audio-visive, ed in particolare alla telefonia mobile.

A queste onde, già oggetto di preoccupazione, andrebbero aggiunti anche i raggi laser e gli ultrasuoni.

Presupposti

Davanti alla rilevanza del problema della potenziale cancerogenicità degli agenti fisici, ed in particolare delle radiazioni, in relazione alla loro diffusione, ubiquitarità, possibili sviluppi e numero di persone potenzialmente esposte, i contributi della ricerca sono a tutt'oggi inadeguati, in termini quali- e quantitativi, quando non aneddotici. Paradigmatici sono alcuni esempi.

Da circa un secolo sono noti gli effetti cancerogeni delle radiazioni ionizzanti (1), ma i dati sulla relazione dose-risposta, con particolare riferimento alle basse dosi, sono tutt'ora carenti ed insufficienti per una normativa basata su adeguati dati scientifici.

Da circa 20 anni tutta una serie di indagini epidemiologiche sono concordi nell'indicare i potenziali rischi cancerogeni dei campi elettromagnetici a bassissima frequenza e a radiofrequenza e microonde, ma mancano prove sperimentali adeguate per confermare tali rischi, per evidenziare gli eventuali effetti globali, e per definirne l'entità in rapporto alla intensità di campo.

Fino ad oggi non è mai stato neanche posto il problema dei possibili effetti cancerogeni del laser e degli ultrasuoni.

Sono carenze inspiegabili in termini logici, scientifici, di sanità pubblica ed economici, che lasciano invece intravedere inquietanti strategie di voluti occultamenti e procrastinazioni.

Il programma di ricerca della Fondazione Ramazzini sulla cancerogenesi fisica

In considerazione di quanto suddetto, la Fondazione Europea di Oncologia e Scienze Ambientali "B. Ramazzini" (FR) ha attivato un programma di studi sperimentali di cancerogenesi fisica presso il suo Centro di Ricerca sul Cancro (CRC) di Bentivoglio (Bologna).

Questo programma di ricerca contempla oggi i 4 seguenti progetti: 1) un progetto di mega-esperimenti finalizzati alla valutazione dei rapporti dose-risposta nella cancerogenesi da radiazioni gamma, iniziato nel 1991 e in via di conclusione; 2 e 3) due progetti di mega-esperimenti finalizzati alla valutazione in termini qualitativi e quantitativi della potenziale cancerogenicità rispettivamente dei campi elettromagnetici a bassissima frequenza e di quelli a radiofrequenza/microonde, in fase di avanzata preparazione; e 4) un progetto di mega-esperimenti finalizzato alla valutazione della potenziale cancerogenicità degli ultrasuoni, in fase di definizione.

Le peculiarità e le finalità di questo programma di ricerca sono le seguenti:

- 1) la numerosità degli animali per ottenere dati non fluttuanti ed auspicabilmente definitivi;

Tabella 1 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni di varie dosi, erogate con due diversi calendari a ratti Sprague-Dawley maschi (M) e femmine (F), di 6 settimane di età all'inizio del trattamento, tenuti sotto controllo fino a morte spontanea (Esp. BT 1R). Piano dell'esperimento

Gruppo	Esposizione	Trattamento		Età all'inizio (settimane)	Animali		
		Dose (rad)	Calendario		M	N. F	M+F
I	Esterna	300	Singola	6	211	205	416
II	Esterna	300	Frazionata ^(a)	6	83	107	190
III	Esterna	100	Singola	6	318	301	619
IV	Esterna	100	Frazionata ^(a)	6	126	133	259
V	Esterna	10	Singola	6	524	522	1046
VI	Esterna	10	Frazionata ^(a)	6	220	215	435
VII	-	0	-	6	514	537	1051
Totale					1996	2020	4016

^(a) La dose totale è stata suddivisa in 10 somministrazioni, una ogni 4 settimane

Tabella 2 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni di varie dosi, erogate a ratte Sprague-Dawley al 12° giorno di gravidanza, tenendo sotto osservazione i discendenti maschi (M) e femmine (F) fino alla loro morte spontanea (Esp. BT 2R). Piano dell'esperimento

Gruppo	Esposizione	Trattamento		Età all'inizio	Animali (discendenti)		
		Dose (rad)	Calendario		M	N. F	M+F
I	Esterna, a fattrici (N. 100)	100	Esposizione singola	Embrioni di 12 giorni	286	289	575
II	Esterna, a fattrici (N. 150)	50	Esposizione singola	Embrioni di 12 giorni	363	365	728
III	Esterna, a fattrici (N. 250)	10	Esposizione singola	Embrioni di 12 giorni	737	759	1496
IV	-	0	-	-	514	537	1051
Totale					1900	1950	3850

