



Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

Anno 29 supplemento (5-6) 2005

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata su Medline

Publicazione bimestrale Registrazione del Tribunale di Milano n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b legge 662/96 - Milano.

Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n. 11747.

Una copia: 20,00 euro.

Abbonamento annuo 2005: 70,00 euro (120,00 euro per le istituzioni). Privati estero: 85,00 euro. Istituzioni estero: 140,00 euro.

Arretrati 20,00 euro (+ spese postali)

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti tel. 02 48702283, fax 02 48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scrl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scrl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

Iva assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

EDIZIONI
inferenze

via Frangipani 4, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico
Benedetto Terracini

Direttore responsabile
Maria Luisa Clementi

Redazione
Debora Bellinzani

Segreteria di redazione
via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)
e-mail: epiprev@inferenze.it

Impaginazione
Laboratorio srl

Comitato di direzione
Franco Berrino, Annibale Biggeri, Franco Carnevale, Luca Carra, Cesare Cislighi, Nerina Dirindin, Francesco Forastiere, Giuseppe Gorini, Enzo Merler, Franco Merletti, Eugenio Paci, Salvatore Panico, Stefania Salmaso, Nereo Segnan.

Consiglio di redazione
Gianni Barro, Francesco Bellù, Pier Mario Biava, Luigi Bisanti, Stefano Bonassi, Mario Braga, Eva Buiatti, Claudio Cavazza, Alessandro Colombo, Pietro Comba, Giuseppe Costa, Paolo Crosignani, Adriano De Carli, Fiorella De Rosi, Giorgio Duca, Graziella Filippini, Giuseppe Gallus, Gemma Gatta, Valerio Gennaro, Donato Greco, Roberto Landolfi, Ugo Lucca, Maurizio Macaluso, Luigi Mara, Marco Marchi, Alberto Martinelli, Bruno Medici, Andrea Micheli, Maurizio Mori, Gianni Moriani, Pierluigi Morosini, Carlo Perucci, Alberto Piazza, Silvano Piffer, Agostino Pirella, Riccardo Puntoni, Stefania Rodella, Bruno Saia, Rodolfo Saracci, Roberto Satolli, Lorenzo Simonato, Giorgio Stanta, Paolo Strigini, Lorenzo Tomatis, Anna Valente, Umberto Veronesi, Gianni Vicario, Paolo Vineis, (soci cooperativa Epidemiologia & Prevenzione), Renaldo Battista, Paolo Boffetta, Paolo Bruzzi, Neil Caporaso, Egidio Celentano, Alessandro Liberati, Paolo Pasquini, Rossella Seniori, Francesco Taroni.

Modalità di abbonamento
Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) comunicando il proprio nome, numero della carta di credito e data di scadenza per tel. 02-48702283, per fax 02-48706089 o via e-mail: abbonamenti@inferenze.it
Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scrl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).
Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA Piazza Buonarroti n. 25, 20149 Milano, CC 0110003681, ABI 030127 CAB 01600 intestato all'impresa editoriale Inferenze scrl via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

Si ringrazia l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano.

© Cooperativa Epidemiologia & Prevenzione, via Venezian 1, Milano.



La prevenzione primaria dei tumori di origine industriale e ambientale in una società moderna

Mobilità urbana, produzione d'acciaio e d'energia, smaltimento rifiuti, distribuzione elettricità e telecomunicazioni: effetti su ambiente e salute

Primary prevention of cancer of industrial and environmental origin in a modern society

Urban mobility, steel and energy production, waste disposal, electricity distribution and telecommunications: impact on environment and health

Segreteria scientifica

Claudia Bolognesi, Valerio Gennaro, Franco Merlo, Federico Valerio

Comitato scientifico

Roberto Barale, Maurizio Bettinelli, Annibale Biggeri, Claudia Bolognesi, Cecilia Brescianini, Pietro Comba, Valerio Gennaro, Vito Librando, Lucio Luzzatto, Edoardo Menichini, Franco Merlo, Claudio Minoia, Luciano Morselli, Riccardo Puntoni, Emanuele Stagnaro, Lorenzo Tomatis, Giulio Andrea Tozzi, Federico Valerio, Daniela Vecchio, Marina Vercelli

Adesioni

Agenzia regionale protezione ambiente Liguria (ARPAL), Associazione italiana di epidemiologia (AIE), Consulta interassociativa italiana per la prevenzione (CIIP), INAIL Liguria, Institute for Health and Consumer Protection – European Commission-Joint Research Centre (IHCP), Società chimica italiana, Divisione di chimica dell'ambiente e dei beni culturali (SCI), Sezione Liguria SCI, Società italiana di mutagenesi ambientale (SIMA), Società italiana valori di riferimento (SIVR), Società nazionale operatori prevenzione (SNOP), International Society of Doctors for the Environment (ISDE), Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro (ISPESL)

Relatori e moderatori

Giorgio Assennato <i>Università degli studi di Bari</i>	Luigi Campanella <i>Università La Sapienza di Roma</i>	Marco Martuzzi <i>European Centre for Environment and Health di Roma</i>	Federico Valerio <i>Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova</i>
Roberto Barale <i>Università degli studi di Pisa</i>	Pietro Comba <i>Istituto superiore di sanità, Roma</i>	Franco Merlo <i>Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova</i>	Mario Valpreda <i>Direzione sanità pubblica, Regione Piemonte, Torino</i>
Maurizio Bettinelli <i>Società italiana valori di riferimento (SIVR)</i>	Paolo Crosignani <i>Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano</i>	Paola Michelozzi <i>ASL Roma/E</i>	Marina Vercelli <i>Università degli studi di Genova</i>
Annibale Biggeri <i>Università degli studi di Firenze</i>	Valerio Gennaro <i>Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova</i>	Claudio Minoia <i>Policlinico San Matteo, IRCCS di Pavia</i>	<i>Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova</i>
Roberto Binetti <i>Istituto superiore di sanità di Roma</i>	Roberto Giua <i>Dipartimento provinciale, Settore chimico ambientale di Bari</i>	Luciano Morselli <i>Polo scientifico didattico dell'Università di Rimini</i>	Marta Vincenzi <i>Europarlamentare, Comune di Genova</i>
Claudia Bolognesi <i>Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova</i>	Dimitrios Kotzias <i>Istituto per la salute e la tutela del consumatore di Ispra</i>	Benedetto Terracini <i>Università degli studi di Torino</i>	Saverio F. Violante <i>Policlinico Sant'Orsola, Università degli studi di Bologna</i>
Cecilia Brescianini <i>ARPAL, Genova</i>	Corrado Magnani <i>AO San Giovanni Battista di Torino</i>	Lorenzo Tomatis <i>International Society of Doctors for the Environment (ISDE)</i>	Giuseppe Viviano <i>Istituto superiore di sanità, Roma</i>
Massimo Bruzzese <i>UO Prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro, USL XIII di Genova</i>			Giovanni Zapponi <i>Istituto superiore di sanità, Roma</i>

Patrocinio

Regione Liguria, Provincia di Genova, Comune di Genova

Coordinamento per la didattica

Elisabetta Rovini, Claudio Rosellini

Con la collaborazione di

Perkin Elmer Italia

Ringraziamenti

La segreteria scientifica ringrazia tutti coloro che hanno contribuito al successo delle giornate di studio, in particolare la signora Antonella Buccati per il preciso e puntuale lavoro di segreteria, il signor Fulvio Utique per l'assistenza agli audiovisivi, la dottoressa Elisabetta Rovini, il dottor Claudio Rosellini e il personale della Struttura formazione e aggiornamento dell'IST.



Genova
Capitale Europea
della Cultura



Comune di Genova



Istituto Tumori di Genova



Provincia di Genova

GENOVA, 7-8-9 novembre 2004
Centro Congressi Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Largo R. Benzi 10, Genova

WORKSHOP

La prevenzione primaria dei tumori d'origine industriale e ambientale in una società moderna

*Mobilità urbana, produzione d'acciaio e d'energia,
smaltimento rifiuti, distribuzione elettricità e telecomunicazioni: effetti su ambiente e salute*

PROGRAMMA

7 novembre

La salute della città, la salute dei cittadini

Incontro con il pubblico del Festival della scienza

Chairman: Federico Valerio

- Presentazione risultati del monitoraggio «Benzene in rete» realizzato dalle scuole genovesi
- Conversazione con Lorenzo Tomatis e Dimitrios Kotzias

8 novembre

Mattino

Letture introduttive

Saluti del professor Riccardo Rosso, Direttore scientifico IST

Chairmen: Benedetto Terracini, Claudio Minoia

- Lorenzo Tomatis – *Come cambiano le priorità nella prevenzione primaria dei tumori*
- Dimitrios Kotzias – *Valutazione dell'esposizione totale: benzene e formaldeide nei paesi europei*
- Luigi Campanella – *Accumulo d'inquinanti ambientali in tessuti umani tumorali*

Discussione

Chairmen: Riccardo Puntoni, Maurizio Bettinelli

- Roberto Barale – *Basi genetiche della suscettibilità individuale*
- Franco Merlo – *Esposizione ambientale ed effetti sulla salute: associazione e causalità*
- Mario Valpreda – *Dalla ricerca all'attuazione della prevenzione*

Pomeriggio

Effetti su ambiente, lavoratori e popolazione

■ Siderurgia

L'esperienza sulle acciaierie di Taranto e Genova

Relatori: Federico Valerio, Giuseppe Viviano, Roberto Giua,

Giorgio Assennato, Massimo Bruzzone

Chairmen: Cecilia Brescianini, Valerio Gennaro

Discussione

■ Smaltimento rifiuti

Relatori: Luciano Morselli, Annibale Biggeri

Chairmen: Pietro Comba, Giuseppe Viviano

Discussione

9 novembre

Mattino

Effetti su ambiente, lavoratori e popolazione

■ Traffico urbano

- Paolo Crosignani – *Inquinamento da traffico veicolare: leucemie infantili e tumori professionali*
- Luigi Campanella – *Quali centraline e quali misure?*

Chairmen: Maurizio Bettinelli, Roberto Barale

Discussione

■ Trasporto energia elettrica e radiotelefonica

Relatori: Pietro Comba, Corrado Magnani, Paola Michelozzi

Chairman: Franco Merlo

Discussione generale

Pomeriggio

■ La comunicazione

Roberto Binetti – *Le nuove strategie della UE sulle sostanze chimiche*

Chairwoman: Marina Vercelli

■ Tavola rotonda: La comunicazione nella prevenzione primaria dei tumori d'origine ambientale

Chairman: Benedetto Terracini

Intervengono: Giovanni Zapponi, Saverio Francesco Violante, Marco Martuzzi, Paola Pierantoni, Gianni Viano, Marta Vincenzi

Dibattito finale e conclusioni

SESSIONI SATELLITE

8 novembre

Identificazione di marcatori di esposizione professionale ad antiblastici: Progetto IMEPA

9 novembre

Dalla ricerca all'utenza: Progetto europeo Worksafe – European Digital Content Sharing Services for Health Protection of Workers and Workplace Safety

INDICE CONTENTS

Introduzione

Introduction

F. Valerio

La prevenzione primaria dei tumori di origine industriale e ambientale in una società moderna

Primary prevention of cancer of industrial and environmental origin in a modern society

Come dovrebbe cambiare la prevenzione primaria

How primary prevention should change

L. Tomatis

Le basi genetiche della suscettibilità individuale

Genetic basis of individual susceptibility

R. Barale

Valutazione dell'esposizione totale a benzene e formaldeide nei paesi europei

Evaluation of total exposure to benzene and formaldehyde in the European countries

D. Kotzias, O. Geiss, S. Tirendi

Le nuove strategie dell'Unione europea sulle sostanze chimiche

European Union's strategies on chemicals

R. Binetti, L. Attias, L. Scimonelli

Salute, occupazione e ambiente

Health, work and environment

Studio epidemiologico di popolazioni esposte a elevati livelli di campi magnetici a 50 Hz

Epidemiological study of populations exposed to high levels of 50 Hz magnetic fields

P. Comba, L. Fazzo, R. Pasetto

Citotossicità e genotossicità di acque potabili di due impianti approvvigionati con acque superficiali

Cytotoxicity and genotoxicity of drinking water of two networks supplied by surface water

C. Pellacani, E. Branchi, A. Buschini, M. Furlini, P. Poli, C. Rossi

Valutazione dell'esposizione professionale a IPA in lavoratori della cokeria dello stabilimento siderurgico di Taranto mediante monitoraggio biologico

