

[Www.ehjournal.net/content/8/1/43](http://www.ehjournal.net/content/8/1/43)

© 2009 Fairlie; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

# Environmental Health

## Cancro infantile nelle vicinanze di impianti nucleari

Ian Fairlie

115 Riversdale Road, Highbury, London N5 2SU, Gran Bretagna

23 September 2009

Environmental Health 2009, 8:43

doi:10.1186/1476-069X-8-43

© 2009 Fairlie; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Traduttore: Giuseppe Marone

Link al testo originale inglese: <http://www.ehjournal.net/content/8/1/43>

Pubblicato on-line su [www.aspoitalia.it](http://www.aspoitalia.it) il 17 Gennaio 2011

### Sommario

Nel 2008, in Germania, lo studio denominato KiKK (Kinderkrebs in der Umgebung von KernKraftwerken = Cancro Infantile nelle vicinanze di impianti nucleari) ha riscontrato un incremento di 1.6 volte di tumori solidi e di 2.2 volte dei casi di leucemia nei bambini residenti entro un raggio di 5 km da tutti gli impianti nucleari di quel Paese. Questo articolo riporta i risultati dello studio KiKK, discute gli studi epidemiologici più recenti e del passato sui casi di leucemia nei pressi degli impianti nucleari nel mondo e delinea un possibile meccanismo biologico per spiegare l'aumento di quei casi. Si ipotizza che l'alto (rispetto al normale *n.d.r.*) tasso di leucemia infantile possa essere attribuito ad un effetto teratogeno di radionuclidi assorbiti. Le dosi emesse nell'ambiente, verso feti ed embrioni in donne incinte, nei pressi di impianti nucleari, possono essere maggiori di quanto in genere si ritiene. I tessuti ematopoietici appaiono considerevolmente più radiosensibili in embrioni/feti che nei neonati. Viene pertanto raccomandato di dare opportuni consigli alle popolazioni residenti e vengono proposte ulteriori ricerche.

### Introduzione

Un aumento delle incidenze di leucemie infantili era stato rilevato, verso la fine degli anni '80, nei pressi di impianti nucleari in Gran Bretagna. Erano state proposte diverse spiegazioni per tali aumenti. Comunque, il Comitato Governativo sugli Aspetti Medici

delle Radiazioni nell'Ambiente (COMARE) aveva concluso, in una serie di rapporti, che le cause rimanevano sconosciute, ma era improbabile che fossero imputabili all'esposizione a radiazioni. Conclusione dovuta principalmente al fatto che le esposizioni alle radiazioni emesse da questi impianti erano state ritenute troppo basse - di 2-3 ordini di grandezza - per spiegare l'aumento dei casi di leucemia.

Recentemente, lo studio KiKK [5-6] ha riaperto il dibattito sulla leucemia infantile. Esso è nato in parte da uno studio precedente di Korblein e Hoffmann [7] che aveva trovato incrementi statisticamente significativi di tumori solidi (54%) e di leucemia (76%) in bambini di età < 5 anni entro 5 km da siti nucleari in Germania. Lo studio riferisce di un aumento di 2.2 volte dei casi di leucemia e di 1.6 volte dei casi di tumori solidi (principalmente embrionali) nei bambini che vivono entro 5 km da tutti gli impianti nucleari in Germania. La pubblicazione sul web [8] dell'articolo ad esso relativo, avvenuta nel dicembre 2007, ha causato proteste pubbliche e un dibattito sui media in Germania che ha ricevuto poca attenzione altrove.

Lo studio KiKK è meritevole di attenzione per diversi motivi.

Il primo è la sua dimensione. Esso esamina infatti **tutti** i casi di tumore presso **tutte** le 16 sedi di impianti nucleari in Germania fra il 1980 e il 2003 e comprende 1.592 casi di tumore sotto i 5 anni su 4.735 casi controllati e 593 casi di leucemia sotto i 5 anni su 1.766 casi controllati. Questo significa che lo studio è statisticamente solido e i suoi risultati statisticamente significativi. Numeri piccoli e debolezza statistica spesso hanno limitato l'utilità di molti studi epidemiologici di ridotta dimensione.

Il secondo motivo è la sua autorevolezza. Esso fu commissionato nel 2003 dall'ente tedesco governativo Bundesamt für Strahlenschutz (BSF, l'Ufficio Federale Tedesco per la Protezione da Radiazione, all'incirca equivalente allo statunitense Office of Air and Radiation dell'EPA) a seguito di richieste avanzate da gruppi di cittadini tedeschi. Lo studio fu portato avanti da un team di epidemiologi dall'Università di Mainz che non poteva essere accusato di essere contrario all'energia nucleare.

Il terzo motivo è la validità dei suoi risultati, come garantito dallo stesso ente tedesco Bundesamt für Strahlenschutz. Il quale ha ufficialmente ammesso che i bambini che vivono vicino alle centrali nucleari sviluppano tumori e leucemia con maggiore frequenza di quanti ne vivono lontano [9]: “Il presente studio conferma che in Germania esiste una correlazione fra la distanza della residenza dal più vicino impianto nucleare al tempo della diagnosi, e il rischio di sviluppare il cancro (in particolare: leucemia) prima del 5° anno di vita. Questo studio non è in grado di affermare quali fattori di rischio biologici potrebbero spiegare questa relazione. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti non è stata né misurata né modellizzata. Sebbene i risultati precedenti possano essere riprodotti dallo studio attuale, lo stato della conoscenza radiobiologica ed epidemiologica non consente di concludere che le radiazioni ionizzanti emesse dagli impianti nucleari tedeschi in funzione ne siano la causa. Questo studio non può chiarire in modo conclusivo se la selezione o la casualità abbiano avuto

un ruolo.

## **Discussione**

### **(a) altri studi sulle leucemie infantili in prossimità di impianti nucleari.**

E' stato riconosciuto quanto meno fin dagli ultimi anni '50 [10] che l'esposizione alla radiazione può causare un incremento dei casi di leucemia e che l'esposizione ambientale alle radiazioni sono un fattore di rischio per la leucemia [11-13]. Per di più, parecchi studi ecologici e su casi di controllo [14-16] nel passato hanno suggerito o indicato un'associazione tra impianti nucleari e leucemia infantile fra quanti vivono nei loro pressi.

Nel 1999, Laurier e Bard [17] avevano esaminato la letteratura mondiale sulla leucemia infantile nei pressi degli impianti nucleari e avevano prodotto una lista di 50 studi in totale (29 ecologici, 7 casi di controllo e 14 studi nazionali multi-siti). La gran parte di essi aveva rilevato un piccolo incremento dei casi di leucemia infantile nei pressi degli impianti nucleari, sebbene la maggior parte degli studi ecologici non fossero statisticamente significativi. Le implicazioni politiche di questo studio non sembra siano state discusse diffusamente nei media scientifici. Due studi [18,19] indicarono un aumento dell'incidenza della leucemia in Francia e Germania, ma rapporti ufficiali in UK [20,21] e studi in Francia [22,23] conclusero che non vi era evidenza di leucemia vicino ai rispettivi impianti nucleari.

Dopo che lo studio KiKK fu pubblicato, ad inizio 2008, Bithell et Al. [24] trovarono un piccolo aumento dei casi di leucemia infantile in un raggio di distanza da 0 a 5 km presso a 13 su 14 impianti nucleari in Gran Bretagna, mentre Laurier et Al. [25] trovarono un piccolo aumento nel raggio di 10 km dagli impianti nucleari in Francia. In entrambi gli studi, i numeri erano piccoli e pertanto non considerati statisticamente significativi (in pratica, vi era una possibilità maggiore del 5% che le osservazioni potessero essere avvenute per caso).

Questi studi conclusero erroneamente che non vi era “alcun indizio” o “alcuna evidenza” di incrementi di leucemia nelle vicinanze dei reattori nucleari in Gran Bretagna e Francia rispettivamente. Conclusioni contestabili perchè la bassa significatività statistica significa solamente che quella possibilità non e' stata esclusa come spiegazione. In maggior dettaglio, i valori p, cioè le probabilità che gli effetti osservati possano essere dovuti al caso, sono condizionati sia dall'ampiezza dell'effetto che dalla dimensione dello studio.