- 2) la durata dell'osservazione sperimentale per tutta la vita degli animali;
- 3) la numerosità e sistematicità delle osservazioni che includono la valutazione istopatologica globale di tutti gli animali sperimentali;
- 4) l'impiego di ratti Sprague-Dawley della colonia del CRC/FR, utilizzati da oltre 35 anni e per i quali esistono dati sulla incidenza delle varie patologie spontanee, basati su circa 15.000 controlli storici;
- 5) l'alta standardizzazione delle procedure sperimentali;
- 6) l'assoluta aderenza alle Buone Pratiche di Laboratorio (GLP);
- 7) la disponibilità di un'equipe di operatori con know-how altamente professionale, che complessivamente è stabile da almeno 20 anni;
- 8) la possibilità di valutare gli effetti cancerogeni globali, e sui vari organi e tessuti;
- 9) la possibilità di valutare i potenziali effetti cancerogeni in relazione alla dose, al calendario di esposizione, e all'età degli animali;
- 10) la possibilità di valutare l'effetto della predisposizione fami-

liare, randomizzando i genitori degli animali sperimentali e non questi ultimi; e

- 11) la possibilità di valutare eventuali effetti sincancerogenetici con altri agenti potenzialmente cancerogeni.

Il progetto sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma

Questo progetto ha lo scopo di valutare gli effetti cancerogeni delle radiazioni gamma in relazione alla dose, al calendario espositivo, alle sinergie con la predisposizione familiare e all'età dell'esposizione (cellule germinali, fase embrionale, età diverse). Il progetto è complementato da un esperimento condotto per studiare i potenziali effetti cancerogeni di alimenti (mangimi) irradiati. Il piano sperimentale è esposto nelle Tabelle 1-4.

Primi risultati indicano gli intensi effetti cancerogeni delle radiazioni gamma sulla ghiandola mammaria, valutati sulla base della insorgenza dei carcinomi mammari e dei loro precursori (displasie). Tali effetti risultano correlati alla dose, in termini di numero di nidiate colpite, numero di animali portatori, e numero totale di neoplasie (Tabelle 5-8).

Tabella 3 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni di varie dosi, erogate a ratti Sprague-Dawley maschi immediatamente prima dell'accoppiamento, tenendo sotto osservazione i discendenti maschi (M) e femmine (F), fino alla loro morte spontanea (Esp. BT 3R). Piano dell'esperimento

Gruppo	Esposizione	Trattamento		Animali (discendenti)		
		Dose (rad)	Calendario	M	N. F	M+F
I	Esterna, ai genitori maschi (N. 100)	300	Esposizione singola	154	167	321
II	Esterna, ai genitori maschi (N. 150)	100	Esposizione singola	401	398	799
III	Esterna, ai genitori maschi (N. 250)	10	Esposizione singola	743	694	1437
IV	-	0	-	514	537	1051
Totale				1812	1796	3608

Tabella 4 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni del mangime irradiato con radiazioni gamma a due livelli di dose, somministrato a ratte Sprague-Dawley dal 12° giorno di gravidanza e quindi ai discendenti maschi (M) e femmine (F) per tutta la vita (Esp. BT 4R). Piano dell'esperimento

Gruppo	Esposizione	Trattamento Dose (rad)	Calendario	Età all'inizio	Animali		
					M	N. F	M+F
I	Ingestiva, alle fattrici (N. 125)	Mangime irradiato con 4 Mrad	Tutta la vita	Embrioni di 12 giorni	272	258	530
II	Ingestiva, alle fattrici (N. 125)	Mangime irradiato con 1 Mrad	Tutta la vita	Embrioni di 12 giorni	292	317	609
III	-	Mangime non irradiato	Tutta la vita		514	537	1051
Totale					1078	1112	2190

Il progetto sulla cancerogenicità dei campi magnetici sinusoidali a 50 Hz (CMS-50 Hz)

Questo progetto ha lo scopo di valutare la potenzialità cancerogena globale dei CMS-50 Hz, anche in rapporto alla dose, al calendario espositivo, e alle sinergie con la predisposizione fami-

Tabella 5 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni per la ghiandola mammaria di varie dosi, erogate con un'unica irradiazione a ratti Sprague-Dawley femmine di 6 settimane di età (BT 1R). Lesioni oncologiche mammarie valutate

Fibroadenomi	
FA	: senza marcata iperplasia ghiandolare
FA+	: con marcata iperplasia ghiandolare
Displasie	
DMG	: in ghiandola mammaria
DFA	: in fibroadenomi
Adenocarcinomi	
ADCA	: adenocarcinomi duttali e lobulari
ADCAA	: adenocarcinomi anaplastici