Assessment of occupational exposure to PAH in coke-oven workers of Taranto steel plant through biological monitoring

L. Bisceglia, G. de Nichilo, G. Elia, N. Schiavulli, A. Minerba, L. Greco, G. Assennato

Rischio da cancerogeni nella cokeria dello stabilimento siderurgico di Taranto

Cancer risk for coke-oven workers in the Taranto steel plant

R. Giua, M. Spartera, G. Viviano, G. Ziemacki, G. Carbotti

La valutazione della qualità dell'aria in una zona urbana-industriale: il caso Taranto

Air quality assessment in an urban-industrial area: the Taranto case study

G. Viviano, G. Ziemacki, G. Settimo, G. Cattani, M. Spartera, F. Catucci, G. Carbotti

Studio geografico sulla mortalità per tumore del polmone nei residenti a Piombino attorno alla locale cokeria

Geographical study on lung cancer mortality among residents in the neighbourhood of the coke plant in Piombino

E. Chellini, A.M. Pizzo, A. Barbieri, M. Battaglini, A. Biggeri, G. Bardi, A. Seniori Costantini

Studio di mortalità intorno a sei discariche di rifiuti in Toscana

A study on mortality around six municipal solid waste landfills in Tuscany Region

F. Minichilli, S. Bartolacci, E. Buiatti, V. Pallante, D. Scala, F. Bianchi

Mortalità per tumore maligno della pleura e casi indennizzati di asbestosi nei comuni della Sardegna (1980-2000)

Pleural cancer mortality and compensated cases of asbestosis in Sardinia Region municipalities (1980-2000)

A. Marinaccio, P. Altavista, A. Binazzi, P. Comba, M. Mastrantonio, M. Nesti, R. Pasetto, A. Scarselli, R. Uccelli, R. Pirastu

Amianto di serpentino e di anfibolo in Calabria: risultati preliminari di monitoraggio in ambito occupazionale e ambientale

Serpentine and amphiboles in Calabria: preliminary results of a monitoring programme in the general environment and in the workplace

S. Silvestri, A. Veraldi, M. Falcone, P. Capone, G. Amato, A. Campopiano, G. Spagnoli

Un intervento nella cokeria dello stabilimento siderurgico di Genova

An intervention on the coke-oven at the siderurgical plant in Genoa

M. Bruzzone, A. Businelli, C. Pellegrinelli

Identificazione delle fonti di emissioni di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e benzene: l'esperienza di Genova-Cornigliano

Identification of polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene sources: the Genoa-Cornigliano experience

F. Valerio, A. Stella, E. Daminelli

Stato di salute dei residenti nei pressi di un'acciaieria

Health conditions of the general population living near a steel plant

C. Casella, E. Garrone, V. Gennaro, M.A. Orenzo, A. Puppo, E. Stagnaro, P. Viarengo, M. Vercelli

Esposizione professionale ad antineoplastici in ospedale: monitoraggio biologico e ambientale

Occupational exposure to antineoplastic drugs in a hospital setting: biological and environmental monitoring

A. Barbieri, M.C. Nucci, L. Sabatini, A. Risi, C. Bolognesi, A. Colacci, F.S. Violante

Identificazione di marcatori specifici

di esposizione professionale a farmaci antineoplastici usati in polichemioterapia: Progetto IMEPA

Biomonitoring of nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs: the IMEPA Project

C. Bolognesi, M.C. Nucci, A.M. Colacci, S. Grilli, F. Ippoliti, N. Mucci, V.R. Spica, A. Barbieri, N. Canitano, D. Chiozzotto, L. Di Renzo, E. Giordano, W. Horn, P. Roggeri, A. Risi, P. Silingardi, M. Vaccari, F.S. Violante

p. 4

p. 7

p. 8

p. 13

p. 17

p. 22

p. 27

p. 28

p. 34

p. 37

p. 42

p. 45

p. 50

p. 53

p. 57

p. 63

p. 65

p. 70

p. 77

p. 87

p. 91

INTRODUZIONE

INTRODUCTION

Federico Valerio

Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova

I rapidi e profondi cambiamenti che caratterizzano le società moderne sono destinati anche a modificare, non necessariamente in modo negativo, la qualità di aria, acqua, suolo, alimenti e, di conseguenza, lo stato di salute delle popolazioni coinvolte.

Questo fenomeno si è già verificato in Italia, a partire dall'immediato dopoguerra, con la trasformazione nell'arco di alcuni decenni da nazione a prevalente economia agricola a paese industriale.

Questa rivoluzione ha comportato profondi cambiamenti nella vita quotidiana degli italiani; per esempio ha modificato i tradizionali metodi di conservazione degli alimenti, sostituendo salatura, affumicazione ed essiccamento con la refrigerazione, ma ha anche modificato profondamente le modalità di trasporto, di produzione di energia termica ed elettrica come pure le condizioni lavorative. In pochi decenni, milioni di contadini si sono trasformati in operai, con migrazioni in massa dal Sud al Nord, dai monti e dalle campagne alle città, nei nuovi quartieri di periferia sorti, spesso, vicino alle fabbriche. A questo cambiamento epocale della nostra società è corrisposto un significativo aumento dell'aspettativa di vita e il crollo della mortalità per malattie infettive. Ma il maggiore e più diffuso benessere degli italiani ha avuto anche una pesante contropartita: un significativo aumento della mortalità per tumori che, a partire dagli anni Cinquanta, faceva registrare una netta impennata dei tassi standardizzati di mortalità per questa patologia, in particolare nei maschi del Nord Italia, con il polmone, il pancreas e la vescica come organi maggiormente colpiti. Ma contemporaneamente, in tutt'Italia, sia nella popolazione maschile sia in quella femminile, diminuiva «spontaneamente» il tasso di mortalità per tumore allo stomaco.

La cancerogenesi ambientale, a partire dagli anni Settanta, dava una spiegazione scientificamente coerente a questi fenomeni, con l'individuazione di un numero via via crescente di composti con effetti cancerogeni e con la verifica sperimentale dei loro meccanismi di azione.

Pertanto, in base a questa teoria, era altamente probabile che a partire dall'immediato dopoguerra l'introduzione nell'am-

biente di nuove sostanze cancerogene, l'aumento della concentrazione in determinati ambienti di vita e di lavoro di cancerogeni «naturali» quali amianto e idrocarburi policiclici aromatici, l'esposizione attiva e passiva a fumo di sigaretta, l'aumentata esposizione a radiazioni ionizzanti, il crescente inquinamento dell'atmosfera, del suolo e delle acque nelle aree urbane e industrializzate possano essere state le principali cause dell'aumento dell'incidenza di numerose neoplasie registrate nei decenni successivi.

E, altrettanto verosimilmente, l'uso crescente e diffuso della refrigerazione per conservare i cibi, sia lungo la catena distributiva industriale sia a livello familiare, è la spiegazione della costante riduzione dei tumori allo stomaco che continua tuttora, per una presumibile minore esposizione di gran parte della popolazione a numerosi composti cancerogeni presenti nei cibi conservati con metodi tradizionali, dalle nitrosamine agli idrocarburi policiclici aromatici.

A partire dagli anni Ottanta, sul fronte dei tumori, si sono avvertiti i primi segni di un'inversione di tendenza: in particolare si cominciava a registrare la diminuzione della mortalità per tumore polmonare nella popolazione maschile italiana.

I dati più recenti pubblicati dall'ISTAT nel 2005 e aggiornati al 2002 confermano la progressiva riduzione dei tumori polmonari, ma mostrano anche una generalizzata tendenza alla diminuzione dei tassi standardizzati di mortalità per numerosi altri tipi di tumore, sia nella popolazione maschile sia femminile.

Il dato che sorprende di più è che, fatte le debite eccezioni, le riduzioni più vistose avvengono nelle regioni del Nord Italia, con un progressivo avvicinamento ai tassi di mortalità del Sud Italia e delle Isole rimasti, in molti casi, a valori costantemente bassi. Dovrebbero esserci pochi dubbi sul fatto che questi risultati positivi siano riconducibili anche alla crescente attenzione alla qualità dell'aria, dell'acqua, del terreno, del cibo, degli ambienti di vita e di lavoro avviata nel nostro paese dagli anni Settanta.

E se qualcuno voleva la conferma dell'importanza degli stili di vita e della qualità dell'ambiente nella prevenzione di nu-

merose forme tumorali, questa conferma a nostro avviso può venire proprio dalle differenze nei tassi di mortalità per tumori registrate nelle regioni del Nord e del Sud nell'arco degli ultimi 50 anni.

L'attuale divario della mortalità per tumori tra Nord e Sud Italia ci dice anche che la prevenzione primaria e secondaria può ancora fare molto. La sfida che potrebbe attenderci nei prossimi anni è quella di far sì che lo sviluppo e l'occupazione nel Sud Italia raggiungano i valori medi nazionali mantenendo stabili i tassi di mortalità per tumori del Sud, e che il resto del paese, mantenendo gli attuali livelli di sviluppo, continui a migliorare lo stato di salute della popolazione, avendo come obiettivo il raggiungimento del tasso attuale di mortalità del Sud. Dobbiamo tuttavia constatare, nonostante il suo oggettivo successo, che a distanza di 30 anni esiste un forte calo di interesse per la ricerca dedicata allo studio della cancerogenesi ambientale e, più in generale, per la prevenzione primaria dei tumori.

Ancora oggi è ben difficile ricostruire con sufficiente attendibilità l'entità dell'esposizione pregressa a cancerogeni di una persona a cui è stato diagnosticato un tumore.

Certamente è possibile sapere quante sigarette aveva fumato, ipotizzare in modo più o meno ragionevole se avesse svolto un'attività che comporta rischi riconosciuti e avere qualche informazione sulle sue abitudini alimentari. Difficilmente si potrà sapere quanti composti organici persistenti fossero presenti nel latte della madre, quanti policiclici aromatici e metalli pesanti ci fossero nel terreno del giardinetto dove giocava da piccolo e dove suo padre coltivava ortaggi per uso familiare, quanta formaldeide, quanto benzene e radon ci fossero nelle diverse case da lui abitate, quanto fumo passivo avesse inalato nei bar e nei cinema...

In assenza di informazioni di questo tipo non è possibile ricostruire un quadro attendibile riguardo alla pregressa esposizione totale a cancerogeni della popolazione, e sulla evoluzione di tale fenomeno nel tempo, indispensabile per comprendere dove sia ancora necessario che la prevenzione vigili e operi per evitare che si introducano nuovi rischi o che

si abbassi la guardia rispetto a rischi oncogeni già noti. Infatti, se l'incidenza dei tumori nel loro complesso sta diminuendo, diverse forme tumorali, non correlate all'esposizione al fumo, sono in aumento: mesoteliomi, linfoma non Hodgkin, cancro alla tiroide, ai testicoli, al cervello.

E mentre si tende a dimenticare la presenza e gli effetti di «vecchi» cancerogeni (amianto, ammine aromatiche, *fall-out* radioattivo eccetera), altri potenziali rischi si affacciano all'orizzonte: composti organici persistenti, alteratori del sistema endocrino, campi elettromagnetici, incenerimento dei rifiuti urbani, smaltimento dei rifiuti tossici.

La chimica analitica si è adeguata ai cambiamenti in atto ed è in grado di identificare con precisione i composti di interesse, anche alle più basse concentrazioni ambientali, e di seguire il loro cammino in tutte le matrici ambientali e biologiche fino all'uomo e ai possibili organi bersaglio.

L'identificazione e la quantificazione dei rischi dovuti all'esposizione a basse dosi di cancerogeni e alle loro possibili interazioni rappresentano ancora il maggior problema dell'epidemiologia ambientale. In particolare è carente la raccolta sistematica e, a volte, l'uso delle informazioni sull'esposizione collettiva e personale a cancerogeni chimici e fisici. Un'ulteriore difficoltà degli studi epidemiologici è quella di riuscire a gestire come variabili del rischio oncogeno fenomeni che ci si ostina a definire «confondenti».

Le giornate di studio del 7-8-9 novembre 2004, promosse dal Dipartimento di eziologia ed epidemiologia dell'Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova, sono partite dall'analisi critica di queste difficoltà. L'obiettivo era quello di verificare se nuove strategie d'indagine, basate sulla interdisciplinarietà, possano permettere l'identificazione e la quantificazione di vecchi e nuovi rischi oncogeni, anche a basse dosi, e l'individuazione delle scelte prioritarie per ridurre questi rischi. I lavori presentati in questo supplemento di *Epidemiologia & Prevenzione* testimoniano che questa interdisciplinarietà è possibile, che deve e può essere ulteriormente implementata e che è di fondamentale importanza per capire le complesse interazioni tra il vivente e il suo ambiente.

