

Effetti biologici della Chemio-Terapia e della Radio-Terapia

di Giuseppe Nacci
(specialista in medicina nucleare)

Premessa

L'azione biologica di danno da Chemio sui tessuti organici del paziente è molto simile a quella dovuta alle radiazioni.

L'impiego delle radiazioni (Radio-Terapia) è facilmente misurabile, a differenza invece dei veleni chimici impiegati nella Chemio-Terapia.

D'altra parte, in entrambi i casi, i danni al DNA delle cellule e alle membrane cellulari risulterebbero sostanzialmente identici (danni genici, sub-cromatidici, cromatidici e ai cromosomi).

In questo lavoro si descrive una correlazione dosimetrica fra queste due tecniche di terapia oncologica, apparentemente distanti, ma in realtà molto simili come effetto biologico sulle cellule e sui tessuti di organi umani.

Per ragioni di esposizione, si postula che l'unità di misura delle radiazioni gamma, usate in Radio-Terapia, espressa in "REM", sia equivalente all'unità di misura della sostanza velenosa iniettata per endovena nel paziente, unità di misura che prenderà il nome di "*Unità standard di CHEMIO*".

Il testo che segue è stato parzialmente ricavato da:

"Il danno citotossico da chemio-terapia antitumorale", Schering-Plough S.p.A, Milano, 1994, pubblicazione fuori commercio;

J.E.Cogle: *"Effetti biologici delle radiazioni"*, Edizioni Minerva Medica

Giuseppe Nacci:

"La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare", Italo Svevo Editore;
"Effetti biologici di un'esplosione nucleare", articolo scientifico, Minerva Medica, agosto 2002.

CHEMIO-TERAPIA

La CHEMIO inibisce la biosintesi di DNA, RNA e di proteine; in particolare essa determina inibizione della replicazione, della trascrizione e della traslocazione. Tali "farmaci" agiscono direttamente sugli acidi nucleici, interrompendo le azioni del DNA. In particolare viene inibita la mitosi. Sono più efficaci nella fase di divisione delle cellule, quando il DNA è in fase di replicazione, privo della membrana nucleare di protezione.

Nella CHEMIO predomina comunque il danno alla cellula inflitto da radicali liberi, analogamente a quello indotto dalle radiazioni ionizzanti, con effetto necrotico-infiammatorio sui tessuti stessi.

Come evidenziato dal testo *"Il danno citotossico da chemio-terapia antitumorale"*, della Multinazionale Schering-Plough del 1994, pubblicazione fuori commercio, a pagina 13, si afferma: *"...nonostante le evidenti differenze fra farmaci antitumorali, molti di essi hanno meccanismi citotossici simili, responsabili sia dell'effetto tumoricida sia dell'effetto tossico sui tessuti normali. Un gruppo di 14 farmaci, costituito da agenti alchilanti o da pro-farmaci che vengono trasformati in alchilanti, e il gruppo dei complessi organici del Platino possiedono la caratteristica, o la acquisiscono in vivo, DI ESSERE COMPOSTI ELETTRIFILI ALTAMENTE REATTIVI. Sei altri farmaci assumono in vivo la capacità di generare MOLECOLE REATTIVE, PER ESEMPIO RADICALI LIBERI DERIVATI DALL'OSSIGENO:*

1) Composto reattivo elettrofilo: Busulfan, Carboplatino, Carmustina, Clorambucil, Ciclofosfamide, Dacarbazina, Dactinomicina, Ifosfamide, Lomustina, Mecloreatamina, Melfalan, Mitomicina, Procarbazina, Tiotepa.

2) Composto liberante ossigeno reattivo o radicali liberi dell'ossigeno: Amsacrina, Bleomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Mitoxantrone...”.

In merito ai danni specifici al DNA, con blocco della replicazione cellulare, anche molte piante tossiche agiscono in maniera simile alla CHEMIO, agendo ad esempio sui recettori per la tubulina, impedendo la polimerizzazione con blocco metafasico.

Tutte queste azioni chimiche sul DNA non hanno nulla in comune con il fenomeno della “APOPTOSI”. Quest’ultima è invece una delicata azione di auto-terminazione (suicidio) della cellula, in cui è lo stesso DNA, tramite enzimi specifici di endonucleasi, ad autoframmentarsi portando a morte la cellula.

In terapie mediche ove si impiega CHEMIO a dosaggi minimali (Multi Terapia Di Bella), cioè 100 volte inferiori ai dosaggi standard di CHEMIO abitualmente usati, si può comunque verificare il fenomeno di APOPTOSI, ma tale fenomeno colpisce anche le cellule sane, in particolare i Linfociti Natural Killer.

La CHEMIO, viceversa, è un avvelenamento delle delicate strutture interne della cellula (la produzione di radicali liberi dell'ossigeno è, come anche nel caso della RADIO, alla base del danno provocato sulle cellule), in particolare del DNA, con gravi alterazioni cromosomiche, cromatidiche, subcromatidiche e geniche della struttura stessa del DNA, che andrà così incontro ad aberrazioni cromosomiche più o meno gravi. Oltre al DNA sono comuni anche altri danni, come ad esempio rotture delle membrane lisosomiali, mitocondriali, con successivo rigonfiamento cellulare e necrosi. In molti casi si può verificare anche la cosiddetta morte mitotica, che subentra all’atto di replicazione della cellula, in conseguenza dei precedenti danni mitocondriali o cromosomici subiti in precedenza.

RADIO-TERAPIA

Le radiazioni ionizzanti, interagendo con il citoplasma cellulare, liberano radicali liberi che, in maniera analoga alle sostanze velenose della CHEMIO, inibiscono la biosintesi di DNA, di RNA e di proteine, determinando l’inibizione della replicazione, della trascrizione e della traslocazione. Agiscono così direttamente sugli acidi nucleici interrompendo le azioni del DNA. In particolare viene inibita la mitosi. Le radiazioni ionizzanti sono più efficaci nella fase di divisione delle cellule, quando il DNA è in fase di replicazione, privo della membrana nucleare di protezione.

La RADIO è un avvelenamento delle delicate strutture interne della cellula (come anche nel caso della CHEMIO, le radiazioni ionizzanti possono essere paragonate ad una cascata di Perossido d'idrogeno), in particolare del DNA, con gravi alterazioni cromosomiche, cromatidiche, subcromatidiche e geniche della struttura stessa del DNA, che andrà così incontro ad aberrazioni cromosomiche più o meno gravi, e ad altri danni, come ad esempio rotture delle membrane lisosomiali, mitocondriali, con successivo rigonfiamento cellulare e necrosi. In molti casi si può verificare anche la cosiddetta morte mitotica, che subentra all’atto di replicazione della cellula, in conseguenza dei precedenti danni mitocondriali o cromosomici subiti in precedenza.

La sostanziale equivalenza fra CHEMIO e RADIO è del resto suffragata dai sistemi farmacologici o biologici (vitamine) atti a riparare i danni inflitti sia dalla CHEMIO che dalla RADIO.

A livello farmacologico, come evidenziato dal testo *“Il danno citotossico da chemio-terapia antitumorale”*, Schering-Plough S.p.A, Milano, 1994, pubblicazione fuori commercio“, a pagina 14, si pone all’attenzione l’impiego dei composti sulfidrilici : *“...hanno azione protettiva contro i radicali liberi dell'ossigeno, sia quando la loro formazione è dovuta a radiazioni ionizzanti, sia quando avviene in sistemi biochimici. La dimostrazione che la Cisteina, aminoacido contenente un gruppo sulfidrilico, conferiva in vivo un certo grado di protezione dai danni da radiazioni, ha stimolato*

un'intensa attività di ricerca rivolta alla sintesi e allo studio di composti sulfidrilici nell'ambito della U.S. Army's Antiradiation Development Program. L'Amifostina (acidoS-2[3-aminopropil-amino] etil-fosforotioico) è apparsa superiore agli altri composti studiati ed è stata valutata estesamente in studi preclinici e clinici. Oltre all'attività RADIO-protettiva in vivo, l'Amifostina ha dimostrato in vitro proprietà CHEMIO-protettive contro la tossicità midollare e renale di un'ampia gamma di alchilanti e del Cisplatino..."

L'Amifostina (WR2721) dev'essere però assunta 30 minuti prima dell'esposizione alle radiazioni [93-104]: è un farmaco estremamente efficace poiché induce il raddoppiamento effettivo della dose radio-ionizzante necessaria per indurre decesso (vedi TABELLA 1). Si ritiene che tale capacità di raddoppiamento della dose necessaria per indurre decesso sia applicabile anche alla CHEMIO.

Altri trattamenti farmacologici e vitaminici, capaci di proteggere le cellule dagli effetti delle radiazioni e, quindi, dalla stessa CHEMIO sono: la Timopentina [108], la Timostimolina [109], il Betaseron [110], il Levamisole (Ergamisol® [111]), la Timosina α [112], il Mielogen®, (rHu GM-CSF [113]), il Sesquiossido di Germanio 132 [116-123].

La vitamina C ha la capacità di agire come antiossidante, in grado di rimuovere i radicali liberi [124-151], assieme alla vitamina A [188-302], alla vitamina D [303-316], alla vitamina E [317-338] e al Selenio [339-358].

Si potrebbe anche optare per l'uso di fito-terapici estemporanei, la cui efficacia è già nota in letteratura medica, come ad esempio il *Viscum album* [152], da iniettare sotto cute, o l'*Aloe species*, da ingerire mista a miele e alcool (2-3 cucchiari grandi da minestra di frullato di foglie fresche triturate miste a miele, rapporto 1:2, con aggiunta di alcool): in merito a questa pianta medica sono comparse in letteratura interessanti prospettive d'impiego per varie forme di patologia, non soltanto collegate al tentativo di ripristino delle difese immunitarie, ma anche per curare altre patologie, anch'esse presenti nella Sindrome Acuta da Raggi, come le radio-gastriti, le radio-enteriti, le radio-polmoniti e le ustioni cutanee da *Fall-out* [153-169]. In particolare, in merito a quest'ultima patologia, a seguito di esperimenti nucleari americani eseguiti nel Nevada nel 1953, l'*Aloe* si dimostrò essere il miglior unguento contro le ustioni cutanee da raggi *beta* proprie del *Fall-out* [22]. Di recente, è stata anche proposta la *Melaleuca alternifolia* (codice NATO: NCAGE-A9355), attualmente in valutazione per le ustioni cutanee da fiamma [170], ma interessante anche per le ustioni da RAGGI e quelle da agenti chimici.

Nota: L'impiego contemporaneo della CHEMIO con vitamine naturali e prodotti fitoterapici, come ad esempio l'*Aloe species* e altre piante, è comunque un controsenso.

La CHEMIO è basata sull'utilizzo di anti-vitamine, cioè di veleni chimici che hanno il compito di uccidere le cellule in replicazione, sane o malate. Pertanto, l'utilizzo di vitamine naturali in associazione alla CHEMIO riduce l'azione citocida dei farmaci chemioterapici, riducendo quindi sia gli effetti dannosi della CHEMIO agli organi e apparati del paziente, sia la stessa efficacia (comunque minima) della CHEMIO sulle cellule tumorali.

Volendo quindi considerare l'equivalenza fra CHEMIO e RADIO in merito agli effetti biologici, in fondo al presente lavoro, vengono date le SCALE di danno biologico da CHEMIO (TABELLA IX) e le dosi ritenute curative sui vari tipi di tumore (TABELLA X).

EFFETTI BIOLOGICI DELLA CHEMIO

(Correlazione con dati di bibliografia inerenti alla Radiazioni ionizzanti [1, 21]) :

- 1) Sindrome Acuta da Chemio
- 2) Sindrome Ritardata da Chemio
- 3) Leucemie e cancri da Chemio

4) Mutazioni genetiche sulla discendenza da Chemio

Sindrome Acuta da Chemio: morte da midollo osseo, intestino e cervello

(Correlazione con dati di bibliografia inerenti alla Radiazioni Ionizzanti gamma per la *Sindrome Acuta da Raggi: morte da midollo osseo, intestino e cervello* [1-3,6-8,21,33-37,41-88], in particolare con accurati riferimenti alla scala "Anno", impiegata in Radio-Terapia e basata su una descrizione accurata di sintomi e segni obiettivi del paziente, ricavati da una notevole mole di lavori scientifici pubblicati [42-87].

La Morte da Midollo Osseo è dovuta a grave distruzione del tessuto stesso. Esso non è più in grado di produrre globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. Il decesso sopraggiunge per complicazioni infettive entro due mesi al massimo (in genere entro un mese).

Primo giorno: malessere generale, nausea, vomito, mancanza di appetito, prostrazione, stanchezza, diarrea non emorragica, possibile perdita di udito entro 3 settimane.

Secondo giorno: inizia periodo di latenza che si protrae per circa 15 giorni. Il paziente si sente relativamente bene, anche se importanti mutamenti si stanno verificando nel suo midollo osseo e quindi, di riflesso, nel sangue.

A partire dalla seconda settimana si nota una spiccata tendenza alle emorragie in vari organi e alla cute (petecchie). Frequente è la comparsa di emorragie spontanee alla bocca, della parete intestinale, del tratto urinario, della retina. La caduta dei capelli inizia dopo 15 giorni.

La morte sopraggiunge per infezioni dopo 20-30 giorni nel 50% degli irradiati per dosi di: 230-250 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO / 1 giorno [21,36,37];

oppure di:

450 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO / 1 settimana, di cui meno di 100 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO in prima giornata [35], (vedi anche tab.I);

oppure di :

600 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO / 1 mese, di cui meno di 50 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO in prima giornata [35]; (vedi anche tab.I);

La morte sopraggiunge per infezioni entro 20 giorni nel 100% degli esposti, per dose assorbita di almeno 550-580 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO / 1 giorno [21,35-37,41], oppure 1.000 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO / 1 settimana [35]; (vedi anche tab.I).

Dalle 200 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" assorbite in su, vi può essere arresto definitivo della normale produzione dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine da parte del midollo osseo (Morte da Midollo Osseo); la diarrea, se presente, non è mai emorragica ed è, quindi, di scarso significato clinico.

Dalle 500-600 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" assorbite in su, ai gravi danni inflitti al midollo osseo si associa il danno all'epitelio intestinale, con grave diarrea (emorragica), squilibrio idro-elettrolitico, shock, emo-concentrazione, infezioni, peritoniti ed exitus per tutti i colpiti in assenza di terapia.

In entrambi i casi (Morte da Midollo Osseo e Morte da Intestino), il decesso sopraggiunge entro poche settimane, sostanzialmente per cause infettive ed emorragiche.

Dalla Tabella I risulta importante considerare la stretta vicinanza tra la dose di sicurezza di 210 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" (cioè letale in appena il 5% degli esposti) e quella già letale nel 50% degli esposti pari a 240 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO", presupponendo *entrambe le dosi* assorbite in *un solo giorno*.

Così come è interessante osservare invece il graduale allontanamento delle dosi rispettivamente letali al 5% e al 50% per dosi assorbite gradualmente nell'arco di tempo di una settimana (250 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" versus 450-500 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO") o di un mese (350 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" versus 600-700 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO").

Per dosi da chemio superiori alle 1.600-3.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO", la morte sopraggiunge in tempi ancora più rapidi, in pochi giorni o addirittura poche ore, per gravi danni al cervello (Morte da Cervello).

I NOVE livelli del danno biologico acuto da radiazioni e/o Chemio

E' importante considerare i 9 livelli della scala riferiti alle radiazioni ionizzanti gamma che, nel nostro lavoro, assumiamo equivalenti alla Chemio, secondo il rapporto 1 REM = 1 UNITA' STANDARD DI CHEMIO", al fine di pervenire ad un quadro più preciso della "patologia da chemio", in rapporto alla effettiva dose presumibilmente assorbita dal paziente, pur in assenza di dati dosimetrici precisi.

La scala "Anno" è basata su una descrizione accurata di sintomi e segni obiettivi del paziente, ricavati da una notevole mole di lavori scientifici pubblicati in merito alle Radiazioni Ionizzanti gamma [⁴²⁻⁸⁷].

