



**ISTITUTO DI MEDICINA DEL SOCCORSO**  
**ALTA FORMAZIONE UNIVERSITARIA - FORCOM**

**SINDROME DEI BALCANI:  
LA CATASTROFE SILENZIOSA  
(DALLA GESTIONE DEL RISCHIO AL RISK MANAGEMENT)**

**MASTER IN SOCCORSO AVANZATO IN EMERGENZE EXTRA-OSPEDALIERE**

**Candidata**  
**Cap. Med. HELGA COSOLO**

Relatore

Prof. Gen. Med. GIACOMO MAMMANA

Correlatore

Prof. GIOVANNI MANGANIELLO

A/A 2015/2016



# INDICE

INTRODUZIONE.....	5
-------------------	---

## **PARTE PRIMA** **SINDROME DEI BALCANI: LA CATASTROFE SILENZIOSA**

1.1 PREMESSE.....	7
1.2 LA CATASTROFE SILENZIOSA .....	9
1.3 <i>DU</i> E CO-FATTORIALITÀ: UNA SINERGIA ESPLOSIVA RISCHIO PREVEDIBILE E IMPREVEDIBILE.....	10
1.4 CASISTICA.....	13
1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	14
1.6 EZIOLOGIA (MECCANISMI CAUSA-EFFETTO).....	15
1.7 METABOLISMO <i>DU</i> .....	17
1.8 MECCANISMO DI RISOSPENSIONE.....	20
1.9 ANALISI DEI DANNI.....	21
1.10 DALLA GESTIONE DEL RISCHIO AL RISK MANAGEMENT.....	25

## **PARTE SECONDA** **SERIE CLINICA DI CARCINOMI DELLA TIROIDE**

2.1 FISILOGIA DELLA TIROIDE.....	26
2.2 TIPOLOGIE TUMORALI.....	27
2.2.1 EVOLUZIONE.....	28
2.2.2 SINTOMI.....	29
2.2.3 DIGNOSI.....	29
2.2.4 TERAPIE.....	30
2.3 SOGGETTI E PREDISPOSIZIONE AL RISCHIO DI CANCEROGENESI	33
2.4 QUANTO È DIFFUSO.....	34
2.5 UN CASO REGIONALE.....	36
2.6 RADIO ISOTOPI, OSPITI INDESIDERATI MA OBBLIGATI: <sup>131</sup> I.....	37
2.7 UN CASO TIPO.....	41
2.8 TUMORI DELLA TIROIDE IN ARMI.....	44
2.9 CASISTICA DI DECESSI.....	46
2.9.1 CASISTICA PERSONALE.....	48

**PARTE TERZA**  
**DAI MODELLI METABOLICI SPERIMENTALI**  
**AI NANOFARMACI**

3.1	MODELLI METABOLICI SPERIMENTALI.....	49
3.2	NANOTECNOLOGIE: DALLA DIAGNOSI ALLA CURA ATTRAVERSO L'USO DEL "NANO".....	53
3.3	I DENDRIMERI.....	57
3.4	INDUZIONE ALLA MORTE DI CELLULE MALATE TRAMITE ASSORBIMENTO ESTREMO DI LIQUIDI.....	57
3.5	UNO STUDIO INTERESSANTE.....	58
	CONCLUSIONI.....	60
	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	61

Ma l'Alieno mi consuma, a volte non mi reggo in piedi. E, come ho detto all'inizio della nostra chiacchierata, quando non mi reggo in piedi ragiono meglio.

[O. FALLACI, *O.F. Intervista Sé Stessa*]

## INTRODUZIONE

Il progetto gestativo di questa tesi, viene concepito nel fondamento esistenziale del mio essere medico, con le connotazioni del ricercatore che desidera porre delle spiegazioni scientifiche attraverso un sistema di indagini, del militare che ha il dovere di tutelare la salute dei propri compagni d'arma ed infine del chirurgo che deve porre soluzioni definitive, anche se radicali.

In questa tesi cerco con grande umiltà scientifica e ricercato rigore procedurale di far luce nella prima parte sulla nuova "Catastrofe Silenziosa": Sindrome dei Balcani, quale stato patologico complesso emergente in maniera progressivamente ingravescente, specificando la sua eziopatogenesi concausale da uranio impoverito, il suo metabolismo nel corpo umano e gli effetti cancerogenetici.

Essa scaturisce dalla sintesi tra i rischi prevedibili ovvero l'interazione tra fattori genetici, biologici ed ambientali determinando la stratificazione del rischio cancerogenetico con i rischi imprevedibili ovvero effetti mutageni sul genoma da parte di nano molecole e l'instabilità genetica persistente e progressiva che è uno stato precanceroso; inoltre hanno un ruolo determinante i fattori meteorologici come pioggia e vento, condizionando le nubi microerosoliche contaminate.

Nella seconda parte, descrivo la realtà del carcinoma della tiroide, con la casistica castrense imputabile agli effetti dell'uranio impoverito, si apre lo sguardo quindi sui tumori della tiroide radio indotti, sia da contaminazione ambientale (Fall-Out Chernobyl, Black Land ovvero Terre dei Fuochi, Deficit di  $^{131}\text{I}$ ) sia da effetti collaterali dello  $^{131}\text{I}$  usato come principio terapeutico radio metabolico

(Avvelenamento Endogeno) del Morbo di BASEDOW, per presentare, infine, una casistica personale. In questo contesto esempio di disastro umano o *Man Made Disaster* sono indubbiamente gli attacchi terroristici, le guerre, le guerriglie, l'uso di armi non convenzionali, con serbatoi esplosivi arricchiti di contaminanti radioattivi o aggressivi biologici; altri disastri umani sono gli incidenti nei trasporti di sostanze "speciali" o incidenti industriali.

Nella terza ed ultima parte specifico il trattamento sperimentale diagnostico e terapeutico, attraverso lo studio e la messa a punto di modelli metabolici sperimentali, che hanno per protagonisti la specie *Raptus Norvegicus*, ceppo WINSOR, particolarmente idoneo per efficacia dei risultati della ricerca, inerente l'uso di nanofarmaci oncocitostatici, di *device* diagnostici e di metodologie metaboliche sperimentali atte alla diagnosi ed alla terapia, ed al monitoraggio non invasivo del cancro.

# PARTE PRIMA

## SINDROME DEI BALCANI: LA CATASTROFE SILENZIOSA

### 1.1 PREMESSE

Trentacinque militari deceduti dal 1998 ad oggi, più di 3000 ammalati: sono le vittime italiane tutti militari impiegati nelle missioni internazionali in zone di conflitto della cosiddetta «sindrome dei Balcani». Una serie anomala di soggetti affetti da sindromi emo-linfoproliferative e cancerogenesi occasionale multiorgano, riscontrata in militari appartenenti al sistema difesa al rientro dai contesti bellici di Bosnia Erzegovina, Kosovo<sup>1</sup> e Medio Oriente, ha suscitato grande attenzione nei ricercatori specialistici dei settori di medicina del lavoro, igiene e medicina preventiva, onco-ematologia ed endocrino-chirurgia, determinando l'istituzione della Commissione MANDELLI<sup>2</sup>.

La popolazione studiata dalla Commissione è quella composta esclusivamente dai militari che dal dicembre 1995 al gennaio 2001, hanno compiuto almeno una missione in Bosnia e/o Kosovo. Per analizzare i dati acquisiti durante i controlli e confrontare i risultati con i dati statistici presenti negli archivi sono stati presi a riferimento i dati più aggiornati disponibili, che però risalgono al periodo 1993-1997 (quindi non troppo aggiornati). La prima relazione viene pubblicata il 19 marzo 2001; la seconda relazione venne pubblicata il 28 maggio 2001 e conferma un «eccesso, statisticamente significativo, di casi di Linfoma di HODGKIN». Rispetto alla prima, vengono inseriti nuovi casi registrati entro il 30 aprile 2001. I dati con cui venivano confrontate le manifestazioni tumorali si avvalgono adesso di dodici registri tumorali

---

<sup>1</sup> DANESI P.R., MARKOWICZ A., CHINEA-CANO E., *Depleted Uranium particles in selected Kosovo samples. Journal of Environmental Radioactivity*, 54, 143-154.

<sup>2</sup> Il 22 dicembre 2000, il ministero della difesa istituisce una commissione, presieduta dal Prof. FRANCO MANDELLI, con il compito di accertare tutti gli aspetti medico-scientifici dei casi emersi di patologie tumorali nel personale militare impiegato in Bosnia e Kosovo.

italiani, in confronto con i sette della prima relazione. Le conclusioni della seconda relazione, inoltre, ribadiscono la necessità di una conferma dei risultati ottenuti.

Da questa premessa nasce il progetto della mia Tesi Specialistica che desidera rivolgere uno sguardo approfondito sull'insorgenza di neoplasie della tiroide ad eziopatogenesi professionale in primis, ma che si pone come obiettivo a grandangolo, capace di focalizzare le multiformi sfaccettature di quella che in medicina è definita Sindrome.

## 1.2 LA CATASTROFE SILENZIOSA

Si definisce Sindrome dei Balcani<sup>3</sup> (→*SdB*) l'insieme delle diverse patologie insorte in correlazione alla presenza di uranio impoverito (→*DU depleted uranium*) usato nei bombardamenti da parte delle truppe NATO e minerali derivati dalla sua fusione in fase esplosiva commisti con il terreno circostante, che hanno quindi colpito personale militare appartenente a quei contingenti internazionali impiegati nei teatri operativi, Balcanici, Afgnano, Irakeno, Kuweitiano (Guerra del Golfo) a partire dal 1995. Da un'indagine retrospettiva, analizzando il contesto epidemiologico della Prima Guerra del Golfo si è osservato che:

nel periodo successivo alle operazioni militari del 1991 in Iraq, si manifesta tra i militari dei contingenti statunitense e britannico un forte aumento dell'incidenza di taluni disturbi anche molto gravi e con tendenza a cronicizzarsi (depressione, affaticamento, sbalzi d'umore, Perdita di memoria, dolori muscolari e articolari, problemi respiratori, malesseri generali), che la comunità scientifica definisce con la formula *Gulf war Syndrome*. Quanto all'origine di tali disturbi sono stati chiamati in causa molteplici fattori: dall'uranio impoverito presente nei munizionamenti alla possibile esposizione a gas nervino, all'utilizzo su vasta scala di pesticidi, all'uso di vaccini multipli, e alla somministrazione ai militari di compresse di NAPS (*nerve agent treatment set*, un agente per la protezione dal gas nervino)<sup>4</sup>.

Le conseguenze sanitarie dell'uso di armi a *DU* erano emerse già negli anni '90, proprio quando si rifletteva sulle malattie dei reduci della prima Guerra del Golfo.

Le varie patologie, spesso mortali, che colpirono i militari statunitensi (leucemie, cancri alla tiroide e ai polmoni, malformazioni di neonati, aborti spontanei nelle donne) vengono riassunte sotto il termine di Sindrome del Golfo (→*SdG*). E similmente, a quanto avvenne nel Conflitto dei Balcani, si prese atto del largo uso di proiettili all'uranio impoverito, quale fonte certa di nanoparticelle inorganiche prodotte con la fusione esplosiva a temperature superiore ai 2500-3000°C e successivamente rilevate nei tessuti biologici biotizzati degli individui ammalati<sup>5</sup>.

---

<sup>3</sup> È vasta la letteratura sul tema, in questa parte della tesi si fa particolarmente riferimento a: *Atti Parlamentari del Senato della Repubblica* estratti dalla XIV Legislatura, cfr. Atti dalla IV seduta del 15 febbraio 2005 alla XXII seduta del 1 dicembre 2005.

<sup>4</sup> Cfr. il documento NATO SHAPE (*Supreme Head Quarters Allied Powers Europe*) del 1 Luglio 1999 sui rischi associati all'esposizione ad uranio impoverito.

<sup>5</sup> Cfr. A. GATTI, S. MONTANARI, *Nanopathology*, Singapore, 2007.

### 1.3 DU E CO-FATTORIALITÀ: UNA SINERGIA ESPLOSIVA RISCHIO PREVEDIBILE E IMPREVEDIBILE

L'etimologia della parola rischio trova origine nella radice araba *risq* significa “qualcosa che ti è stato dato da Dio e da cui tu trai profitto”, in questa accezione ha una connotazione di evento fortuito e favorevole; nella semantica latina *risicum* si riferiva al risultato che produce “l’impatto di una barca sullo scoglio”, quindi evento sempre fortuito, ma in questa declinazione, è certamente sfavorevole. Solo in tempi più recenti, il rischio<sup>6</sup> è inteso come “ la combinazione delle probabilità di un evento su un orizzonte temporale prestabilito e dovuto al variare di elementi critici”.

I rischi che analizzeremo possono essere suddivisi in **prevedibili** e **imprevedibili**:

- I rischi prevedibili si caratterizzano per la possibilità di poter prevedere con un certo anticipo, il loro manifestarsi -in relazione all’ambiente naturale e alle condizioni climatiche, alla realtà sociale-, ciò consente l’individuazione di metodologie sperimentali e di misurazione con rispettive soglie limite entro cui far scattare il sistema di gestione dell’emergenza;
- i rischi imprevedibili sono rischi per cui non è possibile determinare l’accadimento tramite situazioni che preannuncino il loro verificarsi. Vengono inclusi i rischi di origine naturale per cui lo stato della ricerca non permette a tuttoggi l’individuazione di eventi anticipatori, tuttavia sono anche, e soprattutto, riconducibili a cause innescate dall’azione dell’uomo anche se non intenzionali (incidenti industriali, perdita di sostanze pericolose, contaminazione, rischi nucleari, rischi sanitari)<sup>7</sup>.

Nel nostro caso particolare, i rischi prevedibili si possono configurare con l’interazione tra fattori genetici, biologici ed ambientali, determinando la

---

<sup>6</sup> Documento di valutazione dei rischi, D.Lgs 81708 ex 626/94.

<sup>7</sup>Cfr. SOBLE J., NAKAMOTO M., ROBINSON G., *Japan battles to stop nuclear catastrophe (Tokio)*, Financial Times, 13 Marzo 2011.

stratificazione del rischio cancerogenetico, mentre i rischi imprevedibili, ovvero gli effetti mutageni sul genoma da parte di nano molecole e l'instabilità genetica persistente e progressiva che difatti determinano uno stato precanceroso; infine, hanno un ruolo determinante, per la loro imprevedibilità assoluta, i fattori meteorologici come pioggia e vento, condizionando le nubi microaerosoliche contaminate e contaminanti che sinergizzano ulteriormente le due tipologie di rischio.

Dalla composizione dei rischi prevedibili con quelli imprevedibili scaturisce la *Sindrome dei Balcani* gemella della *Sindrome del Golfo*, sua precorritrice temporale, definibili appunto come catastrofi silenziose data la loro subdola ed inspettata patogenicità sotto il profilo epidemiologico.

Sebbene da se stesso in qualità di metallo pesante e radioattivo il *DU* sarebbe sufficiente come causa di cancro, si deve tener ben presente la sinergia tra vari altri fattori che ne potenziano ed amplificano l'effetto. È da considerare che tra i vari fattori eziopatogenetici concausali vi sia la somministrazione di vaccini, l'uso di solventi a base di benzene per la pulizia delle armi e il possibile uso di armi non convenzionali di tipo chimico e biologico.

Il ricorso alle vaccinazioni "selvagge" effettuate, cioè, senza una scrupolosa osservanza dei protocolli di somministrazione, scansiti da intervalli temporali idonei all'acquisizione dell'immunità voluta, con il minimo sviluppo di effetti collaterali, renderebbe i soggetti particolarmente vulnerabili rispetto ad agenti tossici o alle contaminazioni ambientali, a causa di un brusco calo delle difese immunitarie (la somministrazione di un vaccino riduce l'immunità umorale linfocitaria del 40%, di due vaccini insieme del 60%) ai quali vanno aggiunti scompensi del sistema gastroenterico ed endocrino.

L'idrossido di alluminio contenuto nel vaccino contro l'epatite b è un "metallo invasivo", capace di attivare la cancerogenesi nei parenchimi ghiandolari, come del

resto lo è anche il mercurio, determinante nella cancerogenesi epatica e renale, mentre il thimerosal determina, ad esempio, l'insorgenza di leucemie acute.