La prevenzione primaria
dei tumori di origine
industriale e ambientale
in una società moderna

Primary prevention of cancer
of industrial and environmental origin
in a modern society

Come dovrebbe cambiare la prevenzione primaria

Lorenzo Tomatis

International Society of Doctors for the Environment (ISDE)

Corrispondenza: Lorenzo Tomatis, Cave 25/r, 34011 Aurisina (Trieste); e-mail: ltomatis@hotmail.com

C'è prevenzione e prevenzione

La prevenzione primaria delle malattie infettive si basa sul consenso generale e su una vasta cooperazione internazionale. Nessuno si è mai sognato di considerare batteri e virus non egualmente patogeni in paesi diversi. Se la prevenzione primaria delle malattie infettive non è stata tuttora applicata in egual misura in tutto il mondo è a causa della combinazione perversa fra la povertà di alcuni stati e l'egoismo irriducibile dei paesi ricchi, e non perché sia stata contestata l'identificazione degli agenti eziologici o ne sia stata messa in dubbio l'azione patogena.

La prevenzione primaria del cancro di origine occupazionale e ambientale si è invece spesso incagliata su un percorso irto di ostacoli. A differenza di quanto è accaduto per l'identificazione degli agenti causali delle malattie contagiose, invariabilmente salutata come un successo benefico, l'identificazione di un composto chimico o di un agente fisico come cancerogeno ha spesso dovuto farsi strada fra ingiustificati o malintenzionati scetticismi e aperte ostilità sollevate da chi sentiva profitti e interessi finanziari minacciati da una tale identificazione. Alcuni composti chimici sono stati riconosciuti cancerogeni in alcuni paesi e non in altri, e anche dove erano riconosciuti come tali le concentrazioni ammesse variavano notevolmente, come se la loro cancerogenicità si arrestasse entro certi confini o le caratteristiche di cancerogenicità potessero variare da un paese all'altro. A far da sfondo a questo clima poco favorevole alla prevenzione primaria hanno concorso anche una considerevole inerzia delle autorità sanitarie.

Quando l'evidenza di cancerogenicità non basta

Che l'identificazione di un agente ambientale come cancerogeno non abbia avuto necessariamente come conseguenza l'adozione di misure preventive adeguate, e talora nemmeno il rispetto di norme di elementare prudenza, è dimostrato in modo esemplare dal caso delle radiazioni ionizzanti. L'osservazione della loro cancerogenicità, avvenuta a soli sette anni di distanza dalla loro scoperta e dall'impiego nella pratica medica,^{1,2} non ha infatti messo in guardia i suoi utilizzatori diretti, né le autorità sanitarie, né la popolazione generale dai possibili rischi, e non ha quindi minimamente impedito la rapida diffusione del loro impiego a scopo diagnostico e terapeutico. Dovremmo dire per fortuna, data la loro indiscutibile utilità, ma allo stesso tempo non si può non reprimere che ciò sia avvenuto nella quasi totale assenza di precauzioni. Ancora negli anni Cinquanta era raro incon-

How primary prevention should change

trare un radiologo senza qualche grave lesione alle mani, spesso amputate di qualche dito.

Il caso delle radiazioni mostra anche le difficoltà che si incontrano nel far accettare la pericolosità delle piccole dosi, sia nell'ambiente di lavoro, sia all'esterno. La cancerogenicità della radioattività naturale è stata infatti riconosciuta solo quarant'anni più tardi quando, nel 1942,³ è stata identificata come la causa dei tumori nei minatori dello Schneeberg. Ci sono poi volute ancora alcune decine d'anni prima che fosse accettata l'esistenza di un rischio per la popolazione generale⁴ legato all'esposizione a radioattività naturale, a livelli molto più bassi di quelli occupazionali.

Incongruenze fra l'evidenza di cancerogenicità e l'adozione di misure preventive si sono verificate per numerosi altri cancerogeni ambientali, ed è in realtà più facile elencare le occasioni perdute che non i successi della prevenzione primaria. Per avversare l'applicazione di misure preventive che implicano modificazioni di alcune produzioni industriali, una parte dell'*establishment* scientifico ha contraddetto una delle evidenze più forti della sanità pubblica, e cioè che una prevenzione primaria efficace può essere messa in atto nei confronti di agenti causali prima di conoscerne i meccanismi d'azione. Ricordare queste evidenze di sanità pubblica non significa in alcun modo voler sminuire il valore della ricerca di base sui meccanismi, ma solo evitare che la pretesa di avere certezze meccanicistiche assolute prima di adottare misure preventive non divenga un pretesto per dilazionarle o impedirle.

Fra i casi più noti di ritardi ingiustificati nella prevenzione vi è quello delle amine aromatiche per le quali è stato necessario attendere oltre sessanta anni perché venissero prese ufficialmente misure di prevenzione adeguate. Un caso analogo è stato quello del bis-clorometilene (BCME).⁵ Esemplare è anche il caso del benzene. Nel 1946 si giudicava ufficialmente accettabile una concentrazione di 100 ppm benché le conoscenze sulla sua cancerogenicità fossero sostanzialmente le stesse che nel 1978 avrebbero indotto a ridurre la concentrazione massima ufficialmente accettabile di esposizione a 10 ppm, e non erano molto più avanzate nel 1994, quando negli Stati Uniti veniva proposto un limite massimo accettabile di 0,3 ppm. L'evoluzione delle concentrazioni accettabili non era quindi condizionata dall'evolversi delle conoscenze sulla cancerogenicità del benzene, che erano più che sufficienti da numerosi decenni, ma erano piuttosto il risultato delle lotte per la salute che operai, sindacati, magistrati e medici impegnati conducevano con-

tro forti soggetti economici che difendevano a spada tratta il mantenimento dei loro profitti.

Esemplare, anche per altri versi, è il caso del dietilstilbestrolo (DES). La prima evidenza della cancerogenicità di questa sostanza risale ai risultati ottenuti nel 1938 da Antoine Lacassagne nei topi,⁶ confermata poi negli anni Quaranta e Cinquanta sempre nei topi, e successivamente anche nei ratti⁷ e negli *hamster*.⁸ In quegli stessi anni veniva dimostrata la capacità di molti cancerogeni chimici di passare la barriera placentare e di interagire con le cellule fetali, con un conseguente rischio di tumori nella progenie. Malgrado questa doppia evidenza sperimentale, e a dimostrazione della scarsa attenzione prestata ai dati sperimentali, si è continuato per anni a somministrare il DES a donne in gravidanza, fintanto che non è emersa la più grave delle conseguenze del trattamento, e cioè la comparsa di tumori della vagina, insieme a una coorte di altri danni del sistema genitourinario, nelle figlie in giovane età delle donne trattate.⁹

Il caso dell'amianto conferma in maniera drammatica sia la discrepanza fra evidenza scientifica di un danno e la sua traslazione in misure adeguate di prevenzione, sia l'irriducibile determinazione di certi potenti interessi economici a mantenere intatto a ogni costo il livello dei loro profitti. Infatti, malgrado l'enormità dei danni e delle sofferenze inferte a generazioni di lavoratori e nonostante sia disponibile da quasi un secolo¹⁰ l'evidenza incontrovertibile della sua nocività, sia nell'ambiente di lavoro sia nell'ambiente generale, a tutt'oggi l'amianto non è oggetto di un accordo internazionale che ne vieti la produzione e l'uso. Nel 2000 la produzione mondiale di amianto ha superato i due milioni di tonnellate, tre quarti delle quali erano prodotte da quattro paesi: Russia, Cina, Canada e Brasile.¹¹ Inoltre, sfruttando una legislazione sul lavoro più permissiva o addirittura assente, i paesi ricchi continuano a mandare in demolizione in alcuni stati poveri le proprie vecchie navi imbottite di amianto.^{12,13}

L'ottenimento e la pubblicazione di risultati anche molto rilevanti non equivalgono perciò automaticamente a un loro diffuso riconoscimento da parte dell'*establishment* scientifico; analogamente le segnalazioni ripetute della possibile esistenza di un rischio, in particolare se espresse sulla base di dati sperimentali, quand'anche confermate da dati sull'uomo, non vengono necessariamente recepite in tempi brevi, e talora neppure in tempi lunghi, dalle autorità sanitarie.

Esempi di sordità nei confronti di evidenze che avrebbero invece dovuto stimolare reazioni preventive non si limitano ai cancerogeni. Il caso del talidomide è in questo senso anch'esso esemplare.¹⁴ Sintetizzato nel 1953, il suo uso si diffuse rapidamente negli anni che seguirono, finché all'inizio degli anni Sessanta l'evidenza della sua azione teratogena non si impose a un *establishment* medico ancora una volta inspiegabilmente distratto. Retrospectivamente si sapeva già nel 1954 che il talidomide causava neuriti periferiche, e in parallelo esisteva l'evidenza che agenti esogeni come medi-

ciali, infezioni virali e radiazioni potevano causare malformazioni a seguito di un'esposizione durante la gravidanza. Il primo rapporto sull'effetto teratogeno del talidomide fu inviato nel giugno del 1961 a *Lancet* che lo rifiutò con la pretesa di avere altre priorità, ma che poi accettò di pubblicarlo sei mesi più tardi. Come per l'effetto teratogeno e cancerogeno del DES, le osservazioni della nocività del talidomide non vennero prese in considerazione fino a quando gli effetti assunsero l'aspetto di un vero disastro.

Due pesi e due misure per l'attribuzione dei rischi

La questione della prevenzione primaria dei tumori è necessariamente associata in larga misura alla questione spinosa dell'attribuibilità dei rischi. Un'attribuzione dei rischi viene fatta quando si hanno a disposizione informazioni su un certo numero di fattori di rischio con l'intento di distinguere fra rischi di diversa rilevanza e di proporre priorità di intervento in tema di prevenzione primaria. Attualmente, per quanto riguarda i tumori, la lista più nota e verosimilmente più credibile è quella basata sulle valutazioni fatte dalla International Agency for Research on Cancer (IARC). La IARC valuta la possibile cancerogenicità di agenti ed esposizioni complesse e li assegna a gruppi diversi a seconda del livello di evidenza disponibile.¹⁵ Il gruppo 1 (cancerogeni umani accertati) conta oggi (sulla base degli 85 volumi di *Mono-grafie* già stampati e dei quattro volumi completati, ma ancora in corso di stampa) 95 fra composti singoli, miscele complesse ed esposizioni lavorative, il gruppo 2A (probabili cancerogeni umani) ne conta 65, il gruppo 2B (possibili cancerogeni umani) ne conta oggi 240, mentre il gruppo 3 (non classificabili per la cancerogenicità nell'uomo) ne conta 608. C'è poi anche un gruppo 4 (probabilmente non cancerogeni per l'uomo) abitato miseramente da un solo malcapitato composto, il caprolactam.

Se dimentichiamo il gruppo 4 e lasciamo fuori per il momento il gruppo 3, possiamo mettere insieme una lista che include un totale di 403 fra composti chimici, miscele ed esposizioni complesse per le quali, scendendo dal gruppo 1 al 2A e al 2B, esistono livelli decrescenti di evidenza di un'associazione causale con il cancro nell'uomo.

Le dizioni, più che definizioni, di limitatezza e inadeguatezza spingono inevitabilmente a domandare se le evidenze sono limitate o inadeguate in relazione alle caratteristiche di interazione biologica del composto chimico in questione, oppure in relazione all'estensione e profondità delle osservazioni disponibili al suo riguardo.

L'assegnazione di un agente ai vari gruppi proposti dalla IARC ha conseguenze importanti nella determinazione dei rischi attribuibili e nella estensione della prevenzione primaria. Vengono infatti considerati attribuibili principalmente, se non esclusivamente, i rischi che si riferiscono agli agenti inclusi nei gruppi 1 e 2A. L'incertezza gioca quindi a sfavore della cautela e della efficacia della prevenzione primaria.

A mia conoscenza, e malgrado i tentativi non siano mancati, nessuno è ancora riuscito a scalzare un agente inserito nel gruppo 1 della IARC dalla sua collocazione e a trascinarlo verso l'incertezza del dubbio. Non potendo negarne la cancerogenicità, si è riusciti però a circoscrivere gli effetti di alcuni composti del gruppo 1, cioè a mettere in dubbio o anche a negare l'associazione causale con alcuni tipi di tumore. Per esempio, mentre nessuno si azzarda a disconoscere che il cloruro di vinile causa angiosarcomi del fegato, una frazione cospicuamente audibile dell'*establishment* scientifico sostiene che non vi è alcuna associazione causale con tumori epatici di altro tipo o in altri organi. Ma possiamo davvero limitarci ad attribuire al cloruro di vinile solo l'induzione di angiosarcomi epatici?