Questo significa che i risultati dei test statistici devono essere interpretati con cautela [26]. La difficoltà e' che l'uso di un valore di significatività statistica a soglia (tipicamente il 5%) può condurre ad accettare erroneamente l'ipotesi nulla (cioè che non ci sia effetto), attraverso lo scarto di un risultato unicamente perchè non e'

statisticamente significativo (un errore di tipo II) [27]. Questo può accadere negli studi di piccole entità come quelli di Bithell e Laurier a causa delle piccole dimensioni dei campioni piuttosto che alla mancanza di effetti [28,29]. Per di più, gli studi “deboli” che non sono sufficientemente forti da non misurare effetti, non dovrebbero giungere alla conclusione dell'assenza di effetti: cioè, l'assenza di evidenza non dovrebbe essere interpretato come evidenza di assenza [30]. Sfortunatamente, questi concetti erronei sono molto diffusi.

Le conclusioni degli studi di Laurier [25] e Bithell [24] possono indurre in errore il pubblico, facendo pensare che non vi sia incremento di leucemie vicino a impianti nucleari in Francia e Gran Bretagna mentre in effetti la questione rimane aperta. Le più forti evidenze dallo studio KiKK dicono che ci possano effettivamente essere questi incrementi, a prescindere dal paese in cui gli impianti sono ubicati.

E' importante notare che i ritrovamenti del KiKK sono supportati da una meta-analisi che combina i risultati di svariati studi in modo da ottenere numeri tali da raggiungere significatività statistica. Baker e Hoel [31] verificarono i dati da 17 lavori di ricerca che coprivano 136 siti nucleari in UK, Canada, Francia, USA, Germania, Giappone e Spagna. In bambini fino a 9 anni di età i tassi di morte per leucemia furono dal 5 al 24% più alti, e i tassi di incidenza di leucemia furono dal 14 al 21% più alti (vedere Tab.1). Questi ritrovamenti erano statisticamente significativi e portarono una conferma significativa allo studio KiKK, tuttavia questo studio non fu citato nel KiKK stesso e negli studi di Laurier e Bithell.

<b>Gruppi d'età'</b>	<b>Distanza da centrali nucleari</b>	<b>Mortalità da leucemia</b>
0-9	Tutte	1.05
0-9	< 16 km	1.24
0-25	Tutte	1.02
0-25	< 16 km	1.18

Rif: Baker and Hoel, 2007[31]

**Tab.1. Rischi di mortalità da leucemia.**

Più recentemente, Korblein [32] ha osservato che il rischio relativo nei dati di Bithell [24] era RR=1.52 ( $p>0.05$ ) e in una recente ri-analisi dei dati KiKK [33], utilizzando un metodo di studio ecologico, era RR=1.46 ( $p>0.05$ ). Combinando i due studi, e' stato calcolato RR=1.49 che e' statisticamente significativo ( $p=0.026$ ).

Recentemente, Laurier et Al. [34] hanno rivisto studi epidemiologici sulla leucemia infantile in 198 siti nucleari in 10 paesi, compresi 25 importanti studi multi-siti in otto paesi. Essi hanno trovato che l'aumento del rischio di leucemia infantile nei pressi di installazioni nucleari erano un fatto ricorrente. Essi confermarono che gruppi di casi di leucemia infantile esistevano localmente, ma erano riluttanti a generalizzare i loro risultati.

## **(b) esigenza di massivi studi epidemiologici.**

E' ovvio che si dovrebbe essere guidati dalle migliori evidenze scientifiche disponibili. Per diverse ragioni lo studio KiKK fornisce un'evidenza maggiormente affidabile rispetto agli studi più recenti di Bithell [24] e Laurier [25]. In primo luogo, lo studio KiKK ha trovato un incremento di cancro statisticamente significativo. I valori p nello studio KiKK sono stati pari a 0.0034 per tutti i tumori e pari a 0.0044 per le leucemie (entrambi a coda singola), cioè ben al di sotto del valore di 0.05 comunemente utilizzato per la rilevanza statistica. In secondo luogo, i ritrovamenti KiKK furono supportati da una meta-analisi, come citato in precedenza. In terzo luogo, lo studio KiKK e' uno studio caso-controllo (sono stati esaminati 593 casi al di sotto dei 5 anni con leucemia insieme a 1766 controlli) che significa che i suoi risultati dovrebbero avere precedenza rispetto agli studi di Bithell e Laurier, che sono stati studi ecologici meno affidabili. Infine, lo studio KiKK ha utilizzato misure di distanza molto accurate. Ha stimato le distanze fra le case con casi di leucemia e le ciminiere degli impianti nucleari entro 25 metri, a differenza delle aree più imprecise degli studi Bithell e Laurier. L'ultimo studio semplicemente non poteva invalidare i risultati del più sofisticato studio KiKK, come le loro conclusioni sembrano implicare.

## **(c) risultati dello studio KiKK**

Lo studio KiKK ha dimostrato un incremento di rischio di tumore in bambini al sotto dei 5 anni che vivono nei pressi di tutti gli impianti nucleari in Germania. La fascia interna di 5 km ha mostrato un incremento di rischio (*odds ratio* 1.61; *lower 90% confidence limit*: 1.51). Un'analisi per categorie ha mostrato un *odds ratio* statisticamente significativo di 2.19 (*lower 90% confidence limit*: 1.51) per prossimità residenziali entro 5 km confrontati con residenti al di fuori di questa area. Per tutti i casi combinati di leucemia, lo studio ha mostrato una tendenza statisticamente significativa per prossimità agli impianti nucleari con un coefficiente di regressione positivo di 1.75 (*lower 90% confidence limit*: 0.65). Vale a dire, i bambini con leucemia vivevano più vicini agli impianti nucleari dei casi di controllo selezionati a caso.

Questi maggiori rischi sono statisticamente significativi e sono superiori agli incrementi di tumore osservati vicino ad impianti nucleari in altri paesi. I dati indicano che i rischi maggiori si trovano principalmente entro 5 km dagli impianti nucleari, sebbene questo non significhi necessariamente che non vi sia aumento di rischio oltre 5 km. Il risultato più significativo è stata l'associazione fra l'aumento dei tumori e la vicinanza alle installazioni nucleari. Come scritto prima, molti studi precedenti avevano studiato l'aumento dei rischi di tumore vicino agli impianti nucleari, ma lo studio KiKK, per la prima volta in Europa, ha misurato quanto lontano dalla ciminiera del più vicino impianto nucleare si trovasse ogni caso di tumore. Questo ha consentito allo studio di esaminare il rapporto distanza/rischio. La relazione distanza/rischio per la leucemia era pronunciata (Tab.2).

<b>Distanza dal reattore (km)</b>	<b>Distanza media (km)</b>	<b>Odds ratio</b>
< 5	3	1.76
>= 5, < 10	8	1.26
>=10, < 30	18	1.10
>=30, <50	37	1.05
>=50, < 70	57	1.03
> 70	74	1.02

Rif: modello a regressione continua usato da Kaatsch et al, 2008[5]

**Tab.2: KiKK odds ratios per i casi di leucemia in bambini di eta' < 5 anni.**

Le probabilità in tabella 2 sono state calcolate, dagli autori del KiKK, utilizzando una relazione lineare fra distanza e rischio relativo (cioè,  $RR \sim e^{(1/r)}$ ). Questo non è certo dal momento che la relazione corretta non è nota. Per esempio, un numero di test statistici (la somma dei quadrati residuali e la bontà di un fit) indicano che un modello a regressione quadratica (cioè,  $RR \sim e^{(1/r^2)}$ ) si adatta meglio ai dati KiKK [32].

Lo studio KiKK ha testato la relazione prossimità-rischio esaminando se i *confonditori* (quali classe sociale, pesticidi, fattori influenzanti aspetti radiologici, esposizione ad altre fonti di radiazione ionizzante) potessero aver influito sui risultati. Comunque, lo studio parallelo da parte dello stesso team [6] per quanto riguarda confonditori incontrollati ha affermato che “non si conoscono fattori di rischio della forza necessaria per questo effetto [KiKK] per tumori e leucemia infantili”. Il team KiKK ha effettivamente cercato di verificare questi confonditori in una analisi a parte, ma c'è stato qualche caso di auto-selezione fra i controlli intervistati, vale a dire che questi potrebbero non essere stati rappresentativi della popolazione studiata. Per questa ragione, i risultati della loro analisi sui confonditori non furono riportati nei loro studi pubblicati. Comunque, il team ha dichiarato che “nessuno di essi [confonditori] ha cambiato il parametro distanza per più di una deviazione standard”. In altre parole, i confonditori studiati dal KiKK sembrano avere un piccolo effetto sui ritrovamenti KiKK.