Un militare, mediamente, viene sottoposto a sedici atti vaccinali, cui vanno ad aggiungersi i vaccini obbligatori dell'infanzia, per un totale di circa trenta vaccini nel corso della vita; non sempre, per ragioni professionali, c'è il tempo tecnico per rendere meno invasivi gli effetti collaterali, come nel *caso eclatante in alcuni campioni biologici di un giovane militare deceduto per epatite fulminante, appena dopo il congedo si evidenziarono elevatissime concentrazioni di metalli: piombo, alluminio, antimonio, cobalto, rame, zinco e zirconio, presenti nei vaccini*<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Cfr. il caso del militare FINESSI FRANCESCO citato in Atti Parlamentari del Senato XXII seduta del 1 dicembre 2005.

## 1.4 CASISTICA

Il primo caso italiano di militare deceduto per leucemia al rientro dalla missione in Bosnia Erzegovina risale al 1999 cui fecero seguito altri 45 decessi per neoplasie ad eziopatogenesi non nota. Fra le varie e numerose ipotesi per spiegare la SdB e la SdG, vi sono studi che indicano nanopolveri inorganiche<sup>9</sup>, come fattori scatenanti la cancerogenesi, tanto che si è introdotto il concetto di Nanopatologia<sup>10</sup>.

Il caso più recente di nanopatologia tumorale - patologia da micro e nano particelle - è un carcinoma del pancreas ad oncocitogenesi rara ed anomala<sup>11</sup>. La causa è attribuibile alla coesistenza di Uranio Impoverito e di altre nanoparticelle di metalli pesanti fusi presenti nel crogiuolo<sup>12</sup>, caratterizzate da forme inesistenti in natura cioè perfettamente sferiche quindi, prodotte senza ombra di dubbio dalla combustione esplosiva di proiettili al *DU*, repertate nei prelievi bioptici di diversi distretti corporei di un archeologo<sup>13</sup> impiegato nei Balcani tra il 1995 e il 1998<sup>14</sup>.

---

<sup>9</sup> Progetto «QLRT-2002-147» *Nanopathology*.

<sup>10</sup> Per microparticelle si intendono quelle di grandezza tra il milionesimo e il centomilionesimo di metro, mentre si definiscono nanoparticelle quelle di grandezza compresa tra il miliardesimo e il decimilionesimo di metro. Le nanoparticelle sono il risultato di speciali processi produttivi nel campo dei «nuovi materiali» (nanotecnologie), ma anche delle alte temperature che si sviluppano: per effetto di fenomeni naturali, come le eruzioni vulcaniche; di processi produttivi in generale - altoforni-; nello specifico, in questa sede, assume maggiore rilevanza per effetto dell'impiego di armamenti.

<sup>11</sup> Responsabile dei servizi d'emergenza Corpo Militare CRI che dal 1991 al 1999 si è recato nei Balcani a più riprese.

<sup>12</sup> Le caratteristiche piroforiche del *DU*, ne facilitano la sua conversione in aerosol dopo l'impatto sul bersaglio, quando si raggiungono temperature superiori al punto di fusione e al punto di ebollizione; a causa di elevate temperature 3000°, i proiettili di *DU* prendono facilmente fuoco contro un bersaglio resistente, come una corazza metallica, generando una polvere micronizzata di ossidi *DU* ( $UO_2$ ,  $U_2O_3$ ) tendenzialmente insolubili, che si disperdono e si depositano nell'ambiente circostante.

<sup>13</sup> Cfr. *Il Tenente Archeologo candidato al Nobel che lotta contra l'Uranio Impoverito*, in Panorama, 23 Maggio 2007.

<sup>14</sup> Durante le operazioni NATO sulla ex Jugoslavia, dalla presenza dei proiettili da Uranio nella basi di Gioia del Colle e di Brindisi, portati dagli aerei USA, i cacciabombardieri A-10 e dalle cannoniere volanti AC-130 dei corpi speciali. Una Puglia che si interroga sulle tante bombe e proiettili ad uranio sparati dagli aerei NATO per esercitazione in mare o nei numerosi poligoni

## 1.5 EPIDEMIOLOGIA

È estremamente complesso valutare l'eziopatogenesi con cui le nanoparticelle agiscono determinando una malattia, in considerazione di diversi fattori intrinseci: la grande variabilità dei dati nello spazio, la grande varietà di fonti esistenti e le forti variabilità stagionali (Rischi Imprevedibili).

D'altro canto bisogna prendere atto degli oltre 400 casi di cancro, di cui si legge nella letteratura internazionale e nelle riviste specializzate<sup>15</sup>; più specificamente sono stati indagati linfomi, leucemie, cancri della tiroide, tra cui LNH della tiroide, tumori del pancreas, del fegato, dei polmoni, dell'intestino e della vescica e tutti aventi come comune denominatore la costante presenza, nei tessuti patologici suddetti, di una zona intrisa di nanopolveri e nanoparticelle.

Grazie ad un sofisticato strumento, un microscopio elettronico a scansione ambientale ESEM accessorato con uno spettroscopio a Raggi X a dispersione d'energia EDS ed una metodica ad *hoc*<sup>16</sup> di carattere sperimentale capace di discernere particelle dell'ordine nanometrico, si è potuto stabilire l'identità chimico-fisica delle stesse, si è evidenziato il nesso tra causa-presenza- ed effetto-cancerogenesi (Fattore di Rischio Accertato)

---

militari, sul litorale pugliese o nell'alta Murgia (Punta Contessa (BR), Torre Veneri (LE), Torre di Nebbia (BA), ma anche dei porti per sommergibili nucleari, Taranto e Brindisi.

<sup>15</sup> MANTELETO, *Impiego di munizioni ad uranio impoverito ed attività militare: un caso di danno di massa*, in Rivista Trimestrale di Diritto e Procedura Civile, 2010, 1287-1310.

<sup>16</sup> Progetto "QLRT-2002-147" *Nanopathology*.

## 1.6 EZIOLOGIA (MECCANISMI CAUSA-EFFETTO)

Le nanoparticelle inorganiche, divise in solubili ed insolubili, entrano nel corpo umano per inalazione, raggiungono gli alveoli, alla volta del circolo ematico e linfatico, stazionano nel linfonodo mediastinico loro bersaglio intermedio e pertanto elemento caratterizzante lo studio. Le particelle insolubili stazionano intrappolate nei bronchi e nei polmoni. Altre nanopolveri per ingestione contaminano l'apparato gastro enterico ed infine, attraverso soluzioni di continuità della cute, accesso quest'ultimo di elevata gravità per contatto diretto con particelle radioattive<sup>17</sup>.

Non esiste alcuna evidenza sperimentale che il micro ed il nanoparticolato inorganico, insolubile e non biocompatibile, assunto accidentalmente, sia eliminato dagli organi emuntori ad *integrum*, l'unica evidenza è riconducibile alla presenza di tracce ionizzate dei metalli estranei in questione nelle urine di soggetti affetti da cancro.

Se sta fuori dal corpo *DU* non da grossi problemi, perché la sua radioattività<sup>18</sup> è considerata di "basso livello", emette particelle alfa che sebbene siano ad elevatissima energia, tuttavia agiscono solo a breve distanza, ciò significa che è sufficiente un foglio di carta spesso 0,02 mm per fermare questo tipo di radiazione.

Purtroppo non si può dire lo stesso quando particelle di questo tipo entrano nel corpo umano, infatti, i metalli pesanti presentano una notevole affinità chimica per le molecole biologiche contenenti gruppi di fosfato (fosfolipidi ed acidi nucleici) o

---

<sup>17</sup> DONALDSON K., STONE K., CLOUTER A., RENWICK L., MACNEE W., *Ultrafine particles*, in *Occup. Environ. Med.*, 2001, 58, 211-216.

<sup>18</sup> L'emissione spontanea di particelle o di energia - radiazioni ionizzanti- da un atomo instabile risultante nella formazione di un nuovo elemento. La radioattività è costituita da particelle Alfa, Beta, Gamma. Gli effetti sulla salute dipendono dal tipo di radiazione e dalla localizzazione extracorporea od intracorporea. Le radiazioni  $\alpha$  sono le più ionizzanti, quando entrano nel corpo, i tessuti assorbono energia causando distruzione massiccia delle cellule vicine alle particelle. Per contro i raggi Beta e Gamma sono più penetranti, ma non causano tante ionizzazioni, provocando dunque meno danni tissutali.

sulfidrici (cisteina, glutatione ossanioni carbonati e molte proteine); essi non si trovano quasi mai in forma ionica ma sempre legati alle biomolecole<sup>19</sup>. Nel caso particolare del *DU* esso lo si trova legato agli ossanioni carbonati: il 47% del *DU* nel sangue si trova nella forma  $[UO_2(CO_3)_2]_2$ , stabile a pH neutro, ma si decompone rapidamente a pH acido, per cui nelle urine si trova lo ione uranile.

Il principale organo interessato per la tossicità dell'uranio è il rene, specificamente sono i tubuli prossimali, dove i composti carbonati vengono degradati, consentendo all'uranio di interagire con le membrane cellulari apicali dell'epitelio tubulare, particolarmente evidenti nella *SdG*. DIANE STEARNS, biochimico presso la *Northern Arizona Unniversity*, in uno studio sperimentale<sup>20</sup> dimostra che cellule animali esposte al sale di uranio solubile in acqua, quindi acetato di uranile, vanno soggette a mutazioni genetiche, determinando tumori ed altre patologie, indipendentemente dalle sue proprietà radioattive; l'esposizione a composti chimici di *DU* o uranio naturale può causare danni<sup>21</sup> ai reni, al pancreas, allo stomaco e all'intestino, mostrare effetti citotossici e carcinogeni nell'animale sperimentale, causare effetti teratogeni in roditori e rane ed in soggetti umani che vi entrino in contatto.

---

<sup>19</sup> MILLER A.C., BROOKS K., STEWART M., *Genomic instability in human osteoblast cell after exposure to DU: deayed lethality and micronuclei formation*, Journal of Enviromental Radioactivity, 2003, 64, 247-259.

<sup>20</sup> WILSON J., ZUNIGA M.C., YAZZIE F., STEARNS D.M., *Synergisic cytotoxicity and DNA strand breaks in cells and plasmid DNA exposed to uranyl acetate and ultraviolet radiation*, in J. of Appl. Toxicology, 2015, 35, 338-49.

<sup>21</sup> CRISTALDI M., ANGELONI P., DE GRASSI F., IANNUZZELLI F., MARTOCCHIA A., NENCINI L., PONA C., SALERNO S., ZUCCHETTI M., *Conseguenze ambientali ed effetti patogeni dell'uso di Uranio Impoverito nei dispositive bellici: Tribuna Biologica e Medica*, 2001, 9 (1-2), 29-65.

## 1.7 METABOLISMO *DU*

*DU* ingerito, inalato, o presente nei frammenti di proiettile incorporate - schegge- può essere solubilizzato dall'organismo e depositarsi in diversi organi<sup>22</sup>. In natura l'uranio è normalmente distribuito in tutti i tessuti dell'organismo in quantità compresa tra 2 e 62 mg.

Il *DU* inalato si deposita nei bronchi, in particolare negli alveoli; circa l'80% delle particelle estranee viene rimossa dai meccanismi mucociliari dei bronchi, viene ingoiato come muco, passa nel tratto gastro enterico, dove viene eliminato rapidamente. Circa il 1% del *DU* inalato finisce nel circolo ematico, entrandovi dai polmoni, dai linfonodi, o dall'intestino. Per ciò che concerne il *DU* ingerito, per deglutizione di aerosol, una frazione compresa tra 0,5% e 2,5% viene assorbita dall'intestino e non escreta. Complessivamente circa il 90% del *DU* inalato o ingerito viene escreto con le urine nel giro di tre giorni, il tempo di dimezzamento effettivo, ovvero il tempo necessario affinché il radionuclide venga eliminato dall'organo, è completamente dominato dal tempo di dimezzamento biologico, ed è dell'ordine di un giorno. A causa di questa efficiente eliminazione, il dosaggio urinario di *DU* è una misura sensibile dell'esposizione al metallo.

In condizioni normali la fisiologica escrezione urinaria di uranio è tra 50 e 500 ng, ciò che non viene eliminato si distribuisce in tutti gli altri organi, principalmente nelle ossa, nei reni, nel fegato, nella tiroide, nel grasso, nei polmoni e nei muscoli.

Và notato che la solubilità dell' uranio dipende dalla sua forma chimica; i composti non ossidi come  $UCl_4$ , sono estremamente solubili, mentre l'ottaossido  $U_3O_8$  è relativamente insolubile ed è questa la forma prevalentemente inalata dagli addetti ai lavori militari, per cui se la scarsa solubilità ne diminuisce la capacità patogena chimica, ne esalta però la pericolosità radiologica, perché oltre che decadere

---

<sup>22</sup> GATTI A. M., RIVASI F., *Biocompatibility of micro and nanoparticles*, in *Biomaterials*, 11 Giugno 2002, 23, 2381-2383.

producendo particelle alfa, può, mediante fissione nucleare spontanea, emettere *cluster* di particelle<sup>23</sup> e decadimento doppio beta.

Nel progetto europeo intitolato "Nanopatology" iniziato nel 2002 sotto la direzione scientifica della dott.ssa GATTI vengono studiati 380 casi di forme diverse di cancro dal sistema emolinfopoietico, ai parenchimi ghiandolari - tiroideo prostatico pancreatico-, all'apparato digerente, all'apparato genito urinario e riproduttivo, al sistema respiratorio, correlate con la presenza nei tessuti biopsizzati di sferule ad alto peso molecolare non presenti in tale forma in natura, con azione spiccatamente teratogena e cancerogena. Il dato più interessante è che la ricercatrice non pone diagnosi ma evidenzia l'esistenza di questi corpi estranei nelle cellule malate dei differenti distretti corporei, ne identifica specifica caratterizzazione chimico-fisica e la correla con la patologia diagnosticata in sede anatomopatologica.

Da questi studi è evidente che la *SdB* e la *SdG* non sono scatenate esclusivamente dal *DU* in quanto tale ma dalla fusione di tutti i materiali presenti nel sito dell'esplosione in cui i proiettili *DU* vengono utilizzati, infatti, analizzando il terreno di un "fornello", si rilevano polveri contenenti piombo, stagno, bismuto, silicio, zirconio, argento, tungsteno, tutti elementi che finiti nei polmoni ed entrati in circolo sono a se stanti cancerogeni, come sarà evidenziato con il seguente studio.

Campione analizzato<sup>24</sup>: 32 soldati italiani di rientro dal Kosovo, due soldati francesi della prima guerra del golfo, un paziente anglo-canadese con *SdG*, in tutti sono stati ritrovati corpi estranei molto particolari come da tabella seguente:

---

<sup>23</sup> Aggregato di particelle all'interno di un linfonodo. Commissione Parlamentare d'Inchiesta, 18 Maggio 2005, 8.

<sup>24</sup> Commissione Parlamentare di Inchiesta sui casi di morte e gravi malattie che hanno colpito il personale militare italiano impiegato nelle missioni internazionali di pace, sulle condizioni della conservazione e sull'eventuale utilizzo dell'uranio impoverito nelle esercitazioni militari in territorio nazionale.

<i>professione</i>	<i>biopsie</i>	<i>malattia</i>	<i>composizione</i>	<i>fattor comune</i>
civile	polmone	Mesothelioma polmonare	DU potassio e fosforo	KFOR
militare	midollo	LH -Aplasia midollare	Fosfatocromo piombomercurio titanio	KFOR
militare	sperma	teratogenesi	Bismuto calcio titanio e ferro	KFOR
militare	rene	K renale	Silicio bismuto cloro e calcio	KFOR
	linfonodi	linfoma	silicio	KFOR
militare	fegato	K epatico epatite fulminante	Ferro endonucleare negli epatociti	KFOR
militare	stomaco	K gastrico	zirconio	KFOR
<b>militare</b>	<b>tiroide</b>	<b>Carcinomi misti-follicolare, papillare, anaplastico, LNHTiroideo</b>	<b>Zirconio, DU, titanio</b>	<b>KFOR</b>

Il linfoma di HODGKIN che era apparso in eccesso nella relazione MANDELLI, perde la sua eccezionalità i tumori della tiroide e del laringe, hanno un rapporto di incidenza significativa<sup>25</sup>.