Altro esempio è quello della formaldeide, valutata di nuovo dalla IARC nel giugno 2004¹⁶ e trasferita al gruppo 1 dal gruppo 2A, al quale era stata assegnata nel 1987 e ivi confermata nel 1995.¹⁷ A posteriori l'esitazione manifestata nel 1987, e soprattutto nel 1995, non sembra che fosse pienamente giustificata, e verosimilmente la formaldeide avrebbe potuto essere riconosciuta a buon diritto come cancerogena per l'uomo già allora. Nella rivalutazione fatta nel giugno 2004 viene dichiarata cancerogena per l'uomo, ma il pieno riconoscimento è limitato all'induzione di carcinomi rinofaringei, mentre viene dato atto che c'è un'evidenza forte ma non sufficiente (*strong but not sufficient evidence*) per l'associazione causale con la leucemia mieloide, e un'evidenza soltanto limitata per il carcinoma dei seni paranasali.

Senza voler entrare in una discussione che coinvolga il principio di precauzione, mi pare evidente che l'esitazione presente anche in quest'ultima, sia pure più avanzata valutazione, non sia di alcun giovamento alla sanità pubblica. Vale anche la pena di ricordare che è esistita e tuttora esiste una reale possibilità di esposizione *indoor*, domestica, alla formaldeide e che questa riguarda in modo particolare i bambini. Non è certo facile stabilire fino a che punto l'esposizione a basse concentrazioni di un cancerogeno possa costituire un elemento di rischio per il resto dell'esistenza quando avviene in un'età per certi versi particolarmente fragile e che per definizione ha davanti a sé il periodo più ampio possibile perché un effetto a lungo termine possa rendersi manifesto. Le difficoltà nell'impostare uno studio epidemiologico adeguato sono quasi insormontabili. Queste innegabili reali difficoltà sono l'espressione dei limiti dei nostri metodi di indagine, ma la coscienza di questi limiti dovrebbe incoraggiare un maggior impegno nelle misure di prevenzione primaria e non spingere a negare a priori, o quanto meno a ignorare, la possibile esistenza di un rischio a lungo termine. In qual conto dovremo tenere le esitazioni sulla formaldeide, sia per quanto riguarda il suo ruolo nella genesi di tumori diversi da quelli rinofaringei, sia per quanto riguarda l'effetto a lungo termine di piccole dosi, se dovessimo inserire la formaldeide in una tabella di rischi attribuibili? Possiamo davvero in tutta

tranquillità attribuire alla formaldeide un aumento di rischio esclusivamente circoscritto ai carcinomi rinofaringei?

Mentre le differenze fra la prima categoria della IARC (gruppo 1) e la seconda (gruppo 2A) sono minime, e gli agenti che vi sono raggruppati sono già oggi considerati, o dovrebbero esserlo, alla stessa stregua dei cancerogeni umani, la categoria seguente (gruppo 2B) costituisce una grande area di parcheggio dove 240 composti sono stati relegati a causa della relativa inadeguatezza dei dati sperimentali e dei dati umani nel fornire evidenza di cancerogenicità. Tale inadeguatezza viene accentuata dal costante tentativo di sottovalutare il significato dei saggi di cancerogenesi a lungo termine, ma lo è anche dalla cautela di alcuni epidemiologi dettata dal timore di creare falsi positivi. Per contrasto la possibilità di creare falsi negativi non sembra essere ragione di turbamenti egualmente intensi, anche se nei confronti della sanità pubblica potrebbero essere all'origine di conseguenze ben più nefaste dei falsi positivi. L'inadeguatezza, e ancor meno l'assenza, di dati epidemiologici non può essere considerata equivalente a un'evidenza negativa, né necessariamente di maggior rilevanza per quanto riguarda la sanità pubblica di risultati sperimentali positivi.

Le probabilità che si rendano reperibili nuovi dati sui composti assegnati al gruppo 2B in modo da evitare che la provvisorietà dell'area di parcheggio si prolunghi indefinitamente sono piuttosto remote. Per quanto riguarda gli studi epidemiologici questa bassa aspettativa si spiega con:

- un generale scarso interesse da parte dei ricercatori per studi a esito incerto e generalmente pubblicabili solo su riviste con modesto *impact factor*;
- la scarsità dei finanziamenti;
- l'obiettivo difficoltà di accertare credibilmente rischi di media o bassa entità quando si tratti di farlo su un numero di esposti molto limitato o disperso e frazionato in piccoli gruppi.

Per gli studi sperimentali si spiega, oltre che con la mancanza di finanziamenti, con la drastica riduzione dei laboratori indipendenti interessati a condurre saggi a lungo termine, che sono oramai, con la cospicua eccezione del National Toxicology Program (NTP), quasi esclusivamente nelle mani di soggetti commerciali o interni alle industrie produttrici. Nella vasta area di parcheggio del gruppo 2B coesistono composti ed evidenze disparate, alcune delle quali necessiterebbero di un approfondimento in tempi brevi. Per citarne solo alcuni: acetaldeide, acrilonitrile, cloroprene, tetracloruro di carbonio, 1,2-dicloroetano, dietilidrazina, exaclorobenzene, piombo e i suoi composti, fenitoina, stirene, uretano, bitumi, benzina. A questi si dovrebbero poi aggiungere atrazina, ftalati, lana di roccia e lana di vetro, recentemente degradati da 2B a 3.

Se non si accetta la validità del principio di precauzione, situazioni che possono essere definite di tipo 2B, e cioè quando i dati sperimentali ed epidemiologici sono relativamente

limitati e comunque non raggiungono quel livello di evidenza che si è convenuto di definire come sufficiente, creano un *impasse* il cui unico sbocco è la perpetuazione ufficiale di una situazione di rischio con conseguenze nefaste sulla salute. All'atto pratico sono difficili da gestire quanto lo sono le piccole dosi di cancerogeni umani riconosciuti come tali, ma il riconoscimento di tali difficoltà non autorizza a negarne a priori un ruolo eziologico.

Fra le incoerenze che caratterizzano la presente attitudine di svalutare l'importanza delle sostanze chimiche di origine industriale e di ridurre il loro ruolo a poco più che marginale nell'origine dei tumori umani, vi è quella di non tener sufficiente conto del fatto che l'azione universalmente riconosciuta della miscela complessa che è il fumo di tabacco, è attribuibile in misura non trascurabile alla presenza di piccole quantità di alcuni fra quegli stessi composti chimici identificati come cancerogeni nell'ambiente di lavoro e il cui ruolo si tende oggi a sottovalutare, se non a dimenticare. Undici dei tredici composti chimici identificati nel fumo di tabacco come appartenenti al gruppo 1 della IARC sono stati originariamente identificati nell'ambiente di lavoro e descritti come cancerogeni occupazionali.¹⁸ Anche per gran parte della trentina di composti presenti nel fumo e appartenenti ai gruppi 2A e 2B l'esposizione è o è stata prevalentemente occupazionale. Le quantità riscontrate nel fumo sono tali per cui, se i composti venissero considerati individualmente, un loro possibile effetto incontrerebbe serie se non insormontabili difficoltà a essere verificato. Il fumo di tabacco fornisce quindi la dimostrazione che cancerogeni diversi, a concentrazioni basse, non molto dissimili da quelle che si incontrano nell'ambiente generale inquinato, possono aggiungere i loro effetti e cooperare fra loro fino a produrre un effetto cancerogeno molto rilevante.

Un'altra incoerenza che si aggira nella presente attitudine nei confronti della prevenzione primaria dei tumori riguarda il modo con il quale vengono valutati i rischi attribuibili. L'attribuzione dei rischi viene infatti spesso attuata trattando alla stessa stregua livelli di evidenza che variano notevolmente per i diversi fattori di rischio presi in considerazione.¹⁹ Può quindi accadere che una tabella dei rischi attribuibili si basi su una mescolanza disomogenea di evidenze epidemiologiche, alcune delle quali non conclusive o puramente circostanziali. Per accettare un'associazione causale fra un'esposizione occupazionale o ambientale e il cancro nell'uomo si richiede un'evidenza particolarmente robusta, mentre l'evidenza del contributo di alcuni fattori dietetici all'aumento o alla diminuzione dei rischi di cancro è non di rado piuttosto debole. In ogni caso, ritenere quest'ultima sufficiente contribuisce a oscurare il contributo degli altri fattori. La tabella preparata da Doll e Peto²⁰ è a questo riguardo esemplare: una puntigliosa precisione nel calcolare i rischi occupazionali (1%) e quelli dovuti all'inquinamento (1%), e un ampio margine di tolleranza per quelli legati alla dieta (30%),

con un *range* da 10 a 70%). Analoga, e forse ancor più ampia tolleranza viene anche da qualche tempo concessa al ruolo dell'attività fisica.

E' anche istruttivo vedere come sul sottofondo di un *battage* scientifico-pubblicitario massicciamente sostenuto dall'industria agroalimentare che declama le virtù preventive e protettive di certe componenti della dieta nei confronti dei tumori come se fossero sostenute da evidenze solide e incontrovertibili, esistano dichiarazioni molto più prudenti quali quelle espresse della IARC nella sua monografia sulle virtù preventive di frutta e verdura.²¹

Non vi è alcun dubbio che sia giustificato e utile promuovere una migliore educazione sociale e sanitaria per rendere l'individuo più conscio e responsabile nella scelta delle proprie abitudini di vita, ma è altrettanto chiaro che l'enfasi posta sulle abitudini di vita a scapito dell'informazione sul ruolo degli inquinanti chimici può garantire che venga continuata, indisturbata, la produzione di prodotti dei quali viene nascosto, ignorato o sottovalutato l'impatto negativo sulla salute.

Le domande che si possono porre sono le seguenti: è possibile assegnare una credibile attribuibilità di rischio a fattori dei quali si conoscono solo parzialmente gli effetti? Si può costruire una tabella di rischi attribuibili credibile quando è tuttora incerto quanti e quali fattori di rischio debbano essere considerati? Il problema con il quale dobbiamo fare i conti è duplice: non sappiamo tuttora quanti siano gli agenti ambientali cancerogeni ai quali siamo esposti, e conosciamo solo parzialmente gli effetti di quelli che sono stati identificati fino ad oggi. Solo in epoca recente hanno cominciato infatti a essere rivelati e confermati gli effetti dell'esposizione a basse o bassissime concentrazioni di inquinanti ambientali. I più noti sono gli effetti di disturbo del sistema ormonale da parte di agenti descritti come *endocrine disruptor*, ma è esemplare anche il caso del cadmio.

La cancerogenicità del cadmio nell'uomo è stata messa in evidenza a seguito di esposizioni occupazionali relativamente elevate. A concentrazioni molto basse quali si possono incontrare nell'ambiente generale inquinato, il cadmio può avere un effetto inibitore sul meccanismo di riparazione del DNA (*post-replication mismatch repair*)²² e indurre così una instabilità genomica, non sufficiente di per sé a indurre la trasformazione neoplastica, ma sufficiente ad accrescere la suscettibilità cellulare agli effetti di altri agenti, contribuendo così ad aumentare il rischio di cancro. Il blocco della riparazione del DNA da parte del cadmio non aumenta quindi solo i rischi legati all'azione di agenti tossici esogeni, ma interferisce negativamente sulla possibilità di riparazione di danni causati da agenti endogeni (in particolare, ma non esclusivamente, i composti reattivi dell'ossigeno) o associati alle funzioni cellulari normali.