Primo livello

Dose di basso grado: da 50 a 100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": sintomi limitati a nausea, vomito, anoressia, debolezza, in una bassa percentuale di casi e soltanto nel primo giorno.

Secondo livello

Dose da 100 a 200 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": nel 50% dei casi, sintomi più pronunciati, con febbre da infezione; quest'ultima risulta essere causa di exitus (intorno a 200 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO") entro 2 mesi per il 2-5% dei soggetti, in assenza di cure antibiotiche.

Terzo livello

Dose da 200 a 350 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": danno midollare grave, con percentuale di morte elevata, intorno al 50% dei colpiti, entro 2 mesi.

La precisa dose letale da radiazione gamma nel 50% dei casi è ancora oggetto di discussione a causa dei dati molto variabili riportati in letteratura, ma comunque compresi entro questi valori [^{1-3,21, 35-37, 41-87,89}].

Si deve quindi ritenere che anche in merito alle UNITA' STANDARD di CHEMIO non esista ancora un preciso valore in merito.

L'autore del presente lavoro evidenzia che, mediante il sistema della Crono-Dose-Eritema (C.D.E), applicata alla Radio-Terapia e mirata alla conoscenza della dose letale nel 50% dei casi, si ottengono valori crescenti di dose, in linea con quanto clinicamente osservato e riportato nei testi.

Se questi valori vengono applicati anche alla Chemio, secondo il rapporto 1 REM = 1 UNITA' STANDARD DI CHEMIO, risulta che il valore di dose letale nel 50% dei casi potrebbe essere posto intorno a:

230-250 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" per dose acuta (istantanea o data in un arco di tempo massimo di 24 ore) - ***(vedi tabella I)***;

450 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" / settimana (di cui meno di 100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" in prima giornata) - ***(vedi tabella I)***;

e 600 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" / mese (di cui meno di 50 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" in prima giornata) - ***(vedi tabella I)***.

Insorge una moderata diarrea entro 5 ore dall'esposizione, ma questo sintomo dev'essere ben distinto dalla diarrea grave, di tipo emorragico, che si instaura a livelli di dose assorbita superiori ad almeno 500-600 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO", che determinano invece il passaggio da danno da Chemio unicamente limitato al midollo osseo al danno gastro-intestinale, con squilibrio idro-elettrolitico, peritonite ed exitus (*vedi quinto livello*). Il quadro clinico generale è caratterizzato da febbre, infezioni, ulcerazioni 3-5 settimane dopo l'esposizione. In quarta e quinta settimana può aversi di nuovo diarrea, ma non ancora emorragica. Le infezioni più comuni sono quelle polmonari.

Quarto livello

Dose da 350 a 550 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": sintomi ancora più severi, con exitus compreso fra il 50% e il 99% dei colpiti entro 2 mesi. Circa il 10% presenta diarrea moderata o severa entro 3-5 ore dall'esposizione, con successivo sbilanciamento elettrolitico.

Quinto livello

Dose da 550 a 750 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": sintomi ancora più severi, con exitus del 100% dei colpiti entro 1 mese in assenza di terapia medica antibiotica efficace. Tutti i colpiti presentano vomito, nausea, ipotensione, vertigini e disorientamento entro 3-5 ore dall'esposizione. Dal quarto giorno, vi è comparsa di diarrea, con successivo sbilanciamento idro-elettrolitico. Il quadro clinico generale è caratterizzato da febbre, infezioni e ulcerazioni gastro-intestinali entro 2 settimane. Insorge diarrea grave, di tipo emorragico, per passaggio da danno unicamente limitato al midollo osseo a danno gastro-intestinale: disidratazione severa, peritonite ed exitus in assenza di terapia.

Sesto livello

Dose da 750 a 1.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": il tempo di sopravvivenza, per tutti i colpiti, non supera le 2 settimane. Fin dal primo giorno compare la febbre, unitamente ai sintomi già sopraindicati per i precedenti livelli di dose assorbita. Cefalea da moderata a severa fin dal primo giorno. Decesso in assenza di terapia medica adeguata.

Settimo livello

Dose da 1.000 a 2.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": nausea severa e vomito fin dai primi 30 minuti dopo l'esposizione. Una severa cefalea comincia dalla quarta ora e continua per 2-3 giorni. Il danno gastro-intestinale è predominante, manifestandosi fin dal quarto giorno, determinando così nuovamente vomito, nausea, anoressia e diarrea, questa volta emorragica, con febbre alta, distensione addominale e peristalsi assente da ileo paralitico [90]. Durante la seconda settimana compare, infine, severa disidratazione, collasso cardio-circolatorio e setticemia. Decesso in molti casi, anche se in trattamento medico adeguato. Secondo altri lavori [33-34], a 1.500-1.600 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" può già insorgere danno al cervello.

Ottavo livello

Dose da 2.000 a 3.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": Sintomi più severi. Danno gastro-intestinale è predominante, complicato da lesioni cardio-vascolari. Gli effetti prodromici, inclusi la severa cefalea e la stanchezza, appaiono immediatamente dopo l'esposizione e possono persistere nello sviluppo successivo della sindrome gastro-enterica. Una severa disidratazione e uno sbilanciamento elettrolitico si manifestano parecchie ore dopo l'esposizione. Vi è incremento di permeabilità dei capillari nell'intestino [90-92]. La morte è quasi sicura, anche se in terapia medica adeguata. Secondo altri lavori [33-34], a 1.500-1.600 REM può già insorgere danno al cervello.

Nono livello (non considerato dalla scala Anno)

Dose assorbita superiore a 3.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO": predomina il quadro di un grave danno cerebrale. La morte è sicura, anche se in terapia medica. I sintomi sono in rapporto con lesioni patologiche nelle cellule nervose e con lesioni dei vasi sanguigni cerebrali. Irritabilità, cefalea, vomito, salivazione, diarrea, incapacità a coordinare i movimenti (atassia), disorientamento, stupore, tremori, scosse frequenti, nistagmo, convulsioni, prostrazione, coma, deficit respiratorio.

Morte entro 5 giorni se superiore a 3.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" [88]

Morte entro 2 giorni se di almeno 8.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" [88]
Morte entro poche ore se di almeno 16.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" [7,88]

Trattamenti farmacologici estemporanei

Successivamente all'esposizione, è necessario assumere anti-emetici (anti-vomito), fare fleboclisi di mantenimento, dare antibiotici a largo spettro e dare infine farmaci capaci di stimolare la ripresa immunitaria e midollare, evitando così la necessità di dover ricorrere alle trasfusioni di sangue.

In conclusione, tutti questi trattamenti, se ben attuati, possono raddoppiare la dose necessaria per indurre decesso, soprattutto in caso di solo danno ematopoietico (**vedi tabella I**).

Se, viceversa, il danno è associato anche a grave danno intestinale con relativo squilibrio idro-elettrolitico, deficit di assimilazione nutrizionale e, soprattutto, con peritonite, la terapia antibiotica e di fleboclisi di mantenimento può non essere più sufficiente, come già dimostrato a Mosca, nel 1986 [21,106], nel caso dei pompieri colpiti da elevate dosi di radiazioni ionizzanti, con livelli elevati di danno secondo la scala Anno.

Confronto tra caduta della conta linfocitaria e radiazioni ionizzanti

E' importante considerare la possibilità di impiegare una buona serie di analisi di laboratorio, sia tramite prelievi di sangue, sia da esami urinari, in base a quanto già noto in letteratura in merito agli effetti sull'uomo delle radiazioni ionizzanti [21, 171-183].

In particolare, dai lavori dell'UNSCEAR del 1988[21], si segnala l'ottimo lavoro russo per ricavare la vera e reale stima della dose totale *gamma* da radiazioni assorbita su tutto il corpo sulla base della semplice conta ematica linfocitaria [184], in particolare sulla semplice conta dei linfociti periferici nei primi 9 giorni successivi all'esposizione alle radiazioni ionizzanti e sul conteggio medio nei giorni 4-7 e nei giorni 1-8, conteggi anch'essi eseguiti dopo l'esposizione.

Tali dati furono ricavati dai valori di caduta linfocitaria misurati su 115 pazienti ricoverati a seguito del disastro di Chernobyl, nel 1986: sono pertanto ritenuti come i dati più attendibili, attualmente disponibili, per la precisione dei sistemi di analisi impiegati e per il numero, statisticamente valido, delle osservazioni effettuate in merito ai danni da radiazione.

Vedi Grafici 1 e 2 (pag. 12).

Impiego dei grafici 1 e 2 a scopo predittivo sugli effetti della Chemio, con stima approssimativa della scala Anno riferita a pazienti sottoposti a Chemio

In questo lavoro si presuppone che gli effetti di danno midollare da Chemio siano sovrapponibili a quelli da radiazioni ionizzanti, secondo il rapporto 1 REM = 1 UNITA' STANDARD DI CHEMIO.

Si ritiene quindi che, dal Grafico 1 e 2, possa essere possibile calcolare, sulla base della conta linfocitaria del sangue periferico nei giorni successivi alle prime sedute di chemio, la dose di radiazioni assorbita (in Gray), rapportandola così alla scala Anno e stimare, quindi, la dose di Chemio teoricamente corrispondente, essendo:

1 Gray = 100 RAD, sostanzialmente equivalenti a 100 REM, cioè a 100 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

Sindrome Ritardata da Chemio: Morte da Chemio-Polmonite

(Correlazione con dati di bibliografia inerenti alla Radiazioni ionizzanti [21,33-34,185]) :

La patologia insorge a distanza di 2-3 settimane, con i sintomi di una bronchiolo-alveolite, con tosse e rantoli crepitanti e subcrepitanti, cui corrispondono alterazioni necrotiche dell'epitelio

alveolare. Se l'esposto sopravvive all'infezione polmonare concomitante, dopo 6 mesi dall'esposizione subentra una proliferazione fibroblastica e infine di fibrosi, più o meno estesa, delle strutture bronchiali e vascolari, senza infiltrazione leucocitaria.

Il delicato epitelio polmonare, che fa da tramite allo scambio ossigeno-anidride carbonica, diviene come *cartonato* ed insufficiente dal punto di vista respiratorio, in maniera simile a quanto noto in merito agli effetti delle radiazioni ionizzanti [^{21,33-34,185}].

Si può comunque stimare che la dose necessaria per indurre chemio-polmonite debba porsi intorno a 1.000 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" complessivamente accumulate entro il primo giorno, oppure a 1.500 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" entro la prima settimana, o a 1.800 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" entro il primo mese, stimando che gli effetti biologici siano sovrapponibili a quanto già noto in merito alle radiazioni ionizzanti [³³⁻³⁴].

Leucemie e Cancri da Chemio

(Correlazione con dati di bibliografia inerenti alla Radiazioni ionizzanti [^{21,27-32,186-188}]) :

Il Comitato Scientifico delle Nazioni Unite sugli Effetti delle Radiazioni Atomiche (UNSCEAR) ha pubblicato nel 1988 un nuovo documento sui rischi delle radiazioni ionizzanti [²¹]. I dati riportati (vedi tab. II) risultano essere peggiorativi rispetto a precedenti lavori della I.C.R.P. 26 del 1977 [¹⁸⁶]. Questo ha influito sulla stesura dei nuovi valori I.C.R.P.61 del 1991 [¹⁸⁷]. A basse dosi, l'insorgenza delle neoplasie seguirebbe un andamento di comparsa caratteristico: le leucemie inizierebbero a partire dal secondo anno successivo al momento dell'esposizione alla radiazione, raggiungendo il picco di probabilità di comparsa al 6^o-7^o anno, per poi ridursi di frequenza nel tempo fino a scomparire come rischio neoplastico dopo 25 anni dall'esposizione alla radiazione. I tumori solidi inizierebbero a comparire dopo 10 anni almeno dall'esposizione alla radiazione per poi incrementarsi sempre più nel tempo [¹⁸⁸]. Comparando fra loro questi dati, si può desumere che il rischio complessivo è alto: risulta infatti che, per dosaggi di 1 REM / anno, il rischio relativo d'insorgenza della leucemia diventa pari a 8,5 casi ogni 100.000 abitanti entro 25 anni circa, con insorgenza dal secondo anno e picco al 6^o-7^o anno. Per tutti i tumori complessivi il rischio risulterebbe essere di 50 casi ogni 100.000 abitanti, entro 50 anni, per dosaggi di 1 REM / anno, e per i tumori solidi l'insorgenza tenderebbe a partire dal decimo anno circa dopo l'assorbimento della radiazione, con andamento lineare, inizialmente pari a pochi casi di cancro ogni 100.000 persone esposte ad 1 REM ciascuna.

Comparando infine queste informazioni con la Chemio, ritenendo cioè 1 REM equivalente ad 1 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO, si può desumere che il rischio complessivo è alto, risultando che, per dosaggi di 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" / anno, il rischio relativo d'insorgenza della leucemia diventa pari a 8,5 casi ogni 100.000 abitanti entro 25 anni circa, con insorgenza dal secondo anno e picco al 6^o-7^o anno.

Per tutti i tumori complessivi il rischio risulterebbe essere di 50 casi ogni 100.000 abitanti, entro 50 anni, per dosaggi di 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" / anno e, per i tumori solidi, l'insorgenza tenderebbe a partire dal decimo anno circa dopo l'assorbimento della dose, con andamento che sembra lineare, inizialmente pari a pochi casi di cancro ogni 100.000 persone esposte ad 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" ciascuna.

Da ciò si evincerebbero i seguenti dati:

Casi di Leucemie entro 25 anni da Chemio:

circa 90 casi ogni 100.000 persone se accumulate 10 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO;
circa 900 casi ogni 100.000 persone se accumulate 100 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO;
circa 1.800 casi ogni 100.000 persone se accumulate 200 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO;
circa 3.600 casi ogni 100.000 persone se accumulate 400 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

Casi di Cancro entro 50 anni da Chemio

L'insorgenza dei tumori inizierebbe a partire dal decimo anno successivo all'esposizione alla Chemio, con un rischio iniziale leggermente inferiore a quello delle leucemie, ma entro 50 anni toccherebbe un valore finale circa 5-6 volte superiore al rischio totale indotto dalla leucemia.

Mutazioni genetiche sulla discendenza

(Correlazione con dati di bibliografia inerenti alla Radiazioni ionizzanti [^{21,185,359-363}]) :

Le radiazioni, come pure la chemio, inducono mutazioni genetiche nel patrimonio ereditario di un individuo, che possono essere suddivise in due grandi categorie: mutazioni geniche (o puntiformi) e aberrazioni cromosomiche.

Le mutazioni geniche puntiformi, definibili in sostanza come modificazioni di un solo gene, possono essere classificate come dominanti, recessive o legate al cromosoma del sesso.

Le aberrazioni cromosomiche sono caratterizzate da alterazioni di grandi sezioni del cromosoma, da aggiunte o perdite (delezioni) di cromosomi interi.

Piccole perdite di cromosoma sono anche definite come sub-delezioni, molto prossime alle mutazioni geniche puntiformi, ma sono diverse da esse, in quanto le mutazioni geniche possono essere caratterizzate anche solo dalla sostituzione o dalla perdita di una sola base del codice genetico. I più importanti e temibili effetti delle radiazioni sul codice genetico sono le aberrazioni sub-cromatidiche, cromatidiche, o cromosomiche, poiché dovute ad una o più rotture della doppia elica del DNA e non riparate successivamente dalla cellula. Tra esse, le più note sono la sindrome di Down, quella di Klinefelter e quella di Turner.

Secondo dati consolidati e vecchi ormai di alcuni decenni [^{21,185,359-363}], quasi il 70% degli aborti spontanei, con arresto dello sviluppo prima dell'ottava settimana dopo il concepimento, presentano anomalie cromosomiche, nella metà dei casi rappresentate da trisomie autosomiche.

Il resto sono monosomie, triploidie e tetraploidie.