Tabella 8 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni per la ghiandola mammaria di varie dosi, erogate con un'unica irradiazione a ratti Sprague-Dawley femmine di 6 settimane di età (BT 1R). Numero di adenocarcinomi e loro precursori (DGM e DFA) per 100 animali

Gruppo/dose (rad)	Per 100 animali
I (300)	66,8
II (100)	55,8
III (10)	47,5
IV (0)	23,4

liare e con l'esposizione ad altri agenti potenzialmente cancerogeni. Il progetto verrà iniziato nella primavera del 2002; sono già in allestimento i locali che garantiscono l'omogeneità ambientale, e

Tabella 6 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni per la ghiandola mammaria di varie dosi, erogate con un'unica irradiazione a ratti Sprague-Dawley femmine di 6 settimane di età (BT 1R). Displasie in ghiandole mammarie/fibroadenomi displastici

Gruppo/dose (rad)	N. di nidiate	N. di animali	Displasie in ghiandole mammarie (DGM)/Fibroadenomi displastici (DFA)																	
			DGM				DFA				Totale DGM, DFA									
			Nidiate portatrici		Animali portatori		N.	/100 animali	Nidiate portatrici		Animali portatori		N.	/100 animali	Nidiate portatrici		Animali portatori		N.	/100 animali
			N.	%	N.	%			N.	%	N.	%			N.	%	N.	%		
I (300)	40	205	3	7,5	4	1,9	4	1,9	13	32,5	19	9,3	20	9,7	14	35,0	23	11,2	24	11,7
II (100)	58	301	13	22,4	13	4,3	13	4,3	32	55,2	36	12,0	47	15,6	37	63,8	43	14,3	60	19,9
III (10)	99	522	34	34,3	48	9,2	69	13,2	47	47,5	68	13,0	80	15,3	59	59,6	96	8,4	149	28,5
IV (0)	100	537	5	5,0	5	0,9	5	0,9	25	25,0	30	5,6	35	6,5	29	29,0	35	6,5	40	7,4

Tabella 7 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle radiazioni gamma. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni per la ghiandola mammaria di varie dosi, erogate con un'unica irradiazione a ratti Sprague-Dawley femmine di 6 settimane di età (BT 1R). Adenocarcinomi

Gruppo/dose (rad)	N. di nidiate	N. di animali	Adenocarcinomi (ADCA)/Adenocarcinomi anaplastici (ADCAA)																	
			ADCA				ADCAA				Totale ADCA, ADCAA									
			Nidiate portatrici		Animali portatori		Tumori		Nidiate portatrici		Animali portatori		Tumori		Nidiate portatrici		Animali portatori		Tumori	
			N.	%	N.	%	N.	/100 animali	N.	%	N.	%	N.	/100 animali	N.	%	N.	%	N.	/100 animali
I (300)	40	205	36	90,0	80	39,0	108	52,7	4	10,0	4	1,9	5	2,4	37	92,5	82	40,0	113	55,1
II (100)	58	301	46	79,3	77	25,6	107	35,5	1	1,7	1	0,3	1	0,3	47	81,0	78	25,9	108	35,9
III (10)	99	522	50	50,5	73	13,9	96	18,4	1	1,0	2	0,4	3	0,6	50	50,5	74	14,2	99	19,0
IV (0)	100	537	42	42,0	68	12,6	86	16,0	0	-	0	-	0	-	42	42,0	68	12,6	86	16,0

sono in costruzione gli apparati espositivi, progettati ad hoc. Il piano sperimentale è esposto nella Tabella 9.

Il progetto sulla cancerogenicità dei campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde (RF/mw)

Questo progetto ha per scopo la valutazione della cancerogenicità delle RF/mw, erogate in uno scenario che vuole riprodurre l'esposizione a campi elettromagnetici emessi da stazioni radiobase per la telefonia cellulare, in rapporto alla dose e alle sinergie con la predisposizione familiare.

Il progetto verrà iniziato nella primavera del 2002 simultaneamente a quello sui CMS-50 Hz.

Sono già in allestimento i locali ed è in corso la costruzione degli apparati espositivi, progettati ad hoc.

Il piano sperimentale è esposto nella Tabella 10.

Il progetto sulla cancerogenicità degli ultrasuoni

Il progetto ha per scopo la valutazione della cancerogenicità degli ultrasuoni. La programmazione degli esperimenti e la progettazione delle strutture relative è già iniziata.

Questo argomento è di particolare rilevanza e, a nostro avviso, di assoluta attualità, anche in relazione all'uso medico dell'ecografia, ed in particolare al suo impiego durante la gravidanza, che comporta l'esposizione di embrioni e feti.