Un altro esempio è quello della possibile origine prenatale di leucemie infantili acute. Da un'accurata analisi retrospettiva che si è valse della disponibilità di sangue del cordone om-

belicale, è risultato che alcune traslocazioni tipiche delle leucemie mieloidi acute erano già presenti alla nascita in bambini nei quali la malattia si manifestava fino a dieci anni dopo. Queste traslocazioni, evidentemente persistenti, non sono di per sé sufficienti a causare la malattia, ma ne aumentano grandemente il rischio inducendo un'instabilità genomica che rende alcune cellule più suscettibili ad altri fattori di rischio. L'ipotesi più accreditata è che tali lesioni siano state indotte in epoca prenatale in conseguenza dell'esposizione materna a un agente tossico-mutageno.^{23,24} Uno studio ancor più recente indica che sia l'esposizione materna durante la gravidanza, sia quella paterna prima del concepimento, a una serie di composti chimici sono associate a mutazioni del proto-oncogene *ras* in bambini che sviluppano una leucemia linfatica acuta.²⁵

Esempi come quello del cadmio possono servire da un lato a dimostrare il contributo che studi molecolari possono portare all'identificazione e alla ricostruzione di un rischio, e dall'altro al ruolo, che si vorrebbe sottovalutare, dell'esposizione a concentrazioni anche basse di agenti tossici ambientali nel determinare effetti patologici a distanza di tempo. Il caso delle leucemie infantili ci ricorda che il processo di cancerogenesi può avere origini lontane negli anni, fino all'epoca prenatale o addirittura prezigotica, e che quindi l'esposizione oggi a cancerogeni anche a piccole dosi può incontrare condizioni che favoriscono o accelerano il compimento del processo di cancerogenesi. Questi elementi dovrebbero essere tenuti in considerazione se si vuole costruire una tabella credibile di attribuità di rischi che a sua volta possa servire come orientamento nella prevenzione primaria dei tumori.

Conflitti di interesse: nessuno

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 8-12)

Parole chiave: prevenzione primaria, rischio attribuibile, cancerogeni

Keywords: primary prevention, attributable risk, carcinogens

Bibliografia

- Friebe A. Demonstration eines Cancroid der rechten Handrücken, das sich nach lagdauernder Einwirkung von Roentgenstrahlen entwickelt hat. *Fortschr Roentgenst* 1902; 6: 106-11.
- Sick H. Karzinom der Haut das auf dem Boden eines Roentgenulcus entstanden ist. *Muench Med Wochenschr* 1902; 50: 1445-47.
- Schuttman W. Schneeberg lung disease and uranium mining in the Saxon Ore Mountain. *Am J Ind Ned* 1993; 23: 355-68.
- International Agency for Research on Cancer. *Man-Made Mineral Fibers and Radon, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks for humans*. Vol. 43. IARC, Lyon, 1988.
- Tomatis L. The predictive value of rodent carcinogenicity tests in the evaluation of humans risks. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979, 19: 511-30.
- Lacassagne A. Appearance of mammary carcinoma in male mice treated with a synthetic oestrogenic substance. *C R Soc Biol* 1938. 129: 641-43.
- Dunning WF, Curtis MR, Segaloff A. Strain differences in response to diethylstilbestrol and the induction of mammary gland and bladder cancer in the rat. *Cancer Res* 1947; 7: 511-21.
- Kirkman H, Bacon RL. Malignant renal tumours in male hamster (*Cricetus auratus*) treated with estrogen. *Cancer Res* 1950; 10: 122-23.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol with tumor appearance in young women. *New Engl J Med* 1971; 284: 878-81.
- Castleman B. *Asbestos: Medical and Legal Aspects*. Clifton, New Jersey, Law and Business Inc, 1986.
- Ladou J. The asbestos cancer epidemic. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 285-90.
- Tomatis L. Asbestos and International Organizations. *Environ Health Perspect* 2004; 112: A336-37.
- Harris LV, Kahva IA. Asbestos: old foe in 21st century developing countries. *Sci Total Environ* 2003; 307: 5-10.
- Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998; 351: 1197-99.
- International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks for Humans*. Vol. 1-85. IARC, Lyon, 1972-2004.
- Ibid. vol. 88, IARC, Lyon, *in press*.
- Ibid. vol. 62, IARC, Lyon, 1995.
- Ibid. vol. 83, IARC, Lyon, 2004.
- Tomatis L, Huff J, Hertz-Picciotto I et al. Avoided and avoidable risks of cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 97-105.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1981, 66: 1191-308.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Fruit and Vegetables*. Vol 8. IARC, Lyon, 2003.
- Jin JH, Clark AB, Slebos RJ et al. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat Genet* 2003; 34: 326-29.
- Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA et al. In utero origin of t(8; 21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 3801-05.
- McHale CM, Smith MT. Prenatal origin of chromosomal translocations in acute childhood leukaemias: implications and future directions. *Am J Hematol* 2004; 75: 254-57.
- Shu XO, Perentesis JP, Wen W et al. Parental exposure to medications and hydrocarbons and *ras* mutations in children with acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidem Bio Prev* 2004; 13: 1230-35.

Le basi genetiche della suscettibilità individuale

Genetic basis of individual susceptibility

Roberto Barale

Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università degli studi di Pisa

Corrispondenza: Roberto Barale, Università degli studi di Pisa, via S. Giuseppe 22, 56126 Pisa; e-mail: r.barale@geog.unipi.it

Riassunto

Varianti alleliche (polimorfiche) di geni coinvolti nel controllo delle varie fasi del processo cancerogenetico sono state associate a una maggiore suscettibilità individuale alle esposizioni ad agenti cancerogeni ambientali. Sono coinvolti geni metabolici, della replicazione e riparazione del DNA, del ciclo e della proliferazione cellulare, dell'apoptosi, dell'infiammazione eccetera.

Benché i rischi specifici associati a un singolo gene polimorfico siano generalmente bassi, il significato sanitario può es-

sero considerevole se la frequenza di certi polimorfismi è elevata e l'esposizione consistente. Inoltre, la combinazione di più alleli sfavorevoli può determinare genotipi ad alto rischio. Questi soggetti sono quelli che, probabilmente, si ammaleranno come conseguenza di una esposizione. Lo sviluppo di metodologie che permettano la genotipizzazione di un grande numero di geni può permettere l'individuazione di soggetti altamente suscettibili.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 13-16)

Parole chiave: genetica, suscettibilità individuale, polimorfismi

Abstract

Polymorphic forms of genes involved in the control of the various phases of the cancerogenic process were associated to a greater individual susceptibility to cancer as a consequence of exposures to environmental carcinogenic agents. Some of these genes are involved in xenobiotic metabolism, in replication and repair of the DNA, in the control of cell cycle and cellular proliferation, of apoptosis, of the inflammation process, etc.

Although the specific risk associated to a single polymorphic gene

is generally low, the sanitary meaning can be considerable if the frequency of certain polymorphisms is high and the exposure is consistent. Furthermore, the combination of more unfavourable alleles can determine high risk genotypes. These subjects, probably, will fall ill as consequence of an exposure. The development of methodologies which allow the genotyping of a big number of genes can allow the identifying of highly susceptible subjects.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 13-16)

Keywords: genetics, individual susceptibility, polymorphisms

Premessa

Il cancro può essere definito come malattia genetica quando viene determinato dalla presenza, nel genoma di un soggetto, e quindi in tutte le sue cellule, di mutazioni trasmissibili presenti in geni «chiave», ossia geni che controllano processi fondamentali coinvolti nel mantenimento della stabilità e dell'integrità del genoma. Tali mutazioni sono, per fortuna, molto rare ma molto efficaci nel determinare i loro effetti deleteri, cioè con un fenotipo molto forte, e vengono dette «mutazioni ad alta penetranza». Mutazioni ereditarie in tali geni determinano vere e proprie sindromi come l'atassia telangiectasica, la sindrome di Li-Fraunemi, il retinoblastoma, BRCA1 e BRCA2: il 50-80% dei portatori di tali mutazioni svilupperà un cancro, più o meno specifico, nel corso della vita, ma spesso in giovane età.¹

Il cancro è invece definito come una malattia genica quando origina dall'accumulo di una serie di mutazioni in una singola cellula somatica che potrà evolvere a tumore: non è quindi una malattia trasmissibile per via genetica e la sua comparsa è spesso funzione esponenziale dell'età, e quindi caratteristica dell'età avanzata. I geni mutati coinvolti possono essere gli stessi che determinano le suddette sindromi ereditarie ma, invece di essere ereditati in tutte le cellule nella forma mutata, vengono alterati da mutazioni che avvengono nel cor-

so della vita dell'individuo in singole cellule le quali possono evolvere in cloni mutati.

Esiste, infine, una terza classe di geni, e le mutazioni correlate, che possiede caratteristiche intermedie. Sono geni che si presentano nella popolazione sotto diverse forme alternative con frequenze molto elevate (polimorfismi genetici), e che vengono quindi ereditati, ma con effetti funzionali relativamente modesti e che incrementano il rischio di cancro con meccanismi molto diversi.²

Questi geni causano una «suscettibilità genetica» al cancro, quasi sempre condizionata dall'esposizione a un agente cancerogeno, contrariamente ai geni ad alta penetranza che sono «deterministici» nell'insorgenza del cancro, indipendentemente dall'esposizione.

Quindi non si eredita un elevato rischio di cancro, ma la suscettibilità, spesso bassa, a svilupparlo in determinate condizioni di esposizione ambientale o professionale ad agenti cancerogeni.

Dall'epidemiologia «classica» a quella «molecolare»

E' osservazione comune che soggetti similmente esposti ad agenti cancerogeni mostrano esiti diversi. In passato, questa grande variabilità è stata attribuita sia a differenze espositive sia a interazione con altri fattori ambientali. Tuttavia sta emer-

Esposizione ambientale	polimorfismo	effetto
ammine aromatiche del fumo di sigaretta	lenti acetilatori (NAT2)	aumento di rischio per cancro alla vescica
arilammine eterocicliche da pirolisi di carni cotte	veloci acetilatori (NAT2)	aumento di rischio per cancro colonrettale
PAHs da fumo di sigaretta	AHH altamente inducibile (CYP1A1)	aumento di rischio per cancro al polmone
PAHs da fumo di sigaretta	deficienza di GST (GSTM1-1)	aumento di rischio per cancro al polmone
esposizione a ossido di etilene, butadiene, stirene	deficienza di GST (GSTT1-1)	aumento dei livelli di danno cromosomico (in vivo)

Tabella 1. Incremento di rischio di cancro o di anomalie cromosomiche in soggetti portatori di definiti polimorfismi metabolici ed esposti ad agenti cancerogeni di tipo ambientale o professionale.

Table 1. Increase in risk of cancer or chromosomal abnormalities in donors characterised by defined polymorphisms and exposure to environmental and/or occupational carcinogens.

gendo sempre con maggior forza il ruolo delle differenze genetiche individuali nel modulare la risposta a un'esposizione. Si sta, così, sviluppando l'epidemiologia molecolare. Questa nuova disciplina studia il destino, e gli effetti a diversi livelli e fasi, delle sostanze tossiche una volta assorbite dall'organismo. E' noto che le sostanze esogene possono venire metabolizzate in vario modo, generalmente per essere escrete più facilmente. Durante questi processi possono essere prodotti intermedi chimici reattivi capaci di interagire con il DNA e divenire potenzialmente mutageni e oncogeni. I processi metabolici coinvolti sono controllati da molti geni che possono trovarsi sotto molte forme alternative (polimorfismi genetici) caratterizzate da attività assai diverse: da 0 al 100%. Sono oggi noti almeno 80 geni polimorfici diversamente coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici. Le eventuali lesioni prodotte sul DNA possono andare incontro a estesi processi riparativi, a loro volta sotto controllo genetico. Anche in questa fase cruciale sono coinvolti moltissimi geni, oltre 120, estesamente polimorfici.

I cancerogeni possono essere «diretti», cioè interagire direttamente con il DNA, oppure «indiretti» o «pro-cancerogeni», in quanto debbono essere metabolizzati in intermedi reattivi con il DNA. Questo processo può essere suddiviso in due fasi:

- la funzionalizzazione, che produce intermedi reattivi;
- la coniugazione che, generalmente, trasforma i primi in composti coniugati inerti e più idrosolubili (figura 1).

Poiché i geni che controllano questi processi sono variamente polimorfici, nella popolazione troveremo soggetti dotati di diverse capacità metaboliche per ogni fase. Dal bilancio delle varie fasi gli individui possono essere caratterizzati come «veloci» o «lenti metabolizzatori». Da questo fenotipo complessivo dipende l'ammontare e la persistenza nell'organismo di metaboliti più o meno tossici.