E' anche possibile suddividere le stesse aberrazioni cromosomiche in quelle provocate da rottura singola della catena cromosomica, che è funzione lineare della dose e indipendente dalla intensità, e in quelle provocate da rotture complesse della catena cromosomica: queste ultime più temibili, data la maggior difficoltà per la cellula di riparare il danno, e che aumentano più rapidamente dell'incremento lineare rispetto alla dose assorbita e in rapporto diretto, inoltre, con l'intensità della radiazione.

Sempre da dati consolidati di letteratura, si ritiene che 50 rotture doppie, avvenute in un tempo inferiore a 15 minuti, siano sufficienti per uccidere, nel 63% circa dei casi, una cellula umana normale: molto meno per arrecare aberrazioni cromosomiche non più riparabili.

L'interazione delle lesioni in cromosomi non duplicati o in cromatidi determina quindi la nascita di nuovi cromosomi, che deriveranno pertanto da uno scambio asimmetrico o simmetrico del loro materiale genetico.

Gli scambi asimmetrici danno sempre origine ad uno o più frammenti acentrici che non vengono a far parte delle nuove cellule duplicate e sono pertanto persi.

Le cellule rimaste sono instabili e in genere non sopravvivono a lungo, dato anche il problema della formazione di ponti dicentrici, che bloccano la separazione meccanica delle cellule figlie.

Viceversa, le alterazioni simmetriche dei cromosomi, se complete, sono definite stabili e sono potenzialmente più dannose delle aberrazioni instabili, in quanto passano attraverso i cicli riproduttivi successivi.

Considerando i diversi lavori pubblicati [^{21,359-363}], si può stimare che circa il 15-16% di tutti i concepimenti, riscontrati a partire dalla quinta settimana di gravidanza, terminino in aborto spontaneo o in nati morti. Di essi, circa il 30%-60% sono associati ad anomalie cromosomiche; il resto è associato ad altre cause, come malattie infettive o incidenti. Considerando ancora globalmente i dati pubblicati [^{21,359-363}], si può quindi ritenere che circa il 5-9% di tutti i concepimenti (a partire dalla quinta settimana di gravidanza) siano gravati da danni cromosomici incompatibili con la vita.

Per quanto riguarda invece le anomalie cromosomiche ancora compatibili con la vita, queste erano stimate come pari allo 0,40% di tutti i nati vivi secondo studi del 1977 [³⁶¹]; pari invece allo 0,6% di

tutti i nati vivi, secondo ulteriori studi del 1982 [360]. Attualmente, in base a lavori più recenti [362], i valori sono stati ancora lievemente modificati (tab.III), riportando tale valore a circa lo 0,44%. Le malattie autosomiche dominanti e quelle legate al cromosoma del sesso sono rimaste praticamente invariate rispetto a precedenti valori del 1977 [361]. Viceversa, le malformazioni congenite, le anomalie di origine genetica espresse negli anni successivi, le malattie costituzionali e quelle degenerative sono passate da una incidenza del 9% [361], ad una incidenza del 2-3%, secondo i dati del 1990 [362]. Questi ultimi dati sono riportati in tabella III: essi riguardano uno studio eseguito sulla base di esperimenti condotti su animali, prevalentemente sul topo (vedi anche tab.IV), sui dati di mortalità per i bambini nati da sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, sulla naturale incidenza delle diverse classi di malattie genetiche conosciute, allo scopo di calcolare l'incremento addizionale di malattia causata dall'assorbimento di 1 REM di radiazioni a bassa dose, bassa intensità da raggi *gamma*, in una popolazione di un milione di nati vivi. Ciò ha richiesto la conoscenza della dose di raddoppio nell'uomo, cioè la dose di radiazioni che raddoppia esattamente il tasso naturale di mutazioni genetiche. Questo presupponeva che fossero note le frequenze naturali delle diverse classi di malattie genetiche nell'uomo e che si conoscesse in quale misura queste incidenze si fossero mantenute nella popolazione umana; infine che esistesse una proporzionalità tra il tasso di mutazione spontanea e i tassi indotti dalle radiazioni, affinché le incidenze aumentassero analogamente all'irradiazione. La dose di raddoppio nell'uomo fu valutata pari a 100 REM [362].

Perciò, da essa furono ricavati i seguenti dati:

- 1). Se tutte le malattie autosomiche dominanti (2.500 + 7.500) aumentano proporzionalmente alla dose, e se la dose di raddoppio è di 100 REM, allora 1 REM di radiazioni determinerà un incremento dell'1% sull'incidenza corrente di base, cioè 100 nuovi casi, di cui 25 autosomici dominanti clinicamente severi e 75 autosomici dominanti clinicamente moderati [362]. Di essi però, solo il 20% appariranno in prima generazione (per motivi non riportati nello Studio).
- 2) In tabella V, vi è pertanto riportato un elenco di malattie genetiche del 1981 secondo un lavoro di Childs [363], dove è descritta pure la diversa ripartizione di ben 5.840 casi di malattie genetiche ad eziopatogenesi dominante ogni 10^6 nati vivi (attualmente però rivalutate in circa 10.000 casi ogni 10^6 nati vivi secondo i dati del 1990 [362]);
- 3). Le alterazioni cromosomiche osservate nei neonati furono stimate dello 0,44%. Essendo 100 REM la dose di raddoppio, capace quindi di provocare 4.400 nuovi casi su un milione di nati vivi, si stima che 1 REM determinerà un incremento di circa 40 nuovi casi, ma di cui solo il 10% comparirà in prima generazione, per motivi particolari di espressione del danno dopo la nascita [362];
- 4). Delle malattie ad eziopatogenesi complessa, sempre raccolte dal rapporto BEIR V del 1990 (tab. VI), si potrebbero avere all'equilibrio circa metà delle 200 nuove forme di malattie previste dall'esposizione a 1 REM [362].

Questi dati riguardano quindi studi eseguiti sulla base di esperimenti condotti su animali, prevalentemente sul topo, e sui dati di mortalità per i bambini nati da sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, sulla naturale incidenza delle diverse classi di malattie genetiche conosciute, allo scopo di calcolare l'incremento addizionale di malattia causata dall'assorbimento di radiazioni a bassa dose, a bassa intensità da raggi *gamma*, pari ad 1 REM, che però in questo lavoro si vuole invece far corrispondere ad 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" in una popolazione di un milione di nati vivi.

Ciò ha richiesto la conoscenza della dose di raddoppio nell'uomo, cioè la dose di radiazioni (che si ritiene equivalente alla Chemio secondo il rapporto 1 REM = 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO") che raddoppia esattamente il tasso naturale di mutazioni genetiche.

Se la dose di raddoppio nell'uomo fosse pari a 100 REM, allora nel nostro lavoro la rendiamo equivalente a 100 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

Perciò, da quest'ultima valutazione, si possono ricavare i seguenti dati:

- 1) Se tutte le malattie autosomiche dominanti indicati nei lavori UNSCEAR (2.500 + 7.500) aumentano proporzionalmente alla dose, e se la dose di raddoppio è di 100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO", allora 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" determinerà un incremento dell'1% sull'incidenza corrente di base, cioè 100 nuovi casi di cui 25 autosomici dominanti clinicamente severi e 75 autosomici dominanti clinicamente moderati. Di essi però, solo il 20% appariranno in prima generazione (per motivi non riportati negli Studi precedenti).
- 2) In un elenco di malattie genetiche del 1981, secondo un lavoro di Childs, è descritta pure la diversa ripartizione di ben 5.840 casi di malattie genetiche ad eziopatogenesi dominante ogni 10^6 nati vivi (attualmente però rivalutate in circa 10.000 casi ogni 10^6 nati vivi secondo i dati del 1990);
- 3) Le alterazioni cromosomiche osservate nei neonati sono stimate dello 0,44%. Essendo 100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" la dose di raddoppio, capace quindi di provocare 4.400 nuovi casi su un milione di nati vivi, si deve quindi stimare che 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" determinerà un incremento di circa 40 nuovi casi, ma di cui solo il 10% comparirà in prima generazione, per motivi particolari di espressione del danno dopo la nascita;
- 4) Delle malattie ad eziopatogenesi complessa, sempre raccolte dal rapporto BEIR V del 1990, si potrebbero avere all'equilibrio circa metà delle 200 nuove forme di malattie previste dall'esposizione a 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO".

Pertanto, i danni genetici attuali da radiazione naturale (*Background*) possono così essere stimati: la radiazione naturale, valutabile intorno a 0,1-0,2 REM / anno [³⁸], è responsabile di circa 2-3 REM di radiazioni assorbite globalmente da ogni individuo adulto (dalla propria nascita fino all'età adulta, adatta per il concepimento di prole). Il danno genetico apportato da 2-3 REM (pari cioè a 2-3 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" assorbite nei primi 20-30 anni di vita di ciascuno dei due genitori (per un totale quindi di 4-6 REM di potenziale danno genetico sul nascituro derivato dalla coppia) sembrerebbe essere causa, attualmente, da 5 a 9 casi di aborti spontanei ogni 100 gravidanze; da circa 1 a circa 2 casi di nascite di bimbi malformati, o portatori di malattie di origine genetica, spesso poco compatibili con la vita (sempre ogni 100 gravidanze).

Mutazioni genetiche da CHEMIO

In caso quindi di esposizioni a *CHEMIO*, si ritiene che il numero di aborti naturali o di nascite di bambini malformati, negli anni successivi al danno genetico *CHEMIO*-indotto, raddoppierebbe ad ogni dose di *CHEMIO* assorbita dai pazienti e compresa fra 30 e 100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" per ciascun futuro genitore. Si deduce quindi che le dosi superiori a 50-100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO" rivestirebbero gravissimi effetti sul patrimonio genetico dei pazienti coinvolti; si avrebbe inoltre, secondo l'autore del presente lavoro, un effetto di sterilità permanente dei pazienti coinvolti per dosi superiori a 300-450 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO".

Altri effetti biologici della Chemio su altri organi o tessuti

La Chemio determina danni a tutti i tessuti biologici del paziente. Per semplicità di esposizione si rimanda alle tabelle VII (dove il danno viene espresso in termini CDE riferiti alla Radio-Terapia) e alla tabella IX, dove il danno biologico viene espresso in termini di REM o di UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

Nota: La Crono-Dose-Eritema è un valore di danno biologico da radiazione svincolato dal tempo di somministrazione, che in questo modo semplifica notevolmente i calcoli radio-biodosimetrici [³³⁻³⁵].

Da notare che i danni da Chemio sui tessuti sani, in termini di C.D.E., cioè con unità di misura svincolata dai tempi di somministrazione [³³⁻³⁵], insorgono a valori molto bassi (tabelle VII e IX) rispetto ai valori necessari da raggiungere per ottenere un effetto curativo su gran parte dei tumori maligni considerati (VIII e X).

Effetti biologici della Chemio sui tumori maligni

In Oncologia, la Chemio viene usata per quasi tutte le forme tumorali. I risultati sono però fallimentari: è stato infatti pubblicato nel 2004 un lavoro scientifico australiano (Morgan G.: *The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies*, Clinical Oncol., 2004, 16, pp.: 549-560), che prende in esame dieci anni di statistiche mediche australiane e americane (gennaio 1994-gennaio 2004) sui risultati della CHEMIO nella cura del cancro.

I risultati, usciti dallo spoglio di un campione immenso e più che rappresentativo di oltre 200.000 casi di tumore maligno, sono catastrofici : in media, solo il 2% dei pazienti sottoposti alla chemio risulta essere ancora vivo dopo 5 anni dall'inizio del trattamento "terapeutico".

L'articolo è molto semplice come impostazione e, sia in tabella 1 (pp.551) che in tabella 2 (pp.552) sono riportate, in ultima colonna, le percentuali di sopravvissuti alla CHEMIO dopo 5 anni dall'inizio del trattamento per ogni singolo tipo di tumore dei 22 considerati, percentuali che qui si riassumono lievemente arrotondate e per gruppi dei tipi più comuni di cancro.

percentuale di sopravvissuti dello 0%: cancro del pancreas, cancro dell' utero, cancro della prostata, cancro della vescica, cancro del rene, Melanoma, Sarcoma e Mieloma Multiplo;

percentuale di sopravvissuti dell'1% : cancro dello stomaco e del colon;

percentuale di sopravvissuti del 2% : cancro della mammella e del polmone;

percentuale di sopravvissuti del 3-5% : cancro del retto;

percentuale di sopravvissuti del 4-5% : tumori al cervello;

percentuale di sopravvissuti del 5% : cancro dell'esofago;

percentuale di sopravvissuti del 9% : cancro dell'ovaio;

percentuale di sopravvissuti del 10% : linfoma NON Hodgkin;

percentuale di sopravvissuti del 12% : cancro della cervice uterina;

percentuale di sopravvissuti del 40% : Seminoma del testicolo e Linfoma di Hodgkin.

La spiegazione di questo fallimento è facilmente evidenziabile, confrontando i livelli di dose di radiazioni, compatibili con la vita da parte dei tessuti sani del paziente, e i livelli di dose necessari per raggiungere un effetto curativo sui vari tipi di tumore.

Questi vari livelli di dose sono espressi in termini di Crono-Dose-Eritema e sono stati ricavati da varie fonti [³³⁻³⁵].

1 C.D.E. corrisponde a 950 REM su tessuto molle da raggi [³³⁻³⁵], oppure, ad esempio, a circa una decina di micro-Curie di radioisotopo beta-emittente a corta emivita applicato su un decigrammo di tessuto molle...

Per semplicità di esposizione, si esprimeranno i diversi valori in REM, arrotondando il precedente valore di 950 REM A 1.000 REM = 1 CDE.

La Crono-Dose-Eritema è un valore di danno biologico da radiazione svincolato dal tempo di somministrazione, che in questo modo semplifica notevolmente i calcoli radio-biodosimetrici.

Le tabelle VII e VIII sono state tratte dal libro "La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare", Italo Svevo Editore, pp. 210-211.

Per semplicità di esposizione, in successive tabelle IX e X, i valori espressi in CDE sono stati uniformati a REM e a UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

L'attenta lettura di queste tabelle evidenzierà il notevole margine tra le basse dosi di radiazione o di chemio che iniziano già ad arrecare danno al paziente (tabelle VII e IX) e l'alto livello di dose necessario invece per arrecare danno ai tumori (tabelle VIII e X).

Grafici 1 e 2 : stima della dose totale *gamma* assorbita (in *ascissa*), in accordo alla conta ematica linfocitaria (in *ordinata*);

Grafico 1 : curva di conteggio medio linfocitario tra il quarto e il settimo giorno (in *ordinata*)

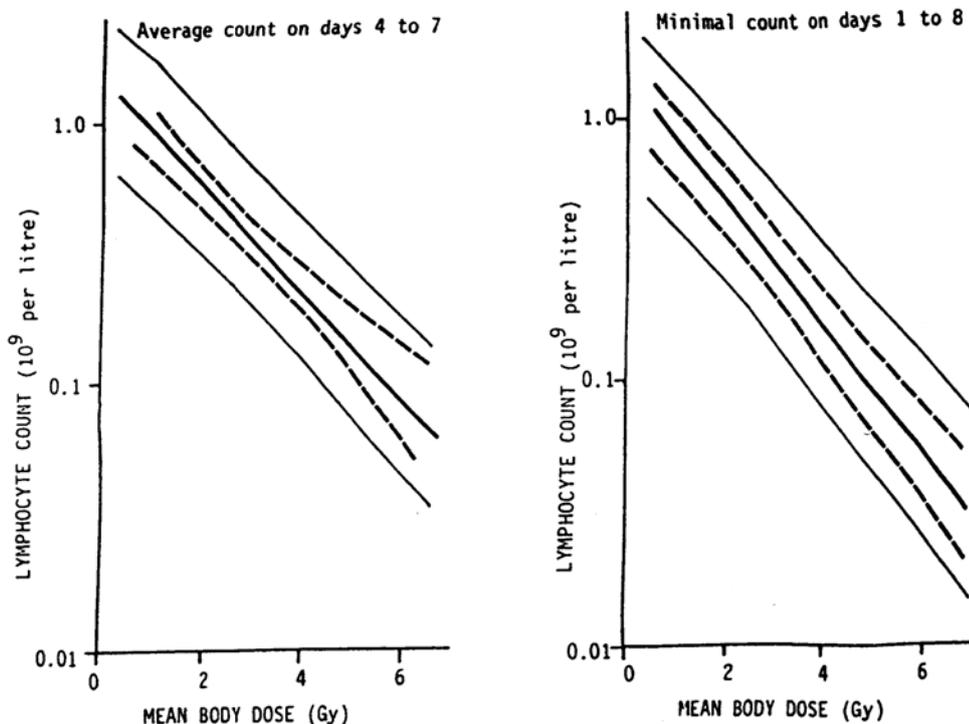
In *ascissa* è riportata la dose totale stimata in Gray assorbiti. (1 Gray = 100 RAD).