Lo studio ha controllato se gli incrementi dei casi di tumore fossero dovuti a mescolanza (mixing) di abitanti – cosa talvolta ipotizzata come spiegazione all'aumento dei casi di tumore vicino a centrali nucleari. I loro risultati indicano che non è questo il caso, ma questa parte dello studio è stata sottodimensionata, statisticamente parlando. Perciò ci potrebbe essere stato tale effetto nel senso di assenza di evidenza ovvero l'effetto non fornisce evidenza di assenza.

Gli autori del KiKK hanno inoltre rimosso a turno ogni centrale nucleare dalle loro analisi per vedere se i risultati fossero dipendenti dai ritrovamenti vicino ad una singola centrale nucleare, e la risposta fu negativa. (Sfortunatamente, gli autori del KiKK si sono rifiutati di fornire i dati di ognuna delle 16 centrali per ulteriori analisi.)

#### (d) Associazione vs causalità.

Sorge la questione se l'associazione trovata dal KiKK sia causale, cioè se l'incremento di tumori sia proprio dovuto alla residenza vicino ai reattori. In proposito vengono normalmente utilizzati gli autorevoli test Bradford Hill [35]. I risultati dell'applicazione di questi 9 test allo studio KiKK sono riportati in Tab.3.

<b>Linee Guida Bradford Hill</b>	<b>Spiegazione</b>	<b>Risultato</b>
1 forza	Numeri sufficientemente grandi da non essere casuali	Si'
2 consistenza	Associazione osservata da diverse persone, in diversi luoghi e tempi	Si'
3 specificità	associazione limitata a persone/aree/effetti specifici	Si'
4 temporalità	Gli effetti avvengono dopo l'esposizione	Si'
5 gradiente biologico	L'associazione ha un gradiente biologico o un rapporto dose-risposta	Si'
6 plausibilità	La sospetta causalità si adatta alla conoscenza biologica odierna	No
7 coerenza	La sospetta causalità è in accordo con la storia naturale e la biologia	No
8 esperimenti/studi su animali	Altre evidenze sperimentali disponibili	Non disponibili
9 analogie	Simili evidenze da altri studi	Si'

**Tab.3: sommario dei risultati dei test di Bradford Hill.**

La maggior parte dei test Bradford Hill, applicati allo studio KiKK, supportano l'inferenza della causalità fra l'incremento dei tumori e la prossimità alle centrali nucleari. Per quanto riguarda simili test di plausibilità/coerenza con le conoscenze esistenti, è il caso che le dosi stimate di radiazione da emissioni da impianti nucleari siano troppo basse per causare gli alti tassi di rischio vicino alle centrali nucleari, utilizzando i modelli dosimetrici correnti. Molti scienziati perciò hanno concluso che la causa dell'aumento di tumori non possono essere le emissioni dagli impianti nucleari. Comunque essi omettono di considerare che le dosi ufficiali e le stime di rischio possono essere non corrette, come contestato da Crouch [36] e Summer et Al [37]. (Questo punto è ulteriormente esaminato più avanti.) In altre parole, i "fatti generalmente noti" attuali, come affermato da Bradford Hill, possono non essere corretti, dal momento che le stime dosimetriche ufficiali di emissioni nucleari potrebbero essere non certe o inaffidabili. Se questo sembra non plausibile, Bradford Hill applica il detto di Sherlock Holmes a Watson "... quando avete eliminato l'impossibile, qualunque cosa rimanga, comunque improbabile, deve essere la verità...". La conclusione finale è che la vicinanza di residenza agli impianti nucleari in Germania è la più probabile spiegazione per l'aumento di rischio di cancro.

### **(e) possibili spiegazioni per le incidenze di aumenti di tumore**

Varie ipotesi sono state avanzate per spiegare l'aumento dei casi di tumore nei pressi di installazioni nucleari, comprese le coincidenze, un virus postulato dallo scambio di popolazioni (l'ipotesi di Kinlen [38]); la risposta della mancanza di immunità infantile a malattie infettive (l'ipotesi di Greaves [39], l'irradiazione parentale pre-concepimento (l'ipotesi di Gardner [40]), la predisposizione genetica al cancro, gli effetti sinergici fra radiazione e agenti chimici non noti e qualunque combinazione di questi fattori. Alcuni di questi rimangono poco più che ipotesi, altri non sono stati presi in considerazione dallo studio KiKK. Sebbene alcune (di tali) ipotesi siano vigorosamente sostenute come pareri personali, nessuna di esse è ampiamente condivisa.

Ogni spiegazione possibile deve essere guidata dai principali ritrovamenti dello studio KiKK – cioè che l'aumento di rischio sia direttamente collegato alla vicinanza ad impianti nucleari. Perciò è utile esaminare quegli aspetti della normale operatività degli impianti nucleari che potrebbero comportare aumenti di esposizione e rischi. Questi comprendono:

- radiazione diretta, cioè raggi gamma e neutroni, dal nucleo del reattore;
- “*skyshine*”, radiazione da neutroni del reattore riflessi all'indietro verso la terra da atomi di N, C e O.
- radiazione elettromagnetica dalle linee ad alta tensione vicino agli impianti nucleari;
- emissioni di vapore acqueo da torri di raffreddamento dalla metà circa delle 16 stazioni nucleari tedesche;
- emissioni radioattive verso l'ambiente.

Gli aumenti di tumori potrebbero anche essere causati da una combinazione dei fattori di cui sopra, così come ci potrebbero essere interazioni fra esposizioni ambientali tuttora da comprendere. Per esempio, ci potrebbero essere effetti sinergici fra radiazione ed agenti chimici che potrebbero aumentare i rischi di tumore [41,42]. Tuttavia, questo è considerato improbabile, dal momento che effetti sinergici non esisterebbero in combinazione con radiazioni da esposizione da impianti nucleari da soli e non da altre esposizioni a radiazione, per esempio dalla nuvola di Chernobyl nel 1986, o da radiazione naturale e da radiazione medica. Queste ultime esposizioni differirebbero in soggetti abitanti approssimativamente nello stesso posto.

Nessuno di questi aspetti fu esplorato dallo studio KiKK, ma i rischi stimati per la maggior parte di essi sono considerati piccoli o inesistenti. L'eccezione principale è data dal rilascio di nuclidi da impianti nucleari che sono esaminati successivamente. Va notato che lo studio KiKK aveva chiaramente presenti questi rilasci quando fu avviato. Tutte le distanze fra i casi di tumore furono prese dalle ciminiere degli impianti e le aree geografiche monitorate specificamente includevano aree sottovento agli stessi.

### **(f) rilasci radioattivi da impianti nucleari**

I rilasci radioattivi da impianti nucleari avvengono tramite emissioni in aria e scarichi liquidi nei fiumi, in Germania (o in mare in altri paesi). Le emissioni in aria [43] sono più importanti, in quanto causano la maggior parte delle dosi di radiazione verso