In un altro lavoro scientifico, un gruppo di tossicologi belgi hanno portato a termine un esperimento semplicissimo: hanno fatto inspirare a piccole cavie di mammifero<sup>26</sup> delle nanoparticelle da 0,1 micron, marcate radioattivamente ed hanno seguito il loro corso. Una volta respirate dopo 60" hanno superato la barriera polmonare e sono entrate nel sangue, dopo 60' sono arrivate al fegato, a seguire sono arrivate nelle gonadi e nello sperma. Entrate nel nostro organismo non è più possibile

<sup>25</sup> Prof. GRECO D. Direttore Generale Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute IV seduta 4 Maggio 2005.

<sup>26</sup> MASCANZONI D., VON BOTHMER S., MATTEI T., CRISTALDI M., *Small Mammals as biological indicators of radioactive contamination of the environment*. Science of the Total Environment, 1990, 99, 61-66.

eliminarle, o non se ne conosce ancora il metodo, perché formano *clusters* non più biodegradabili e ad alto potenziale carcinogenetico (Effetti Mutageni sul Genoma: instabilità genetica persistente e progressiva determinante lo stato pre-canceroso).

## 1.8 MECCANISMO DI RISOSPENSIONE

Ci sono categorie professionali altamente specializzate e perciò impiegate in prima linea, cioè gruppi di militari particolarmente a rischio per la specificità delle mansioni; in particolare, gli elicotteristi che risolleivano dal terreno una ingente quantità di polvere sotto l'azione dei rotori, i costruttori di installazioni da campo, gli addetti alla bonifica del campo di battaglia, gli appartenenti al nucleo bonifica da ordigni esplosivi, in sintesi la categoria dei liquidatori risultano essere i più ad alto rischio. Il "*meccanismo della risospensione*"<sup>27</sup> ovvero il sollevamento di polveri radioattive dal terreno è fondamentale come processo causale eziopatogenetico.

Analizziamo sinteticamente l'azione bellica attribuibile al rischio prevedibile:

Quando un penetratore a *DU* colpisce un obiettivo<sup>28</sup>, dal 20-70% del penetratore brucia e si frammenta in piccole particelle; un proiettile da 120 mm contro un bersaglio corazzato, produce nell'impatto da 1-3 kg di polvere di uranio radiattiva, altamente tossica (rischio prevedibile); questa dopo la prima dispersione aerea, precipita nel terreno circostante, arido e polveroso, può essere rimessa in circolo al passaggio di un mezzo, dal vento stesso (rischio imprevedibile), che è condizione meteorologica avversa alla salute e purtroppo molto frequente nella lande desertiche, fino a potersi rilevare in un raggio di 50 km dal punto d'impatto. Al sopraggiungere

---

<sup>27</sup> *Effetti delle radiazioni sulla tiroide, livelli di intervento e criteri profilattici*, [www.isprambiente.gov.it](http://www.isprambiente.gov.it).

<sup>28</sup> US Army Armament, Research, Development and Engineering Center ARDEC alle Unità stanziate in Golfo Persico, 8 marzo 1991.

di un elicottero, facilmente, si intuisce, la capacità che il vortice d'aria prodotto ha di mobilitare un volume tale di sollevamento di polveri con il meccanismo di risospensione (rischio prevedibile) consentendo alle nanoparticelle la possibilità di nuova propagazione che espone i presenti ad alti tassi di *DU*, con immediato effetto contaminante. Tutti i contaminati da meccanismi da risospensione sono vittime accertate della composizione dei rischi prevedibili con i non prevedibili. Si fa notare che dai dosaggi dei campioni di aerosol nubecolare di *DU* che l'esposizione di una pari quantità di contaminante nei Balcani è circa *la metà di quella che si può avere in Iraq*<sup>29</sup> (Sindrome dei Balcani - Sindrome del Golfo).

## 1.9 ANALISI DEI DANNI

I danni legati alle catastrofi sono causati dalle limitate risposte preventive (mancato uso di dispositivi di prevenzione e protezione in dotazione nuclei NBC e EOD), messe in pratica dagli attori politici (dato che è la politica incompetente il burattinaio del sistema difesa) rispetto alla vulnerabilità<sup>30</sup> stessa (scarsa conoscenza del personale militare impiegato e scarsa informazione sull'aggressività oncologica del *DU* e prodotti di derivazione esplosiva): misure non mitigative possono infatti avere effetti disastrosi anche sull'economia dei Paesi (considerando meramente il Comparto Difesa un sistema industriale produttivo di pace e stabilità ad *intra* e ad *extra*).

Nella generalità, gli effetti dei disastri possono essere distinti in danni diretti ed indiretti; i diretti includono danni fisici allo *stock* di capitale e riduzione degli *output*

---

<sup>29</sup> Dr. HAAVISTO P. presidente Unità di Valutazione post Conflitto Balcani dell'UNEP (*United Nations Environment Programm*).

<sup>30</sup> Cfr. DEL MONACO G., MARGOTTINI C., PUGLISI C., ENEA Centro Ricerche. *Rischio, vulnerabilità e resilienza: il caso delle province italiane*. Eyesreg, vol. 4, N.1, gennaio 2014.

e sono misurati in termini di perdite –distruzione di infrastrutture e mancata produzione-. Danni indiretti includono invece effetti concatenati al danno diretto, che non si sarebbero manifestati senza di questo cioè -i cambiamenti dei flussi economici a seguito di interruzione di attività cioè gli *shortage*-.

Bisogna considerare pertanto ripercussioni su un intero Paese<sup>31</sup>, la sua economia, sia in termini di aiuti stanziati sia in termini di capitale: un disastro che colpisce un distretto industriale avrà una ripercussione economica immediata inevitabilmente più ampia.

Nel nostro caso il danno diretto indotto dalla catastrofe silenziosa aggredisce soggetti umani, il danno indiretto coinvolge le famiglie dei militari e la società: è altissimo l'impatto antropologico che il cancro determina in un soggetto giovane colpito nel pieno della salute e forma fisica, quindi una persona capace di provvedere a se stessa, al proprio nucleo familiare, al comparto difesa e alla società di cui è artefice in prima persona della pace, della stabilità politica ed economica. Non si tratta di una struttura la cui distruzione e ricostruzione avrebbe un costo limitato, ma si tratta di un danno inestimabile se si riflette sul complessivo costo della diagnosi, della cura, della gestione patrimoniale, il tutto evidentemente replicato per un numero cospicuo di casi, sempre crescente.

Se si considera inoltre il comparto Difesa come un sistema industriale che produce pace e stabilità e contribuisce all'equilibrio mondiale della stessa, si può comprendere che il danno economico derivato allo stesso per la copertura di tutte la spese, con impiego di risorse umane, alte professionalità e quadri di specializzazione, per i danni e la loro cumulabilità<sup>32</sup> (danno biologico, psichico, esistenziale, morale e patrimoniale) subiti dai suoi membri ed estesi nel tempo del *cancer problem solving*.

---

<sup>31</sup>Fukushima Nuclear Accident Independent Investigation Commission NAIIC: Fukushima: "un disastro causato dalla mano dell'uomo", in *Le Scienze*, 10 Luglio 2012.

<sup>32</sup> CENDON P. (a cura di), PASQUINELLI E., *PERSONA E DANNO: le categorie generali del danno alla persona verso nuovi profili disciplinari tutele emergenti della persona*, Vol. I, Giuffrè Editore, Milano, 2004, Cfr. 39-45.

Un'oculata gestione del territorio ed un'accurata pianificazione possono incidere positivamente nella riduzione dei disastri; la gestione dei rischi deve avvenire attraverso una azione coordinata ed integrale ovvero olistica dell'insieme delle istituzioni, attori, leggi, convenzioni, meccanismi capaci di implementare azioni e processi decisionali, attraverso: identificazione, valutazione, interformazione e comunicazione del rischio.

Passiamo all'analisi del rischio prevedibile<sup>33</sup> con **identificazione**: i prodotti derivati dall'esplosione di armi forgiate con *DU* sono potenzialmente cancerogeni se assimilati dall'organismo umano attraverso i processi fisiologici della respirazione, della digestione e della traspirazione cutanea; in soggetti esposti a vaccinazioni multiple, il sistema immunitario ipersensibilizzato e provato dalla sinergia degli eccipienti e dai principi attivi propri degli stessi, risulta essere meno competente contro le aggressioni esterne presenti nei Teatri Operativi; la conoscenza dei fattori genetici, biologici ed ambientali della popolazione militare impiegata nelle Missioni di Pace deve guidare la **valutazione** del rischio prevedibile nella "stratificazione" del rischio cancerogenetico, si da prevenire al massimo l'esposizione.

L'**interformazione** guidata da *equipe* specialistiche multidisciplinari avrà il delicatissimo compito di ridurre al minimo l'interazione dei rischi prevedibili con i rischi imprevedibili; è in questo contesto culturale che la Medicina deve confrontarsi con la Meteorologia, la Fisica con l'Ingegneria dei Materiali, la Strategia Bellica con la Geopolitica, la Diplomazia con l' Economia ed il Diritto Internazionale...solo con la **comunicazione** verace, onesta, pronta ed estensiva, a tutti i Partner Mondiali, si perverrà ad un'armonica relazione interdisciplinare che contribuirà all'istituzione dell'ordine di pace globale.

---

<sup>33</sup> Cfr. GABRIELE M.L., *Valutazione del rischio 2000 SPP*, Università di Padova, Ottobre 2004.

Se analizziamo i dati tramite il rapporto costi benefici, la riduzione dei costi e delle perdite economiche legate ai disastri è un'attività meno costosa della “ricostruzione” umana post-disastro<sup>34</sup>; questo processo può avvenire tramite riduzione della vulnerabilità come *caratteristica di una persona o di un gruppo e della loro situazione che influenza la capacità di anticipare, fronteggiare, resistere e riprendersi dall'impatto dell'evento*<sup>35</sup> ed una gestione positiva del rischio.

Nel contesto della vulnerabilità è incluso il concetto della prevenzione: nel nostro caso specifico, l'informazione dettagliata sull'uso di materiali potenzialmente pericolosi per la salute, sulle metodologie d'impiego nella massima attenzione alla prevenzione dei rischi con l'uso corretto ed obbligato di tutti i sistemi di protezione, l'acquisizione di nuovi strumenti dotati di tecnologie all'avanguardia come gli snipers<sup>36</sup> ovvero tessuti in nano particelle<sup>37</sup> capaci di evidenziare con meccanismo visivo un pericolo imminente.

Da non trascurare l'applicazione corretta del protocollo di somministrazione vaccinale, eseguita con rigore assoluto da specialisti in immunologia ed infettivologia, sino alla consulenza genetistica dei militari impiegati all'estero onde evitare la sinergia di una cofattorialità genetica, con condizioni ambientali ed attività militari potenziamente a rischio.

Il *follow up* oncologico dei militari al rientro da missioni nei Teatri Operativi, perché ricordiamo nei rischi imprevedibili è certamente inclusa la non conoscenza sicura dei materiali a scopo bellico utilizzati dal “nemico” che non sottostanno ad alcuna convenzione ne trattato.

---

<sup>34</sup> Cfr. A. VALEY. *Disaster, development and environment*. Wiley, New York, 224.

<sup>35</sup> Cfr. ANDERSON, WOODROW, *Vulnerabilità alle calamità naturali e mitigazione del rischio: le lezioni del passato e la via del futuro* 1998.

<sup>36</sup> Cfr. ALMAVIVA S., ANGELINI F., CHIRICO G. E ALTRI, *Raman spectroscopy for detecting trace amounts of energetic materials for counterterrorism issues* ENEA, Technical Unit for the Development of Application of Radiation- Diagnostics and Laser Metrology Laboratory.

<sup>37</sup> Cfr. LICHTENSTAIN A., HAVIVI E., SHACHAM R. E ALTRI, *Supersensitive fingerprinting of explosives by chemically modified nanosensors arrays*, Nature Communication DOI: 10.1038/ncommons5195, 7 Gennaio 2014.

## 1.10 DALLA GESTIONE DEL RISCHIO AL RISK MANAGEMENT

Creare una cultura diffusa del *risk management* significa acquisire una maggior consapevolezza di tutti i fattori di rischio e porre l'accento sullo sviluppo di adeguati controlli, di tecniche di gestione e comportamenti organizzativi volti a mitigare l'esposizione al rischio. Una buona gestione del rischio deve considerare i fattori di rischio quale parte integrante del processo decisionale strategico, proprio per rafforzare metodologie di prevenzione che diventino uno "stile di protezione". È indispensabile conoscere quali rischi mitigare e quando mitigarli, concorrendo allo sviluppo di una conoscenza ontologica del rischio, per prevenire, mitigare ed infine eliminare le conseguenze catastrofiche che possono scaturire da un'esposizione massiva. È un processo di identificazione e valutazione dei diversi rischi per decidere la strategia di fronteggiamento sulla scorta di adeguate valutazioni costi-benefici, con investimenti atti a tecnologizzare gli strumenti di prevenzione, a creare una cultura di preservazione del patrimonio umano.

Un buon processo di *risk mangement*<sup>38</sup> presuppone l'adozione di un *linguaggio comune*<sup>39</sup> che consenta di apprezzare il sistema dei rischi nel suo insieme; la definizione di una chiara politica di gestione dei rischi e di una altrettanto chiara assegnazione delle responsabilità; la condivisione di metodologie, di tecniche e sistemi di supporto per il riconoscimento, la definizione, infine, la valutazione dei rischi.

Senza questi passaggi non sarà pertanto possibile sviluppare piani di gestione che affrontino i rischi a livello aggregato, cioè l'integrazione del processo di gestione dei rischi all'interno del contesto di definizione degli obiettivi, di elaborazione dei programmi e di misurazione dei risultati.

---

<sup>38</sup> Scuola Internazionale di Etica e Sicurezza de L'Aquila 2009.

<sup>39</sup> Cfr. EMERGENCY MANAGEMENT: *Gestire incidenti, emergenze e disastri in modo etico sicuro ed integrato*, Scuola Internazionale di Etica e Sicurezza, 2015.

## PARTE SECONDA

### SERIE CLINICA DI CARCINOMI DELLA TIROIDE

#### 2.1 FISIOLOGIA DELLA TIROIDE

La tiroide<sup>1</sup> è una ghiandola endocrina: ciò significa che produce degli ormoni, detti ormoni tiroidei, che entrano nel circolo sanguigno e hanno la funzione di regolare il metabolismo, ovvero la modalità con cui l'organismo utilizza e consuma le sostanze nutritive e altre funzioni come per esempio la regolazione del battito cardiaco e della temperatura corporea. La tiroide produce gli ormoni<sup>2</sup> solo se stimolata a sua volta dal rilascio di un altro ormone, il TSH (od ormone tireostimolante) che viene prodotto dalla ghiandola pituitaria, posta nelle parti più profonde del cervello. Gli ormoni tiroidei inglobano al loro interno alcune molecole di iodio, che è, quindi, un elemento fondamentale per la loro produzione. La ghiandola può, in caso di malattia, produrre un eccesso di ormoni (si parla di ipertiroidismo) o viceversa esserne carente (ipotiroidismo).

Il tumore della tiroide è provocato dalla crescita anomala di un gruppo di sue cellule<sup>3</sup>, e può essere sia benigno sia maligno (in questo caso si parla più propriamente di cancro). Può avere eziopatogenesi endogena, quindi insorgere su una predisposizione genetica, che in coazioni con fattori esogeni carcinogenetici, può indurre una patologia tumorale, variabile per istotipo e gravità.

---

<sup>1</sup> Cfr. ANASTASI E ALTRI, *Trattato di Anatomia Umana*, volume II, Milano, 2007.

<sup>2</sup> Cfr. FAGLIA G., *Malattie del Sistema Endocrino e del Metabolismo*, III edizione, 2009.

<sup>3</sup> PACINI F., ELISEI R., CAPEZZONE M. E ALTRI, *Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma*, in *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78, 826.

## 2.2 TIPOLOGIE TUMORALI

La forma più comune<sup>4</sup> di tumore della tiroide si manifesta a carico delle cellule follicolari che producono la maggioranza degli ormoni tiroidei.

Tutte le forme di cancro a carico di ghiandole prendono il nome di adenocarcinomi: nel caso della tiroide si può avere un adenocarcinoma papillare (oltre il 75% dei casi)<sup>5</sup> oppure follicolare (circa il 15%).