1 RAD di radiazioni *gamma* è sostanzialmente equivalente a 1 REM

1 Gray di radiazioni *gamma* è sostanzialmente equivalente a 1 Sievert

Grafico 2 : curva di conteggio minimo linfocitario tra il primo e l'ottavo giorno (in *ordinata*).

In *ascissa* è riportata la dose totale stimata in Gray assorbiti.



Grafici tratti da:

Guskova A.K., *Acute radiation effects in victims of the Chernobyl nuclear power plant accident*, In: "Sources, Effects and Risks of ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation", UNSCEAR, Report fig.IIA pag. 617, 1988.

Tabella I: limiti di dosi consentite al midollo osseo e dosi letali (morte da Midollo Osseo), in “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO”,

rispettivamente nel 5% dei casi, nel 50% dei casi, nel 100% dei casi (in assenza di terapia medica di sostegno). In neretto sono segnate le dosi letali nel 50% degli irradiati (ad uso pratico-mnemonico).

	Dose massima assorbibile senza pericolo	Dose letale nel 5% dei casi per Morte da Midollo Osseo	Dose letale nel 50% dei casi per Morte da Midollo Osseo	Dose letale nel 100% dei casi per Morte da Midollo Osseo
“UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” / giorno	100 (*)	210 (*)	230-250 (♣)	580 (")
“UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” /settimana	150 (*)	250 (^)	450 (♦)	1.000 (♠)
“UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” / mese	200 (*)	350 (°)	600 (♥)	1.500 (•)

(*): effetti di dose sostanzialmente equivalenti fra le diverse fonti.

(^) dose letale nel 5% dei casi, di cui meno di 20 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” in prima giornata, assorbita nell'arco di tempo di *una settimana*, stimata dall'autore in base a calcolo cronobiosimetrico [33-35], sulla base della dose letale nel 5%, secondo dati equivalenti di Radiazione Ionizzante di diversa fonte, pari a 210 REM.

(°) dose letale nel 5% dei casi, di cui meno di 20 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” in prima giornata, assorbita nell'arco di tempo di *un mese*, stimata dall'autore in base a calcolo cronobiosimetrico [33-35], sulla base della dose letale nel 5%, secondo dati equivalenti di Radiazione Ionizzante di diversa fonte, pari a 210 REM .

♣ Si assume che l'effetto di una dose di CHEMIO assorbita in meno di un'ora sia sovrapponibile agli effetti di una medesima dose assorbita in un giorno. In realtà, dovrebbe esserci una lieve differenza, stimabile, secondo l'autore del presente lavoro, in dose letale 50% pari a 230 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” se assorbiti in meno di un'ora, e di dose letale 50% pari a 250 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” se assorbiti in un arco di tempo di 24 ore. La dose letale istantanea assorbita in 1 minuto da radiazioni (230 REM) è stata calcolata sulla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle popolazioni giapponesi di Hiroshima e Nagasaki da autori giapponesi e ripresa poi dall' UNSCEAR([21,36]), e considerando poi 1 REM = 1 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

(♦): dose letale nel 50% dei casi, di cui meno di 100 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” in prima giornata, assorbita nell'arco di tempo di *una settimana*, stimata dall'autore in base a calcolo cronobiosimetrico [33-35], sulla base della dose letale istantanea di 1 minuto da radiazioni (230 REM) calcolata sulla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle popolazioni giapponesi di Hiroshima e Nagasaki [21,36] e considerando poi 1 REM = 1 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

(♥): dose letale nel 50% dei casi, di cui meno di 50 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” in prima giornata, assorbita nell'arco di tempo di *un mese*, stimata dall'autore in base a calcolo cronobiosimetrico [33-35], sulla base della dose letale istantanea di 1 minuto da radiazioni (230 REM) calcolata sulla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle popolazioni giapponesi di Hiroshima e Nagasaki [21,36] e considerando poi 1 REM = 1 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO.

(") : dose letale nel 100% dei casi, sulla base della dose letale istantanea di 1 minuto da radiazioni (230 REM) calcolata sulla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle popolazioni giapponesi di Hiroshima e Nagasaki [21,36] e considerando poi 1 REM = 1 UNITÀ STANDARD DI CHEMIO(♠): dose letale nel 100% dei casi, assorbita nell'arco di tempo di *una settimana*, stimata dall'autore in base a calcolo cronobiosimetrico[33-35], sulla base della dose letale istantanea di 1 minuto da

radiazioni (230 REM) calcolata sulla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle popolazioni giapponesi di Hiroshima e Nagasaki [^{21,36}] e considerando poi 1 REM = 1 UNITA' STANDARD DI CHEMIO.

(•): dose letale nel 100% dei casi, assorbita nell'arco di tempo di *un mese*, stimata dell'autore in base a calcolo crono-biodosimetrico [³³⁻³⁵], sulla base della dose letale istantanea di 1 minuto da radiazioni (230 REM) calcolata sulla base degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle popolazioni giapponesi di Hiroshima e Nagasaki [^{21,36}] e considerando poi 1 REM = 1 UNITA' STANDARD DI CHEMIO.

Tab.II.: decessi da neoplasia indotta da radiazione (100 REM),

rapportata quindi a 100 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO") su 10.000 individui presi come campione

Organo o tessuto a rischio	I.C.R.P. 26	UNSCEAR 1988
Midollo osseo	20	85
Scheletro	5	5
Polmone	20	100
Tiroide	5	10
Mammella	25	20
subtotali	75	220
Rimanenti organi		
	I.C.R.P. 26	UNSCEAR 1988
Tratto gastro-intestinale	non discriminato	150
Ovaio	non discriminato	30
Vescica	non discriminato	15
Mieloma Multiplo	non discriminato	15
Cute	non discriminato	2
Altro	non discriminato	68
subtotali	50	280
TOTALE	125	500

Tabella elaborata dall'autore sulla base di dati parzialmente riportati in : UNSCEAR 1988, "United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1988", *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation*, United Nations, New York, 1988.

Tabella III: stima degli effetti genetici di 1 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO” per generazione.

Tipo di disordine genetico	Incidenza corrente per 1 milione di nati vivi	Casi aggiuntivi per 1 milione di nati vivi, dall'assorbimento di 1 “UNITÀ STANDARD DI CHEMIO”	
		in prima generazione	all'equilibrio
Autosomico dominante clinicamente severo	2.500	5-20	25
Autosomico dominante clinicamente moderato	7.500	1-15	75
Legato al cromosoma X	400	< 1	<5
Recessivo	2.500	<1	incremento molto basso
Traslocazione cromosomica non bilanciata	600 (♠)	<5	incremento molto basso
Trisomia	3.800 (♣)	<1	<1
Anormalità congenite e malattie ad eziopatogenesi complessa (♦)	20.000-30.000	10	10-100

Tabella tratta da: BEIR V, *Health Effects of Exposure to low levels of Ionizing Radiation*, “Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences National Research Council”, National Academy Press, Washington, D.C. 1990, table 2-1, pp.70;

(♠) Vedi anche: UNSCEAR 82, “United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation”, UNSCEAR 1982, *Genetic Effects of Radiation*, pp. 425-569, in: *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*, Report A/37/45, Thirty Seventh Session, Supplement No. 45, New York, United Nations, 1982.

(♣) Vedi anche: UNSCEAR 86, “United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation”, UNSCEAR 1986, *Genetic Effects of Radiation*, pp. 7-164, in: *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*, Report A/41/16, Forty First Session, Supplement No 16, New York, United Nations, 1986.

(♦) Vedi anche tabella VI.

Tabella IV: stima della dose di radiazioni (o di CHEMIO)

ritenuta necessaria per indurre il raddoppio dei danni genetici, mediante esposizione a radiazioni ionizzanti gamma o a CHEMIO (esperimenti eseguiti principalmente nel topo).

Danno genetico	Dose di CHEMIO ritenuta necessaria per indurre raddoppio di danno genetico, espressa in "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO"
Mutazione letale dominante per entrambi i sessi	40-100
Mutazione letale recessiva per entrambi i sessi	150-300
Mutazione dominante visibile nel topo maschio a :	
-Scheletro	75-150
-Cataratta	200-400
-Altro	80
Mutazione dominante visibile nel topo femmina	40-160
Mutazione recessiva visibile post-impianto nel topo femmina	70-600
Mutazione recessiva visibile nel topo maschio	114
Traslocazione reciproca	
-nel topo maschio	10-50
-nella scimmia maschio (Rhesus)	20-40
Traslocazioni ereditabili	
- nel maschio di topo	12-250
- nella femmina di topo	50-100
Malformazioni congenite	
-post-impianto nel topo femmina	25-250
-post-impianto nel topo maschio	125-1.250
-da impianto nel topo maschio	80-2.500
Aneuploidia	
Ovocita preovulatorio	15-150
Piccoli ovociti maturi	250-1.300

Tabella tratta da: BEIR V, *Health Effects of Exposure to low levels of Ionizing Radiation*, "Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences National Research Council", National Academy Press, Washington, D.C. 1990, table 2-11, pp. 102;

Tabella V: malattie genetiche dominanti: frequenza ogni 10⁶ nati vivi.

Tasso di mutazione ogni 10⁶ nati vivi da esposizione a 1 "UNITÀ STANDARD DI CHEMIO".

Malattie genetiche dominanti	Frequenza alla nascita	Tasso di mutazione ogni 10 ⁶ nati vivi
Retinoblastoma	24	6
Poliposi del colon	71	7
Neurofibromatosi	350	93
Sferocitosi delle emazie	220	22
Sindrome coreica di Huntington	300	5
Distrofia miotonica	220	28
Anoftalmia	30	10
Sordità congenita	69	24
Cataratta a rapido inizio (congenita)	40	6
Aniridia	15	3
Labbro leporino	11	1
Rene policistico	860	76
Acondroplasia	30	12
Discondroplasia di Ollier	50	8
Osteogenesi imperfetta	40	9
Osteopetrosi (Malattia di Schoenberg)	10	1
Sindrome di Marfan	30	5
Sclerosi tuberosa	25	10
Malattie rare a rapido inizio	130	30
Ipercolesterolemia	2.000	<20
Porfiria acuta intermittente	15	1
Porfiria variegata	15	<1
Otosclerosi	1.000	<20
Amelogenesi imperfetta	60	1
Dentinogenesi imperfetta	125	<1
TOTALE	5.840	399

Tabella tratta da: Childs J.D., *The effect of a change in mutation rate on the incidence of dominant and X-linked recessive disorders in man*, "Mutat. Res.", 83, pp. 145-158, 1981; in: BEIR V, *Health Effects of Exposure to low levels of Ionizing Radiation*, "Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences National Research Council", National Academy Press, Washington, D.C. 1990, table 2-2 pp. 79.

Tabella VI: malattie ad eziopatogenesi complessa.

Malattie ad eziopatogenesi complessa	Prevalenza per 10⁶ nati vivi	Peso ereditario
Morbo di Graves	650	0,47
Diabete mellito	4.070	0,65
Diabete mellito IDDM	200	0,30
Gotta	180	0,50
Psicosi schizofrenica	850	0,80
Psicosi affettiva unipolare	5.000	0,60
Psicosi affettiva bipolare	1.000	0,90
Sclerosi multipla	40	0,58
Epilessia	600	0,5
Glaucoma	1.600	0,32
Rinite allergica	3.600	0,43
Asma	2.490	0,70
Ulcera peptica	4.600	0,65
Colite idiopatica	30	0,60
Colelitiasi	940	0,63
Morbo celiaco	130	0,80
Calcoli renali	900	0,70
Dermatite atopica	600	0,50
Psoriasi	390	0,75
Lupus Eritematoso Sistemico	40	0,90
Artrite reumatoide	1.310	0,58
Spondilite anchilopoietica	190	0,79
Malattia di Scheuermann	500	0,56
Scoliosi idiopatica dell'adolescente	410	0,88
TOTALE	30.320	

Tabella tratta da: BEIR V, *Health Effects of Exposure to low levels of Ionizing Radiation*, "Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences National Research Council", National Academy Press, Washington, D.C. 1990, table 2-4, pp 89.

**Tabella VII: scala dei danni generali da radiazione in
Crono-Dose-Eritema (CDE),**
svincolata cioè da qualsiasi riferimento temporale di somministrazione

CDE	Effetti biologici
0,21	Dose massima ammissibile al midollo osseo, con exitus del 5%
0,23	Dose letale nel 50% dei casi, con morte entro 30 giorni
0,25	Cataratta
0,58	Dose letale nel 100% dei casi, con morte entro 30 giorni
0,75	Lesioni renali tardive. Castrazione ovarica
0,80	Limite massimo ammissibile per reni e vescica
1,00	Iperemia dopo 8 giorni Aumento della permeabilità vascolare Limite massimo consentito in toto per entrambi i polmoni
1,25	Rischio di polmonite e di fibrosi tardiva
1,32	Limite massimo consentito in toto del fegato Limite massimo consentito in toto di un solo polmone
1,50	Alterazioni gastro-intestinali (stenosi del tenue) Limite di tolleranza cerebrale in toto
1,68	Limite di tolleranza per porzioni limitate del polmone
1,75	Gastrite, cistite, proctite di media entità
2	Epidermolisi, Mucositi aero-digestive di grave entità, Limite di tolleranza cerebrale per piccolo volume, Perforazione dell'intestino, Limite massimo per lobo epatico isolato
3	Necrosi nel 3%, da danno vascolo-connettivale su area di 1 centimetro quadrato di cute o di tessuto molle

Parzialmente tratto da : Bistolfi F.: *“La Crono-Bio-Dose in Radioterapia*, Piccin Editore, 1967, aggiornato parzialmente a “Ed. Minerva, 1997. Modificato dall'autore del presente lavoro.

Tabella VIII : bio-dosi tumoricide, in CDE, per diversi tipi di tumore maligno

Tipo di neoplasia maligna	Biodosi tumoricide, in CDE, per tipi di neoplasia
Leucemia	0,5
Linfoma di Hodgkin e NON Hodgkin	1,7
Mieloma Multiplo	2
Melanoma	3,35
Altri tumori della cute	2,25
Tumore del labbro	2,4
Tumori del cavo orale e carcinomi della faringe e della laringe	2,5
Carcinoma della tiroide	1,5
Carcinoma dell'esofago	2,0
Adenocarcinoma della mammella	2,0
Tumori delle midolla spinali	1,5
Carcinomi del polmone	2,5
Sarcoma osteogenico	2,75
Sarcoma di Ewing	2,0
Osteoclastoma	1,9
Carcinoma generico a cellule squamose	2,5
Adenocarcinoma del retto-sigma	2,5
Carcinoma generico con metastasi alle catene linfatiche lombo-aortiche	2,8
Rabdomiosarcoma	2,0
Tumori dell'ovaio	2,0
Carcinoma epidermoide del collo uterino	2,5
Carcinoma del corpo uterino	1,5
Liposarcoma	2,25

Tumore di Wilms	1,0
Tumori della vescica	2,25
Seminoma	1,25
Altri tumori del testicolo	2,0
Tumori della prostata	2,5
Neuroblastoma	1,5
Retinoblastoma	1,9
Adenomi ipofisari	1,5
Craniofaringioma	2,0
Emangioblastoma	1,5
Emangioendotelioma	1,9
Glioma	1,9
Medulloblastoma sotto i due anni di età	1,0
Medulloblastoma dai 3 anni in su	1,5

Tratto da : Bistolfi F.: *“La Crono-Bio-Dose in Radioterapia*, Piccin Editore, 1967, riaggiornato parzialmente a “Ed. Minerva, 1997.