Lo scopo finale del metabolismo è quello di produrre specie più idrofile e quindi più facilmente eliminabili dagli organi emuntori. Durante questi processi, molecole di per sé non reattive possono generare intermedi genotossici. Al contrario, cancerogeni diretti possono essere detossificati da adeguati sistemi metabolizzanti. In letteratura sono reperibili moltissimi esempi di incrementata suscettibilità individuale a particolari tipi di tumori in funzione di esposizione

ni specifiche e di polimorfismi per singoli geni (tabella 1). Come è possibile osservare (tabella 2), l'incremento di rischio dovuto alla presenza di un singolo genotipo «sfavorevole» è relativamente basso. Gli OR raramente superano il valore 2. Occorre, però, fare almeno due considerazioni che tengono conto della frequenza dei tali varianti nella popolazione dal momento che certe varianti sono molto frequenti, e addirittura possono arrivare al 50%. Allora, anche se l'incremento di rischio individuale è basso, la variante può comunque porre problemi sanitari a livello di popolazione perché interessa vaste parti di essa. In altre parole, raddoppiare il rischio nel 30-45% dei soggetti significa avere un significativo numero di tumori indotti in quella popolazione a causa della presenza di un singolo gene polimorfico.

La seconda considerazione emerge dal fatto che, data la fre-

Sede del tumore	geni a bassa penetranza	Odds Ratio
polmone	CYP1A1 msp1	1,73 (asiatici) 1,04 (bianchi)
	CYP1A1 exon7	2,25 (asiatici) 1,30 (bianchi)
	CYP2D6	1,26
	GSTM1	1,36
vescica	NAT-2 lento	1,37
	GSTM1	1,57
colon	NAT-2 rapido	1,19

Tabella 2. Incrementi di rischio di tumori (Odds Ratio) in varie sedi associati alla presenza di polimorfismi a bassa penetranza.

Table 2. Increased cancer risk (OR) at different sites associated to low penetrance polymorphic genes.

Fenotipo CYP2E1	genotipo NQ01	Odds Ratio (IC 95%)
lento	++/+-	1,0
lento	--	2,4 (0,6-9,7)
rapido	++/+-	2,9 (1,0-8,2)
rapido	--	7,6 (1,8-31,2)

Tabella 3. Diverso effetto mielotossico in operai esposti a benzene in funzione del loro genotipo: lenti e veloci metabolizzatori per i geni CYP2E1 ed NQ01.

Table 3. Different myelotoxicity in benzene workers according to their phenotypes: slow and fast metabolizers for CYP2E1 and NQ01 genes.

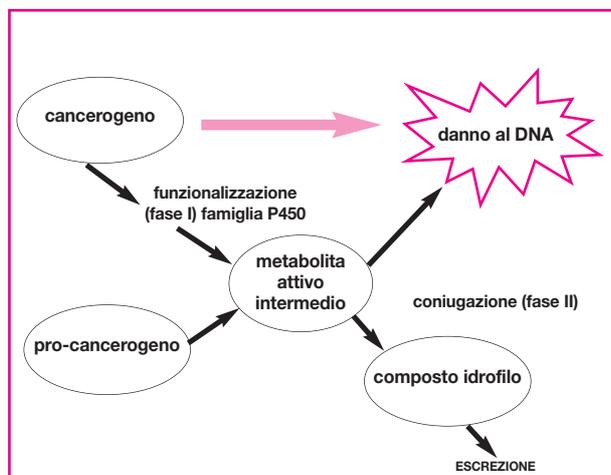


Figura 1. Schema del possibile destino metabolico di un cancerogeno indiretto (pro-cancerogeno) o diretto, quest'ultimo indicato semplicemente come «cancerogeno».

Figure 1. Scheme of the metabolic fate of either an indirect carcinogen (pro-carcinogen) and direct one. This latter is referred as «carcinogen».

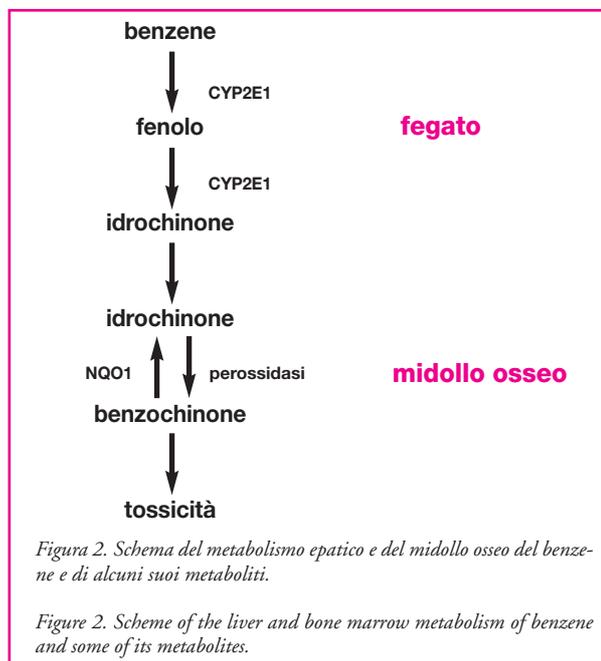


Figura 2. Schema del metabolismo epatico e del midollo osseo del benzene e di alcuni suoi metaboliti.

Figure 2. Scheme of the liver and bone marrow metabolism of benzene and some of its metabolites.

quenza a volte molto elevata di tali varianti nella popolazione, è possibile individuare con relativa facilità soggetti che possiedono più di una combinazione di alleli sfavorevoli. La probabilità che esistano tali soggetti è data dal prodotto delle frequenze dei singoli alleli e quindi il loro numero può essere relativamente basso, ma il rischio relativo assai elevato: quasi come un gene deterministico raro, ma ad alta penetranza.

Un classico esempio in questo senso è rappresentato dall'effetto del genotipo nel modulare la tossicità del benzene. Il benzene viene primariamente metabolizzato dal fegato a idrochinone a opera di un citocromo, il CYP2E1, altamente polimorfico nella popolazione umana. L'idrochinone, idrofilo, diffonde nell'organismo e a livello del midollo osseo viene trasformato in un composto molto ematotossico, il benzochinone, a opera della mieloperossidasi, un enzima altamente polimorfico.

Tuttavia il benzochinone può venire «detossificato» a idrochinone, e quindi escreto, a opera di un altro enzima polimorfico, la NAD(P)H dehydrogenas1, quinone 1 (NQO1) (figura 2).

Appare chiaro che nella popolazione umana sono presenti soggetti caratterizzati da diverse combinazioni dei geni polimorfici che potranno essere più o meno «sfavorevoli». Per esempio chi possiede una variante poco attiva del CYP2E1 produrrà poco idrochinone e, se contemporaneamente possiede anche una mieloperossidasi poco attiva, produrrà pochissimo benzochinone. Se poi, fortunatamente per lui, possiede anche una variante molto attiva di NQO, il poco benzochinone formato verrà prontamente detossificato a idrochinone che verrà escreto. E' chiaro che tali individui risulteranno

assai resistenti agli effetti tossici conseguenti all'esposizione a benzene. Al contrario chi possiede una variante molto attiva del CYP2E1, così come per la mieloperossidasi, e contemporaneamente una variante inattiva o «lenta» di NQO, accumulerà nel midollo elevati livelli di benzochinone.

Con analogo ragionamento è possibile prevedere la presenza nella popolazione di soggetti con diverse combinazioni intermedie di alleli polimorfici e quindi con suscettibilità diverse alla tossicità da benzene. La frequenza di ogni classe di soggetti o «fenotipi» è facilmente calcolabile sulla base della conoscenza delle frequenze dei singoli polimorfismi.

Come è possibile osservare dalla tabella 3, considerando solo due geni polimorfici coinvolti nel metabolismo del benzene, il CYP2A1 e l'NQO, è possibile prevedere una suscettibilità differenziale per almeno tre genotipi possibili: +/+; +/-; -/- (indicando con «+» la presenza di un fenotipo altamente metabolizzante e con «-» un fenotipo scarsamente metabolizzante o «nullo»). Come conseguenza di tutto ciò, operai esposti a benzene hanno sviluppato una diversa mielotossicità, in funzione del loro genotipo con incrementi di effetto fino a 7,6 volte (tabella 3).³

Da questo esempio risulta oltremodo evidente che la combinazione di due o più alleli sfavorevoli, individualmente responsabili di un incremento di rischio relativamente basso, può determinare un rischio complessivo assai evidente.⁴ Probabilmente solo gli individui portatori della combinazione sfavorevole saranno quelli che per primi risentiranno degli effetti tossici dell'esposizione a benzene. Pertanto, per individuare i soggetti che presentano un rischio sostanziale dovuto alla concomitante presenza di più alleli sfavorevoli, occorre studiare gruppi di esposti abbastanza numerosi e di-

Valutazione dell'esposizione totale a benzene e formaldeide nei paesi europei

Evaluation of total exposure to benzene and formaldehyde in the European countries

Dimitrios Kotzias, Otmar Geiss, Salvatore Tirendi

Commission of the European Union, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection (IHCP)

Corrispondenza: Dimitrios Kotzias, Institute for Health and Consumer Protection (IHCP), 21020 Ispra (VA); e-mail: dimitrios.kotzias@jrc.it

Riassunto

Il benzene e la formaldeide sono tra i principali inquinanti dell'aria in ambienti confinati adibiti ad attività lavorative o ad abitazione. Entrambi sono composti di rilevante tossicità per l'uomo in quanto classificati cancerogeni. Per valutare l'esposizione totale a benzene e formaldeide nei paesi europei e i possibili rischi per la salute connessi a queste esposizioni, nell'ottobre 2003 il JRC Institute for Health and Consumer Protection di Ispra ha avviato il progetto AIRMEX (Indoor Air Monitoring and Exposure Assessment Study).

Scopo di questo progetto è di identificare e quantificare i principali inquinanti presenti in ambienti confinati, in particolare asili nido, scuole ed edifici pubblici, e valutare l'esposizione complessiva delle persone che vi lavorano o che utilizzano questi spazi. Campagne di misura sono state condotte in ambienti confinati scelti in sette città europee (Catania, Atene, Arnhem, Nijmegen, Bruxelles, Salonicco).

I risultati preliminari indicano che la concentrazione nell'aria *indoor* dei composti organici volatili (VOC), incluso il

benzene, è più alta o simile alla concentrazione presente all'esterno, con valori che vanno da pochi microgrammi (circa $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) a $281 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le concentrazioni esterne variano da 7 a $153 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le misure di esposizione personale sono, in genere, più elevate delle concentrazioni esterne e interne. Spesso queste misure sono il doppio delle concentrazioni *indoor* e significativamente più alte delle concentrazioni *outdoor*.

Le concentrazioni delle aldeidi nell'aria all'interno degli edifici e degli asili è risultata circa 7-8 volte più elevata delle misure rilevate all'esterno. Questa differenza riguarda in particolar modo la formaldeide, che si ipotizza sia emessa da fonti importanti presenti all'interno degli edifici. La concentrazione di formaldeide varia da 3 a $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ negli edifici pubblici e da 6 a $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ negli asili (Arnhem/Nijmegen). Le concentrazioni di formaldeide sono risultate più elevate a Catania, Atene e Salonicco, con un valore massimo di $29,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 17-21)

Parole chiave: esposizione personale, VOC, benzene, formaldeide, campionatori passivi

Abstract

Benzene and formaldehyde are among the principal components in the air of various indoor occupational and non-occupational environments. Both compounds are toxicologically relevant for humans as recognized carcinogens. In order to evaluate the total exposure and to assess the possible health risk caused by benzene and formaldehyde for different population groups at European level, the JRC Institute for Health and Consumer Protection in Ispra launched the AIRMEX (Indoor Air Monitoring and Exposure Assessment Study) project in October 2003. It aims at identifying and quantifying the main indoor pollutants particularly in kindergartens, schools and public buildings. It also intends to evaluate the overall exposure of people working and occupying these areas. Measuring campaigns were carried out in pre-selected indoor environments in various European cities (Catania, Athens, Arnhem, Nijmegen, Brussels, Thessaloniki).

Preliminary results clearly indicate that indoor air concentrations for volatile compounds (VOC) including benzene are higher

than/or similar to those found outdoors, ranging from a few micrograms (about $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) to $281 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Outdoor concentrations vary from 7 to $153 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Personal exposure concentrations are generally higher than the indoor/outdoor concentrations. In most cases they are twice as high as indoor concentrations (or even higher) and significantly higher than outdoor concentrations.