Vi sono poi forme tumorali a carico delle cellule parafollicolari (vicine a quelle che producono gli ormoni) dette carcinoma midollare della tiroide (meno del 5% dei casi). Una forma particolarmente aggressiva, ma per fortuna rara (meno dell'1% dei carcinomi tiroidei), è il cosiddetto carcinoma anaplastico<sup>6</sup> della tiroide che dà precocemente metastasi a distanza. Negli altri casi si tratta di tumori di origine linfatica (linfomi) o dai tessuti muscolari o cartilaginei che circondano la ghiandola (sarcomi) o infine tumori metastatici, che originano quindi da altri organi.

---

<sup>4</sup> BRITISH THYROID ASSOCIATION & ROYAL COLLEGE OF PHYSICIAN, *Guidelines for the management of thyroid cancer in adults*, 2002, March. [www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org)

<sup>5</sup> *National Cancer Database in the US*, in F. GRUNALD, H. Biersak, *Thyroid Cancer*, Berlin, Springer 2005, Cfr. 10.

<sup>6</sup> ISHIHARA T., YAMAZAKI, KOBAYASHI K. E ALTRI, *Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma*, in *Ann. Surg.*, 1982, 195, 496-500.

## 2.2.1 EVOLUZIONE

I cancro avanzati della tiroide possono invadere le strutture circostanti (laringe, esofago, trachea) causando difficoltà di alimentazione o di respirazione, ma si tratta di eventi molto rari data la crescita lenta che li caratterizza.

Le metastasi ai linfonodi del collo e del mediastino sono particolarmente frequenti soprattutto nei carcinomi papillari e midollari (fino al 50%).

Per classificare l'estensione<sup>7</sup> di un tumore si usa il sistema TNM, che si basa sulla dimensione del tumore stesso (T), sulla presenza o assenza di linfonodi coinvolti (N) e sulla presenza o assenza di metastasi a distanza (M).

Sulla base dei parametri TNM è quindi possibile stabilire anche lo stadio di un tumore della tiroide: nella forma papillare o follicolare in un paziente di età inferiore a 45 anni si prevedono due stadi di gravità crescente; al contrario in una persona con più di 45 anni gli stadi sono quattro, come nella maggior parte dei tumori. Infatti:

- Il carcinoma midollare<sup>8</sup> prevede quattro stadi di gravità crescente indipendentemente dall'età del paziente;
- Il carcinoma anaplastico, data la sua aggressività, viene sempre classificato al quarto stadio di gravità.

---

<sup>7</sup> ASKLEN L.A., LIVOLSI V.A.. *Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma*, in *Cancer*, 2000, 88, 1902.

<sup>8</sup> BRIERLEY J., TSANG R., SIMPSON W.J., GOSPODAROWICZ N., *Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control*, in *Thyroid*, 6 (4), 305-310.

### 2.2.2 SINTOMI

Il sintomo più comune del tumore della tiroide è un nodulo isolato<sup>9</sup> all'interno della ghiandola, che si sente tra le dita se si tocca il collo in corrispondenza dell'organo.

Non tutti i noduli tiroidei nascondono però forme di cancro, anzi: spesso sono il segno della cosiddetta iperplasia tiroidea, ovvero una forma benigna di crescita ghiandolare. Si stima che meno del 5% dei noduli tiroidei nasconda effettivamente un tumore.

I noduli possono essere più d'uno o il cancro può manifestarsi con una massa imponente a livello del collo, sia in corrispondenza della tiroide sia in corrispondenza dei relativi linfonodi.

Disturbi degli ormoni tiroidei come ipotiroidismo o ipertiroidismo si manifestano solo nelle forme avanzate della malattia, per fortuna molto rare.

### 2.2.3 DIAGNOSI

Una volta individuato un nodulo, in genere il medico prescrive una serie di esami per misurare gli ormoni tiroidei nel sangue (fT3, fT4, calcitonina, HTG, anticorpi anti-HTG) e il TSH, ovvero l'ormone che regola il funzionamento della tiroide: questo per valutare un'eventuale modificazione patologica dei livelli ormonali che in genere è indice di una patologia di tipo infiammatorio o autoimmune più che tumorale.

---

<sup>9</sup>CONSORTI F., BENVENUTI C., BONCOMPAGNI A., GIOVANNONE G., MOLES N., SCARDELLA L., ANTONACI A.R., *Significato clinico delle calcificazioni nei noduli tiroidei*, in Il giornale di chirurgia, 2003, 24 (3), 78-81.

La scintigrafia tiroidea è un esame specifico per valutare il corretto funzionamento della tiroide ed è eseguito grazie alla somministrazione di iodio radioattivo. Lo iodio viene inglobato dalle cellule che producono gli ormoni. I noduli ricchi di iodio radioattivo appaiono alla scintigrafia intensamente colorati (i cosiddetti noduli "caldi"). Se invece il nodulo non ingloba lo iodio si definisce nodulo freddo.

Oggi l'esame più semplice e specifico per studiare la tiroide è l'ecografia<sup>10</sup> che permette di identificare i rapporti del nodulo con la ghiandola tiroidea, i tessuti circostanti e le loro caratteristiche. In presenza di un nodulo sospetto si può eseguire un esame citologico eco-guidato, che consiste nel prelievo di materiale cellulare del nodulo nel corso di un'ecografia controllando la corretta posizione dell'ago introdotto attraverso la cute.

Un ulteriore approfondimento diagnostico può essere ottenuto con una TC o una risonanza per studiare meglio le caratteristiche del nodulo, della ghiandola, i suoi rapporti con le strutture del collo e del mediastino (la ghiandola tiroidea tende a scendere nella parte superiore del torace, il mediastino) e lo stato dei linfonodi del collo.

## 2.2.4 TERAPIE

Per la cura del tumore della tiroide, la chirurgia è il trattamento di scelta. In genere si preferisce asportare tutta la ghiandola. Tuttavia, un piccolo carcinoma papillare o follicolare della tiroide può essere curato con un intervento conservativo di lobectomia e istmectomia, cioè l'asportazione del solo lato coinvolto e del tratto di tiroide che unisce i due lobi, ma seppur conservativo non garantisce l'incolumità dell'emitiroide apparentemente sana, pertanto elettivamente si preferisce la tiroidectomia totale.

---

<sup>10</sup>*Ibidem.*

I linfonodi coinvolti<sup>11</sup> vengono ovviamente asportati, mentre si discute sull'opportunità di rimuoverli a scopo preventivo quando non sono coinvolti nella malattia. Dopo l'intervento di tiroidectomia totale si somministrano in genere ormoni tiroidei in sostituzione di quelli che la ghiandola non può più produrre. Inoltre, nei carcinomi papillari e follicolari più a rischio di metastasi, il paziente, viene trattato con iodio radioattivo<sup>12</sup>, a completamento delle procedure terapeutiche. Le cellule tiroidee sono avidi di iodio perché viene utilizzato per produrre l'ormone tiroideo. La radiazione emessa dalle molecole di iodio radioattivo trasportato nel nucleo cellulare distrugge la cellula tiroidea. Questo trattamento definito radio-metabolico<sup>13</sup> proprio per la sua specificità (raggiunge solo le cellule tiroidee che captano lo iodio) è particolarmente efficace e viene utilizzato al posto della classica radioterapia.

Purtroppo neanche questo trattamento è esente da rischi che in rarissimi casi, come vedremo successivamente, possono essere anche letali; si tratta di situazioni limite in cui la bassissima radiazione dello <sup>131</sup>I terapeutico non riesce ad uccidere tutti i tireociti malati, ma induce con particolari assetti genetici, la conversione a cancro anaplastico deficit di p53 e mancanza dei meccanismi riparativi del DNA. La chemioterapia è limitata alle neoplasie avanzate ed aggressive (in particolare il carcinoma anaplastico) ed a quelle che hanno già dato metastasi a distanza.

---

<sup>11</sup> YAMASHITA H., NOGUCHI S., MURAKAMI N., KAWAMOTO H., WATANABE S., *Extracapsular invasion of lymph node metastases is an indicator of distant metastases and poor prognosis with thyroid papillary carcinoma*, in *Cancer*, 1997, 80, 2268-72.

<sup>12</sup> SCHLUMBERGHER M., PARMENTIER C., DE VATHAIRE F., TUBIANA M., *Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-ray*, in *J. Nucl. Med.*, 1988, 29, 1790.

<sup>13</sup> ALEXANDER C., BADER J.B., SHAEFER A., FINKE C., KIRSCH C.M., *Intermediate and long-term side effect of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma*, in *J. Nucl. Med.*, 1998, 39(9), Cfr. 1551-1554.

Le terapie con farmaci biologici<sup>14</sup> sono riservate a forme particolari come il tumore midollare<sup>15</sup> della tiroide, che colpisce ogni anno circa duecento italiani. Per questa patologia è stato introdotto recentemente il VANDETANIB, un inibitore della tirosin-chinasi che blocca la crescita dei vasi che nutrono il tumore e anche la proliferazione cellulare.

---

<sup>14</sup> MARIOTTI S., CUPINI C., GIANI C. E ALTRI. *Evaluation of a solid phase immunoradiometric assay (IRMA) for serum Thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin autoantibodies*, in Clin. Chim Acta, 1982,123, 347.

<sup>15</sup> DIONIGI G., BIANCHI V., ROVERA F. E ALTRI, *Medullary thyroid carcinoma: surgical treatment advances*, in Expert Rev. Anticancer Ther, 2007, 7 (6), 877–85.

### 2.3 SOGGETTI E PREDISPOSIZIONE AL RISCHIO DI CANCEROGENESI

È stato stimato che circa il 30% delle tiroidi esaminate in corso di autopsia presenta una forma tumorale non diagnosticata quando la persona era in vita: ciò significa che il cancro della tiroide è più comune di quanto si pensi, ma che spesso non dà segni di sé perché cresce molto lentamente ed è poco invasivo. Le donne sono più colpite degli uomini nella proporzione di quattro a uno.

Fra i fattori di rischio<sup>16</sup> accertati c'è il cosiddetto gozzo, caratterizzato da numerosi noduli benigni della ghiandola dovuti a carenza di iodio che può in alcuni casi predisporre alla trasformazione maligna delle cellule. Un altro fattore di rischio accertato è l'esposizione a radiazioni: il tumore della tiroide è più comune in persone che sono state trattate per altre forme tumorali con radioterapia sul collo oppure che sono state esposte a ricadute di materiale radioattivo (è successo dopo l'esplosione delle bombe atomiche nella Seconda Guerra Mondiale e dopo il disastro della centrale atomica di Chernobyl).

La forma midollare può essere associata a una sindrome chiamata neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (o MEN 2) che ha una base genetica, per cui chi ne è affetto può avere in famiglia altre persone malate di cancro della tiroide o delle ghiandole surrenali (feocromocitoma)<sup>17</sup>. Per questo i familiari di pazienti affetti da carcinoma midollare sono invitati a sottoporsi a visite specialistiche e a esami del sangue per escludere la presenza di questa malattia

---

<sup>16</sup> CONSORTI F., DE CAPOA A., MARDENTE S., MUSOLINO A., MOLES N., DELLA ROSA S., GRAPPELLI C., VIETRI F., ANTONACI A., *Clinical meaning of DNA methylation and gene expression in thyroid cancer*, in J. Surg. Oncol., 2001,78.

<sup>17</sup> QUAYLE F.J., MOLEY J.F., *Medullary Thyroid Cancer: "including MEN2A and MEN2B síndromes*, in J. Surg. Oncol., 2005, 89(3), 122-9.

## 2.4 QUANTO È DIFFUSO

Il cancro della tiroide non è molto comune, poiché costituisce il 1-2% di tutti i tumori, con un'incidenza di 4,1 casi ogni 100.000 abitanti per gli uomini e 12,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per le donne. Secondo stime del Registro tumori italiano, nel 2012 sono stati diagnosticati 3.200 tumori tiroidei nei maschi e 10.900 nelle femmine.

La sopravvivenza è molto elevata<sup>18</sup> (oltre il 90% a cinque anni dalla diagnosi nelle forme differenziate).

In Italia si rileva una elevata prevalenza di patologie tiroidee, variabile da regione a regione e da paese a paese, configurando aree di endemia. Tra le cause principali, la trasmissione genetica ed eredo-familiare, un'inadeguata assunzione di iodio, alcuni farmaci, infezioni e contaminanti ambientali, tra cui quelli radioattivi, come è stato ampiamente dimostrato nel *fall-out* di Chernobyl e alcune sostanze tossiche come i Policlorobifenili (PCB), il Bisfenolo A (BPA)<sup>19</sup>, l'Acido Perfluorooctanoico (PFOA)<sup>20</sup>, ecc., che possono provocare documentate alterazioni della funzione tiroidea, fino al cancro.

Lo *Screening Tireopatie* e Inquinamento ambientale<sup>21</sup>, si propongono lo scopo di effettuare uno studio epidemiologico di "prevalenza" di tutte le Tireopatie su un campione di residenti nell'area interessata da sversamenti di sostanze tossiche, scoperte con le operazioni dei Carabinieri "Veleno" e "*Black Land*". Ciò ci consentirà di scattare un'istantanea sui possibili effetti, acuti e cronici, dovuti all'esposizione di

---

<sup>18</sup> Cfr. RIES LAG, EISNER M.P., KOSARY C.L E ALTRI, *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1977*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000.

<sup>19</sup> JAMES A. ROGERS, LUANNE E ALTRI, *Metz Review: Endocrine disruption chemicals and immune responses: A focus on bisfenol-A and its potential mechanism*, in *Molecular Immunology*, 2013.

<sup>20</sup> Cfr. WATKINS A.M., WOOD C.R., LIN M.T., *The effects of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro*, in *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015.

<sup>21</sup> COMBA P., PIRASTU R., CONTI S. E ALTRI, *Environment and Health in Taranto, Southern Italy: epidemiological studies and public health raccomandations*, in *Epidemiol. Prev.*, 2012; nov.-dic, 36 (6), 305-320.

eventuali tossici ambientali (Distruttori Endocrini) sulla tiroide, ghiandola endocrina di facile accesso sia all'esame clinico che a quello ecotomografico, consentendo un approccio diagnostico immediato e non invasivo. Tali rilievi epidemiologici stratificati per età, sesso ed altri fattori di rischio, dovranno essere messi in relazione con l'analisi delle sostanze tossiche effettuate dal CNR per conto delle autorità inquirenti, per ricercare un eventuale nesso "causa-effetto", come documentato in alcuni studi internazionali per le sostanze chimiche testé citate, nonché confrontati con studi analoghi di prevalenza delle tireopatie in paesi con la stessa densità abitativa e con lo stesso apporto nutrizionale di iodio (*Pescopagano Survey*).

A tal proposito, lo studio SENTIERI 2014<sup>22</sup>, il primo studio sistematico che analizza non solo la mortalità, ma anche due importanti parametri come i ricoveri ospedalieri e l'incidenza dei tumori nelle popolazioni residenti nei 44 SIN inclusi nel Progetto coperti dalla rete AIRTUM dei Registri Tumori, mette in evidenza inequivocabilmente un netto incremento dell'incidenza e dei ricoveri ospedalieri per tumori della Tiroide. Come ad esempio è accaduto a Taranto dove si è rilevato un aumento dell'incidenza del 58% negli uomini e 20% nelle donne.

Questi dati confermano l'aumento dell'incidenza, a livello mondiale, dei tumori della tiroide, anche se la mortalità è rimasta invariata, data l'ottima prognosi della stragrande maggioranza di tali neoplasie, ma contrastano con la causa di tale incremento, che secondo taluni sarebbe imputabile ad un uso non selettivo di alcune metodiche diagnostiche come l'Ecotomografia in soggetti non a rischio e non sintomatici, l'Agoaspirato Tiroideo, l'Eco-color-Doppler dei vasi epiaortici, la PET-TC, ecc..

---

<sup>22</sup> SENTIERI è acronimo di Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri, a cura Ministero della Salute, gruppo lavoro, SENTIERI 14/05/2014.

## 2.5 UN CASO REGIONALE

In tutti questi studi epidemiologici viene mantenuto il classico rapporto di incidenza delle neoplasie tiroidee, maschio/femmine, a netto favore di quest'ultime, mentre nel caso di coinvolgimento di sostanze tossiche ambientali, si osserva un'inversione di tale rapporto, come è successo a Taranto.

Pertanto, in base a queste evidenze è opportuno effettuare uno screening delle tireopatie sulla popolazione di Ortona che è a rischio di effetti nocivi da sostanze potenzialmente tossiche, illegalmente sversate nelle vicinanze del paese.