Tabella IX: scala dei danni generali da radiazione in REM o da UNITA' STANDARD DI CHEMIO, in dose acuta

REM o UNITA' STANDARD di CHEMIO	Effetti biologici
210	Dose massima ammissibile al midollo osseo, con exitus del 5%
230	Dose letale nel 50% dei casi, con morte entro 30 giorni
250	Cataratta
580	Dose letale nel 100% dei casi, con morte entro 30 giorni
750	Lesioni renali tardive, Castrazione ovarica
800	Limite massimo ammissibile per reni e vescica
1.000	Iperemia dopo 8 giorni, Aumento della permeabilità vascolare Limite massimo consentito in toto per entrambi i polmoni
1.250	Rischio di polmonite e di fibrosi tardiva
1.320	Limite massimo consentito in toto del fegato Limite massimo consentito in toto di un solo polmone
1.500	Alterazioni gastro-intestinali (stenosi del tenue) Limite di tolleranza cerebrale in toto
1.680	Limite di tolleranza per porzioni limitate del polmone
1.750	Gastrite, cistite, proctite di media entità
2.000	Epidermolisi, Mucositi aero-digestive di grave entità Limite di tolleranza cerebrale per piccolo volume, Perforazione dell'intestino, Limite massimo per lobo epatico isolato
3.000	Necrosi nel 3%, da danno vascolo-connettivale su area di 1 centimetro quadrato di cute o di tessuto molle

Tabella X : bio-dosi tumoricide, in REM o in UNITÀ STANDARD DI CHEMIO, per diversi tipi di tumore maligno

Tipo di neoplasia maligna	Biodosi tumoricide, in REM o in UNITÀ STANDARD di CHEMIO, per tipi di neoplasia
Leucemia	500
Linfoma di Hodgkin e NON Hodgkin	1.700
Mieloma Multiplo	2.000
Melanoma	3.350
Altri tumori della cute	2.250
Tumore del labbro	2.400
Tumori del cavo orale e carcinomi della faringe e della laringe	2.500
Carcinoma della tiroide	1.500
Carcinoma dell'esofago	2.000
Adenocarcinoma della mammella	2.000
Tumori delle midolla spinali	1.500
Carcinomi del polmone	2.500
Sarcoma osteogenico	2.750
Sarcoma di Ewing	2.000
Osteoclastoma	1.900
Carcinoma generico a cellule squamose	2.500
Adenocarcinoma del retto-sigma	2.500
Carcinoma generico con metastasi alle catene linfatiche lombo-aortiche	2.800
Rabdomiosarcoma	2.000
Tumori dell'ovaio	2.000
Carcinoma epidermoide del collo uterino	2.500
Carcinoma del corpo uterino	1.500

Liposarcoma	2.250
Tumore di Wilms	1.000
Tumori della vescica	2.250
Seminoma	1.250
Altri tumori del testicolo	2.000
Tumori della prostata	2.500
Neuroblastoma	1.500
Retinoblastoma	1.900
Adenomi ipofisari	1.500
Craniofaringioma	2.000
Emangioblastoma	1.500
Emangioendotelioma	1.900
Glioma	1.900
Medulloblastoma sotto i due anni di età	1.000
Medulloblastoma dai 3 anni in su	1.500

Bibliografia

1. Glasstone C.D., *Effetti delle armi nucleari; The effects of Nuclear Weapons*, Atomic Energy Commission, Edizioni Italiane, Roma, 1959, Italian
2. Lewis K.N., *Effetti immediati e ritardati di una guerra nucleare*, Le Scienze, n. 133, settembre 1979, Italian
3. Drell D.S., von Hippel F., *La guerra nucleare limitata*, Le Scienze, n. 102, febbraio 1977, Italian
4. Di Martino B., *L'impulso elettromagnetico nelle esplosioni nucleari*, Rivista Militare, 1984:81-85, Italian
5. Ehrlich P.R., *Il freddo e il buio: il mondo dopo la guerra nucleare*, Edizioni Frassinelli, 1986, Italian
6. Antoinette Pirie, *Il pulviscolo radioattivo*, Feltrinelli Editore, Milano, 1959, Italian
7. Fowler J., *Fall-out: le precipitazioni radioattive e il futuro dell'umanità*, Milano, Bompiani, 1961, Italian
8. Dieta G., *Progetto Fall-out, per sopravvivere il giorno dopo*, SugarCo Edizioni S.r.l., Milano, 1984, Italian
9. Cunningham J.R., Johns H.E., *The Physics of Radiology*, 3rd edition, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1977.
10. Massey J.B., Meredith W., *Fundamental Physics of Radiology*, J. Wright and Sons, Bristol, UK, 1974.
11. Loevinger R., *M.I.R.D. Primer for absorbed Dose Calculations*, Society of Nuclear Medicine, New York, 1988.
12. Amaldi U., *Fisica delle Radiazioni*, Boringhieri, Torino, 1971, Italian
13. Attix F.H., *Radiation Dosimetry*, Second Edition, Vol. 1, Fundamentals. Academic Press, 1968.
14. Berger MJ., *Energy Deposition in Water by Photons from Point Isotropic Sources*, M.I.R.D., Pamphlet n.2, Supp. n.1 New York, The Society of Nuclear Medicine, 1968.
15. Berger MJ., *Distribution of absorbed dose around Point Sources of Electrons and Beta Particles in Water and other Media*, M.I.R.D., Pamphlet No.7, Washington, "National Bureau of Standards", 1971.
16. Orton C.G., *Dosimetria delle Radiazioni. Aspetti fisici e biologici*, Editore Ulrico Hoepli, Milano, 1988.
17. Snyder W.S., *Estimates of Specific Absorbed Fractions for Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom*, M.I.R.D., Pamphlet No. 5, New York, Society of Nuclear Medicine, 1978.

18. *Cenni di fisica nucleare e dosimetria, strumentazione e protezione contro gli effetti delle radiazioni ionizzanti*, Ministero dell'Interno, Direzione Generale della Protezione Civile e dei Servizi antincendi: (per il personale del Corpo Nazionale VV.F.), Dicembre 1979, Roma, Italian
19. Corvisiero P., *Radioactivity measurements in NorthWest Italy after Fall-out from the reactor accident at Chernobyl*, Health Physics 1987; Vol. 53, No.1:83-87,.
20. Holden N.E., *Table of the isotopes*, pp.: 11.38-11.143, in: CRC Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition; a ready -Reference Book of Chemical and Physical Data, Lide D.R. and Frederikse H.P.R.eds, 1995.
21. UNSCEAR 1988, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation*, United Nations, New York, 1988.
22. Lushbaugh C.C., *Experimental acute radiodermatitis following beta irradiation of nuclear Fall-out*, USS. Atomic Energy Commission, 1953, pp. 698.
23. Witten V.H., *Erythema effects of a pure Beta emitter (Strontium 90) on human skin*, The Journal of Investigative Dermatology; 1954 : 271-285.
24. Chabot G.E., *Beta-Gamma Point Source on the Skin Problem-Activity Estimation and Dose Analysis*, Health Physics, 1988; Vol 55, No.5: 729-739
25. Henrichs k., *Measurements of Cs absorption and retention in man*, Health Physics, Vol. 57, No.4 : 571-578, 1989.
26. Ward G.M., *Transfer of ¹³⁷Cs to Milk and meat in Hungary from Chernobyl Fall-out with comparisons of worldwide Fall-out in the 1960s*, Health Physics, 1989; 57: 587-592.
27. Voigt G., *Experimental determination of transfer coefficients of ¹³⁷Cs and ¹³¹I from fodder into milk of cows and sheep after the Chernobyl accident*, Health Physics, 1989; 57: 967-973.
28. Nikiforov Y., *Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster*, Cancer, 1994; 74 : 748-766.
29. Pacini F., *Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France*, J. Clin. Endocrinol Metab. 1997; 82: 3563-3569.
30. Williams D., Editorial: *Thyroid cancer and the Chernobyl accident*, J. Clin. Endocrinol Metab., 1996; 81: 6-8.
31. Becker DV, *Childhood thyroid cancer following the Chernobyl accident*, Endocrinol Metab. Clin. North Am., 1996; 25: 197-211.
32. Balter M., *Chernobyl's Thyroid Cancer Toll*, Science, 1995; 270: 1758-1759.
33. Bistolfi F., *La Cronobiodose in Radioterapia*, Ed. Piccin, Padova, 1967, Italian
34. Bistolfi F., *Radioterapia oncologica (Tavole Dose-Tempo / Atlante Clinico / Condotta terapeutica. Radiation Oncology (Time-Dose Charts / Clinical Imaging / Therapeutic Management*, Edizioni Minerva Medica, 1997.
35. Nacci G., *Stima della dose ricevuta al midollo osseo, sulla base della conta linfocitaria in Gray / totali (tempo di esposizione superiore al mese) e relativa CDE*, in: La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare, cap. 6.18 : 231-233, Fondazione Callerio Onlus, Edizioni Italo Svevo, Corso Italia 9, Galleria Rossoni, 34122, Trieste, Maggio 2000, Italian
36. Fujita S., *The LD₅₀ associated with exposure to the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki: A review and reassessment*, RERF-TR, 1987: 17-87.
37. Stuart C., *"Danni biologici da radiazione"*, In: Norelli G.A., Dell'Osso G.,*"Aspetti medico-legali della radiologia medica"*, Piccin Editore, Padova : 29-31, 1976, Italian
38. Tallone Lombardi L., *Lezioni di Fisica*, Edizioni La Viscontea, 1975, Italian
39. Rannikko S., *Calculation of the estimated collective effective dose equivalent S_E due to X-ray diagnostic examinations estimate of the S_E in Finland*, Health Phys., 1987; 53: 31-36.
40. H. Seifert, *The radiation exposure of the patient from stable-xenon computed tomography*, British Journal of Radiology, 1995; 68:301-305.
41. Anno G.H., Baum S.J., Withers R. H., Young R.W., *Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0,5-30 Gy*, Health Physics, 1989; 56 : 821-838.
42. Blakely J., *The care of radiation casualties*, Springfield, IL: Charles C. Thomas Company, 1968.
43. Bruer M.B., *The acute radiation syndrome: a medical report on the Y-12 accident, June 16, 1958, Oak Ridge, TN: U.S. Atomic Energy Commission*, Oak Ridge Institute of Nuclear Studies; Report ORINS-25; Department of Energy Technical Information Center, 1959.
44. Gilberti M.V., *The 1967 radiation accident near Pittsburg, Pennsylvania, and a follow-up report*, In: Hubner E.F.: Fry S.A., eds. The medical basis for radiation accident preparedness, New York: Elsevier North Holland, Inc., 1980.
45. Howland J.W., Ingram M., Mermagen H., *The Lockport incident: accidental partial body exposure of humans to large doses of acute radiation injury*, In: Diagnosis and treatment of acute radiation injury, International Atomic Energy Agency and World Health Organization, International Documents Service; Albany, N.Y.: Columbia University Press, WHO/PAHO, 1961: 11-26.
46. Ingram M., Howland J. W., Hansen C.L., *Sequential manifestation of acute radiation injury vs. acute radiation syndrome stereotype*, Ann. NY Acad. Sci., 1964; 114 : 356-367.
47. Jammet H.P., *Treatment of victims of the zero-energy reactor accident at Vinca. Diagnosis and treatment of acute radiation injury*, International Atomic Energy Agency and World Health Organization; International Documents Service; Albany , NY: Columbia University Press; WHO/PAHO, 1961: 83-103.
48. Jammet H.P., Mate G., Pendic B., Duplant J.F., Maupin B., *Etude de six cas d'irradiation totale aigue accidentale*, Rev. Franc. Etud Clin. Biol., 1959; 4 : 210-225.
49. Jammet H.P., Gongora R, Le Go R., Doley M.J., *Clinical and biological comparison of two acute accidental irradiations: Mol (1965) and Brescia (1975)*. In : Hubner K.F., Fry S.A., eds. The medical basis for radiation accident preparedness, New York: Elsevier North Holland, Inc., 1980.
50. Martinez G.R., Cassab H.G., Ganem G.G., Gultman K.E., Lieberman L.M., *accident from radiation : observations on the accidental exposure of a family to a source of Cobalt-60*, English translation (Z.D.Knowles) of Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Social, , 1964; Suppl. 1.3 : 14-69.

51. Mc Candless J.B., *accidental acute whole -body gamma irradiation of seven clinically well persons*, J.Am. Med. Assn., 1965; 192: 85-88.
52. Pendic B., *The zero-energy reactor accident at Vinca. Diagnosis and treatment of acute radiation injury*, Albany, NY: International Atomic Energy Agency and World Health Organization; International Documents Service; Columbia University Press; WHO/PAHO, 1961: 67-81.
53. Saenger E.L., *Medical aspects of radiation accidents*, U.S. Atomic Energy Commission; Springfield, VA: National Technical Information Service, 1963.
54. Shipman T.L., *Acute radiation death resulting from an accidental nuclear critical excursion*, J. Occup. Med., 1961; 3: 145-192.
55. Thoma G.E., Wald N., *The diagnosis and management of accidental radiation injury*, J. Occup. Med., 1959; 1: 421-447.
56. Vodopick H, Andrews G.A., *accidental radiation exposure*, Arch. Environ. Health , 1974; 28: 53-56.
57. Vodopick H, Andrews G.A., *The University of Tennessee Comparative Animal Research Laboratory accident in 1971*. In: Hubner KF, Fry S.A., eds, *The medical basis for radiation accident preparedness*, New York: Elsevier North Holland, Inc., 1980.
58. Wald N., Thoma G.E., *Radiation accidents: Medical aspects of neutron and gamma-ray exposures*, Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory; Department of Energy Technical Information Center; Report ONRL-2748. Part B, 1961.
59. Adlestein S.J., Dealy J.B., *Hematologic responses to human whole-body irradiation*, Am. J. Roentgenol., Radium Ther., and Nucl. Med., 1965; 93: 927-934.
60. Barrett A., *Total body irradiation (TBI) before bone marrow transplantation in Leukemia: a cooperative study from the European Group for Bone Marrow Transplantation*, Br. J. Radiol., 1982; 55: 562-567.
61. Bond V.P., Fliedner T.M., Cronkite E.P., *Evaluation and management of heavily irradiated individuals*, J. Nucl. Med., 1960; 1: 221-238.
62. Court Brown W.M., *Symptomatic disturbance after single-therapeutic dose of x-rays*, Br. Med. J., 1953; 1: 802-805.
63. Court Brown W.M., Doll R., *Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for Ankylosing Spondylitis*, British Medical Research Council special report series 1-50; Her Majesty's Stationery Office; London, England; 1957.
64. Court Brown W.M., Doll R., *Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for Ankylosing Spondylitis*, British Medical Journal, 1965; 2: 1327-1332.
65. Gerstner H.B., *Acute clinical effects of penetrating nuclear radiation*, J. Am. Med. Assn., 1958; 168: 381-388.
66. Gerstner H.B., *Reaction to short term radiation in man*, Annual Rev. Med., 1960; 11: 289-302.
67. Lushbaugh C.C., *Recent progress in assessment of Human resistance to total-body irradiation*, Washington, DC: National Academy of Sciences; National Research Council conference paper 671135, 1968.
68. Lushbaugh C.C., Comas F., Hostra R., *Clinical studies of radiation effects in man*, Radiat. Res. Suppl., 1967; 1: 398-412.
69. Miller L.S., Fletcher G.H., Gerstner H.B., *Radiobiologic observations on cancer patients treated with whole body x-radiation*, Radiat. Res., 1958; 8: 150-165.
70. Rider W.D., Hassleback R., *The symptomatic and hematological disturbance following total body radiation at 300-rad gamma ray irradiation*, In: Guidelines to radiological health, environmental health series, radiological health, Washington DC: us. Government Printing Office, Public Health Service Publication No. 999-RH-33, 1968: 138-144.
71. Saenger E.L., Friedman B.I., Kereiakes J.G., Perry H., *Metabolic changes in humans following total body irradiation*, Washington, DC: Defense Atomic Support Agency; Report 1633; Alexandria, VA: Defense technical Information Center, 1964.
72. Salazer O.M., Rubin P., Keller B., Scarantino C., *Systemic (half-body) radiation therapy: Response and toxicity*, J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1978, 4: 937-950.
73. Thomas E.D., Buckner CD, Rudolf R.H., Fefer A., Storb R., Neiman P.E., Bryant J., *Allonegic marrow grafting for hematologic malignancy using HLA matched donor-recipient sibling pairs*, Blood, 1971; 38: 267-287.
74. Warren S., Grahn D., *Ionizing radiation*, In: Parker J., West V.R.: eds: *Bioastronautics data book*. Washington, DC: National Aeronautics and Space Administration; NASA SP-3006; Springfield, VA: National Technical Information Center, 1973.
75. Conard R.A., *Acute myelogenous leukemias following Fall-out radiation exposure*, J. Am. Med. Assn., 1975; 232: 1356-1357.
76. Conard R.A., Meyer L.M., Sutow W.W., Moloney W.C., *Medical survey of Rongelap people eight years after exposure to Fall-out*, Long Island, N.Y.: Brookhaven National Laboratory; Report BNL 780 T-296; 1963.
77. Conard R.A., Paglia D.E., Larsen P.R., Sutow W.W., Dobyns B.M., Robbins J.A., Karotosky W.A., *Review of medical findings in a Marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive Fall-out*, Long Island, N.Y.: Brookhaven National Laboratory; Report BNL 51261 TID-4500, 1980.
78. Cronkite E.P., Bond V.P., Conard R.A., Shulman N.R., Farr R.S., Cohn S.H., Dunham D.L., Browning L.E., *Response of human beings accidentally exposed to significant Fall-out radiation*, J. Am. Med. Assn., 1955; 159: 430-434.
79. Ishida M., Matsubayashi I., *An analysis of early mortality rates following the atomic bomb of Hiroshima*, Hiroshima, Japan: Radiation Effects Research Foundation, Atomic Bomb Casualty Commission, 1948: 20-61.
80. Ishimaru T., Hoshiro T., Ichimaru T., Okada M., Tomiyasu H., Tsuchimoto T., Yamamoto P., *Leukemia in atomic bomb survivors Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950- 30 September 1966*, Radiation Research, 1966; 45: 216-233.
81. Kumatori T., *Hematological effects on heavily irradiated Japanese fishermen*, In: Sugahara T., Hug O. eds, *Biological aspects of radiation protection*, Tokyo, Japan: Igaku Shoin; 1971.
82. Martin E. J., Rowland R.H., *Castle series*, 1954. Washington, DC: *Defense Nuclear Agency*; Springfield, VA: National Technical Information Service; REPORT DNA 6035F; 1982.