Air concentrations of aldehydes inside buildings/kindergartens were up to 7-8 times higher than outside. This mostly concerns formaldehyde, and it seems that strong indoor sources exist which clearly determine the indoor air concentrations. Formaldehyde concentrations in public buildings and offices vary from 3 to $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, and those in kindergartens vary from 6 to $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Arnhem/Nijmegen). The highest values for formaldehyde, up to $29,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, were found in Catania, Athens and Thessaloniki.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 17-21)

Keywords: personal exposure, VOC, benzene, formaldehyde, passive samples

Introduzione

Nell'ambito del progetto AIRMEX (Indoor Air Monitoring and Exposure Assessment Study) nelle città di Catania, Atene, Arnhem, Nijmegen, Bruxelles e Salonicco sono state or-

ganizzate campagne di monitoraggio, finalizzate a stimare il rapporto tra esposizione personale e inquinamento *indoor* e *outdoor* presente negli ambienti frequentati dai soggetti coinvolti nell'indagine. Lo studio ha riguardato alcune classi di

Tabella 1. Composti organici volatili (VOC) e composti carbonilici analizzati nel presente studio.

VOC	carbonili
esano	formaldeide
benzene	acetaldeide
toluene	propanale
etil benzene	esanale
m-p xilene	
o-xilene	
1,3,5 trimetilbenzene	
α-pinene	
d-limonene	

Table 1. Volatile Organic Compounds (VOC) and carbonilic compounds analysed in the present study.

composti organici volatili, in particolare composti aromatici, carbonili, terpeni. Le misure sono state effettuate in edifici pubblici (municipi,

palazzi delle corporazioni), scuole e asili. Misure di esposizione personale sono state effettuate con la collaborazione di impiegati e/o insegnanti che lavoravano in questi specifici ambienti, opportunamente scelti in precedenza. Particolare cura è stata data all'uniformità dei criteri di selezione dei soggetti coinvolti nella stima dell'esposizione personale. In particolare, si è tenuto conto delle abitudini individuali al fumo di sigaretta e della tipologia degli ambienti di lavoro frequentati (uffici con e senza fumatori, ingressi, sale d'attesa). Parte integrante del progetto, fin dalle fasi preliminari, è stato l'obbligo per il Joint Research Centre dell'Institute for Health and Consumer Protection di Ispra (JRC-IHCP) di assistere le autorità e i tecnici locali nell'installazione dei cam-

Città	VOC[t] outdoor	VOC[t] indoor	VOC[t] personale	benzene outdoor	benzene indoor	benzene personale
Catania ottobre	44,8-105,8 (67)	39,6-157,1 (63,8)	91-149 (112,5)	5,5-8,0 (6,4)	4,9-17,1 (7,4)	4,7-8,2 (6,2)
Catania maggio	21,9-52,3 (43,6)	20,9-40,4 (27,0)	58,2-136,4 (79,1)	2,8-4,7 (3,6)	2,8-4,8 (3,9)	3,1-7,0 (4,9)
Atene dicembre	49,4-125,2 (87,3)	62,4-159,2 (112,4)	174,4-312,6 (243,5)	6,8-14,2 (10,5)	7,3-13,3 (10,9)	17-18,6 (17,8)
Nijmegen marzo	15	20,2-26,2 (23,2)	42,1-65,4 (53,8)	3,7	3,1-5,4 (4,3)	2,4-7,8 (5,1)
Arnhem marzo	7,7-10,7 (9,2)	8,3-28,1 (21,7)	28,0-74,8 (51,0)	1,9-2,6 (2,3)	1,8-6,2 (3,5)	2,7-5,7 (4,0)
Salonicco novembre	40,2-153,7 (80,7)	58,5-281,8 (143,6)	80,0-164,8 (131,7)	4,4-15,2 (8,7)	8,0-63,7 (33,0)	8,8-14,2 (11,3)
Bruxelles settembre	10,5-17,3 (13,9)	17,5-34,0 (22,7)	37,4-101,5 (66,3)	1,3-2,5 (1,9)	1,9-3,9 (2,9)	1,5-6,0 (3,4)

Tabella 2. Concentrazioni di VOC totali e benzene misurate in edifici pubblici di sei città europee. Le misure sono state contemporaneamente effettuate all'esterno, all'interno e con misure personali di frequentatori degli edifici monitorati. I valori riportati sono le concentrazioni minime e massime e in parentesi i valori medi espressi in µg/m³.

Table 2. Total VOC and benzene concentrations (µg/m³) measured in public buildings of six European towns. Samples were simultaneously collected outside and inside buildings and with personal samplers on volunteers working in such buildings. Minimum, maximum and mean values (in brackets) are shown.

Città	VOC[t] outdoor	VOC[t] indoor	VOC[t] personale	benzene outdoor	benzene indoor	benzene personale
Catania ottobre	22,2-55,5 (36,1)	25,4-53,2 (36,6)	68,1-100,8 (88)	3,1-5,6 (4,2)	3,1-4,4 (3,8)	2,5-5,6 (3,8)
Catania maggio	14,9-28,2 (22,0)	17,9-192,7 (76,7)	65,5-18,6 (85,7)	2,0-2,9 (2,5)	2,3-2,8 (2,6)	4,0-6,1 (4,9)
Atene dicembre	31,7-39,5 (35,6)	57,1-99,5 (78,3)	104,2-130,7 (117,5)	5,2-6,9 (5,9)	4,9-10,7 (7,4)	3,4-4,8 (4,2)
Nijmegen marzo	8,1	19,6	24,1	2,5	2,1	2,3
Arnhem marzo	9,0	36,1	69,8	2,3	3,0	7,7
Salonicco novembre	13,3-74,9 (48,0)	55,7-122,2 (88,0)	78,5-150,6 (114,9)	1,8-6,9 (4,6)	2,6-7,5 (5,8)	2,9-8,4 (6,1)

Tabella 3. Concentrazioni di VOC totali e benzene misurate nelle scuole e negli asili di cinque città europee. Le misure sono state contemporaneamente effettuate all'esterno, all'interno e con misure personali di frequentatori degli edifici monitorati. I valori riportati sono le concentrazioni minime e massime e in parentesi i valori medi, espressi in µg/m³.

Table 3. Total VOC and benzene concentrations (µg/m³) measured in schools and kindergartens in five European towns. Samples were simultaneously collected outside and inside buildings and with personal samplers on volunteers working in such buildings. Minimum, maximum and mean values (in brackets) are shown.

pionatori all'interno e all'esterno degli edifici e dei campionatori personali. Lo stesso IHCP ha effettuato le analisi in cromatografia liquida e gassosa di tutti i campioni raccolti durante le campagne di monitoraggio e le ha inviate a Ispra grazie alle autorità e ai collaboratori locali.

Tutte le misure sono state effettuate con campionatori passivi: radiello a carboni attivi per i VOC (cod. 130) e radiello con fase assorbente ricoperta con dinitro fenil idrazina (cod. 165) per l'analisi dei composti carbonilici.¹

L'esposizione personale è stata effettuata solo con riferimento ai VOC, in quanto non sono disponibili campionatori personali idonei per l'analisi dei composti carbonilici. La tabella 1 mostra l'elenco dei VOC e dei composti carbonilici analizzati. La durata di ciascuna campagna di misura è stata di una settimana. Per la valutazione dell'esposizione personale, la durata del campionamento è stata di due o tre giorni consecutivi.

Risultati e discussione

La prima campagna di misura è iniziata nell'ottobre 2003 a Catania. Successivamente (dicembre 2003) è stata la volta di Atene, mentre nel 2004 sono state organizzate le campagne ad Arnhem e Nijmegen in marzo, a Catania in maggio sono state ripetute le rilevazioni, a Bruxelles a settembre e infine a Salonicco in novembre.

Ovviamente, fattori importanti nelle misure di inquinamento *indoor* e *outdoor*, così come dell'esposizione personale, sono state le condizioni meteorologiche di queste aree geografiche molto diverse, come pure le diverse strutture degli edifici e le abitudini di vita dei loro abitanti.

Pertanto, pur non essendo state confrontate direttamente le misure ottenute nei diversi paesi, queste hanno fornito chiare indicazioni sulla situazione complessiva riguardante i livelli di inquinamento nei rispettivi ambienti interni ed esterni e le esposizioni personali. Le campagne di misura sono state condotte nel periodo 2003-2004 e saranno ripetute in alcune località, per tener conto delle variazioni stagionali e per acquisire informazioni affidabili su caratteristiche, entità e fonti di emissione degli inquinanti studiati.

VOC all'interno e all'esterno degli edifici pubblici. La tabella 2 riporta le concentrazioni medie (in parentesi) e le concentrazioni minime e massime di VOC totali e benzene misurate in corrispondenza di edifici pubblici nelle diverse città europee studiate.

In genere, le concentrazioni di VOC[t] totali misurate all'interno degli edifici pubblici sono risultate a livelli più alti o simili alle concentrazioni misurate all'esterno (VOC[t] rappresenta la somma dei composti elencati nella prima colonna della tabella 1). Hanno fatto eccezione le città di Arnhem e Nijmegen, dove le concentrazioni di VOC interni, anche se tra le più basse trovate in questo studio, sono risultate nettamente maggiori dei valori esterni. Ad Atene e a Catania, negli edifici del centro città, non si sono riscon-

trate differenze significative tra ambienti esterni e interni. La somma dei VOC[t] misurati all'interno degli edifici pubblici (inclusi gli uffici) varia da qualche microgrammo (8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) a 281 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La concentrazione *outdoor* varia tra 7 e 153 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Spesso all'interno degli uffici si sono trovate concentrazioni di VOC molto elevate causate dai comportamenti delle persone che frequentavano questi locali, in particolare l'abitudine al fumo di sigaretta.

In tutte le città monitorate, tranne Arnhem e Nijmegen, gli idrocarburi aromatici (benzene, toluene, etilbenzene, xileni) rappresentano la quantità maggiore dei VOC misurati. La concentrazione di benzene all'interno degli edifici varia da 1,8 a 63,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, con i valori più elevati riscontrati ad Atene, Catania e Salonicco. La concentrazione esterna di benzene è risultata variare da 1,3 a 15,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Nelle tre città del Sud Europa (Atene, Salonicco e Catania) le concentrazioni di benzene, sia all'interno sia all'esterno delle abitazioni, sono risultate superiori al valore limite di 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (media annuale), fissato dalla Commissione europea e da raggiungere nel 2010.^{2,3}

VOC negli asili. La tabella 3 riporta le concentrazioni medie (in parentesi) e le concentrazioni minime e massime di VOC totali e benzene misurate in corrispondenza di asili e scuole nelle diverse città europee studiate.

A Catania le concentrazioni di VOC, sia all'interno degli asili sia al loro esterno, sono risultate simili, con valori compresi tra 25 e 53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La situazione ad Atene è risultata molto diversa: all'interno degli asili la concentrazione dei VOC era il doppio dei valori contemporaneamente misurati all'esterno. In un caso, il valore è risultato circa dieci volte superiore ed è stato attribuito all'uso di una bomboletta spray, in cui il toluene era usato come solvente della vernice adoperata dai bambini durante le attività didattiche.

Anche a Arnhem e Nijmegen la concentrazione di VOC negli asili e nelle scuole è risultata da due a quattro volte maggiore rispetto alla concentrazione rilevata all'esterno, con valori compresi tra 19 e 36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Anche in questo caso, con eccezione dei campioni olandesi, i composti aromatici (compreso il benzene) sono risultati la componente più importante tra i VOC identificati e misurati.

Esposizione personale a VOC. Misure di esposizione personale sono state effettuate, con l'aiuto volontario di insegnanti e impiegati, in tutte le località scelte tranne che nel Comune di Petroupolis (Atene).

In genere i valori dell'esposizione personale sono risultati più elevati delle misure *indoor* e *outdoor*. In molti casi le misure personali erano il doppio o più delle misure *indoor* e significativamente più elevate delle misure effettuate all'esterno. In alcuni casi (uffici comunali di Atene e nell'asilo di Petroupolis) l'esposizione personale a VOC è risultata superiore a 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Negli edifici pubblici e negli asili l'esposizione personale media al benzene è risultata pari a 6,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In tutti i siti stu-

Tabella 4. Concentrazioni di composti carbonilici totali e formaldeide, misurate in edifici pubblici di sei città europee. Le misure sono state contemporaneamente effettuate all'esterno e all'interno. I valori riportati sono le concentrazioni minime e massime e, in parentesi, i valori medi espressi in $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Table 4. Total carbonilic compounds and formaldehyde concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) measured in public buildings of six European towns. Samples were simultaneously collected outside and inside buildings. Minimum, maximum and mean values (in brackets) are shown.