Tabella 9 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità dei CMS-50 Hz. Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni di varie dosi, erogate da sole o in associazione ad altre esposizioni, su ratti Sprague-Dawley maschi (M) e femmine (F), iniziando l'esposizione nella fase embrionale^(a) e tenendo sotto controllo gli animali fino a morte spontanea^(b) (BT CMS 1)

Gruppo	Esposizione a CMS-50 Hz		Altre esposizioni	Età all'inizio ^(c)	Animali			Effetto da studiare
	Intensità (µT)	Calendario			M	F	M+F	
I	1000 C ^(d)	20 ore die, LS ^(e)	–	Embrioni di 12 gg.	250	250	500	Cancerogenesi
II	1000 O/O ^(f)	20 ore die, LS	–	Embrioni di 12 gg.	250	250	500	Cancerogenesi
III	100 C	20 ore die, LS	–	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
IV	20 C	20 ore die, LS	–	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
V	2 C	20 ore die, LS	–	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
VI	0	–	–	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
VII	1000 C	20 ore die, LS	Basse frequenze (200 KHz), 10 µT, C	Embrioni di 12 gg.	250	250	500	Sincancerogenesi
VIII	1000 C	20 ore die, LS	Basse frequenze (200 KHz), 10 µT, C; Mw-1,8 GHz, 400 mw/kg p.c., C	Embrioni di 12 gg.	150	150	300	Sincancerogenesi
IX	1000 C	20 ore die, LS	Radiazioni gamma, 10 rad	Embrioni di 12 gg.	100	100	200	Sincancerogenesi
X	20 C	20 ore die, LS	Radiazioni gamma, 10 rad	Embrioni di 12 gg.	100	100	200	Sincancerogenesi
XI	1000 C	20 ore die, IS ^(g)	Aflatossina B1, 70 µg/ratto	Embrioni di 12 gg.	100	100	200	Sincancerogenesi ^(h)
XII	–	– IS	Aflatossina B1, 70 µg/ratto	Embrioni di 12 gg.	100	100	200	–
XIII	–	– IS	–	–	100	100	200	–
Totale					3400	3400	6800	

^(a) Mediante esposizione a ratte gravide

^(b) Eccetto i gruppi XI, XII e XIII, con sacrifici interimali

^(c) Esposizione a CMS-50 Hz

^(d) C=continua

^(e) LS=life span (tutta la vita)

^(f) O/O=on/off

^(g) IS=interim sacrifice (sacrifici periodici)

^(h) Incidenza di foci preneoplastici epatici

Tabella 10 - Progetto del CRC/FR sulla cancerogenicità delle microonde a emissioni elettromagnetiche GSM-1,8 GHz (Mw-1,8 GHz) (campo lontano). Mega-esperimento sugli effetti cancerogeni di varie dosi, erogate a ratti Sprague-Dawley maschi (M) e femmine (F), iniziando l'esposizione nella fase embrionale^(a) e tenendo sotto controllo gli animali fino a morte spontanea (BT RF1)

Gruppo	Esposizione a GSM-1,8 GHz		Età all'inizio	Animali			Effetto da studiare
	Intensità (mw/kg p.c.)	Calendario		M	N. F	M+F	
I	2000	20 ore die, LS ^(b)	Embrioni di 12 gg.	250	250	500	Cancerogenesi
II	400	20 ore die, LS	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
III	80	20 ore die, LS	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
IV	4	20 ore die, LS	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	Cancerogenesi
V	0	-	Embrioni di 12 gg.	500	500	1000	-
Totale				2250	2250	4500	

^(a) Mediante esposizione delle ratte gravide

^(b) LS=life span (tutta la vita)

Conclusioni

Il programma di ricerca sulla cancerogenesi fisica impegnerà l'équipe sperimentale del Centro di Ricerca sul Cancro della Fondazione Ramazzini per i prossimi 5-6 anni.

I vari progetti verranno condotti in parallelo e in maniera integrata, nella consapevolezza che anche dal confronto trasversale delle loro risultanze potranno scaturire importanti contributi di conoscenza.

Ringraziamento

Desideriamo qui ringraziare gli Enti pubblici e privati che hanno contribuito e stanno contribuendo generosamente al nostro programma, ed in parti-

colare l'ISPESL, il Ministero della Sanità, la Regione Emilia Romagna, la Fondazione Cassa di Risparmio in Bologna, la quale ha elargito fondi per l'acquisto di gran parte delle apparecchiature espositive, e la Rolo Banca 1473.

Bibliografia

1. Soffritti M, Belpoggi F, Minardi F, *et al.* Mega-experiments to identify and assess diffuse carcinogenic risks. In Bailer AJ, Maltoni C, Bailer III JC, *et al.* Uncertainty in the risk assessment of environmental and occupational hazards. Ann NY Acad Sci 1999; 895: 34-55.