83. Ohkita I.T., *A review of thirty years of study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors*, Jpn. J. Radiat. Res., suppl., 1975; 16: 49-66.
84. Oughterson A.W., Warren S., *Medical effects of the atomic bomb in Japan*, First Edition, New York: McGraw-Hill Book Company, 1956.
85. Upton A.C., *Effects of radiation on man*, Annual Rev. Nucl. Sci., 1968; 18: 495-528.
86. Wald N., Thoma G.E., Broun G., *Hematologic manifestations of radiation exposure in man*, Prog. Hematol., 1962; 3:1-5.
87. Warren S.Y., *Your patient and radioactive Fall-out*, New Eng. J. Med., 1962; 266: 1123-1125.
88. Kaplan F. M., *La bomba N*, Le Scienze, n. 119, luglio 1978.
89. Tab 22.7/1, in: UNSCEAR Report - *Ionising Radiations: Level and Effects*. Vol.2: *Effects*, United Nations, New York, 1972.
90. Prasad K.N., *Human radiation biology*. First edition, Hagers-town, MD; Harper and Row, 1974.
91. Lushbaugh C.C., *Reflections on some recent progress in human radiobiology*, Adv. Radia. Biol., 1969; 3:277-315.
92. Lushbaugh C.C., *The impact of estimates of human radiation tolerance upon radiation emergency management*, In: *Proceedings of a symposium on the control of exposure of the public to ionizing radiation in the event of accident or attack*, Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurement, 1982: : 46-57
93. Cairnie, *Adverse effects of radioprotector WR2721*, Radiat. Research, 1983; 94: 221-226.
94. Ito H., *Protection of acute and late radiation damage of the gastrointestinal tract by WR-2721*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1986; 12: 211-219.
95. Liu T., Liu Y., He S., *Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer*, Cancer, 1992; 69: 2820-2825.
96. Matsushita S., *Radioprotection by WR-151327 against the late normal tissue damage in mouse hind legs from gamma ray radiation*, Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys., 1994; 30: 867-872.
97. Milas L., *Effect of tumor type, size, and endpoint on tumor radioprotection by WR-2721*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1984; 10 : 41-48.
98. Milas L., *Need for studies on factors that influence radioprotection of solid tumors by WR-2721*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1984; 10 : 163-165.
99. Mitsuhashi N., *Clinical study of radioprotective effects of amifostine (YM-08310, WR-2721) on long-term outcome for patients with cervical cancer*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993; 26 : 407-411.
100. Niibe H., Tanahashi I., Mitsuhashi N., *An evaluation of the clinical usefulness of amifostine (YM-08310), radioprotective agent: a double-blind placebo-controlled study. 1. Head and Neck tumor*, J. Japanese Soc. Cancer Ther., 1985; 20: 984-993.
101. Prasanna P.G., *Modification of WR-2721 Radiation Protection from Gastrointestinal Injury and Death in Mice by 2-Mercapto-propionyl-glycine*, Radiation Research, 1993; 133: 111-115.
102. Utles J.F., *Distribution of ³⁵S-Labeled WR-2721 in Normal and Malignant Tissues of the Mouse*, "Radiation Research", 1976; 68:284-291.
103. Washburn L.C., *Predication of the Effective Radioprotective Dose of WR-2721 in Humans through an Interspecies Tissue Distribution Study*, "Radiation Research", 1976; 66: 100-105.
104. Washburn L.C., *Distribution of WR-2721 in Normal and Malignant Tissues of Mice and Rats Bearing Solid Tumors: Dependence on Tumor Type, Drug Dose and Species*, "Radiation Research", 1974; 59: 475-483.
105. Krengli M., Lazzari R., Manara M., *Impiego di granisetron per os nell'emesi da radioterapia*, Minerva Medica, 1996; 87: 605-608.
106. Barabanova A.V., Baranov A.Y., Guskova A.K., *Acute radiation effects in man*, "USSR State Sommittee on the Utilisation of Atomic Energy. USSR Ministry of Health, National Commission on Radiation Protection", Moscow-TSNII, Atominform, 1986.
107. Butturi M., *Effetti dell'immunomodulazione nella radioterapia antineoplastica. Studio cinico controllato*, "La Radiologia Medica", 1993; 86: 327-335, Italian
108. Meroni P.L., *In vivo Immunopotentiating Activity of Thymopentin in Aging Humans: Increase of IL-2 Production*, "Clinical Immunology and immunopathology", 1987; 42: 151-159.
109. Aiuti F., *Immunoterapia con Timostimolina e altri ormoni timici*, Il Polso, Suppl. al N.10, ottobre 1985, Italian
110. Goldstein A.L., *Thymosins*, Clin. Immunol. Allerg., 1983; 3:119.
111. Mc Donald S., *Combined Betaseron R (Recombinant Human Interferon Beta) and Radiation for inoperable non-small cell lung cancer*, "Int.J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.", 1993; 27: 613-619.
112. Visco G., *"Sostanze immunomodulanti: Il levamisole"*, Edizioni L. Pozzi, Roma, 1981, Italian
113. Tafuto S., *A Comparison of Two GM-CSF Schedules to Counteract the Granulo-mono-cytopenia of Carboplatin-Etoposide Chemotherapy*, "Eur. J. Cancer", 1995; 31A: 46-49.
114. Kunzmann F., Bauer E., Feurle J. Weissinger F., Tony H.P., Wildhelm M., *Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple -myeloma*, Blood, 2000; 96: 384-392.
115. Hiranmoy D., Lisheng W., Arati K., Bukowski F., *Vgamma2 V delta 2 T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates*, Blood, 2001; 98: 1616-1618
116. Fukazawa H, Ohashi Y, Sekiyama S, Hoshi H, Abe M, Takahashi M, Sato T, *Multidisciplinary treatment of head and neck cancer using BCG, OK-432, and Ge-132 as biologic response modifiers*, Head Neck, 1994; 1: 30-8.
117. Goodman S, *Therapeutic effects of organic germanium*, Med Hypotheses, 1988; 3: 207-15.
118. Ishiwata Y, Yokochi S, Suzuki E, Michishita H, Tashita A, Asano K, Mitani T, Kurono M., *Effects of proxigermanium on interferon production and 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the lung of influenza virus-infected mice and in virus-infected human peripheral blood mononuclear cell cultures*, Arzneimittelforschung, 1990; 8: 896-899.

119. Lee CH, Lin RH, Liu SH, Lin Shiau SY, *Effects of Germanium oxide and other chemical compounds on phenylmercury acetate-induced genotoxicity in cultured human lymphocytes*, Environ Mol Mutagen, 1998; 2:157-162.
120. Parris M., *Germanium-132: homeostatic normalizer and immunostimulant a of its preventive and therapeutic efficacy*, International Clinic Nutrition , 1987; Vol. 7
121. Pronai L, Arimori S., *Protective effect of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge 132) on superoxide generation by ⁶⁰Co-irradiated leukocytes*, Biotherapy, 1991; 3:273-279.
122. Saito MT, *Germanium research of surgical patients*, International medical convention of surgeons, 1976.
123. Schein PS, Slavik M., Smythe T., Hoth D., Smith F., Macdonald J.S., Woolley P.V., *Phase I clinical trial of spirogermanium*, Cancer Treat Rep, 1980; 64:10-11; 1051-1056.
124. Bertram JS, *Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans*, Cancer Res., 1987; 47:3012-31.
125. Bowen PE, Mobarhan S., *Evidence from cancer intervention and biomarker studies and the development of biochemical markers*, Am J Clin Nutr. 1995; 62 (6 Suppl): 1403S-1409S.
126. Bussey HJ, *A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli*, Cancer, 1982; 50 : 1434-9.
127. Cameron E, *Vitamin C and cancer: an overview*, Int J Vitam Nutr Res Suppl., 1982; 23:115-27.
128. Creagan ET, *Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial*. N Engl J Med. 1979; 301 : 687-90.
129. DeCosse J.J., Miller H.H., Lesser M.L., *Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis*, J Natl Cancer Inst , 1989; 81:1290-7.
130. Gallmeier WM, *Vitamin C and cancer*, MMW Munch. Med. Wochenschr., 1982; 124 : 31-2.
131. Gey KF, *Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer*, Biofactors 1998; 7:113-74.
132. Holloway C., Jazmaji V., McKeown-Eyssen G., *A randomized trial of vitamins C and E in the prevention of recurrence of colorectal polyps*, Cancer Res 1988; 48: 4701-5.
133. Kaegi E, *Unconventional therapies for cancer: 5. Vitamins A, C and E. The Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative*, C.M.A.J. 1998; 158:1483-8.
134. Kimura K., Satoh K, *What remaining questions regarding Helicobacter pylori and associated diseases should be addressed by future research? View from the Far East*, Gastroenterology, 1997; 113 (6 Suppl): S155-7.
135. Jaffey M, *Vitamin C and cancer: examination of the Vale of Leven trial results using broad inductive reasoning*, Med. Hypotheses., 1982; 8: 49-84.
136. Lamm D.L., Riggs D.R., Shriver J.S., vanGilder P.F., Rach J.F., DeHaven J.I., *Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial*, J. Urol., 1994; 151: 21-6.
137. Launoy G., Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J., *Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study*, Int. J. Cancer, 1998; 76:7-12.
138. Malone WF, *Chemoprevention of bladder cancer*, Cancer, 1987; 60 (3 Suppl): 650-7.
139. Moertel CG, *High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison*, N. Engl. J. Med., 1985 312:137-41.
140. Murata A, *Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate*, Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl., 1982; 23:103-13.
141. Park CH., Kimler B.F., *Growth modulation of human leukemic, preleukemic, and myeloma progenitor cells by L-ascorbic acid*, Am. J. Clin. Nutr., 1991; 54 (6 Suppl): 1241S-1246S.
142. Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhouser ML, Potter JD., *Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence*, Cancer Causes Control, 1997; 8 : 786-802.
143. Riboli E., Slimani N, Kaaks R., *Identifiability of food components for cancer chemoprevention*, I.A.R.C. Sci. Publ., 1996: 23-31.
144. Schneider A., Shah K, *The role of vitamins in the etiology of cervical neoplasia: an epidemiological*, Arch Gynecol Obstet., 1989; 246:1-13.
145. Schorah CJ, *Ascorbic acid metabolism and cancer in the human stomach*, Acta Gastroent. Belg., 1997; 60:217-9.
146. Schorah CJ, *Micronutrients, antioxidants and risk of cancer*, Bibl. Nutr. Dieta, 1995: 92-107.
147. Schwartz LH, Urban T, Hercberg S., *Antioxidant minerals and vitamins. Role in cancer prevention. Vitamines et mineraux anti-oxydants. Role dans la prevention du cancer*, Presse Med. 1994; 23:1826-30.
148. Schwartz JL, *The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth*, Journal Nutr., 1996; 126(4 Suppl):1221S-7S.
149. Yamanaka WK, *Vitamin C and cancer. How convincing a connection? Postgrad. Med.*, 1985;78:47-9, 52-3.
150. White E., Shannon J.S., Patterson R.E., *Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 1997; 6:769-74.
151. Ziegler RG., Byers T, *Health claims about vitamin C and cancer*, J. Natl. Cancer Inst. 1994; 86:871-2.
152. Hartmuzz F., Jordan E., Wagner H., Feil B., *Mistletoe: Pharmacologically relevant components of Viscum Album*, Oncology, 1986; 43 suppl. 1: 1-70.
153. Hagi A., *Antibradycinin active material in Aloe Saponaria*, J. Pharm. Sci., 1982; 71: 1172-4.
154. Hart LA, *Two functionally and chemically distinct immunomodulatory compounds in the gel of Aloe*, J. Ethnopharmacol., 1988; 23:61-71.
155. Hart LA, *Effects of low molecular constituents from Aloe Vera gel on oxidative metabolism and Cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils*, Int. J. Immunopharmacol., 1990; 12, ISS 4: 727-434.
156. Heggors J.P., *Beneficial effects of Aloe in wound healing*, Phytotherapy Research, 1993; Vol.7: S48-S52.
157. Hutter J.A., *anti-inflammatory C-Glucosyl Chromone from Aloe Barbadensis*, J. Nat. Prod., 1996; 59, ISS 5: 541-543.
158. Ken'ichi Imanishi, *Aloctin A, an active substance of Aloe Arborescens Miller as an immunomodulator*, Phytotherapy Research, 1993; 7: S20-22.