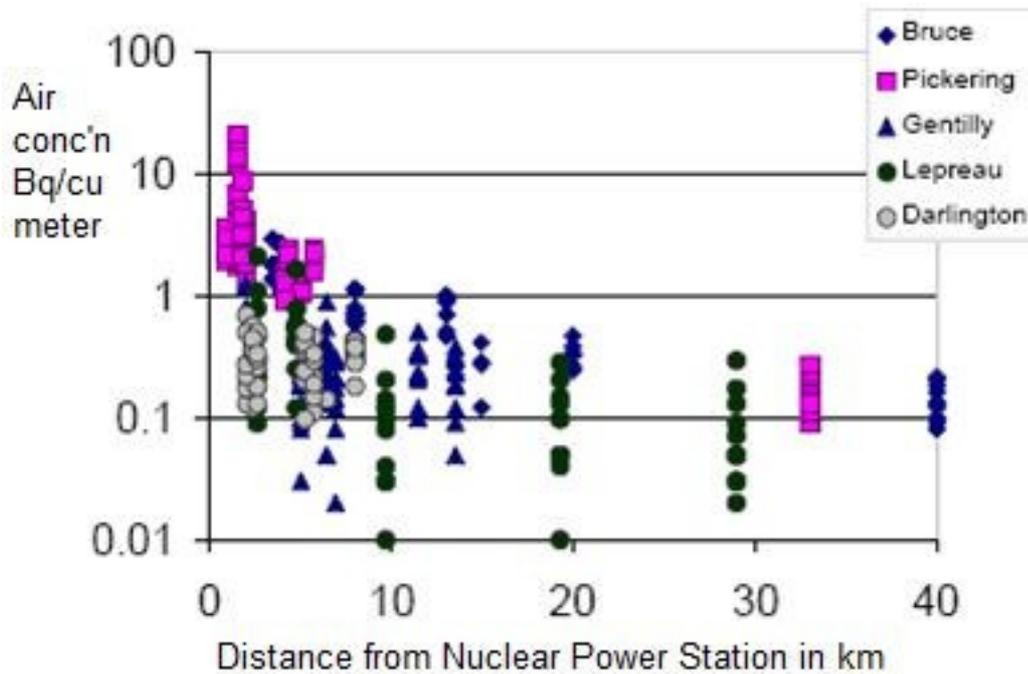
l'uomo. Il rapporto fra le emissioni in aria e la vicinanza alle stazioni nucleari è reso complicato dalla variabilità degli agenti meteorologici. Sostenere che non esiste alcuna relazione fra i rilasci da centrali nucleari e la vicinanza ad esse sarebbe scorretto. La Fig.1 mostra chiaramente il rapporto prossimità/concentrazione (notare che l'asse y è logaritmico) vicino ai reattori canadesi. Naturalmente, la concentrazione di tritio in aria vicino alle centrali nucleari in Germania sarà minore che nei pressi dei reattori canadesi (che emettono una gran quantità di tritio) ma la relazione prossimità/concentrazione è probabile che sia simile.

In assenza di vento, esisterebbe una semplice relazione di diffusione in tutte le direzioni dal camino dell'impianto nucleare. Quello che sarebbe stato necessario creare dallo studio KiKK è un modello computazionale per investigare il rapporto emissioni in aria/vicinanza per ogni impianto nucleare in Germania. Questo includerebbe i principali rilasci annuali di nuclidi, classi di stabilità atmosferica di Pasquill [N1], velocità del vento, direzione del vento, e media di questi per un certo numero di anni, in modo da poter stimare le probabili concentrazioni di nuclidi nelle abitazioni dei casi di tumore vicino a tutte le centrali nucleari, e le risultanti possibili dosi di inalazione/ingestione.

La maggior parte delle emissioni da tutti i reattori nucleari ad acqua pressurizzata (PWR) e da quelli ad acqua bollente (BWR) sono, in ordine di grandezza:

1. H-3 (tritio) come vapor d'acqua radioattivo
2. C-14 come diossido di carbonio radioattivo
3. gas nobili radioattivi, comprendenti isotopi di Kr, Ar e Xe.

Queste emissioni provocano una elevata concentrazione di nuclidi nella vegetazione e nei prodotti alimentari vicino agli impianti nucleari, come mostrato in Fig.2, che mostra la concentrazione di tritio nella vegetazione e nei cibi umidi (*NdT: food moisture nell'originale*) vicino agli impianti nucleari in Canada. Questo grafico è di tipo log-log e indica che (almeno per distanze al di sotto dei 20 km) il rapporto rischio/prossimità va approssimativamente come  $1/r^2$ , dal momento che la pendenza della retta è circa -2. In altre parole, il rapporto concentrazione/distanza del tritio ricorda il rapporto rischio/distanza osservato nello studio KiKK. Sebbene le emissioni di tritio dai reattori canadesi ad acqua pesante siano maggiori di quelle dei reattori PWR e BWR tedeschi, ci si aspetta di ricavare lo stesso pattern di aumenti di concentrazione nella vegetazione e nel cibo.



**Figura 1 – Medie annue di concentrazioni di trizio in aria in funzione della distanza da centrali nucleari in Canada, 1985-1999.** Estratto da: *Tritium in the Canadian Nuclear Safety Commission under CNSC contract no.87055-01-0184, Ranasara Consultants & Richard Osborne*. Dati da *Health Canada: environmental Radioactivity in Canada. Radiological Monitoring Report. Ottawa, Canada: Government of Canada; 2001*.

La spiegazione più ovvia – il rilascio da reattori nucleari – viene spesso tenuta in poco conto perché le stime ufficiali correnti delle dosi di radiazione dalle emissioni dei reattori sono troppo basse, tipicamente di circa tre ordini di grandezza, per dare luogo ai rischi di cancro osservati dallo studio KiKK. Ma quanto sono affidabili queste stime di dosi e di rischio? Sfortunatamente, questa questione non è stata esaminata dai sopraccitati studi in Germania, Francia e UK, né dallo stesso studio KiKK.

### **(g) incertezze nelle stime delle dosi**

Le stime delle dosi di radiazione negli adulti vicino agli impianti nucleari sono invariabilmente molto basse (da  $10^{-2}$  a  $10^{-4}$  mSv per anno). Come siano ottenute queste stime, non è completamente compreso dagli scienziati e non lo è del tutto dal pubblico. Infatti la metodologia è piuttosto complicata, dal momento che è ottenuta utilizzando almeno quattro modelli numerici in sequenza:

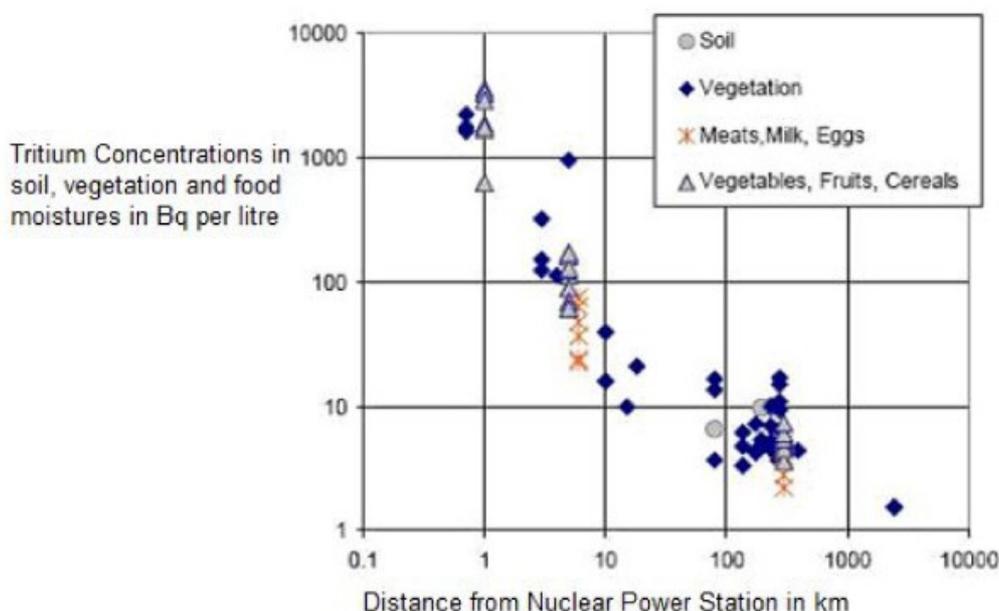
- modelli per la generazione di prodotti di attivazione/fissione nei noccioli dei reattori; questi generano i dati di emissione pubblicate per la maggior parte dei nuclidi;
- modelli di trasporto ambientale per radionuclidi, compresi modelli meteorologici;
- modelli di metabolismo umano che stimano l'assunzione, la ritenzione e l'escrezione;
- modelli dosimetrici che stimano le dosi di radiazione dai nuclidi ritenuti

internamente.

Ogni modello deriva un intervallo di risultati a distribuzione log-normale da cui normalmente è utilizzato il solo valore mediano. Ciascuna di queste distribuzioni di probabilità sarebbe di tipo log-normale piuttosto che normale, cioè sarebbero asimmetrici verso destra. Questo significa che, sebbene i valori reali potrebbero essere più grandi o più piccoli del valore mediano, in pratica ne potrebbero risultare dei valori elevati.