Nel caso di screening positivo o nel sospetto clinico-strumentale di una patologia tiroidea verranno richieste ulteriori indagini diagnostiche:

- FT3, FT4 e TSH, per la valutazione della funzione tiroidea;
- Anticorpi anti-TG, anticorpi anti-TPO e anticorpi anti-recettore del TSH, per valutare la presenza di una Tireopatia autoimmune;
- Tireoglobulina, come *marker* di danno tiroideo acuto o sub-acuto;
- Agoaspirato Tiroideo con esame citologico, nel caso di rilievo di noduli ad eco-pattern sospetto;
- Analisi di mutazione del gene B-RAF sul citoaspirato<sup>23</sup>, come marcatore molecolare del Carcinoma Papillifero della Tiroide.

---

<sup>23</sup> WAN P.T., GARNETT M.J., ROE S.M., LEE S. E ALTRI, *Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutation of B-RAF*, in *Cell.*, 116 (6), 855-867.

## 2.6 RADIO ISOTOPI, OSPITI INDESIDERATI MA OBBLIGATI: <sup>131</sup>I

Nel corso degli anni sono stati proposti e indagati numerosi fattori di rischio per il cancro della tiroide: la patologia nodulare benigna, il deficit o l'eccesso di iodio, la sovra-stimolazione ghiandolare TSH-indotta: solo le radiazioni ionizzanti sono risultate fattori causali documentati, in maniera ancora più significativa qualora l'esposizione avvenga in giovane età, in relazione all'elevato *turnover* cellulare.

Un radioisotopo, una volta immesso nel corpo umano, diventa oggetto di un ciclo metabolico in grado di influenzare il suo normale comportamento: per esempio, la distribuzione dello iodio all'interno della ghiandola tiroidea è tale che la (debole) emissione di particelle  $\beta$  durante il periodo di decadimento radioattivo non avviene in modo uniforme, determinando possibili effetti genetici e somatici. Il lento ma perpetuo avvelenamento ormai endogeno.

Per quanto riguarda i possibili effetti mutageni in soggetti giovani, i dati in letteratura sono limitati; un'informazione indiretta può derivare dall'esperienza maturata con i bambini esposti al *fall-out* di Chernobyl<sup>24</sup> (che peraltro presenta caratteristiche differenti rispetto all'irradiazione conseguente al trattamento radio-ablativo per ipertiroidismo).

I dati raccolti hanno confermato la maggiore suscettibilità all'induzione di carcinomi tiroidei nei bambini e negli adolescenti<sup>25</sup> esposti alle radiazioni ionizzanti derivanti dal fall-out rispetto agli adulti.

Uno studio condotto da Prof. ZABLOTSKA su 11646 bielorusi che al momento dell'incidente nucleare-aprile 1986- e monitorati con uno screening regolare dal 1997 al 2008, avevano meno di 18 anni, ha dimostrato l'insorgenza di 158 casi di cancro

---

<sup>24</sup> Cfr. ZABLOTSKA L., docente di Epidemiologia e Biostatistica alla University of California di San Francisco *Chernobyl, tumori alla tiroide più aggressivi a causa delle radiazioni*, in Cancer, 2014.

<sup>25</sup> PUI C.H., Cheng C., LEUNG W., RAI S.N., RIVERA G.K., SANDLUND J.T., RIBEIRO R.C., RELLING M E ALTRI, *Extended follow up of long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*, in N. Engl. J. Med., 2003, 349(7), 640-649.

alla tiroide, dovuti all'esposizione di  $^{131}\text{I}$  radioattivo, sono di tipo particolarmente aggressivo, esiste inoltre un legame direttamente proporzionale con la dose di radiazioni assorbita, da cui scaturisce un ampio spettro di tireopatia sia benigne che maligne.

Iodio, Cesio, Tellurio, declinati con il loro numero di isotopi, e tutte le altre sostanze rilasciate dall'esplosione e precipitate a terra, sono entrate nella catena alimentare; a 25 anni di distanza i giovani italiani tendono ad ammalarsi sempre più di cancro, in particolare alla tiroide, perché le nano particelle dissolte in aerosol e disperse nelle nubi, solo in parte sono precipitate nel luogo dell'esplosione, ma il restante si è diffuso via etere lontano dal sito rosso, per giungere, trasportato dai venti ed inglobato nelle nubi, fino a noi, creando le basi di un avvelenamento perpetuo.

Il cancro della tiroide sotto i 40 anni è il secondo tumore più comune tra le donne, il quinto tra gli uomini; i casi di malattia registrati tra il 2001-2005 sono raddoppiati rispetto a quelli segnalati tra il 1991-1995, sia per le donne, più inclini geneticamente alla malattia, sia per gli uomini. Si è evidenziata una relazione tra la notte del 26 Aprile 1986 e i nuovi tireopatici.

L'incidenza della malattia risultò superiore nei bambini di due anni<sup>26</sup>, che al momento dell'indagine non erano stati esposti direttamente alle radiazioni di *fall-out*, ma per via transgenerazionale, *erano state esposte le gonadi dei loro genitori*, attraverso una sorta di *stress* genetico erano stati marcati i gameti, traducendosi in vere e proprie modifiche del genoma, infatti l'esposizione a piccole dosi quotidiane di radiazioni, è in grado di indurre nel genoma umano, specie in quello fetale,

---

<sup>26</sup> ITO Y., MIYAUCHI A., KIHARA M., HIGASHIYAMA T., KOBAYASHI K., MIYA A., *Patient age is significantly related to the progression of papillary micro-carcinoma of the thyroid under observation*, in *Thyroid*, 2014, 24(1), 27-34.

condizioni di instabilità genetica persistenti, progressive e precancerogene<sup>27</sup>.

In ogni caso, la possibile evoluzione di una tireopatia benigna verso una forma maligna è metodologicamente difficile da investigare e i dati relativi sono contraddittori: alcuni studi documentano un nesso, altri di fatto lo smentiscono. Occorre poi sottolineare la possibilità, qualora la relazione tra lesioni benigne e neoplastiche della tiroide fosse significativa<sup>28</sup>, di incorrere in una sovrastima del rischio cancerogenetico associato all'esposizione a radioiodio.

Nel corso degli ultimi anni inoltre, la messa a punto di tecniche biologico-molecolari molto sensibili ha consentito l'identificazione e l'analisi di numerosi eventi chiave, genomici e postgenomici, coinvolti nello sviluppo cancerogenetico<sup>29</sup>: l'andamento clinico di una neoplasia deriva dall'interazione stocastica di tali elementi in grado di influenzare aspetti come la differenziazione cellulare, il tasso di crescita, la diffusione metastatica. L'interazione tra questi fattori è alla base della profonda eterogeneità della malattia neoplastica e la loro correlazione con l'andamento clinico della malattia ha importanti riflessi prognostici e predittivi.

È stato dimostrato, per esempio, che la somministrazione protratta o frazionata di radioiodio risulta meno cancerogena rispetto alla  $\beta$ -esposizione; il tempo di decadimento dello <sup>131</sup>I è approssimativamente di una settimana e la maggior parte della dose assorbita dalla tiroide viene eliminata in circa sei settimane: basse dosi radianti consentono di riparare il danno al DNA, mentre tali meccanismi riparativi sono saturati ad alte dosi, con effetti trasformativi a livello cellulare ampiamente documentati. Tuttavia, soggetti con alterati/inefficienti meccanismi riparativi del DNA, per esempio a causa di mutazioni a carico dell'oncosoppressore p53, e pertanto

---

<sup>27</sup> Cfr. BURGIO E., *Thyroid Cancer after Chernobyl*, in *Nature*, 1992.

<sup>28</sup> HUNG W., *Solitary thyroid nodules in childhood and adolescens*. 1999, 52, 15-8.

<sup>29</sup> RABES H.M. E ALTRI, *Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implication*, in *Clin.Cancer Res.*, vol. 6, n°3, 2000, 1093-103.

portatori di una generica suscettibilità per patologia neoplastica, possono subire effetti trasformativi anche per basse dosi di radionuclide<sup>30</sup> somministrate; emerge così la necessità di investigare la complessa e ancora solo parzialmente chiarita interazione tra fattori genetico-biologici<sup>31</sup> e ambientali nella stratificazione del rischio cancerogenico tiroideo.

---

<sup>30</sup> XING M., *Molecular pathogenesis and mechanism of thyroid cancer*, in Nat. Rev. Cancer, 2013, 13,3, 184-99.

<sup>31</sup> Cfr. VOGELSTEIN B., KINZLER K.W., *The genetic basis of human cancer*, 2002.

## 2.7 UN CASO TIPO

Carcinoma anaplastico della tiroide<sup>32</sup> insorto dopo terapia con <sup>131</sup>I per morbo di BASEDOW, caratteristiche ed eloquenti le immagini scintigrafiche con ipercaptazione dei residui tiroidei neoplastici del mdc; patognomoniche le immagini TC-RMN con mdc che risaltano le ripetizioni neoplastiche a carico dei parenchimi epatico e pancreatico



Figura 1 Residui tiroidei ipercaptanti alla scintigrafia

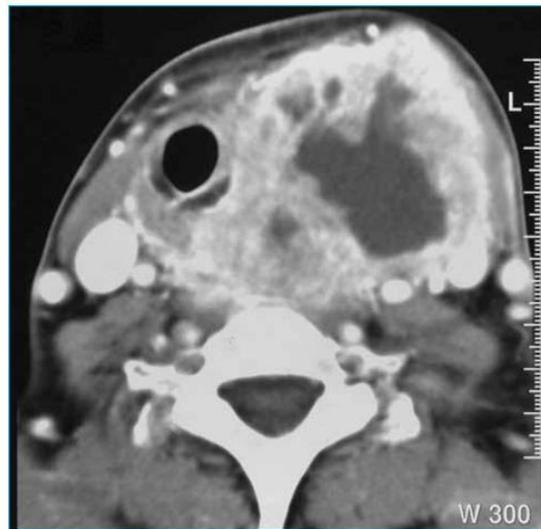


Figura 3 Massa tiroidea con colliquazione centrale; dislocazione laterale della trachea

Carcinoma anaplastico della tiroide insorto dopo terapia con <sup>131</sup>I per morbo di Basedow

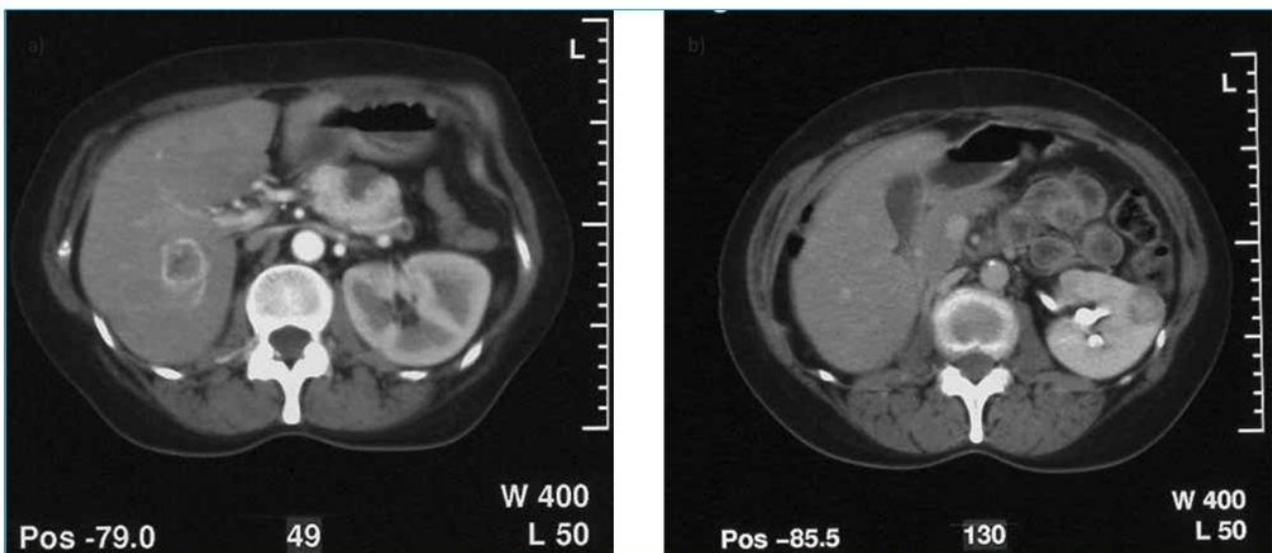


Figura 2 a) Massa pancreatico-colicistica e b) massa renale sinistra con secondarismi epatici

<sup>32</sup> GIUSTOLISI N. E ALTRI, *Il carcinoma anaplastico della tiroide. La nostra esperienza su 25 pazienti* in Acta Chir. Med, 2006, 22, 101.

In letteratura sono stati descritti rari casi di comparsa di carcinoma anaplastico della tiroide dopo la terapia per cancro differenziato con dosi ablative di  $^{131}\text{I}$  e ancor più rari casi comparsi dopo la terapia con  $^{131}\text{I}$  per ipertiroidismo<sup>33</sup>. Non esiste ancora un “marcatore” molecolare del danno indotto dalla terapia radio-metabolica e grandi sono le difficoltà nel discriminare in modo statisticamente significativo, con l’osservazione epidemiologica diretta, i tumori radio-indotti rispetto a quelli spontanei. Si fa strada l’ipotesi che, in presenza di alterati meccanismi riparativi del DNA, gli effetti stocastici in realtà non siano casuali e possano verificarsi anche per basse dosi radianti. L’oncosoppressore<sup>34</sup> p53 è coinvolto nella progressione della patologia neoplastica tiroidea e diversi studi hanno documentato come mutazioni a suo carico siano più frequenti nei carcinomi della tiroide scarsamente differenziati rispetto ai carcinomi ben differenziati.

È stata pertanto formulata l’ipotesi che la terapia con  $^{131}\text{I}$  di forme ben differenziate possa determinare la loro trasformazione in forme scarsamente differenziate a pessima prognosi. In realtà lo  $^{131}\text{I}$  non costituirebbe causa diretta di trasformazione anaplastica: una dose insufficiente per curare le neoplasie tiroidee differenziate potrebbe determinare precoce de-differenziazione in senso anaplastico per il sovrapporsi di nuovi danni genomici; è ragionevole ipotizzare un percorso cancerogenetico sovrapponibile anche per la terapia radio-ablativa per ipertiroidismo.

Se è ampiamente documentato l’effetto trasformante delle radiazioni ionizzanti, rimane ancora non completamente chiarito il meccanismo molecolare che sottende l’evento trasformativo: recenti studi hanno dimostrato che l’arresto del ciclo cellulare in G1 visto dopo irradiazione è p53-dipendente. Le radiazioni ionizzanti porterebbero a un incremento dei livelli di p53 attraverso meccanismi post-trascrizionali e l’attivazione del *check-point* G1 solo nelle cellule con

---

<sup>33</sup> COBURN M., TEATES D., WANEBO H.J., *Recurrent Thyroid Cancer. Role of Surgery versus radioactive iodine<sup>131</sup>*, in Ann. Surg., 1994, 219, 587-93.

<sup>34</sup> Cfr. SOARES O., CELESTINO R. E ALTRI, *Prognostic Biomarkers in thyroid cancer*, in Virchowa archive, 2013.

oncosoppressore<sup>35</sup> p53 funzionante. La perdita di detto *check-point* dopo irradiazione avrebbe importanti implicazioni nella cancerogenesi, in quanto le cellule con perdita della funzione “p53-dipendente” progrediscono in fase S senza riparare il danno al DNA.

Nel nostro caso particolare, poi, non va trascurato che: studi sperimentali hanno dimostrato che alcune citochine (interleuchina-1, *transforming growth factor-β1* e *tumor necrosis factor-α*)<sup>36</sup> possono, anziché inibire, stimolare la crescita di cellule di carcinoma anaplastico della tiroide agendo su meccanismi alterati di trasduzione del segnale; è possibile che l’ipertiroidismo fosse associato, *ab ovo*, ad una neoplasia occulta differenziata della tiroide e che, nonostante la tiroidectomia fosse stata *near total*, la terapia con <sup>131</sup>I abbia solo slatentizzato e reso più aggressiva una neoplasia già presente. Sulla base di questi dati, è plausibile che in un paziente con pregressa storia di neoplasia, anche non tiroidea, e che sviluppi poi ipertiroidismo, le basse dosi di iodio radioattivo utilizzate nella terapia di tale forma morbosa possano indurre la comparsa di neoplasia tiroidea indifferenziata. In questi pazienti, pertanto, sarebbero da preferire, secondo la nostra esperienza e quella di alcuni altri autori, terapie diverse dallo <sup>131</sup>I.