159. Klein AD. *Aloe Vera*, J.Am. Acad. Dermatol., 1988; 18: 714-720.
160. Lorenzetti, *Bacteriostatic Property of Aloe Vera*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, Vol. 53 : 1287
161. Masafumi O., *Mechanism of anti-inflammatory and antithermal burn action of CPase from Aloe Arborescens Miller var. Natalensis Berger in rats and Mice*, Phytotherapy Research, 1993; 7: S30-S33.
162. Rolamboranto L., *Immunomodulating properties of an extract isolated and partially purified from Aloe Vahombe study of antitumoral properties and contribution to the chemical nature and active principle*, Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1982; 50 : 227-256.
163. Saito, *Purification of active substances of Aloe Arborescens Miller and their biological and Pharmaceutical activity*, Phytotherapy Research, 1993; 7: S14-S19.
164. Saito H., *Effects of Aloe extracts, Aloctin A, on gastric secretion and on experimental gastric lesions in rats*, Yakugaku Zasshi, 1989; 109 : 335-339.
165. Sato Y., *Studies on chemical protectors Radiation XXXI. Protection effects of Aloe Arborescens on Skin Injury induced by X-irradiation*, Yakagaku Zasshi, 1994; 110: 876-884.
166. Sato Y. , *Studies on chemical protectors Radiation XXXI. Protection effects of various extracts on crude drugs on skin injury induced by X-irradiation* Yakagaku Zasshi , 1989; 109: 113-118.
167. Suzuky I., *Purification and characterization of two Lectins from Aloe Arborescens Miller*, J. Biochem (Tokyo), 1979; 85 : 163-171.
168. Udupa SL, *Anti-inflammatory and wound healing properties of Aloe Vera*, Fitoterapia, 1994; 65 : 141-145.
169. Wendell D. W., *Immunoreactive Lectins in leaf gel from Aloe barbadensis Miller*, Phytotherapy Research, 1993; 7: S23-S25.
170. Osti E.: *Ustioni cutanee di vario grado. Nostra esperienza con Burnshield*, Pronto Soccorso Nuovo, No. 6: 24-27, 2000, Italian
171. Barrett A., *Changes in serum amylase and its isoenzymes after whole body irradiation*, Br. Med. J., 1982; 285: 170-171.
172. Evans A.S., *Effects of ionizing radiations on the concentration and distribution of protein-bound carbohydrates in the plasma of mice and dogs*, DASA, Conf. at U.S. Naval Radiobiological Defence Lab., San Francisco, 1968.
173. Feinendegen L.E., *Acute non-stochastic effect of very low dose whole body exposure, a thymidine equivalent serum factor*, Int.J.Radiat. Biol., 1982; 41: 139-150.
174. Gerber G.B., *Urinary excretion of several metabolites in persons accidentally exposed to ionizing radiation*, Radiat. Res., 1961; 15: 314-318.
175. Guri C.D., *Urinary excretion of deoxycytidine in rats after X-irradiation : dose response and effect of age*, Int. J. "Radiat. Biol.", 1967; 12: 355-364.
176. Busetto M., *Variazione dei subset linfocitari dopo radioterapia*, La Radiologia Medica, 1990; 80: 909-911, Italian
177. Ingram M., *Clinical and laboratory observations useful in estimating degree of radiation injury*, In: *A study of Early Radiation induced Biological Changes as Indicators of Radiation Injury*, Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, 1969.
178. Jammet H., *Contribution respective de la dosimetrie physique et de la dosimetrie biologique en cas de surexposition accidentelle*, : 327-339, In: *Handling of Radiation Accidents*, IAEA, Vienna, 1969.
179. Jammet H., *Valeur des indicateurs biochimiques* : 223-258, In: *Biochemical Indicators of Radiation Injury in Man*, IAEA, Vienna, 1971.
180. Kelly S., *Chromosome aberrations as a biological dosimeter*, Am J. Public Health, 1965; 55: 1419-1429.
181. Rubin, *Clinical radiation pathology*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1968; 1 : 46-51.
182. Slater T.F., *Free Radicals Mechanisms in Tissue Injury*, Pion Ltd., London, 1972.
183. Vral A., *Biological dosimetry using the Micronucleus assay for Lymphocytes: interindividual differences in dose response*, "Health Physics", 1991; 61: 623-630.
184. Guskova A.K., *Acute radiation effects in victims of the Chernobyl nuclear power plant accident*, In: "Sources, Effects and Risks of ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation", UNSCEAR, Report fig.IIA pag. 617, 1988.
185. Coggle J.E., *Effetti biologici delle radiazioni*, seconda edizione a cura di Luciano Bussi, Edizioni Minerva Medica S.p.A, 1991, Italian
186. I.C.R.P., "Internat. Commiss. on Radiolog. Protection": *The evaluation of Risks from Radiation*; Health Phys., 26, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo, 1977.
187. I.C.R.P., "Internat. Commiss. on Radiolog. Protection": *The evaluation of Risks from Radiation*; Health Phys., 60 Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo 1991.
188. Sinclair W.K., *Radiation: doses, effects, risks*, United Nations Scientific Environment Programme, 54, December 1985, In: *Twentieth Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection and Measurements, April 4-5, 1984*.
189. Apro MS, *Retinoids in oncology*, Eur J Cancer; 31A: 834-835, 1995.
190. Adamson PC, *Clinical and pharmacokinetic studies of all-trans-retinoic acid in pediatric patients with cancer, Leukemia*; 1994; 8: 1813-1816.
191. Arnold A, *Phase II trial of 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha in non-small-cell lung cancer*, J. Natl. Cancer Inst., 1994; 86: 306-309.
192. Atiba J.O., *Correction malignant glioma*, J Clin Oncol., 1997; 15:1286-1287.
193. Ault A, *Retinoids promising in Kaposi's sarcoma trials*, Lancet, 1998; 35: 1185
194. Band PR, *Retinoids and breast cancer*, Prog. Clin. Biol. Res., 1990; 354A: 361-377.
195. Barthelet M, *Vitamins A and E in digestive cancers*, C R Acad Sci III., 1989; 309: 101-104, French.
196. Benner SE, *Retinoid chemoprevention of second primary tumors*, Semin Hematol., 1994; 31(4 Suppl 5): 26-30.
197. Benner SE, *Current status of retinoid chemoprevention of lung cancer*, Oncology, 1995; 9: 205-210.

198. Blazsek I, *Combined differentiation therapy in myelodysplastic syndrome with retinoic acid, 1 alpha, 25 dihydroxy-vitamin D3, and prednisone*, *Cancer Detect Prev.*, 1992; 16: 259-264.
199. Bower M, *Phase II trial of 13-cis-retinoic acid for poor risk HIV-associated Kaposi's sarcoma*. *Int J STD AIDS*, 1997; 8: 518-521.
200. Brawley OW, *Cancer chemoprevention trials*, *Oncology (Huntingt)*, 1996; 10: 324-327.
201. Brodtkin CA, *Lobe of origin and histologic type of lung cancer associated with asbestos exposure in the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)*, *Am. J. Ind. Med.*, 1997; 32: 582-591.
202. Buring JE, *beta-carotene and cancer chemoprevention*, *J. Cell. Biochem. Suppl.*, 1995; 22: 226-230.
203. Carter CA, *Effects of retinoic acid on cell differentiation and reversion toward normal in human endometrial adenocarcinoma (RL95-2) cells*, *Anticancer Res.*, 1996; 16: 17-24.
204. Challem JJ, *Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy trial*, *J Natl Cancer Inst.*, 1997; 89: 325-326.
205. Chen YH., *Modulation of interleukin-6/interleukin-6 receptor cytokine loop in the treatment of multiple myeloma*, *Leuk Lymphoma*, 1997; 27: 11-23.
206. Chuwers P, *The protective effect of beta-carotene and retinol on ventilatory function in an asbestos-exposed cohort*, *Am J Respir Crit Care Med.*, 1997; 155: 1066-1071.
207. Cobleigh MA, *Breast cancer and fenretinide, an analogue of vitamin A*, *Leukemia*, 1994; 8 Suppl 3: S59-S63.
208. de Vos S, *Effects of retinoid X receptor-selective ligands on proliferation of prostate cancer cells*, *Prostate*, 1997; 32: 115-121.
209. Degos L., *Differentiation therapy in acute promyelocytic leukemia: European experience*, *J. Cell. Physiol.*, 1997; 173: 285-287.
210. De Palo G, *Controlled clinical trials with fenretinide in breast cancer, basal cell carcinoma and oral leukoplakia*, *J Cell Biochem Suppl.*, 1995; 22: 11-17.
211. Dolivet G, *Current knowledge on the action of retinoids in carcinoma of the head and neck*, *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord)*, 1996; 117: 19-26, French.
212. Eisenhauer E.A., *Combination 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a in the therapy of solid tumors*, *Leukemia*, 1994; 8: 1622-1625.
213. Eisenhauer EA, *Combination 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a in the therapy of solid tumors*, *Leukemia*, 1994; 8 Suppl 3: S38-S41.
214. Evans AG, *A trial of 13-cis-retinoic acid for treatment of squamous cell carcinoma and preneoplastic lesions of the head in cats*, *Am. J. Vet. Res.*, 1985; 46: 2553-2557.
215. Fukushima T., *Current situation and perspective for treatment of acute myelogenous leukemia in adults*, *Gan To Kagaku Ryoho.*, 1998; 25: 295-302, Japanese.
216. Fukutani H, *Isoforms of PML-retinoic acid receptor alpha fused transcripts affect neither clinical features of acute promyelocytic leukemia nor prognosis after treatment with all-trans retinoic acid*, *Leukemia*, 1995; 9:1478-1482, 1995.
217. Gey K.F., *Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer*, *Biofactors*, 7: 113-174.
218. Gescher A., *Suppression of tumour development by substances derived from the diet mechanisms and clinical implications*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 45 : 1-12
219. Giannini F., *All-trans, 13-cis and 9-cis retinoic acids induce a fully reversible growth inhibition in HNSCC cell lines: implications for in vivo retinoic acid use*, *Int J Cancer*, 1997; 70: 194-200.
220. Goodman G.E., *The clinical evaluation of cancer prevention agents*, *Proc Soc Exp Biol Med.*, 1997; 216: 253-259.
221. Goodman G.E., *Pharmacokinetics of 13-cis-retinoic acid in patients with advanced cancer*, *Cancer Res.* 1982; 42: 2087-2091.
222. Heinonen O.P., *Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial*, *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 440-446.
223. Hsu M.C., *Systemic treatment of neoplastic conditions with retinoids*, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998; 39: S108-S113.
224. Kaegi E., *Unconventional therapies for cancer: 5. Vitamins A, C and E. The Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative*, *C.M.A.J.* 1998; 158: 1483-1488.
225. Kalemkerian G.P., *Growth inhibition and induction of apoptosis by fenretinide in small-cell lung cancer cell lines*, *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 1674-1680.
226. Kelloff G.J., *New agents for cancer chemoprevention*, *J. Cell. Biochem. Suppl.*, 1996; 26 : 1-28.
227. Kessler J.F., *Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides)*, *Arch Dermatol.*, 1987; 123: 201-204.
228. Khuri F.R., *Molecular epidemiology and retinoid chemoprevention of head and neck cancer*, *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 199-211.
229. Khuri FR, *Chemoprevention of respiratory tract cancer*, *Hematol Oncol Clin North Am.*, 1997; 11: 387-408.
230. Kim JW, *Effect of 13-cis-retinoic acid with neoadjuvant chemotherapy in patients with squamous cervical carcinoma*, *Am. J. Clin. Oncol.*, 1996; 19:442-444.
231. Kitamura K, *All-trans retinoic acid therapy in acute promyelocytic leukemia current status and prospect*, *Rinsho Ketsueki.*, 1996; 37:760-765, Japanese.
232. Kudelka A.P., *Metastatic adenocarcinoma of the endometrium treated with 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha*, *Anticancer Drugs*, 1993; 4: 335-337.
233. Jozan S., *Cytotoxic effect of interferon-alpha2a in combination with all-trans retinoic acid or cisplatin in human ovarian carcinoma cell lines*, *Anticancer Drugs*, 1998; 9: 229-238.
234. Lippman S.M., *The effect of 13-cis-retinoic acid chemoprevention on human serum retinol levels*, *Cancer Detect Prev.*, 1998; 22: 51-56.

235. Lippman S.M., *Retinoid-interferon therapy of solid tumors*, Int J Cancer, 1997; 70:481-483.
236. Lippman S.M., *Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin*, Ann. Intern. Med.; 1987; 107: 499-502.
237. Lotan R, *Retinoids as modulators of tumor cells invasion and metastasis*, Semin.Cancer Biol., 1991; 2: 197-208.
238. Lovas J.G., *Beta-carotene and lung cancer?*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 1996; 82: 236-237.
239. Lovat P.E., *Concentration-dependent effects of 9-cis retinoic acid on neuroblastoma differentiation and proliferation in vitro*, Neurosci Lett., 1994; 182: 29-32.
240. Lovat P.E., *Apoptosis of N-type neuroblastoma cells after differentiation with 9-cis-retinoic acid and subsequent washout*, J Natl Cancer Inst., 1997; 89: 446-452.
241. Mandelli F., *New strategies for the treatment of acute promyelocytic leukaemia*, J.Intern. Med. Suppl., 1997; 740: 23-27.
242. Majewski S., *Synergistic effect of retinoids and interferon alpha on tumor-induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor-cell lines*, Int J Cancer., 1994; 57: 81-85.
243. Meister B., *Antiproliferative activity and apoptosis induced by retinoic acid receptor-gamma selectively binding retinoids in neuroblastoma*, Anticancer Res., 1998; 18: 1777-1786.
244. Meister B, *Antiproliferative activity and apoptosis induced by retinoic acid receptor-gamma selectively binding retinoids in neuroblastoma*, Anticancer Res., 1998; 18: 1777-1786.
245. Meyskens F.L., *Role of topical tretinoin in melanoma and dysplastic nevi*, J. Am. Acad. Dermatol., 1986; 15: 822-825.
246. Mezzetti M., *Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise*, J. Natl. Cancer Inst., 1998; 90: 389-394.
247. Mielke V., *Systemic treatment for cutaneous lymphomas*, Recent Results Cancer Res.; 139, :: 403-408, 1995.
248. Modiano M.R., *Phase II study of fenretinide (N-[4-hydroxyphenyl]retinamide) in advanced breast cancer and melanoma*, Invest New Drugs, 1990; 8: 317-319.
249. Moon T.E., *Retinoids in prevention of skin cancer*, Cancer Lett., 1997; 114 : 203-205
250. Moon R.C., *Vitamin A, retinoids and breast cancer*, Adv Exp Med Biol., 1994; 364: 101-107.
251. Moore D.M., *Retinoic acid and interferon in human cancer: mechanistic and clinical studies*.Semin Hematol.; 1994; 31(4 Suppl 5): 31-37.
252. Moriwaki H., *Prevention and treatment of solid tumors with retinoids*, Gan To Kagaku Ryoho, 1996; 23: 1625-1628, Japanese.
253. Muto Y., *Preventive use of retinoids for occurrence of liver neoplasm*, Nippon Naika Gakkai Zasshi, 1995; 84: 2032-2037, Japanese.
254. Nelson P.S., *Chemoprevention for prostatic intraepithelial neoplasia*, Eur Urol., 1996; 30: 269-278.
255. Ohno R., *Progress in the treatment of adult acute myeloid leukemia*, Gan To Kagaku Ryoho, 1997; 24: 1053-1058, Japanese.
256. Omenn G.S., *Chemoprevention of lung cancer: the rise and demise of beta-carotene*, Annu Rev Public Health, 1998; 19 :73-99.
257. Omenn G.S., *Interpretations of the Linxian vitamin supplement chemoprevention trials*, Epidemiology, 1998; 9: 1-4.
258. Omenn G.S., *Chemoprevention of lung cancer: the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers*, IARC Sci Publ., 1996; 136:67-85.
259. Papadimitrakopoulou V.A., *Retinoids in head and neck chemoprevention*, Proc Soc Exp Biol Med., 1997; 216: 283-290.
260. Patterson R.E., *Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence*, Cancer Causes Control., 1997; 8: 786-802.
261. Pedersen H., *Combined modality therapy for oesophageal squamous cell carcinoma*, Acta Oncol., 1987; 26:175-178.
262. Pellegrini R., *Modulation of markers associated with tumor aggressiveness in human breast cancer cell lines by N-(4-hydroxyphenyl) retinamide*, Cell Growth Differ.,1995; 6: 863-869.
263. Pierce J.P., *Feasibility of a randomized trial of a high-vegetable diet to prevent breast cancer recurrence*, Nutr. Cancer, 1997; 28: 282-288.
264. Pienta K.J., *Phase II chemoprevention trial of oral fenretinide in patients at risk for adenocarcinoma of the prostate*, Am J Clin Oncol., 1997; 20: 36-39
265. Ponzoni M., *Differential effects of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and retinoic acid on neuroblastoma cells: apoptosis versus differentiation*, Cancer Res., 1995; 55: 853-861.
266. Potter J.D., *beta-Carotene and the role of intervention studies*, Cancer Lett., 1997; 114: 329-331.
267. Rautalahti M., *Antioxidants and carcinogenesis*, Ann Med., 1994; 26: 435-441.
268. Ravi R.K., *Induction of gastrin releasing peptide by all-trans retinoic acid in small cell lung cancer cells*, Oncol Rep., 1998; 5: 497-501.
269. Redlich C.A., *Vitamin A chemoprevention of lung cancer. A short-term biomarker study*, Adv Exp Med Biol., 1995; 375: 17-29.
270. Roth A.D., *13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha: a phase II clinical study in squamous cell carcinoma of the lung and the head and neck*, Oncology, 1994; 51: 84-86.
271. Ruidi C., *Chemoprevention of cancer of uterine cervix: a study on chemoprevention of retinamide II from cervical precancerous lesions*. J Cell Biochem Suppl., 1997; 28-29: 140-143.
272. Sacchi S., *All-trans retinoic acid in hematological malignancies, an update*, GER (Gruppo Ematologico Retinoidi), Haematologica., 1997; 82:106-121.
273. Sankaranarayanan R., *Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment*, Oral Oncol., 1997; 33: 231-236.