Il problema è che il valore centrale di ogni modello risulta essere intrinsecamente incerto (con il risultato reale che giace all'interno della distribuzione mostrata). Le incertezze da ogni modello devono essere combinate per avere un'idea dell'incertezza complessiva della stima finale di dose [44]. Ulteriori incertezze sono introdotte da stime incaute delle radiazioni e dei tessuti nei modelli ufficiali [45]. L'incertezza cumulata nelle stime delle dosi potrebbe essere molto elevata, come riconosciuto dal Comitato Governativo CERRIE della Gran Bretagna.

Questo non significa che le stime ufficiali delle dosi da rilasci da impianti nucleari siano sempre sbagliate, ma significa che contengono incertezze non quantificate che potrebbero essere ampie e che potrebbero renderle inaffidabili quando esista evidenza che esse *possono* essere sbagliate. In altre parole, quando si cerca di verificare la ragione dell'ampio divario fra i rischi stimati e i rischi osservati dal KiKK, non si dovrebbe escludere le radiazioni da esposizione come possibile causa solo perché le stime ufficiali delle dosi sono troppo basse.



**Figura 2 – Concentrazione di trizio in vegetazione e cibo umido vicino a stazioni nucleari canadesi.** Estratto da: *Tritium in the Canadian Nuclear Safety Commission under CNSC contract no.87055-01-0184, Ranasara Consultants & Richard Osborne.* Dati da *Health Canada: environmental Radioactivity in Canada. Radiological Monitoring Report. Ottawa, Canada: Government of Canada; 2001.*

#### (h) incertezze nelle stime dei rischi

In aggiunta, ci sono incertezze nella stima delle dosi e dei rischi. Questo é perché un modello di rischio deve essere connesso a dosi per stimare il probabile livello di cancro, ma potrebbero esservi ampie incertezze anche in questo modello. Per esempio, i rischi correnti ufficiali sono derivati principalmente dai sopravvissuti giapponesi alle bombe atomiche. Comunque, molti scienziati si preoccupano del fatto che queste stime di rischi da una esplosione istantanea di neutroni ad alta energia e raggi gamma non siano realmente applicabili a esposizioni interne, croniche e lente da radiazioni alfa e beta della maggior parte dei rilasci ambientali. Le incertezze nei modelli di rischi ufficiali derivano inoltre dall'applicazione dei rischi dalla popolazione giapponese a quella europea, dalla sua applicazione solo ad adulti, dalla sua applicazione a rischi mediati su età e genere, e dalla pratica di dimezzare arbitrariamente i rischi per tener conto degli studi cellulari che suggeriscono rischi più bassi da basse dosi e bassi tassi di dose. Comunque è difficile quantificare queste incertezze e fornire una cifra che possa indicare quanto la stima corrente di rischio di leucemia possa essere sottostimata.

### **( i ) Ipotesi: esposizioni in utero da rilasci ambientali**

I risultati del KiKK hanno suscitato un grosso dibattito fra gli scienziati sulle cause dell'aumento dei casi di leucemia vicino agli impianti nucleari in Germania. In verità, é compito primario della scienza il tentare di spiegare fenomeni osservati che sono apparentemente in contrasto con la sapienza consolidata o, in questo caso, con le nostre conoscenze correnti sui rischi da radiazione. E' per questa ragione che viene suggerita l'ipotesi seguente per spiegare i rischi illustrati dallo studio KiKK.

Si teorizza che i tassi osservati nel KiKK di leucemie infantili possa essere un effetto teratogeno da nuclidi, rilasciati da reattori nucleari, assorbiti da embrioni e feti nel grembo materno. Questo viene suggerito dai ritrovamenti del KiKK di aumenti di tumori “embrionali”, cioè tumori in embrioni. Punte nei rilasci ad alte concentrazioni da impianti nucleari possono causare una marcatura di embrioni e feti in donne in gravidanza che vivono nei dintorni. Queste concentrazioni potrebbero essere di lunga persistenza e potrebbero risultare in alte dosi in tessuti radiosensibili e conseguentemente provocare il cancro. Questa ipotesi venne avanzata per primo dal Prof. Edward Radford, precedente Presidente del Comitato BEIR III. Egli lo ha ventilato 30 anni fa durante la sua testimonianza all' Ontario Select Committee on Hydro Matters [47] che allora stava esaminando i possibili effetti sanitari di scariche di tritio da impianti nucleari vicino a Toronto, Canada.

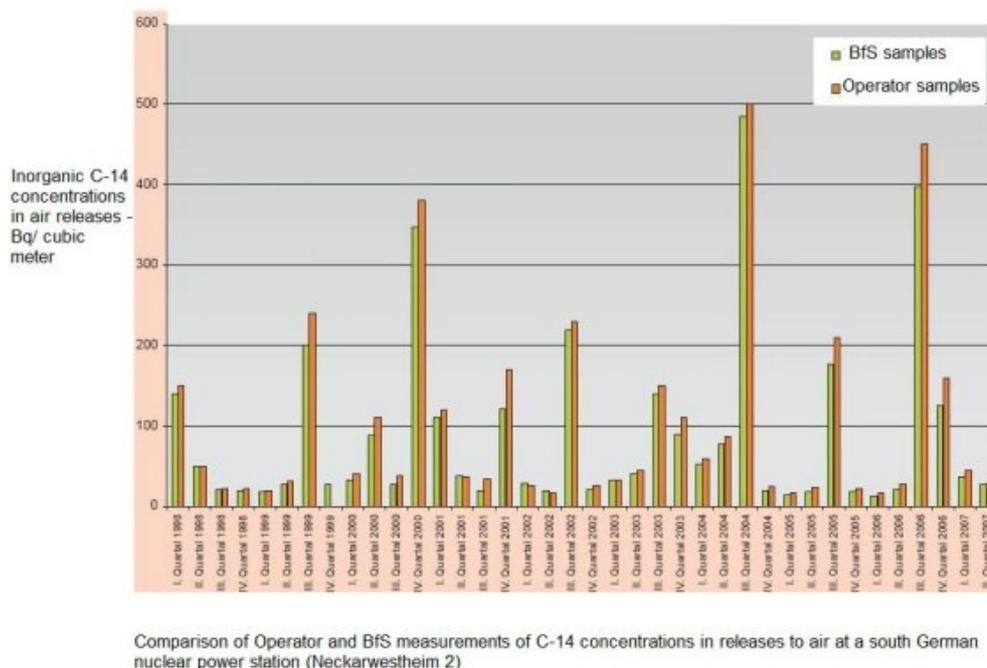
Picchi di emissione di carbonio ed idrogeno radioattivi (sotto forma di diossido di carbonio e vapore acqueo) si verificano nei reattori nucleari quando i vessel pressurizzati vengono aperti (approssimativamente una volta all'anno) per sostituire il combustibile nucleare. La Fig.3 indica i rilasci trimestrali di  $^{14}\text{C}$  da un impianto nucleare PWR in Germania negli ultimi anni. Trizio ed altri gas nobili sono rilasciati contemporaneamente al  $^{14}\text{C}$ . Si può vedere come i rilasci gassosi siano episodici, con picchi che avvengono circa una volta l'anno.

Per accertare questa ipotesi, discuteremo più avanti diversi aspetti che ci conducono a supportarla, includendo:

- la natura delle emissioni, cioè prevalentemente carbonio ( $^{14}\text{C}$ ) e idrogeno ( $^3\text{H}$ )
- i bioaccumuli di  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$  in embrioni e feti
- l'incremento della radiosensibilità di embrioni e feti e
- l'incremento della radiosensibilità delle cellule ematopoietiche pre-natali.

### (j) Principali emissioni radioattive: carbonio ( $^{14}\text{C}$ ) e idrogeno ( $^3\text{H}$ )

Come affermato in precedenza, la maggior parte delle emissioni di nuclidi da impianti nucleari sono costituite da carbonio radioattivo ( $^{14}\text{C}$ ), idrogeno ( $^3\text{H}$ ) ed alcuni gas nobili.  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$  esistono sotto forma di acqua allo stato liquido o vapore e diossido di carbonio allo stato gassoso. Questi isotopi scambiano rapidamente con H e C stabili e si riciclano negli organismi viventi. Fig.3 indica i rapporti fra le concentrazioni di trizio nel cibo/vegetazione/suolo e la distanza dagli impianti nucleari. Una simile relazione può attendersi per il carbonio-14.