---

<sup>35</sup> FAGIN J.A. E ALTRI, *High prevalence of mutation of p53 gene in poorly differentiated thyroid carcinomas*, in J. Clin. Invest, 1993, 91, 179-184.

<sup>36</sup> PAONESSA A., LIGUORO D., MELLONE S., MOSCATO F., PACIFICO F., FORMISANO S., *Ruolo di NGAL, un gene regolato da NF-KB nel crosstalk tra infiammazione e cancro*, Giornate scientifiche Università Federico II Napoli 2015.

## 2.8 TUMORI DELLA TIROIDE IN ARMI

Rispetto alla rarità di presentazione di cancri anaplastici<sup>37</sup> radio indotti da terapie radio-iodio metaboliche, nel contesto più specificamente militare<sup>38</sup>, ci troviamo di fronte ad un evento eccezionale, ma di grave portata, in cui la popolazione castrense, impiegata nei Teatri Operativi delle Missioni di Pace, detiene un primato ingravesciente ed alquanto preoccupante di insorgenza di neoplasie in giovane età, che interessano -individui in pieno benessere fisico- dopo la permanenza in Terre contaminate.

L'uso di munizioni a *DU* e l'impatto con il bersaglio provoca una combustione a temperature elevatissime, dai 3.000 ai 5.000 °C, che producono un pulviscolo di metalli pesanti e aerosol di *DU* nano-goccioline che galleggiano nell'aria, sono facilmente trasportabili a grandi distanze dai venti e soprattutto sono composte da nuovi materiali, nuove fusioni di molecole più piccole dei «Pm 10», le cosiddette «polveri sottili». Si tratta di particelle di dimensioni inferiori ai 10 micron, che possono entrare con estrema facilità nel circolo sanguigno dopo esser stati ingeriti<sup>39</sup> come residui depositati sui vegetali che si mangiano<sup>40</sup>.

A seguito della segnalazione di un eccesso significativo di linfomi di

---

<sup>37</sup> CARCANGIU M.L. E ALTRI, *Anaplastic thyroid cancer: a study of 70 case*, in Am. Jour.Clin.Pathol, 1983, 2, 135-158.

<sup>38</sup> Cfr. ROSAI J., CARCANGIU M.L., DE LELLIS R.A., *Tumors of the Thyroid gland*, III, in Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1992.

<sup>39</sup> GALLI A.M., *Atti Parlamentari*, Commissione Difesa Senato, Inchiesta sull'uso di *DU*, 22/12/2000.

<sup>40</sup> *Ibidem*, «Dagli Atti risulta che tutti gli alimenti distribuiti alla mensa e allo spaccio della base ove prestava servizio il ricorrente, compresa l'acqua utilizzata sia per l'alimentazione sia per l'igiene personale, erano oggetto di approvvigionamento in loco, e che era stato consentito ai militari di acquistare autonomamente carne macellata e verdure coltivate in loco» e dunque «quei luoghi dichiaratamente inquinati da *DU* e dalle sue micro polveri sono da porsi in rapporto eziologico con l'insorgenza della neoplasia». Un dato certo è che la zona del Kosovo posta sotto protezione del contingente italiano è quella che nel 1999 fu più bombardata (fonte NATO/KFOR): 50 siti per un totale di 17.237 proiettili.

HODGKIN nelle truppe italiane impiegate in Bosnia e in Kosovo negli anni 1995-2001, è stato istituito un sistema di sorveglianza delle neoplasie maligne nei militari. Secondo i risultati preliminari, l'incidenza per tutti i tumori tra il 1996 e il 2007 è apparentemente molto bassa e per il linfoma di HODGKIN non si discosta dai valori attesi; l'eccesso di casi di questo tumore nel 2001-2002 è legato a un picco d'incidenza nel 2000 nell'intera popolazione militare, non è associato alla permanenza nella ex-Jugoslavia e rappresenta probabilmente un evento casuale. Nell'intera popolazione militare è infine osservabile un incremento significativo di casi di cancro della tiroide. La stima dei tumori realmente incidenti nella popolazione militare, inclusi i casi che sfuggono alla sorveglianza, non differisce significativamente dai valori attesi, tranne per l'incidenza del cancro della tiroide, apparentemente triplicata<sup>41</sup>. Tale aumento è probabilmente dovuto a un *bias* di selezione. I risultati della sorveglianza concordano con quelli relativi ai contingenti militari di altre nazioni impiegati nelle aree dell'Iraq e dei Balcani ove sono state utilizzate munizioni con proiettili a *DU*, nei quali non è stato fino a ora evidenziato un incremento dell'incidenza di neoplasia maligne<sup>42</sup>. In ragione delle particolari caratteristiche della popolazione militare, la valutazione della morbosità per cancro nelle forze armate potrà tuttavia difficilmente essere esaustiva, in assenza di una modifica della normativa vigente che consenta, nel rispetto della *privacy*, il collegamento tra i *record* individuali del personale militare e gli archivi sanitari del servizio sanitario nazionale.

*Moltissimi reduci operati alla tiroide*<sup>43</sup>, esordisce così una testimonianza raccolta dall'Osservatore Militare, di un soldato rientrato da una missione in Kosovo, circa il 70% di patologie tiroidee, tra i militari, che a più riprese hanno prestato

---

<sup>41</sup> PERAGALLO M.S., URBANO F., SARNICOLA G., LISTA F., VECCHIONE A., *Cancer incidence in the military: an update*.

<sup>42</sup> Sono 307 i militari morti e oltre 3.700 i malati, da L'Osservatorio Militare. Maggio 2013.

<sup>43</sup> Il 4 gennaio 2010 l'Associazione delle Vittime dell'Uranio ha reso noto nel corso di una conferenza stampa a Lecce il numero presunto di militari italiani morti per possibile contaminazione da *DU*.

servizio nel Teatro Balcanico, di cui, però, solo in parte si ha un bilancio completo<sup>44</sup>: un documento della Sanità Militare, riporta 171 decessi e 2500 malati, destinati a crescere, ma i dati sono parziali e non includono i decessi avvenuti in Patria di personale impegnato nei poligoni di tiro, o di specialisti meccanici e manutentori di mezzi militari contaminati.

I tumori papillari sono predominati rispetto alle altre categorie, sebbene I più temuti siano i cancro anaplastici<sup>45</sup> della tiroide irradiata ed i LNH tiroidei.

## 2.9 CASISTICA DI DECESSI

1. Carcinoma papillare lobo tiroideo CC, nucleo EOD (*Explosive device disposal*) Kosovo 3/12/2002-7/04/2003 missione NATO Joint Guardian maneggiava ordigni *DU* che sequestrati venivano fatti brillare<sup>46</sup> in un “fornello” tutti insieme senza protezione alcuna degli operatori;

2. Carcinoma papillare tiroideo di militare con incarico di armeria ed artificiere da esposizione *DU* 5/10/2010 sentenza n.17232 emessa dal Tar Campania; EI Kosovo 15/03/2000-15/07/2000, 15/03/2001-16/07/2001, 25/03/2002-26/07/2002 tra il 2000 e il 2002;

3. Adenocarcinoma del Colon, con metastasi linfonodali diffuse, oltre che al tratto enterico anche ai linfonodi mediastinici ed alla tiroide; Caporal Maggiore (→ *CM*) EI Villaggio Italia Kosovo Pec 18/03/2010, nelle biopsie tissutali sono state ritrovate nano particelle di *DU*, sentenza emessa dalla Corte dei Conti Reg. Lazio;

4. Carcinoma cervello elicotterista deceduto 29/06/2011; KFOR, ANTICA

---

<sup>44</sup> Non sempre i militari si rivolgono al Sistema Sanitario Castrense Interforce, nella maggior parte dei casi optano per centri specialistici di cura Laici, evitando volutamente i rischi di Riforma per patologia incompatibile con il SMI (Servizio Militare Incondizionato) ed eludono il censimento permanente per patologie neoplastiche.

<sup>45</sup> MOORE J.H. E ALTRI, *Anaplastic transformation f metastatic follicular carcinoma of the thyroid*. In *J. Surg. Oncol.*, 1985, 29, 216-221.

<sup>46</sup> Art.4 bis, comma 1, DL n. 393 del 2000, introdotto dalla Legge di conversione n. 27 del 2001.

BABILONIA, Belluno;

5. Epatocarcinoma con tracce di Pb, *DU*, Mc. Deceduto 31/03/2014

Dal 1992 al 1994 *CM* nel Terzo Reggimento Artiglieri della Brigata Alpina Julia. Da febbraio ad aprile del 1994, è stato in Mozambico con la missione di pace Albatros, diagnosi infausta al rientro dalla missione;

6. Grado primo maresciallo incursore dell'Aeronautica Militare, veterano di tante missioni all'estero per un cancro, causato dall'esposizione all'uranio impoverito. È la 321/a vittima;

7. Grado *CM* Esercito italiano, 27 anni quando è morto. Linfoma HODGKIN, missione nei Balcani, in Kosovo per la precisione. E non aveva un equipaggiamento adeguato: «Erano zone con climi rigidi, quindi mi davano il supplemento di vestiari per climi rigidi, quando avrebbero dovuto darmi pure il supplemento per le cose chimiche, invece, neanche una maschera, zero. Solo i guanti, ma quelli di lana». Si riferiva al *DU* contenuto in alcuni proiettili, è quello che gli ha causato la malattia, sosteneva.

8. Cancro quando aveva 29 anni. Grado Maresciallo. Sardo. Adesso è morto. È stato in missione in Somalia. Si è sempre chiesto se il suo male fosse causato dai proiettili maneggiati in dieci anni di carriera militare. Ha toccato sostanze tossiche: mercurio, cromo, cadmio, arsenico, piombo e uranio impoverito, tra le altre.

9. Grado Sergente. Anche lui si è ammalato di linfoma di HODGKIN. Lo ha scoperto durante le esercitazioni al poligono di Capo Teulada, in Sardegna: «dormivamo e mangiavamo nelle tende, camminavamo su terreni non bonificati e c'erano dappertutto resti di proiettili di ogni tipo, anche americani».

10. Grado *CM* Scelto. È stato in missione in Bosnia, Kosovo e Iraq. È malato di leucemia, ha fatto il trapianto di midollo osseo e decine e decine di sedute di chemioterapia.

11. 36 anni. Marina Militare e ha un tumore al cervello. In Kosovo si è esposto alle radiazioni di *DU*. «Ricordo che durante una campagna c'era stato un carro radar che

era stato bombardato con proiettili d'uranio, ma noi a quei tempi non conoscevamo gli effetti dell'uranio impoverito, eppure mi era sembrato strano che i nostri colleghi americani fossero equipaggiati con tute e maschere particolari”.

12. *CM* Scelto è morto di cancro al pancreas nel 2008. E' stato in missione in Bosnia. Dalle sue testimonianze si apprende di come sia stato spesso in contatto con metalli pesanti e *DU*.

### **2.9.1 CASISTICA PERSONALE**

1. L.go Tn. CC carcinoma follicolare e papillare della tiroide, sovvertimento completo della struttura ghiandolare, tiroidectomizzato, ora in buona salute, missioni: Kosovo, Bosnia, Macedonia, Albania, Irak.

2. Mar. Ordinario tecnico elicotterista, carcinoma anaplastico della tiroide, della vescica, con metastasi diffuse al rene, al colon, polmoni e fegato. Nei prelievi autoptici sono state ritrovate nano-particelle sferiche di zirconio e tracce di *DU*. Dopo numerosi interventi e cicli di chemioterapia decesso a 41 anni. Missioni: Balcani e Golfo, Somalia e Irak.

3. Ten. Col. Specialista elicotterista, k testicolo, K colon trasverso, K prostata. Dopo diversi cicli di radio-chemio terapia, ed interventi chirurgici, si è stabilizzato ed è in *follow-up* a tre mesi. Missioni: Balcani, Somalia, Golfo.

4. tre casi di K prostata in uff. superiori elicotteristi; dopo radio-chemio attuale SBS. Missioni Balcani, Somalia, Afghanistan, Irak.

5. L.go tn. Specialista elicotteri, Linfoma di HODGKIN con metastasi ossee del massiccio faciale e localizzazioni linfonodali latero-cervicali, sovraclaveari sin, e linfoma tiroideo. Dopo nove cicli di chemio e sette interventi chirurgici, vivente e combattivo. Missioni nei Balcani, Irak, Afghanistan, Somalia.

# PARTE TERZA

## DAI MODELLI METABOLICI SPERIMENTALI AI NANOFARMACI

### 3.1 MODELLI METABOLICI SPERIMENTALI

Per comprendere<sup>1</sup> meglio gli effetti patogenetici di *DU* e dei suoi prodotti di fusione sull'uomo si ha bisogno di studi comparativi sperimentali sul modello animale, In particolare, si sono scelte le cavie della razza albina di ratto (specie *Rattus Norvegicus*, ceppo WINSTAR) caratterizzato da dimensioni superiori a quelle delle altre cavie usate in fase sperimentale, più mansueti e di indole docile, pertanto più facili da maneggiare.

Per l'obiettivo, di effettuare lo studio metabolico di *DU* incorporato, il numero degli animali da utilizzare è stimato tra sei e venti, tutti provenienti dallo stesso allevamento perché si possa garantire una certa omogeneità genetica, in relazione alla qualità dei dati ottenuti. Gli animali verranno quindi sottoposti ad autopsia, in particolare verranno analizzate:

1. La regione nasale anteriore;
2. La regione nasale posteriore, la bocca e la gola;
3. La trachea e i bronchi;
4. I bronchioli;
5. Gli alveoli interstiziali;
6. Linfonodi mediastinici e Tiroide;
7. Sangue;

---

<sup>1</sup> *Equipe* di Ricercatori che hanno messo a punto il modello sperimentale descritto: Prof. M. ESPOSITO (U-Series Srl), Prof. M. MARTELLINI ( Centro Volta- Landau Network), Prof. P. BARTOLOMEI (ENEA-FISMET), Prof. M. DE SALVE ( Politecnico di Torino), Prof. F. DE ROSA e R. TINTI (ENEA FIS-NUC), Prof. C. VACCARO (Univ. di Ferrara), Prof. A. PALUCCI (ENEA FIS-LAS), Prof. G. ZANINI e M. BERICO (ENEA PROT-INN), prof. T. Giorgiadas (CNR IBIMET), prof. A. GATTI ( Univ. Modena e Reggio Emilia), Prof. C. PO (ASL di Bologna), Prof. M. CRISTALDI (Univ. di Roma La Sapienza).

8. Cervello;
9. Reni;
10. Ossa;
11. Organi riproduttivi.

Le analisi sugli organi e i tessuti prelevati, sono state condotte con tecniche di microscopia elettronica, spettrometria di massa al plasma per la rilevazione degli isotopi pesanti di *DU*.

I reni, come precedentemente affermato, sono considerati l'organo più sensibile a causa dell'ambiente acido che permette all'uranio in forma solubile di attaccare le cellule; si ritiene che una dose di uranio significativa capace di causare morte cellulare sia pari a 3 ppm, ciò corrisponde per un maschio adulto a circa 1 mg di uranio nei reni.

La OSHA Usa<sup>2</sup> ha fissato come limite massimo 0,05 mg/mc di composti solubili, mentre 0,025mg/mc per quelli insolubili, la permanenza a questi limiti porta ad una concentrazione stazionaria di U pari a 1 ppm, ovvero 60 mg di aerosol solubile o 1400 mg di aerosol insolubile ingerito, la stessa concentrazione si raggiunge con l'inalazione di 5-6 mg di *DU* solubile o 300-1400mg di uranio insolubile. La HEALTH PHYSICS SOCIETY stima che le soglie per danni renali temporanei o permanenti sia rispettivamente di 8-40 mg di *DU* solubile inalato.

Tutti i tessuti espuntati: fegato, tiroide, reni, ossa, cervello, testicoli, utero, ovaie e midollo, servono per le analisi chimico-fisiche, biochimiche, morfologiche, istochimiche ed istopatologiche mirate, a misurazioni radiometriche e radiochimiche. Un altro campione controllo è rappresentato dai roditori selvatici<sup>3</sup> che essendo popolazione naturale, può fungere da

---

<sup>2</sup>Acronimo per OCCUPATIONAL SAFETY HEALTH ADMINISTRATION.