274. Scher R.L., *Fenretinide-induced apoptosis of human head and neck squamous carcinoma cell lines*, Otolaryngol Head Neck Surg., 1998; 118: 464-471.
275. Schwartz J.L., *The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth*, J. Nutr., 1996; 126 (4 Suppl) :1221S-1227S.
276. Serri F., *Combination of retinoids and PUVA (Re-PUVA) in the treatment of cutaneous T cell lymphomas*, Curr Probl Dermatol., 1990; 19: 252-257.
277. Shalinsky D.R., *A novel retinoic acid receptor-selective retinoid, ALRT1550, has potent antitumor activity against human oral squamous carcinoma xenografts in nude mice*, Cancer Res., 1997; 57: 162-168.
278. Sheikh M.S., *N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (4-HPR)-mediated biological actions involve retinoid receptor-independent pathways in human breast carcinoma*, Carcinogenesis, 1995; 16: 2477-2486.
279. Siegfried J.M., *Biology and chemoprevention of lung cancer*, Chest., 1998; 113(1 Suppl) : 40S-45S.
280. Smith M.A., *Phase I and pharmacokinetic evaluation of all-trans-retinoic acid in pediatric patients with cancer*, J Clin Oncol., 1992; 10: 1666-1673.
281. Smith M.A., *Retinoids in cancer therapy*, J Clin Oncol., 1992; 10: 839-864.
282. Soloway M.S., *Systemic therapy for superficial bladder cancer*, Urology, 1984; 23 (4 Suppl) : 88-93.
283. Tallman M.S., *Differentiating therapy in acute myeloid leukemia*, Leukemia, 1996; 10:1262-1268.
284. Tallman M.S., *Differentiating therapy with all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia*, Leukemia, 1996; 10 Suppl. 1: S12-S15.
285. Tallman M.S., *All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and its potential in other hematologic malignancies*, Semin Hematol., 1994; 31(4 Suppl 5): 38-48.
286. Tallman M.S., *Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy with retinoic acid*, Blood 1994; 8: 70-78.
287. Thestrup-Pedersen K., *Treatment of mycosis fungoides with recombinant interferon-alpha 2a2 alone and in combination with etretinate*, Br J Dermatol., 1988; 118: 811-818.
288. Tobita T., *Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid*, Blood, 199 ; 90: 967-973.
289. Trump D.L., *Retinoids in bladder, testis and prostate cancer: epidemiologic, pre-clinical and clinical observations*, Leukemia, 1994; 8 Suppl 3: S50-S54.
290. Tsurusawa M., *Treatment results in childhood acute myeloblastic leukemia--a report of clinical trials of a past decade from the Japanese children's Cancer and Leukemia Study Group*, Rinsho Ketsueki, 1997; 38: 505-512, Japanese.
291. Vainio H., *An international evaluation of the cancer preventive potential of carotenoids*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 1998; 7: 725-728.
292. Valanis B., *Mailing strategies and costs of recruiting heavy smokers in CARET, a large chemoprevention trial*, Control Clin Trials, 1998; 19: 25-38.
293. van der Leede B.M., *Retinoids: use in combating cancer*, Ned Tijdschr Geneesk., 1997; 141: 1183-1188, Dutch.
294. Veronesi U., *Chemoprevention of breast cancer with fenretinide*, IARC Sci Publ., 1996; 136: 87-94.
295. Villablanca JG, *Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation*, J Clin Oncol., 1995; 13: 894-901.
296. Voravud N., *Phase II trial of 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha in recurrent head and neck cancer*, Invest New Drugs, 1993; 11: 57-60.
297. Wadler S., *All-trans retinoic acid and interferon-alpha-2a in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix: clinical and pharmacokinetic studies*, Cancer, 1997, 79: 1574-1580.
298. Wheatley C., *Vitamin trials and cancer*, Lancet, 1997; 349: 1844-1845.
299. Windbichler G.H., *Increased radiosensitivity by a combination of 9-cis-retinoic acid and interferon-y in breast cancer cells*, Gynecol Oncol., 1996; 6 : 387-394.
300. Zhang X.K., *Retinoid receptors in human lung cancer and breast cancer*, Mutat Res., 1996; 350: 267-277.
301. Zou C.P., *Higher potency of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide than all-trans-retinoic acid in induction of apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines*, Clin. Cancer Res., 1998; 4: 1345-1355.
302. Buring J.E., *beta-carotene and cancer chemoprevention*, J Cell Biochem Suppl., 1995; 22: 226-230.
303. Blazsek I., *Combined differentiation therapy in myelodysplastic syndrome with retinoid acid, 1 alpha,25 dihydroxyvitamin D3, and prednisone*, Cancer Detect Prev., 1992; 16: 259-264.
304. Hansen C.M., *EB 1089, a novel vitamin D analog with strong antiproliferative and differentiation-inducing effects on target cells*, Biochem Pharmacol., 1997; 54: 1173-1179.
305. Hassan H.T., *Recombinant human interleukin-3 opposes the effects of vitamins A and D on HL-60 human myeloid leukaemia cells*, Anticancer Res., 1992; 12: 821-825.
306. Hu O.Y., *Determination of anticancer drug vitamin D3 in plasma by high-performance liquid chromatography*, J Chromatogr B Biomed Appl., 1995; 666: 299-305.
307. Kelloff G.J., *Clinical development plan: vitamin D3 and analogs*, J. Cell. Biochem. Suppl., 1994; 20: 268-281.
308. Kelloff G.J., *New agents for cancer chemoprevention*, J. Cell. Biochem Suppl., 1996; 26: 1-28.
309. Koike M., *19-nor-hexafluoride analogue of vitamin D3: a novel class of potent inhibitors of proliferation of human breast cell lines*, Cancer Res., 1997; 47: 4545-4550.
310. Kyle RA, *Effect of sodium fluoride, calcium carbonate, and vitamin D on the skeleton in multiple myeloma*, Cancer, 1980; 45: 1669-1674, 1980
311. Launoy G., *Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study*, Int J Cancer, 1998; 76: 7-12.
312. Lipkin M., *Calcium and the prevention of colon cancer*, J. Cell. Biochem. Suppl., 1995; 22: 65-73.
313. Momparler RL, *Interaction of 5-aza-2'-deoxycytidine with amsacrine or 1,25-dihydroxyvitamin D3 on HL-60 myeloid leukemic cells and inhibitors of cytidine deaminase*, Leukemia, 1993; 7 Suppl 1: 17-20.

314. Olson RE, *Vitamins and carcinogenesis: an overview*, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 1992 : 313-316.
315. Wali RK., *1 alpha,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocholecalciferol, a noncalcemic analogue of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3, inhibits azoxymethane-induced colonic tumorigenesis*, Cancer Res., 1995; 55: 3050-3054.
316. White E, *Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer*, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1997: 769-774.
317. Albanes D, *Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance*, J. Natl. Cancer Inst., 1996; 88: 1560-1570.
318. Barton DL, *Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors*, J Clin Oncol., 1998; 16: 495-500.
319. Barth T.J., *Redifferentiation of oral dysplastic mucosa by the application of the antioxidants beta-carotene, alpha-tocopherol and vitamin C*, Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1997; 67: 368-376.
320. Blot W.J., *Vitamin/mineral supplementation and cancer risk: international chemoprevention trials*, Proc Soc Exp Biol Med. Nov., 1997; 216: 291-296.
321. Buring J.E., *The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention trial of vitamin E and beta-carotene: the beginning of the answers*, Ann Epidemiol., 1994; 4: 75.
322. Dimery I.W., *Phase I trial of alpha-tocopherol effects on 13-cis-retinoic acid toxicity*, Ann Oncol., 1997; 8: 85-89.
323. Fair W.R., *Cancer of the prostate: a nutritional disease?*, Urology, 1997; 50: 840-848.
324. Garewal H.S., *Emerging role of beta-carotene and antioxidant nutrients in prevention of oral cancer*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 1995; 121: 141-144.
325. Gey K.F., *Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer*, Biofactors., 1998; 7: 113-174.
326. Greenberg E.R., *A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group*, N Engl J Med., 1994; 331: 141-147.
327. Heinonen O.P., *Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial*, J Natl Cancer Inst., 1998; 90: 440-446.
328. Hennekens C.H., *Antioxidant vitamins and cancer*, Am. J. Med., 1994; 97(3A): 2S-4S.
329. Huttunen J.K., *Why did antioxidants not protect against lung cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study? IARC Sci Publ.*, 1996; 136: 63-65.
330. Knekt P, *Role of vitamin E in the prophylaxis of cancer*, Ann Med., 1991; 23: 3-12.
331. Knekt P, *Vitamin E and cancer prevention*, Am J Clin Nutr., 1991; 53(1 Suppl): 283S-286S.
332. Launoy G, *Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study*, Int. J. Cancer, 1998; 76: 7-12.
333. London RS, *The effect of vitamin E on mammary dysplasia: a double-blind study*, Obstet Gynecol., 1985; 65: 104-106.
334. McKeown-Eyssen G., *A randomized trial of vitamins C and E in the prevention of recurrence of colorectal polyps*, Cancer Res., 1988; 48: 4701-4705.
335. Palan P.R., *Plasma concentrations of micronutrients during a nine-month clinical trial of beta-carotene in women with precursor cervical cancer lesions*, 1998; Nutr Cancer, 30: 46-52.
336. Schwartz L.H., *Antioxidant minerals and vitamins. Role in cancer prevention*, Presse Med., 1994; 23: 1826-1830, French.
337. Taylor PR, *Selenium, vitamin E, and prostate cancer ready for prime time?*, J. Natl. Cancer Inst., 1998; 90: 1184-1185.
338. Wolf R, *Vitamin E: the radical protector*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 1998; 10: 103-117.
339. Combs G.F. Jr, *Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium*, Biomed Environ Sci., 1997; 10: 227-234.
340. Fair W.R., *Cancer of the prostate: a nutritional disease ?*, Urology, 1997; 50: 840-848.
341. Gey K.F., *Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer*, Biofactors, 1998; 7: 113-174.
342. Giovannucci E, *Selenium and risk of prostate cancer*, Lancet, 1998; 352: 755-756.
343. Gonzalez P.M., *Clinical studies in head and neck cancer chemoprevention*, Cancer Metastasis Rev., 1996; 15: 113-118.
344. Greenwald P., *Preventive clinical trials. An overview*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1995; 768: 129-140.
345. Han J., *Highlights of the cancer chemoprevention studies in China*, Prev Med., 1993; 22: 712-722.
346. Knekt P., *Vitamin E and cancer prevention*, Am J Clin Nutr., 1991; 53(1 Suppl): 283S-286S.
347. McCarty M.F., *An antithrombotic role for nutritional antioxidants: implications for tumor metastasis and other pathologies*, Med. Hypotheses, 1986; 19: 345-357.
348. Patterson B.H., *Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 1997; 6: 63-69.
349. Patterson R.E., *Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence*, Cancer Causes Control, 1997; 8: 786-802.
350. Reddy BS, *Micronutrients as chemopreventive agents*, IARC Sci Publ., 1996; 139: 221-235.
351. Riboli E, *Identifiability of food components for cancer chemoprevention*, IARC Sci Publ., 1996; 139: 23-31.
352. Schwartz L.H., *Antioxidant minerals and vitamins. Role in cancer prevention*, Presse Med., 1994; 23: 1826-1830, French.

353. Seigel D.G., *Selenium, retinol, retinol-binding protein, and uric acid: from epidemiology to clinical prevention trials*, Ann. Epidemiol., 1992; 2: 343-344.
354. Szarka C.E., *Chemoprevention of cancer*, Curr. Probl. Cancer., 1994; 18: 6-79.
355. Taylor P.R., *Selenium, vitamin E, and prostate cancer--ready for prime time ?*, J. Natl. Cancer, 1998; 90: 1184-1185.
356. Toma S., *Effectiveness of beta-carotene in cancer chemoprevention*, Eur. J. Cancer Prev., 1995; 4: 213-224.
357. Yu SY, *Intervention trial with selenium for the prevention of lung cancer among tin miners in Yunnan, China. A pilot study*, Biol. Trace Elem. Res., 1990; 24: 105-108.
358. Ziegler RG, *Nutrition and lung cancer*, Cancer Causes Control., 1996; 7: 157-177.
359. UNSCEAR 86, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR 1986, *Genetic Effects of Radiation: 7-164*, In: *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*, Report A/41/16, Forty First Session, Supplement No 16, New York, United Nations, 1986.
360. UNSCEAR 1982, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*, Report to the General Assembly, with annexes. United Nations Sales Publication, No.E.82.IX. 8. New York, 1982.
361. UNSCEAR 1977, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *Report to the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*, UN Report A/23/40, 1977.
362. BEIR V., *Health Effects of Exposure to low levels of Ionizing Radiation*, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences National Research Council National Academy Press, Washington, D.C. 1990.
363. Childs J.D., *The effect of a change in mutation rate on the incidence of dominant and X-linked recessive disorders in man*, Mutat. Res., 1981, 83: 145-158.
364. *Difesa N: Tabelle, nomogrammi e grafici*, Scuola Unica Interforze per la difesa NBC, Roma, Cecchignola, 1980, Italian
365. Haaland C. M., *Forecasting radiation rates and exposure from multi-aged Fall-out*, Health Physics, 1987; 53: 613-622.
366. I.C.R.P., Internat. Commiss. on Radiolog. Protection; 53, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo. 1987
367. Garetto G., *"La Nuova Medicina d'Urgenza: Riconoscimento-Gestione-Trattamento delle Urgenze Extra ed Intra-ospedaliere"*, C.G. Edizioni Medico-Scientifiche s.r.l., Via C.Viterbi 7, 10141, Torino, Italian
368. Tuco F., *Anestesia endovenosa totale in respiro spontaneo in condizioni estreme*, Oplitai Vol.2, Mar-Apr. 1994, Italian
369. Gruppo di studio SIAARTI per la sicurezza in Anestesia e terapia intensiva: *raccomandazioni per l'Anestesia in Day Hospital*, Notiziario della SIAARTI- 1955, Fascicolo 3, Italian
370. NATO MC 326-Medical Support Precepts and Guidance for NATO – 15 Jan 93 STANAG 2068 (Med) (Amed P-13) Emergency War Surgery. 2nd US Revision, 1988 Washington DC.
371. NATO STANAG 2879 (Med) (Edition 2), *Principles of Medical Policy in the Management of a Mass Casualty Situation*, 1986.
372. Grande C.M., *Military medicine: trauma anesthesia and critical care on the battlefield*, Crit. Care Clin., 1990; 6: 185-202.
373. Adley R., *The Gulf War: anaesthetic experience at the 32 Field Hospital Department of Anaesthesia and Resuscitation*, Anaesthesia, 1992; 47: 996-999.
374. Bertolini A., The Lancet, in press.