**Figura 3 – Concentrazioni trimestrali di  $^{14}\text{C}$  vicino all'impianto nucleare Neckarwestheim 2 in Germania.** Estratto da Jahresbericht (Annuario) 2007, Bundesamt für Strahlenschutz, Berlin, Germany.

Il trizio organicamente legato (OBT) ed il carbonio organicamente legato (OBC) si formano con l'invasione di atomi di trizio e carbonio-14 in embrioni e feti durante la formazione di nuove cellule. Il risultato é che embrioni e feti vicino ad impianti nucleari possono essere marcati ai livelli di concentrazioni ambientali di  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ . La radiazione risultante potrebbe condurre alla formazione di cloni pre-leucemici nel periodo critico dello sviluppo (organogenesi) che può in seguito portare alla leucemia completa.

### (k) bio-accumulo di $^3\text{H}$ e $^{14}\text{C}$ in embrioni e feti

Stather et Al. [48] hanno stimato che, a seguito dell'assunzione di trizio da parte delle donne durante la gravidanza, le concentrazioni di trizio nei loro feti sono del 60% più

alte che in loro stesse. Di conseguenza, la Health Protection Agency (HPA) ora stima [49] che le dosi nei tessuti embrionali e fetali debbano essere rialzate di un fattore da 1.5 a 2 nei confronti dei tessuti degli adulti a seguito di esposizioni a rilasci in aria di vapor d'acqua triziati (HTO). Entrambi gli studi hanno mostrato simili incrementi anche per assunzioni di  $^{14}\text{C}$ .

#### **(l) aumento della radiosensibilità in embrioni e feti**

I migliori dati sui rischi di radiazione in esposizione uterina, cioè sulla radiosensibilità di embrioni e feti, provengono dall'*UK Oxford Survey of Childhood Cancer (OSCC)* dagli anni 1950 a 1980 [50]. Recentemente, Wakeford [50] ha rianalizzato in modo completo lo studio OSCC e più di 30 studi simili a livello mondiale. Gli ultimi studi hanno confermato la presenza e la dimensione dei rischi di radiazione uterina inizialmente trovata da Stewart. Dallo studio OSCC ed altri dati, Wakeford e Little [52] hanno stimato che gli eccessi di rischi relativi (ERR) di leucemia in bambini di età sotto i 15 anni era di 51 per Gy (95% CI: 28, 76) per esposizioni addominali verso raggi X.

Se si applica questa stima di rischi alla situazione KiKK, si rendono necessarie tre correzioni. In primo luogo, il tasso di rischi da leucemia in bambini sotto i 5 anni (caso KiKK) è maggiore di quello sotto i 15 anni perché gli anni di picco per le diagnosi di leucemia sono in bambini di età fra i 2 e i 3 anni. Questo darebbe luogo ad un rischio medio relativo maggiore di un fattore forse di 1.5. Inoltre, la maggior parte (>90%) delle esposizioni OSCC avvenne nell'ultimo trimestre ed è stato stimato [53] che i rischi da esposizioni nel primo trimestre sono forse 5 volte maggiori di quelle da esposizioni nell'ultimo trimestre. Questi rischi sorgono da raggi-X esterni, mentre i rischi KiKK sono ipotizzati essere originati da esposizioni interne a radionuclidi. Queste sono le poche stime dai rischi originati da esposizioni interne uterine. Comunque, Fucic et Al. [54] hanno recentemente suggerito che i rischi uterini da nuclidi interni sono da 4 a 5 volte maggiori di quelli da raggi-X in utero. Sommando questi fattori, si postula che i rischi relativi (RR) di leucemia infantile in bambini da 0-5 anni da nuclidi interni nel primo semestre vicino a reattori nucleari, siano di valore attorno a 2 per mGy. Questo suggerisce che embrioni e feti umani possono essere considerevolmente più radiosensibili di quanto correntemente riconosciuto. Questo suggerisce inoltre che una radiazione di fondo di circa 1 mGy/anno (escludendo le radiazioni di radon) possa essere una delle cause principali di leucemia infantile di origine naturale: questo è già stato proposto in [55].

Se si dovesse applicare il rischio relativo KiKK di leucemia infantile di 2.2, questo suggerirebbe dosi uterine in embrioni in donne in gravidanza nei pressi di impianti nucleari in Germania dell'ordine di qualche mGy. Sebbene questo sia una dose bassa, è comunque circa 1000 volte più alta delle dosi stimate ufficiali di alcuni  $\mu\text{Gy}$  (sebbene in adulti) da emissioni da impianti nucleari.

#### **(m) aumento della radiosensibilità delle cellule ematopoietiche pre-natali**

Infine, dobbiamo considerare le differenti radiosensibilità dei vari tessuti embrionali. Poiché siamo interessati principalmente alla leucemia che è un tumore dei globuli

bianchi, la nostra attenzione deve focalizzarsi sul sistema ematopoietico, cioè sul midollo osseo e sui tessuti linfatici. Questi contengono molte cellule staminali che creano nuove cellule: in effetti, una larga percentuale delle cellule staminali nell'uomo si trovano nei tessuti ematopoietici. Le mutazioni delle cellule staminali causate da radiazioni sarebbero chiaramente di danno al sistema ematopoietico e potrebbero provocare un aumento del tasso di malformazioni di globuli bianchi, cioè un aumento dei casi di leucemia.

Il midollo osseo contiene un'alta concentrazione di cellule staminali rispetto ad altri organi ed è probabile che si tratti di uno dei più radiosensibili fra i tessuti di embrioni/feti. Questa pronunciata radiosensibilità è già stata sottolineata nel passato. Nel 1990, dopo che il team di Gardner [56] aveva pubblicato la sua ipotesi di irradiazione paterna preconcetta, il BMJ pubblicò varie pubblicazioni mettendo in dubbio l'ipotesi. Una pubblicazione di Morris [57] affermava che, assumendo che le mutazioni fossero la prima causa dell'incremento di leucemia di 10 volte osservato dal team di Gardner, sarebbe stato necessario un incremento di 100-1000 volte nel tasso di mutazioni indotto da radiazione se operante sulle cellule germinali; un incremento di 10 volte se operante sui linfociti durante la prima vita extra-uterina; ma solo un incremento di 1.8 volte se operante sui linfociti per tutto il corso della vita intrauterina, cioè un incremento maggiore di 100 volte nella radiosensibilità embrionale. Egli aggiunse che la seconda sembrava il meccanismo più plausibile, anche se le vie di esposizione non erano chiare.

Nel 1992, Lord et Al.[59] avanzarono un'ipotesi simile quando affermarono che le cellule ematopoietiche pre-natali potrebbero essere fino a 1000 volte più radiosensibili di quelle post-natali. Essi aggiunsero che differenti meccanismi di induzione di questo danno opererebbero a diversi stadi embrionale/fetali. Più recentemente, l'ipotesi che le cellule ematopoietiche pre-natali siano altamente radiosensibili fu supportata da Ohtaki et Al. [60] nei loro studi sulle frequenze di traslocazione cromosomiche in globuli bianchi di giapponesi sopravvissuti alla bomba atomica, irradiati in utero. Essi trovarono che i precursori dei linfociti del sistema ematopoietico fetale possono essere altamente radiosensibili, forse circa 100 volte o più dei linfociti post-natali. Da questo studio, Wakeford [51] suppose che le cellule primitive radiosensibili (i cui mutamenti possono provocare tumori infantili) rimanessero attive per tutta la durata della gravidanza, compreso il terzo trimestre, ma non dopo la nascita, sebbene attualmente non sia nota la causa.

Si può concludere che l'aumento di radiosensibilità delle cellule ematopoietiche prima della nascita potrebbe dimostrarsi un fattore determinante nella spiegazione delle discrepanze fra le stime ufficiali di dosi e i livelli di rischio osservati nello studio KiKK.