<sup>3</sup> IERADI L. A., MORENO S., BOLIVAR J.P., CAPPAL A., DI BENEDETTO A., CRISTALDI M.,

elemento di bioindicatore in aree contaminate, è possibile rilevare negli organi bersaglio la presenza di contaminanti e monitorare l'andamento della loro concentrazione nel tempo *monitoraggio ecotossicologico*<sup>4</sup>; valutando in essi adeguati *biomarkers* si può stimare l'impatto anche di bassa contaminazione del territorio.

Oltre ai *biomarkers* sono stati usati anche degli *endpoints* citogenetici (da analizzare nel midollo osseo e nel sangue); in particolare tra i *biomarkers* genetici, il test dei micronuclei è un semplice e rapido test in vivo considerato un buon indicatore di danno citogenetico indotto da mutageni chimici o da radiazioni ionizzanti in cellule somatiche umane ed animali<sup>5</sup>.

L'analisi della frequenza dei micronuclei nelle cellule del sangue periferico e del midollo osseo è stata condotta su preparazione di vetrini, con campioni sottoposti a colorazione Giemsa e per la immunofluorescenza dei cinetocoti, la determinazione della frequenza dei micronuclei negli eritrociti (POLICROMATICI E MONOCROMATICI) potrà passare da un conteggio ottico eseguito su 2000 cellule per individuo fino ad un conteggio di 15000 cellule mediante un citometro a flusso bi-laser.

Altra fonte di informazioni può essere fornita dalla catena alimentare, sorgente di irradiazione indiretta per l'uomo, che assimilando la carne animale contaminate *per ingestione da parte dell'animale di erba radioattiva ed assimilazione per via inalatoria di polveri contaminanti sollevate durante la ruminatio*<sup>6</sup>.

---

*Free living rodents as bioindicators in natural project areas*, in Environ. Poll., 102, 265-268.

<sup>4</sup> Cfr. IERALDI E ALTRI nel 1996, ZIMA E ALTRI nel 1999; RUIZ-LAGUNA E ALTRI, *Uso di roditori selvatici in aree terrestri interessate da contaminazione* XIV Legislatura, - Disegni di Legge e Relazioni – Documenti, 2001.

<sup>5</sup> TANZARELLA C., DEGRASSI F., CRISTALDI M., LASCIALFARI A., CHIUCHIRELLI G., IERALDI L., *Genotoxic damage in free-living Algerian mouse ( mus spretus) after ecological disaster*, in Environmental Pollution, 2001, 115, 43-48.

<sup>6</sup> ROSAMILIA S., GAUDINO S., SANSONE U., BELLI M., JERAN Z., RUISI S., ZUCCONI L.,

*DU* inalato passa, se non espulso col meccanismo muco-ciliare dagli epitelii respiratori, dai polmoni al sangue, da cui viene eliminato prevalentemente per via renale (52%). Una piccola parte (2-20%) si fissa nelle ossa (emivita biologica 20-5000 gg.), mentre alcuni organi connessi all'apparato polmonare, linfonodi del mediastino e tiroide, risultano particolarmente esposti:

- Reni: uranio esavalente emivita 6-1500 gg;
- Intestino: i cloruri di uranio che si formano nello stomaco, possono essere riassorbiti fino al 2,5%;
- Fegato assorbe in prevalenza uranio tetravalente, eliminato poi con le feci;
- Molto esposte sono la superficie delle trabecole dell'osso spugnoso, il midollo rosso emopoietico tra esse interposto e la tiroide.

Inoltre, la capacità dell'uranio metabolizzato di formare complessi con le molecole biologiche contenenti fosfati, acidi nucleici e fosfolipidi, e sulfidrilici, proteine, fornisce le basi teoriche per una sensibile interazione con i processi di sintesi e di riparazione del DNA nelle cellule somatiche, a rischio cancerogeno, e germinali, a rischio genetico, con probabili effetti sulle successive generazioni, anche di tipo teratologico.

I residui non assorbiti tracciano la via dell'uranio "eliminato" attraverso l'escrezione a breve termine (circa il 90% di *DU* inalato o ingerito in 3-6 gg).

Questi i dati ottenuti dall'analisi dei modelli sperimentali esaminati che confermano l'ipotesi eziopatogenetica di *DU* nel modello animale più prossimo per caratteristiche fisiologiche all'uomo.

### **3.2 NANOTECNOLOGIE: DALLA DIAGNOSI ALLA CURA ATTRAVERSO L'USO DEL "NANO"**

Un nanometro è un miliardesimo di metro: difficile immaginare qualcosa di così piccolo, equivalente a 1/80.000 dello spessore di un capello, uno spazio nel quale potrebbero stare stipati circa dieci atomi di idrogeno. Eppure è su questa scala che lavorano i biofisici che si occupano di nanotecnologie: materiali, strumenti e sistemi farmacologici talmente piccoli da poter interagire con le cellule.

Una cellula ha un diametro che va dai 10.000 ai 20.000 nanometri. Ciò significa che qualsiasi prodotto intorno ai 100 nanometri (la scala sulla quale lavorano gli scienziati in ambito biomedico) è in grado di entrare nella cellula e persino negli organelli che la compongono e di interagire col DNA e con le proteine.

In particolare, queste tecnologie ultrapiccole vengono sperimentate in oncologia su due fronti: primo, per individuare la malattia il più presto possibile; secondo, per cercare di portare dentro alle cellule cancerose i farmaci, in modo che siano efficaci al massimo contro il tumore e tossici il minimo possibile per i tessuti sani.

Per quel che riguarda il cancro, le maggiori promesse si hanno attualmente nel campo diagnostico. La malattia oggi può essere riconosciuta, nella maggior parte dei casi, solo quando assume dimensioni macroscopiche ma noi sappiamo che è provocata, ai suoi esordi, da alterazioni molecolari a livello del DNA.

Strumenti capaci di entrare nelle singole cellule e scoprire dove e come si annida l'alterazione potenzialmente pericolosa sarebbero quindi preziosissimi per testare nuovi farmaci o nuovi strumenti su campioni di tessuti tumorali, è spesso necessario distruggere le cellule prelevate dai pazienti mediante biopsie o interventi chirurgici.

Un test effettuato su scala nanometrica, invece, potrebbe lasciare le cellule e i tessuti intatti, permettendo di riutilizzarli in caso di insuccesso per provare una soluzione diversa: un bel vantaggio soprattutto per quanto riguarda i tumori rari, la cui ricerca è frenata anche dalla scarsità di materiale biologico a disposizione degli scienziati.

Uno dei nanostrumenti che ha già raggiunto un discreto sviluppo è la cosiddetta 'mensola' o *cantilever*<sup>7</sup>, un supporto che può essere modificato per trasportare molecole in grado di legarsi a sequenze di DNA alterato o a proteine presenti in determinati tipi di cancro. Monitorando i punti in cui i *cantilever* si "agganciano" al DNA<sup>8</sup>, i ricercatori sono in grado di scovare le alterazioni del codice genetico.

Anche i nanopori<sup>9</sup>, già testati in alcuni laboratori, potrebbero migliorare le diagnosi. Si tratta di minuscoli pori sintetici in grado di far passare un solo filamento di DNA alla volta, come una sorta di setaccio<sup>10</sup>. Mentre il DNA scorre nel nanoporo, i ricercatori possono misurare forma e proprietà elettriche di ogni base col vantaggio che il sistema funge anche da strumento di lettura del codice genetico. Per segnare sul DNA il punto in cui è presente un'alterazione, si possono utilizzare i nanotubi al carbonio, indicati soprattutto in ambito oncologico. L'effetto è quello della bandierina segnaletica: l'insieme dei nanotubi indica agli scienziati la dislocazione delle mutazioni, un'informazione importante in quanto può suggerire in che modo si evolverà la malattia.

---

<sup>7</sup> Cfr. MUKHOPADHYAY R., E ALTRI, *Nanomechanical sensing of DNA sequences using piezoresistive cantilevers*. Langmuir, 2005.

<sup>8</sup> Cfr. MAO X., E ALTRI, *Disposable nucleic acid biosensors based on gold nanoparticle probes and lateral flow strip*, in Anal. Chem., 2009.

<sup>9</sup> Nanopore strand sequences: metodo di lettura del DNA a coppia di basi per singolo filamento, se collegati in un Sistema a cluster di 20 nodi su minisequenziatori da 8000 npori, può analizzare l'intero genoma di un campione di DNA in 15 min.

<sup>10</sup> CLARKE J., WU H.C., JAYASINGHE L., PATEL A., *Continuous base identifier for single molecule nanopore DNA sequencing*, in Nature Nanotechnology, 2009, 265-270.

«Le nanotecnologie sono determinanti anche nell' eliminare il cancro dalle cellule malate senza danneggiare quelle sane. Oltre che come trasportatrici di farmaci, le nanoparticelle possono veicolare nei tessuti materiali in grado di assorbire la luce a determinate lunghezze d'onda. Grazie a questa proprietà le nanoparticelle si surriscaldano ed eliminano quella cellula, e solo quella, nella quale si trovano, questo trattamento prende il nome di *photodynamic therapy* o PDT»<sup>11</sup>.

Meccanismo molto simile è quello usato per la nano-radioterapia: si possono usare dei nanovettori (appositamente creati in laboratorio) che portano a destinazione solo nell'organo e nelle cellule malate delle particelle che vengono poi "scaldate" dall'esterno con radiazioni non dannose per l'organismo, come il laser. Con il calore i nanovettori si aprono, come mine che esplodono, rilasciando l'energia che brucia il tumore, risparmiando del tutto le parti sane. Una tecnica già in uso in Germania, all'ospedale CHARITÉ di Berlino, contro il glioblastoma cerebrale, usando nanoparticelle di ossido di ferro irradiate con campi magnetici.

L'obiettivo è trovare e colpire le metastasi e per farlo dobbiamo usare aerei, sommergibili, navi, truppe di terra, seguendo il principio usato dalla NASA per atterrare sulla luna: servono diversi componenti per le diverse parti del viaggio. In pratica è una semplice iniezione endovena di un farmaco diluito, ma la medicina è composta da vari "pezzi": la portaerei atterra sui vasi sanguigni vicini al tumore, sgancia aerei "intelligenti" che penetrano nei vasi e riconoscono le cellule malate, lanciando a loro volta le bombe solo su queste ultime.

---

<sup>11</sup> Sintesi personale da informazioni estratte dal sito: [www/CORDIS.it](http://www/CORDIS.it), *Nanophoto: Targeted NanoSystems for Improving Photodynamic Therapy and Diagnosis of Cancer*.

Si tratta di nanoparticelle di carbonio come vettori per i principi attivi della chemioterapia antitumorale: il farmaco vero e proprio (chiamato Paclitaxel) viene incapsulato nelle nanoparticelle e rimane nascosto finché queste arrivano in prossimità delle cellule cancerose, dove viene rilasciato come un vero e proprio *killer*. Le nanoparticelle sono state inoltre dotate di un sistema di riconoscimento (l'anticorpo Cetuximab)<sup>12</sup> che le guida solo verso le cellule malate e non verso quelle sane, che in questo modo non vengono intaccate come invece avviene nelle convenzionali chemioterapie.

In fase avanzata di sperimentazione ci sono anche delle nanoghiandole, piccole capsule da impiantare sottopelle e controllabili a distanza, che imitano l'attività delle ghiandole naturalmente presenti nel corpo umano. Così come quelle endocrine, ad esempio la tiroide, producono ormoni, le nanoghiandole rilasciano quantità minime di farmaci, anche per molti mesi, diluendo la dose (e anche gli effetti collaterali) nel tempo.

---

<sup>12</sup> DAISUKE S., JACOB M., BERLIN T., PHAM T. E ALTRI, *Noncovalent Assembly of Targeted Carbon Nanovectors Enables Synergistic Drug and Radiation Cancer Therapy in Vivo*, in ACS Nano, 2012, 6 (3), 2497-2505.

### **3.3 I DENDRIMERI**

Per portare farmaci all'interno delle cellule malate e focalizzarli esclusivamente sul bersaglio i nanotecnologi hanno inventato i dendrimeri<sup>13</sup>. Si tratta di molecole polimeriche dotate di un cuore, nel quale viene stoccata la sostanza da trasportare, e numerosi rami che fungono da "sensori" per l'identificazione del bersaglio. I dendrimeri sono già utilizzati in ambito sperimentale e non sono una scoperta recente: sono stati costruiti negli anni Settanta, all'alba delle nanotecnologie, dal biochimico DONALD TOMALIA. Per "montarli", TOMALIA inventò un meccanismo simile a quello con cui si costruiscono i cristalli.

### **3.4 INDUZIONE ALLA MORTE DI CELLULE MALATE TRAMITE ASSORBIMENTO ESTREMO DI LIQUIDI**

Una squadra di studiosi dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, durante la partecipazione al congresso mondiale EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, ha dichiarato che la molecola "miR-199<sup>o</sup>-3p" induce le cellule del tumore della tiroide ad assorbire una tale quantità di liquidi da farle esplodere. La molecola appena citata che generalmente esiste già nelle prime fasi del cancro papillare tiroideo, nel momento in cui viene reintrodotta, va a contaminare le cellule tumorali facendole gonfiare di liquidi finchè muoiono.

---

<sup>13</sup> Cfr. TOMALIA D., *Dendrimers and other dendritic polymers*, in NanoMedicine, 2006.

### 3.5 UNO STUDIO INTERESSANTE

Nonostante la presenza di noduli alla tiroide sia molto comune nella popolazione adulta, non esistono criteri infallibili nella precisione per distinguere i noduli a struttura follicolare benigni (iperplasia e adenoma) da quelli maligni (veri e propri carcinomi), di conseguenza si tende a rimuovere chirurgicamente gran parte delle lesioni nodulari tiroidee più per problemi diagnostici che per reale necessità terapeutica, praticando interventi di asportazione della tiroide parziali o totali. Una volta rimossa la tiroide, il paziente è costretto ad assumere farmaci per rimpiazzare gli ormoni che la ghiandola normalmente produce.

Lo screening dei noduli tiroidei potenzialmente cancerogeni è attualmente “limitato”. Infatti, circa l’85% di tutti i noduli rimossi chirurgicamente in realtà sono benigni. L’attuale preliminare metodo di screening di lesioni per il tumore maligno comporta l’esame morfologico delle cellule all’interno che sono state estratte con una biopsia per ago-aspirato. Tuttavia, sulla base di questo tipo di citologia, è molto difficile distinguere tra cancro e cellule non cancerose della tiroide.

Secondo gli autori della ricerca<sup>14</sup> data l’alta prevalenza di noduli tiroidei nella popolazione adulta (19-67% di individui scelti a caso) e la bassa prevalenza di tumori della tiroide, fare la diagnosi di cancro alla tiroide è molto difficile, dispendioso ed utilizza tecniche anche invasive con un forte impatto emotivo sul paziente, pertanto si sono prodigati nello studio della Galectina-3<sup>15</sup>.

---

<sup>14</sup> BARTOLAZZI A. E ALTRI, *Galectine-3 Detection on large-needle aspiration biopsy improves preoperative selection of thyroid nodules: a prospective cohort study*, J. Ann. Med., 2010, 42, 70-78.

<sup>15</sup> BARTOLAZZI A. E ALTRI, *Galectine-3 is stimulated by gain-of-function P-53 mutation and modulates chemoresistance in anaplastic thyroid carcinomas*, in J. of Pathol., 2009, 218, 66-75.

La Galectina-3, che è una molecola che lega specifici zuccheri, normalmente non si trovano nel citoplasma dei tireociti sani della tiroide. Se è presente in maniera anomala, è in grado di bloccare la morte cellulare, apoptosi programmata, portando allo sviluppo del cancro. Per sperimentare l'uso del dosaggio di Galectina-3 come metodo di differenziazione tra cellule benigne e maligne l'equipe di ricercatori ha effettuato a livello nazionale uno studio in 465 soggetti che avevano noduli tiroidei di dimensioni superiori ad un centimetro di diametro per cui il tumore maligno non poteva essere determinato. I soggetti sono stati arruolati tra il 1 giugno del 2003 e il 30 agosto del 2006, per la maggior parte donne, di età variante da 21 a 76 anni, con una media di 50 anni.