#### **(n) incrementi di tumori embrionali**

Sebbene l'aumento del numero dei tumori embrionali nello studio KiKK non sia statisticamente significativi, questo non significa che tali rischi non sussistano (vedere

discussione precedente). Ci sono solide basi teoriche per aspettarsi tumori solidi nel KiKK. Per esempio, lo studio OSCC [49] rilevò un incremento delle incidenze di tumori solidi e di leucemie da esposizioni uterine. La differenza numerica fra i rischi di leucemia e i rischi di tumori solidi potrebbero essere spiegato dalla eccezionale radiosensibilità dei tessuti ematopoietici in utero rispetto ad altri tessuti. Questo, a sua volta, potrebbe essere spiegato dalle loro maggiori concentrazioni di cellule staminali in confronto ad altri tessuti e organi.

## **Conclusioni**

Si ipotizza che gli alti tassi di leucemie infantili osservati nel KiKK possano essere un effetto teratogeno da radionuclidi incorporati. Tali effetti, malformazioni congenite degli ovociti, sono spesso identificati fin dalla nascita, ma la leucemia infantile non viene riconosciuta facilmente. Questi bambini sono affetti da leucemia prenatale, con leucemia conclamata diagnosticata solo dopo la nascita, cioè dopo che il loro midollo osseo ha accumulato una quantità sufficiente di decadimenti radioattivi.

Un possibile meccanismo biologico per spiegare le osservazioni del KiKK è che i picchi di emissioni dai reattori nucleari possano causare una marcatura radioattiva dei tessuti embrionali e fetali nelle donne in gravidanza che abitano nei dintorni. Tali concentrazioni, prolungate da due a cinque anni prima e dopo la nascita potrebbero dare luogo ad esposizione a radiazioni da parte di organi radiosensibili negli embrioni e nei feti, in particolare per quanto riguarda il tessuto ematopoietico. Le dosi di radiazione cumulative e i rischi per organi e tessuti specifici in embrioni/feti da captazione di nuclidi durante la gravidanza non sono specificamente considerati nelle pubblicazioni ufficiali sulla protezione da radiazione.

Qualunque sia la spiegazione finale per gli aumenti, lo studio KiKK e le sue implicazioni sollevano molti interrogativi, compreso quello se le persone vulnerabili, come donne in gravidanza e donne in età fertile, debbano essere allertate sui possibili rischi di abitare vicino a centrali nucleari.

Si raccomanda che gli enti regolatori US [N2] conducano uno studio epidemiologico sul modello KiKK di incidenza del cancro vicino a tutte le centrali nucleari US, con misure precise di distanza fra i casi di tumore e i reattori nucleari. In particolare, essi dovrebbero stabilire se esiste una relazione significativa fra l'aumento dei tumori fra i bambini minori di 5 anni entro 5 km dalle centrali nucleari e la vicinanza ad esse. Fra l'altro, essi dovrebbero anche stimare le captazioni (*uptake*) dei residenti di  $^{14}\text{C}$  e  $^3\text{H}$  emessi da impianti nucleari US e da altre fonti.

Essi dovrebbero inoltre:

- stimare dosi e rischi da emissioni episodiche di nuclidi da impianti nucleari;
- stimare dosi nel midollo osseo negli embrioni in sviluppo e i conseguenti rischi di leucemia e tumori solidi in bambini piccoli;
- accertare il grado di affidabilità (*confidence intervals*) dei loro studi e pubblicarne i risultati.

## Lista di abbreviazioni

BWR	=	Boiling Water Reactor (reattore ad acqua bollente)
CERRIE (UK)	=	Committee Examining the Radiation Risks of Internal Emitters (comitato per l'esame dei rischi da radiazione da emittenti interni)
CI	=	Confidence Interval (Intervallo di confidenza)
COMARE (UK)	=	Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment (comitato per gli aspetti medici delle radiazioni nell'ambiente)
ERR	=	Excess Relative Risk (eccesso di rischio relativo)
KiKK	=	Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (tumori infantili in prossimità degli impianti nucleari)
mGy	=	milligrays
mSv	=	millisievert
NPP	=	Nuclear Power Plant (impianto nucleare)
OBC	=	Organically Bound Carbon (carbonio legato organicamente)
OBT	=	Organically Bound Tritium (tritio legato organicamente)
OSCC (UK)	=	Oxford Survey of Childhood Cancer (indagine di Oxford sul cancro infantile)
PWR	=	Pressurized Water Reactor (reattore ad acqua pressurizzata)
RR	=	Relative Risk (rischio relativo)
μGy	=	micrograys

## Conflitti d'interesse

L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse.

## Note

- (1) i nuclidi interni studiati da Fucic et Al., furono principalmente  $^{99m}\text{Tc}$   $^{131}\text{I}$ .
- (2) Ematopoiesi (o emopoiesi) e' la formazione di componenti cellulari del sangue.

## Ringraziamenti

Il dr. Fairlie ringrazia il dr. A.Korablein per il suo prezioso aiuto nel commentare il testo di questo manoscritto e nel tradurre parecchi rapporti tedeschi.

## Riferimenti

1. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE): *The implications of the new data on the releases from Sellafield in the 1950s for the possible increased incidence of cancer in west Cumbria. First report.* London: Her Majesty's Stationery Office; 1986.
2. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE): *Investigation of the possible increased incidence of childhood cancer in young persons near the Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland. Second report.* London: Her Majesty's Stationery Office; 1988.
3. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment

- (COMARE): *Report on the incidence of childhood cancer in the West Berkshire and North Hampshire area which are situated the atomic weapons research establishment, Aldermaston and Royal Ordnance Factory, Burghfield. Third report.* London: Her Majesty's Stationery Office; 1989.
4. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE): *The incidence of cancer and leukemias in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984. Fourth report.* London: Department of Health; 1996. ■
  5. Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M: **Leukemias in young children living in the vicinity of German nuclear power plants.**  
*Int J Cancer* 2008 , **122**:721-726.
  6. Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M: **Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003.**  
*Eur J Cancer* 2008 , **44**:275-284.
  7. Körblein A, Hoffmann W: **Childhood Cancer in the Vicinity of German Nuclear Power Plants.**  
[<http://www.ipnw.org/Resources/MGS/V6N1Korblein.html>] [webcite](#)  
*Medicine & Global Survival* 1999 , **6**(1):18-23.
  8. Weiss W: **Background information on the KiKK study.**  
[<http://www.bfs.de/en/kerntechnik/kinderkrebs/kikk.html>] [webcite](#)  
*German Federal Office for Radiation Protection. Berlin, Germany* 2007. ■
  9. BfS: **Unanimous Statement by the Expert Group commissioned by the Bundesamt für Strahlenschutz on the KiKK Study.**  
[[http://www.bfs.de/de/bfs/druck/Ufoplan/4334\\_KIKK\\_Zusamm.pdf](http://www.bfs.de/de/bfs/druck/Ufoplan/4334_KIKK_Zusamm.pdf)] [webcite](#)  
*German Federal Office for Radiation Protection. Berlin, Germany* 2007.
  10. Stewart A, Webb J, Hewitt D: **A survey of childhood malignancies.**  
*British Medical Journal* 1958 , **1**:1495-1508.
  11. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, National Research Council: **Health effects of exposure to low levels of ionizing radiations.** In *BEIR V Report*. Washington, DC: National Academic Press; 1990.
  12. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, *et al.*: **Cancer incidence in atomic bomb survivors. III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987.**  
*Radiat Res* 1994 , **137**(Suppl):S68-S97.
  13. International Agency for Research on Cancer: *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. I. X- and gamma radiation, and neutrons. Ionizing radiation. Volume 75.* Lyon, France: IARC; 1999.

14. Forman D, Cook-Mozaffari P, Darby S, Davey G, Stratton I, Doll R, Pike M: **Cancer near nuclear installations.**  
*Nature* 1987 , **329**(6139):499-505.
15. Gardner MJ: **Father's occupational exposure to radiation and the raised level of childhood leukemias near the Sellafield nuclear plant.**  
*Environ Health Perspect* 1991 , **94**:5-7.
16. Pobel D, Viel JF: **Case-control study of leukemias among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited.**  
*BMJ* 1997 , **314**:101-106.
17. Laurier D, Bard D: **Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites.**  
*Epidemiol Rev* 1999 , **21**(2):188-206.
18. Guizard AV, Boutou O, Pottier D, Troussard X, Pheby D, Launoy G, Slama R, Spira A: **The incidence of childhood leukemias around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France): a survey for the years 1978-1998.**  
*J Epidemiol Community Health* 2001 , **55**:469-474.
19. Hoffmann W, Terschueren C, Richardson DB: **Childhood leukemias in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany.**  
*Environ Health Perspect* 2007 , **115**:947-952.
20. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE): *The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain. Tenth Report.* London: Health Protection Agency; 2005.
21. Committee on the Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE): *The distribution of childhood leukemias and other childhood cancer in Great Britain 1969-1993. Eleventh report.* London: Health Protection Agency; 2006.
22. White-Koning ML, Hemon D, Laurier D, Tirmarche M, Jouglu E, Goubin A, Clavel J: **Incidence of childhood leukemias in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998.**  
*Br J Cancer* 2004 , **91**:916-922.
23. Laurier D, Grosche B, Hall P: **Risk of childhood leukemia in the vicinity of nuclear installations--findings and recent controversies.**  
*Acta Oncol* 2002 , **41**(1):14-24.
24. Bithell JT, Keegan TJ, Kroll ME, Murphy MFG, Vincent TJ: **Childhood leukemia near British Nuclear Installations: Methodological Issues and Recent Results.**

- Radiation Protection Dosimetry* 2008 , **45**:1-7.
25. Laurier D, Hémon D, Clavel J: **Childhood leukemia incidence below the age of 5 years near French nuclear power plants.**  
*J Radiol Prot* 2008 , **28**:401-403.
  26. Sterne JAC, Smith GD: **Sifting the evidence--what's wrong with significance tests?**  
*Phys Ther* 2001 , **81**(8):1464-1469.
  27. Axelson O: **Negative and non-positive epidemiological studies.**  
*Int J Occup Med Environ Health* 2004 , **17**:115-121.
  28. Everett DC, Taylor S, Kafadar K: **Fundamental Concepts in Statistics: Elucidation and Illustration.**  
*J of Applied Physiology* 1998 , **85**(3):775-786.
  29. Whitley E, Ball J: **Statistics review 1: Presenting and summarising data.**  
*Crit Care* 2002 , **6**:66-71.
  30. Altman DG, Bland JM: **Absence of evidence is not evidence of absence.**  
*BMJ* 1995 , **311**:485.
  31. Baker PJ, Hoel D: **Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukemias in proximity to nuclear facilities.**  
*Eur J Cancer Care* 2007 , **16**:355-363.
  32. **Personal communication from Dr A Körblein**
  33. Kaatsch P, Spix C, Jung I, Blettner M: **Childhood Leukemia in the Vicinity of Nuclear Power Plants in Germany.**  
*Deutsch Arztebl Int* 2008 , **105**(42):725-32.
  34. Laurier D, Jacob S, Bernier MO, Leuraud K, Metz C, Samson E, Laloi P: **Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review.**  
*Radiat Prot Dosimetry* 2008 , **132**(2):182-90.
  35. Bradford Hill A: **The Environment and Disease: Association or Causation?**  
*Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965 , **58**:295-300.
  36. Crouch D: **The Role of Predictive Modelling: Social and Scientific Problems of Radiation Risk Assessment.** In *Radiation and Health: the Biological Effects of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation*. Edited by: Jones RR, Southwood R. Chichester UK: John Wiley and Sons; 1987:47-65.
  37. Sumner D, Wheldon T, Watson D: *Radiation Risks: an Evaluation.* Whithorn, Scotland. Tarragon Press; 1994:197.

38. Kinlen LJ: **Childhood leukemia and population mixing.**  
*Pediatrics* 2004, **114**(1):330-331.
39. Greaves M: **Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukemia.**  
*Nat Rev Cancer* 2006 , **6**(3):193-203.
40. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD: **Results of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria.**  
*BMJ* 1990, **300**:423-429.
41. Koppe JG, Bartonova A, Bolte G, Bistrup ML, Busby C, Butter M, Dorfman P, Fucic A, Gee D, Hazel P, Howard V, Kohlhuber M, Leijds M, Lundqvist C, Moshhammer H, Naginiene R, Nicolopoulou-Stamati P, Ronchetti R, Salines G, Schoeters G, Tusscher GT, Wallis M, Zuurbier M: **Exposure to multiple environmental agents and their effect.**  
*Acta Paediatr Suppl* 2006 , **95**(453):106-113.
42. Wheldon TE, Mairs R, Barrett A: **Germ cell injury and childhood leukemia clusters.**  
*Lancet* 1989 , **1**:792-793.
43. Evrard A-S, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, Chartier M, Clavel J: **Childhood leukemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates.**  
*Br J Cancer* 2006 , **94**(9):1342-1347.
44. Fairlie I: **Uncertainties in Doses and Risks from Internal Radiation.**  
*Medicine, Conflict and Survival* 2005 , **21**(2):111-126.
45. Fairlie I: **RBE and  $w_R$  values of Auger emitters and low-range beta emitters with particular reference to tritium.**  
*Journal of Radiological Protection* 2007 , **27**:157-168.
46. Committee Examining the Radiation Risks of Internal Emitters (CERRIE):  
[<http://www.cerrie.org>] [webcite](#)  
*Report of the Committee Examining the Radiation Risks of Internal Emitters.*  
Chilton, Oxon, UK: Health Protection Agency; 2004.
47. Provincial Government of Ontario:  
[[http://www.ccnr.org/tritium\\_2.html#scoha](http://www.ccnr.org/tritium_2.html#scoha)] [webcite](#)  
*Report of Ontario Select Committee on Hydro Matters.* Toronto, Ontario, Canada: Provincial Government of Ontario; 1978.
48. Stather JW, Phipps AW, Harrison JD, Eckerman KF, Smith TJ, Fell TP,

**Nosske D: Dose coefficients for the embryo and fetus following intakes of radionuclides by the mother.**

*J Radiol Prot* 2002 , 22:7-24.

49. Health Protection Agency - Radiation Protection Division (HPA-RP): **Guidance on the application of dose coefficients for the embryo, fetus and breastfed infant in dose assessments for members of the public (RCE-5).** Chilton, Oxon, UK: HPA-RP; 2008. ■
50. Stewart A, Webb J, Giles D, Hewitt D: **Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero.**  
*Lancet* 1956 , 271:447-453.
51. Wakeford R: **Childhood leukemia Following Medical Diagnostic Exposure To Ionising Radiation In Utero Or After Birth.**  
*Radiation Protection Dosimetry* 2008 , 132(2):166-74.
52. Wakeford R, Little MP: **Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review.**  
*Int J Radiat Biol* 2003 , 79:293-309.
53. Monson RR, MacMahon B: **Prenatal X-ray exposure and cancer in children.** In *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. Edited by: Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr. New York: Raven Press; 1984:97-105.
54. Fucic A, Brunborg G, Lasan R, Jezek D, Knudsen LE, Merlo DF: **Genomic damage in children accidentally exposed to ionizing radiation: a review of the literature.**  
*Mutat Res* 2008 , 658(1-2):111-23.
55. Baverstock K: **Childhood leukemias are caused by background radiation.**  
*New Scientist* 2003 , 4.
56. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD: **Results of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria.**  
*BMJ* 1990 , 300:423-429.
57. Morris JA: **Leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield.**  
*BMJ* 1990 , 300(6725):676-678.
58. Morris JA: **A mutational theory of leukaemogenesis.**  
*J Clin Pathol* 1989 , 42:337-40.
59. Lord BI, Mason TM, Humphreys ER: **Age-Dependent Uptake and**

**Retention of  $^{239}\text{Pu}$ : Its Relationship to Hemopoietic Damage.**

*Radiation Protection Dosimetry* 1992 , **41**:163-167.

60. Ohtaki K, Kodama Y, Nakano M, Itoh M, Awa AA, Cologne J, Nakamura N: **Human fetuses do not register chromosome damage inflicted by radiation exposure in lymphoid precursor cells except for a small but significant effect at low doses.**

*Radiat Res* 2004 , **161**:373-379.

[N1] (nota del traduttore) <http://it.wikipedia.org/wiki/Pasquill>

[N2] Comunicazione privata: l'autore si riferisce alla situazione USA in quanto la rivista originale e' statunitense e la maggior parte dei lettori sono statunitensi; tuttavia, l'autore ritiene che i ritrovamenti dello studio KiKK siano applicabili ovunque ci siano reattori nucleari.