I noduli sono stati rimossi e analizzati con test istologici dopo l'asportazione chirurgica per poter determinare la loro natura. Questi risultati sono stati confrontati con i risultati delle prove con il marker per la Galectina-3. Nel 71% (331/465) dei noduli, la Galectina-3 non è stata espressa. Di questi noduli negativi, l'85% (280/331) di essi, erano, come previsto, di origine benigna, ma il 9% (29/331) erano cancerose e quindi erano potenziali falsi negativi. Di questi, il 28% (8/29) ha dimostrato diverse espressioni durante il test post-operatorio, suggerendo che il falso risultato avrebbe potuto essere causato da problemi tecnici durante la prova. Gli autori affermano che questo tipo di errore potrebbe essere migliorato con una più specifica formazione tecnica.

Infine, la sensibilità di questa prova è pari al 78% (95% intervallo di confidenza: 74-82), ed aveva una specificità del 93% (90-95). Il valore predittivo positivo è stato dell'82% (79-86) e il valore predittivo negativo è stato pari al 91% (88-93).

Il metodo proposto non sostituisce i convenzionali test citologici dell'ago aspirato, ma rappresenta un metodo diagnostico complementare per giungere alla diagnosi. L'approccio corretto per questa caratterizzazione preoperatoria di noduli tiroidei ha sempre bisogno di un'attenta valutazione multidisciplinare<sup>16</sup> di ciascun paziente, secondo il protocollo terapeutico pubblicato nelle linee guida.

---

<sup>16</sup> KIM D.W. E ALTRI, *Role of Ultrasound Diagnosis in Assessing and Managing Thyroid Nodules With Inadequate Cytology*, in *American Journal of Roentgenology*, 2011,

## CONCLUSIONI

Questo studio nasce dalla necessità di comprendere le dinamiche eziopatogenetiche che stanno alla base di gravi malattie professionali, che nello specifico riguardano la popolazione militare, con uno sguardo nuovo, attento ad elementi non previsti dalla cui interazione stocastica scaturiscono i differenti caratteri cancerogenetici, che sinergizzandosi permettono all'*Alieno*<sup>17</sup> di prendere possesso della nostra umanità corporea.

Il bisogno fondamentale di far luce sulla verità di molte morti sospette ed inattese, suscita il desiderio della ricerca, per rendere onore alla memoria dei colleghi che hanno offerto la vita per la libertà, e nel contempo diventa imperativo categorico organizzare un sistema di sorveglianza profilattica, incrementando la dimensione diagnostica per prevenire l'insorgenza e l'evoluzione del cancro, da un lato, e perfezionare i dispositivi di protezione e prevenzione in teatro operativo e in patria, dall'altro, si da non rendere inutile il loro sacrificio.

Investire in ricerca ed in formazione permanente, educando i medici militari della nuova generazione ad usare le capacità intellettive e l'indagine anamnestica in forma puntualmente analitica, non trascurando i dettagli che possono orientare la diagnosi e rendere specifica la scelta delle indagini diagnostiche, dobbiamo essere sempre in anticipo sul cancro.

Lavorare in unità operative con competenze multi-specialistiche rende la ricerca più completa, rapida e spesso risolutiva, usare un database *interforce*, una piattaforma informatica internazionale su cui, pur garantendo i caratteri di riservatezza, si condividono informazioni che possono raggiungere il risultato atteso più importante: salvare la vita!

---

November, 197, 5, 1213-19.

<sup>17</sup> O. FALLACI, *Oriana Fallaci Intervista Sé Stessa*, 2010, BUR, 151.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- DANESI P.R., MARKOWICZ A., CHINEA-CANO E., *Depleted Uranium particles in selected Kosovo samples. Journal of Environmental Radioactivity*, 54.
- A. GATTI, S. MONTANARI, *Nanopathology*, Singapore, 2007.
- SOBLE J., NAKAMOTO M., ROBINSON G., *Japan battles to stop nuclear catastrophe (Tokio)*, Financial Times, 13 Marzo 2011.
- MANTELERO, *Impiego di munizioni ad uranio impoverito ed attività militare: un caso di danno di massa*, in *Rivista Trimestrale di Diritto e Procedura Civile*, 2010.
- DONALDSON K., STONE K., CLOUTER A., RENWICK L., MACNEE W., *Ultrafine particles*, in *Occup. Environ. Med.*, 2001, 58.
- MILLER A.C., BROOKS K., STEWART M., *Genomic instability in human osteoblast cell after exposure to DU: delayed lethality and micronuclei formation*, *Journal of Environmental Radioactivity*, 2003, 64.
- WILSON J., ZUNIGA M.C., YAZZIE F., STEARNS D.M., *Synergistic cytotoxicity and DNA strand breaks in cells and plasmid DNA exposed to uranyl acetate and ultraviolet radiation*, in *J. of Appl. Toxicology*, 2015.
- CRISTALDI M., ANGELONI P., DE GRASSI F., IANNUZZELLI F., MARTOCCHIA A., NENCINI L., PONA C., SALERNO S., ZUCCHETTI M., *Conseguenze ambientali ed effetti patogeni dell'uso di Uranio Impoverito nei dispositivi bellici: Tribuna Biologica e Medica*, 2001, 9 (1-2).
- GATTI A. M., RIVASI F. *Biocompatibility of micro and nanoparticles*, in *Biomaterials*, 11 Giugno 2002, 23.
- MASCANZONI D., VON BOTHMER S., MATTEI T., CRISTALDI M., 1990 *Small Mammals as biological indicators of radioactive contamination of the environment*. *Science of the Total Environment*, 1990, 99.
- DEL MONACO G., MARGOTTINI C., PUGLISI C., ENEA Centro Ricerche. *Rischio, vulnerabilità e resilienza: il caso delle province italiane*. *Eyesreg*, vol. 4, N.1, gennaio 2014.
- CENDON P. (a cura di), PASQUINELLI E., *PERSONA E DANNO: le categorie generali del danno alla persona verso nuovi profili disciplinari tutele emergenti della persona*, Vol. I, Giuffrè Editore, Milano, 2004, Cfr. 39-45.
- GABRIELE M.L., *Valutazione del rischio 2000 SPP*, Università di Padova, Ottobre 2004.
- A. VALEY. *Disaster, development and environment*. Wiley, New York, 224.
- ANDERSON, WOODROW, *Vulnerabilità alle calamità naturali e mitigazione del rischio: le lezioni del passato e la via del futuro* 1998.
- ALMAVIVA S., ANGELINI F., CHIRICO G. E ALTRI, *Raman spectroscopy for detecting trace amounts of energetic materials for counterterrorism issues* ENEA, Technical Unit for the Development of Application of Radiation-Diagnostics and Laser Metrology Laboratory.
- LICHTENSTAIN A., HAVIVI E., SHACHAM R. E ALTRI, *Supersensitive fingerprinting of explosives by chemically modified nanosensors arrays*, *Nature Communication* DOI: 10.1038/ncommons5195, 7 Gennaio 2014.

- EMERGENCY MANAGEMENT: *Gestire incidenti, emergenze e disastri in modo etico sicuro ed integrato*, Scuola Internazionale di Etica e Sicurezza, 2015.
- ANASTASI E ALTRI, *Trattato di Anatomia Umana*, volume II, Milano, 2007.
- FAGLIA G., *Malattie del Sistema Endocrino e del Metabolismo*, III edizione, 2009.
- PACINI F., ELISEI R., CAPEZZONE M. E ALTRI, *Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma*, in J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 78.
- BRITISH THYROID ASSOCIATION & ROYAL COLLEGE OF PHYSICIAN, *Guidelines for the management of thyroid cancer in adults*, 2002, March. WWW.BRITISH-THYROID-ASSOCIATION.ORG
- *National Cancer Database in the US*, in F. GRUNALD, H.Biersak, *Thyroid Cancer*, Berlin, Springer 2005.
- ISHIHARA T., YAMAZAKI, KOBAYASHI K. E ALTRI, *Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma*, in Ann. Surg., 1982, 195.
- ASKLEN L.A., LIVOLSI V.A.. *Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma*, in Cancer, 2000, 88.
- BRIERLEY J., TSANG R., SIMPSON W.J., GOSPODAROWICZ N., *Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control*, in Thyroid, 6 (4).
- CONSORTI F., BENVENUTI C., BONCOMPAGNI A., GIOVANNONE G., MOLES N., SCARDELLA L., ANTONACI A.R., *Significato clinico delle calcificazioni nei noduli tiroidei*, in Il giornale di chirurgia, 2003, 24 (3).
- YAMASHITA H., NOGUCHI S., MURAKAMI N., KAWAMOTO H., WATANABE S., *Extracapsular invasion of lymph node metastases is an indicator of distant metastases and poor prognosis with thyroid papillary carcinoma*, in Cancer, 1997, 80.
- SCHLUMBERGHER M., PARMENTIER C., DE VATHAIRE F., TUBIANA M., *Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-ray*, in J. Nucl. Med., 1988, 29.
- SCHLUMBERGHER M., RICARD M., PAINI F., *Clinical use of recombinant human tsh in thyroid cancer patients*, in Eur J. Endocrinol., 2002.
- ALEXANDER C., BADER J.B., SHAEFER A., FINKE C., KIRSCH C.M., *Intermediate and long-term side effect of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma*, in J. Nucl Med., 1998, 39(9).
- MARIOTTI S., CUPINI C., GIANI C. E ALTRI, *Evolution of a solid phase immunoradiometric assay (IRMA) for serum Thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin autoantibodies*, in Clin. Chim Acta, 1982,123.
- DIONIGI G., BIANCHI V., ROVERA F. E ALTRI, *Medullary thyroid carcinoma: surgical treatment advances*, in Expert Rev. Anticancer Ther, 2007, 7 (6).
- CONSORTI F., DE CAPOA A., MARDENTE S., MUSOLINO A., MOLES N., DELLA ROSA S., GRAPPELLI C., VIETRI F., ANTONACI A., *Clinical meaning of DNA methylation and gene expression in thyroid cancer*, in J. Surg. Oncol., 2001,78.
- QUAYLE F.J., MOLEY J.F., *Medullary Thyroid Cancer: "including MEN2A and MEN2B síndromes*, in J. Surg. Oncol., 2005, 89(3).

- RIES LAG, EISNER M.P., KOSARY C.L. E ALTRI, SEER *Cancer Statistics Review*, 1973-1977, Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2000.
- JAMES A. ROGERS, LUANNE E ALTRI, *Metz Review: Endocrine disruption chemicals and immune responses: A focus on bisfenol-A and its potential mechanism*, in *Molecular Immunology*, 2013.
- WATKINS A.M., WOOD C.R., LIN M.T., *The effects of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro*, in *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015.
- COMBA P.,PIRASTU R., CONTI S. E ALTRI, *Environment and Health in Taranto, Southern Italy: epidemiological studies and public health recommendations*, in *Epidemiol. Prev.* ,2012; nov.-dic, 36 (6).
- WAN P.T., GARNETT M.J., ROE S.M., LEE S. E ALTRI, *Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutation of B-RAF*, in *Cell.*, 116 (6).
- ZABLOTSKA L., *Chernobyl, tumori alla tiroide più aggressivi a causa delle radiazioni*, in *Cancer*, 2014.
- PUI C.H., Cheng C., LEUNG W., RAI S.N., RIVERA G.K., SANDLUND J.T., RIBEIRO R.C., RELLING M. E ALTRI, *Extended follow up of long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*, in *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349(7).
- ITO Y., MIYAUCHI A., KIHARA M., HIGASHIYAMA T., KOBAYASHI K., MIYA A., *Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation*, in *Thyroid*, 2014, 24(1).
- BURGIO E., *Thyroid Cancer after Chernobyl*, in *Nature*, 1992.
- HUNG W., *Solitary thyroid nodules in childhood and adolescens*. 1999, 52.
- RABES H.M. E ALTRI, *Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post- Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implication*, in *Clin.Cancer Res.*, vol. 6, n°3, 2000.
- XING M., *Molecular pathogenesis and mechanism of thyroid cancer*, in *Nat. Rev. Cancer*, 2013, 13,3.
- VOGELSTEIN B., KINZLER K.W., *The genetic basis of human cancer*, 2002.
- GIUSTOLISI N. E ALTRI, *Il carcinoma anaplastico della tiroide. La nostra esperienza su 25 pazienti* in *Acta Chir. Med*, 2006, 22.
- COBURN M., TEATES D., WANEBO H.J., *Recurrent Thyroid Cancer. Role of Surgery versus radioactive iodine131*, in *Ann. Surg.*, 1994, 219.
- SOARES O.,CELESTINO R. E ALTRI, *Prognostic Biomarkers in thyroid cáncer*, in *Virchowa archive*, 2013.
- FAGIN J.A. E ALTRI, *High prevalence of mutation of p53 gene in poorly differentiated thyroid carcinomas*, in *J. Clin. Invest*, 1993, 91.
- PAONESSA A., LIGUORO D., MELLONE S., MOSCATO F., PACIFICO F., FORMISANO S., *Ruolo di NGAL, un gene regolato da NF-KB nel crosstalk tra infiammazione e cancro*, Giornate scientifiche Università Federico II Napoli 2015.
- CARCANGIU M.L. E ALTRI, *Anaplastic thyroid cancer: a study of 70 cases*, in *Am. Jour.Clin.Pathol*, 1983, 2.
- ROSAI J., CARCANGIU M.L., DE LELLIS R.A., *Tumors of the Thyroid gland*, III, in *Armed Forcec Institute of Phatology*, Washington DC, 1992.
- GALLI A.M., *Atti Parlamentari*, Commissione Difesa Senato, Inchiesta sull'uso di DU, 22/12/2000.

- PERAGALLO M.S., URBANO F., SARNICOLA G., LISTA F., VECCHIONE A., *Cancer incidence in the military: an update.*
- MOORE J.H. E ALTRI, *Anaplastic transformation f metastatic follicular carcinoma of the thyroid.* In J. Surg. Oncol., 1985, 29.
- IERADI L. A., MORENO S., BOLIVAR J.P., CAPPAL A., DI BENEDETTO A., CRISTALDI M., *Free living rodents as bioindicators in natural project areas,* in Environ. Poll., 102.
- IERALDI E ALTRI nel 1996, ZIMA E ALTRI nel 1999; RUIZ-LAGUNA E ALTRI, *Uso di roditori selvatici in aree terrestri interessate da contaminazione XIV Legislatura, - Disegni di Legge e Relazioni – Documenti,* 2001.
- TANZARELLA C., DEGRASSI F., CRISTALDI M., LASCIALFARI A., CHIUCHIRELLI G., IERALDI L., *Genotoxic damage in free-living Algerian mouse ( mus spretus) after ecological disaster,* in Enviromental Pollution, 2001, 115.
- ROSAMILIA S., GAUDINO S., SANSONE U., BELLI M., JERAN Z., RUISI S., ZUCCONI L., *Uranium Isotopes, Metals and other elements in Lichens and Tree Barks collected in Bosnia Erzegovina,* in Atmospheric Chemistry, 2004, 49.
- MUKHOPADHYAY R. E ALTRI ,i *Nanomechanical sensing of DNA sequences using piezorestive cantilevers.* Langmuir, 2005.
- MAO X. E ALTRI, *Disposable nucleic acid biosensors based on gold nanoparticle probes and lateral flow strip,* in Anal. Chem., 2009.
- CLARKE J., WU H.C.,JAYASINGHE L.,PATEL A., *Continuous base identifier for single molecule nanopore DNA sequencing,* in Nature Nanotechnology, 2009.
- WWW/CORDIS.IT, *Nanophoto: Targeted NanoSystems for Improving Photodynamic Therapy and Diagnosis of Cancer.*
- DAISUKE S., JACOB M., BERLIN T., PHAM T. E ALTRI, *Noncovalent Assembly of Targeted Carbon Nanovectors Enables Synergistic Drug and Radiation Cancer Therapy in Vivo,* in ACS Nano, 2012, 6 (3).
- TOMALIA D., *Dendrimers and other dendritic polymers ,* in NanoMedicine, 2006.
- BARTOLAZZI A. E ALTRI, *Galectine-3 Detection on large-needle aspiration biopsy improuves preoperative selection of thyroid nodules: a prospective cohort study,* J. Ann. Med., 2010, 42.
- BARTOLAZZI A. E ALTRI, *Galectine-3 is stimulated by gain-of-function P-53 mutation and modulates chemoresistance in anaplastic thyroid carcinomas,* in J. of Pathol., 2009.
- KIM D.W. E ALTRI, *Role of Ultrasound Diagnosis in Assessing and Managing Thyroid Nodules With Inadequate Cytology,* in American Journal of Roentgenology, 2011, November, 197, 5, 1213-19.