Città	carb[t] outdoor	carb[t] indoor	formaldeide outdoor	formaldeide indoor
Catania ottobre	7,7-9,2 (8,6)	22,3-40,8 (29,5)	4,3-4,9 (4,7)	11,0-23,2 (16,1)
Catania maggio	6,5-10 (7,8)	15,2-33,0 (21,3)	3,1-4,4 (3,8)	9,0-21,6 (13,2)
Atene dicembre	7,4-11,6 (9,5)	19,8-42,4 (32,8)	3,7-5,6 (4,7)	11,2-26,0 (20,0)
Nijmegen marzo	4,7	17,3-41,5 (29,4)	1,9	5,1-12,5 (8,8)
Arnhem marzo	3,7-3,8 (3,8)	8,4-44,3 (26,2)	1,2-1,6 (1,4)	3,1-11,0 (8,4)
Salonico novembre	6,3-12,4 (9,2)	34,6-65,5 (52,1)	3,9-7,3 (5,4)	14,1-29,9 (25,6)
Bruxelles settembre	3,9-4,5 (4,2)	30,0-55,9 (33,5)	2,7-3,2 (3,0)	7,7-26,9 (16,6)

Tabella 5. Concentrazioni di composti carbonilici totali e formaldeide, misurati nelle scuole e negli asili di cinque città europee. Le misure sono state contemporaneamente effettuate all'esterno e all'interno. I valori riportati sono le concentrazioni minime e massime e, in parentesi, i valori medi espressi in $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Table 5. Total carbonilic compounds and formaldehyde concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) measured in schools and kindergartens of five European towns. Samples were simultaneously collected outside and inside buildings. Minimum, maximum and mean values (in brackets) are shown.

Città	carb[t] outdoor	carb[t] indoor	formaldeide outdoor	formaldeide indoor
Catania ottobre	4,5-7,2 (5,9)	16,4-53,3 (31,7)	2,9-4,0 (3,4)	8,5-22,3 (15,7)
Catania maggio	6,5-7,1 (6,7)	15-27,1 (21,2)	2,4-3,2 (2,9)	9,0-16,2 (13,0)
Atene dicembre	4,2-7,1 (5,2)	15,1-36,6 (24,5)	2,3-4,0 (2,9)	10,5-28,2 (18,3)
Nijmegen marzo	4,3	19,2	1,5	6,1
Arnhem marzo	4,2	33,2	1,4	11,8
Salonico novembre	4,4-8,7 (7,0)	28,0-47,6 (35,4)	2,7-4,6 (4,0)	12,6-16,1 (13,9)

diati, il 95° percentile dell'esposizione personale a benzene è risultato pari a $9,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, un valore nettamente maggiore del valore limite di $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Questo risultato indica che l'esposizione personale è fortemente influenzata da specifiche fonti associate all'attività in determinati microambienti e dal comportamento individuale. **Composti carbonilici (aldeidi).** Parallelamente alle misure di VOC, sono stati effettuati campionamenti per l'analisi dei composti carbonilici, in particolare formaldeide e acetaldeide che sono presenti sia in ambiente *indoor* sia *outdoor*. Le tabelle 4 e 5 riportano le concentrazioni medie (in parentesi) e le concentrazioni minime e massime di composti carbonilici totali e formaldeide misurate in corrispondenza di edifici pubblici e scuole nelle diverse città europee studiate. In tutte le città prese in esame, la concentrazione di aldeidi (in particolare la formaldeide) all'interno degli edifici e degli asili è risultata 7-8 volte più alta della concentrazione esterna. Questo risultato suggerisce che un'importante fonte di emissione di formaldeide sia presente in tutte le abitazioni. Negli edifici pubblici la concentrazione di formaldeide varia da 3 a $29,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e negli asili di Arnhem e Nijmegen da 6

a $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La concentrazione massima di formaldeide è stata misurata a Salonico con il valore di $29,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$.⁴ Nelle tabelle 4 e 5 viene considerata la somma dei composti carbonilici nelle varie città (Carb[t] rappresenta la somma dei composti elencati nella seconda colonna della tabella 1).

Conclusioni

In base ai risultati preliminari ottenuti si possono trarre le seguenti conclusioni:

- l'esposizione personale a inquinanti prioritari quali benzene e formaldeide è, nella maggior parte dei casi, più elevata delle concentrazioni *indoor* e *outdoor*;
- nelle città del Sud Europa le concentrazioni *indoor* e *outdoor*, come pure le esposizioni personali, sono maggiori delle concentrazioni che si trovano nelle città dell'Europa centrale;
- le concentrazioni nelle scuole e negli asili sono in generale minori dei valori trovati negli edifici pubblici e negli uffici a cui il pubblico può accedere;
- il valore vero dell'esposizione personale non è valutabile in base a misure fisse desunte da stazioni di monitoraggio posizionate in ambienti rappresentativi dei valori di fondo;

■ l'esposizione personale agli inquinanti non può essere determinata direttamente utilizzando le misure effettuate con le stazioni fisse di controllo ambientale. Ciò implica che, per valutare i possibili effetti sulla salute connessi alla presenza delle sostanze inquinanti *indoor* e *outdoor*, il modo migliore è quello di determinare l'esposizione personale con l'uso dei campionatori passivi personali che sono in grado di stimare l'effetto di specifici microambienti e del comportamento individuale.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Cocheo V, Boaretto C, Sacco P. High uptake rate radial diffusive sampler suitable for both solvent and thermal desorption. *AIHAJ* 1996; 57: 897-904.
2. EU-Directive 2000/69/EC of the European Parliament and of the Council of 16 November 2000 relating to limit values for benzene and carbon monoxide in ambient air.
3. WHO. *Air Quality Guidelines for Europe*. WHO Regional Publications, European Series, n. 91, second edition, 2000.
4. Jurvelin JA. *Personal exposures to Volatile Organic Compounds and Carbonyls: Relationships to microenvironment concentrations and analyses of sources*. National Public Health Institute, Department of Environmental Health. Kuopio, Finland, 2003.

Le nuove strategie dell'Unione europea sulle sostanze chimiche

European Union's strategies on chemicals

Roberto Binetti, Leonello Attias, Luigia Scimonelli

Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Leonello Attias, e-mail: attiasl@iss.it

Aspetti generali

Il contesto normativo europeo attuale in relazione alla gestione delle sostanze e dei preparati pericolosi si basa su quattro strumenti legislativi fondamentali:

- la Direttiva 67/548/CEE, e successive modifiche e aggiornamenti tecnici, riguardante la classificazione ed etichettatura delle sostanze pericolose, nonché le procedure di notifica delle nuove sostanze chimiche;
- la Direttiva 1999/45/CE riguardante la classificazione ed etichettatura dei preparati pericolosi;
- la Direttiva 76/769/CEE riguardante le restrizioni in termini di commercializzazione e uso di sostanze pericolose;
- il Regolamento 793/93/CEE riguardante la valutazione e il controllo dei rischi presentati dalle sostanze esistenti, che si attua nella procedura di «valutazione del rischio».

Sono ben noti i problemi di funzionamento e di integrazione fra le norme appena indicate, e a tal proposito è utile considerare lo stato di applicazione del Regolamento 793/93/CEE al luglio 2004: delle 141 sostanze contenute nelle 4 Liste prioritarie finora pubblicate, i relatori degli stati membri hanno completato il primo *draft* dei rapporti di valutazione del rischio per 130 sostanze. Di queste 130 sostanze 17 sono state valutate solo per la parte ambientale e 3 solo per la parte relativa alla salute umana. La conclusione definitiva è stata raggiunta per 70 delle 130 sostanze; in aggiunta per 10 sostanze le conclusioni tecnico-scientifiche sono definitive solo per la parte ambientale, mentre per 10 sostanze le conclusioni sono definitive solo per la parte riguardante la salute umana.

Delle 70 sostanze le conclusioni raggiunte sono le seguenti:

- per 57 sostanze sono richieste misure di riduzione del rischio: conclusione (iii);
- per 11 sostanze al momento non sono necessarie né ulteriori informazioni e/o test né misure di riduzione del rischio: conclusione (ii);
- per 2 sostanze ulteriori informazioni e/o test sono richieste prima della stesura finale del report: conclusione (i).

Al dunque in dieci anni di attività i risultati finali dell'intera valutazione secondo il Regolamento 793/93/CEE sono stati pubblicati per 28 sostanze a fronte delle circa 8.000 sostanze classificate come pericolose (Allegato I della Direttiva 67/548/CEE) e presenti sul mercato europeo.

In questo contesto, visti i crescenti timori circa l'efficacia dell'attuale politica comunitaria in materia di sostanze chimiche nel garantire una tutela sufficiente dell'uomo e dell'am-

biente, e considerando il VI Programma d'azione per l'ambiente (settembre 2001), la Commissione europea si è mossa con l'intenzione di elaborare una sostanziale riforma di tale politica, avendo come obiettivi-chiave da un lato l'ulteriore aumento del livello di tutela della salute umana e dell'ambiente e, dall'altro, l'armonizzazione e la semplificazione delle normative vigenti.

Il problema è stato discusso nell'ambito del Consiglio dei ministri europei dell'ambiente nel 1998 a cui ha fatto seguito nel febbraio 2001 la pubblicazione del Libro bianco sulla chimica (documento COM(2001)88), in cui venivano delineate le nuove strategie. Tali strategie sono successivamente confluite in un progetto di Regolamento che istituisce una procedura completamente nuova, denominata REACH (Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals). Si tratta di una proposta di testo legislativo con più di 100 articoli e 30 allegati, che modificherà inoltre la Direttiva 1999/45/CE e il Regolamento (CE) sugli inquinanti organici persistenti.

Il nuovo Regolamento sostituirà i principali testi giuridici esistenti in materia, almeno 40 fra direttive e regolamenti europei.

Le ragioni e gli obiettivi della proposta del nuovo Regolamento sono stati così sintetizzati dalla Commissione europea:

- proteggere la salute umana e l'ambiente;
 - mantenere e rafforzare la competitività dell'industria chimica della UE;
 - evitare la frammentazione del mercato interno;
 - accrescere la trasparenza;
 - integrare le iniziative esistenti sul piano internazionale;
 - favorire la sperimentazione non eseguita su animali;
 - rispettare gli obblighi internazionali a cui la UE è soggetta nell'ambito dell'Organizzazione mondiale del commercio.
- I pilastri del progetto di Regolamento sono essenzialmente tre:
- l'attuazione del sistema REACH per la registrazione, valutazione e autorizzazione di tutte le sostanze immesse sul mercato;
 - le disposizioni che riguardano le responsabilità e le procedure per la valutazione dei rischi da parte dell'industria (sia produttori sia utilizzatori «a valle»)
 - l'istituzione dell'Agenzia europea delle sostanze chimiche avente l'incarico del controllo e della gestione del sistema.

Il sistema REACH

Il nuovo regime riunirà le sostanze esistenti e le sostanze nuo-

ve in un unico sistema armonizzato, sicché scomparirà l'attuale distinzione fra «sostanze nuove» e «sostanze esistenti», in particolare scomparirà la procedura di notifica per le sostanze nuove e, conseguentemente, decadrà anche il valore giuridico dell'EINECS (Inventario europeo delle sostanze esistenti).

Alla data di entrata in vigore del regolamento REACH si distinguerà fra sostanze *phase-in* (che entreranno gradualmente nel sistema), cioè le sostanze già sul mercato per le quali l'obbligo di registrazione è scaglionato nel tempo in funzione dei quantitativi, e sostanze *non phase-in*, cioè sostanze nuove (messe in commercio per la prima volta dopo l'entrata in vigore del REACH), per le quali la registrazione andrà presentata al momento della prima immissione sul mercato. A regime, trascorsa cioè la fase transitoria per le sostanze *phase-in*, varrà il principio secondo cui se una sostanza non sarà registrata non potrà essere fabbricata né importata.

Il sistema REACH si basa su quattro elementi:

- registrazione;
- valutazione;
- autorizzazione;
- restrizioni.

Registrazione. La registrazione imporrà all'industria di fornire all'Agenzia centrale una serie di informazioni su tutte le sostanze prodotte o importate in quantitativi uguali o superiori a 1 ton/anno, corredate da una «auto-valutazione» del rischio (Chemical Safety Report, CSR) per sostanze prodotte o importate in quantitativi uguali o superiori a 10 ton/anno.

Si considereranno già registrati i principi attivi per i fitosanitari e per i biocidi, nonché le sostanze notificate ai sensi della Direttiva 67/548/CEE (perché i loro dossier sono già disponibili a livello comunitario), mentre non rientrano nel campo di applicazione di tale Regolamento i farmaci per uso umano o veterinario, gli additivi alimentari, e le sostanze degli Allegati II e III della proposta di Regolamento (sostanze ritenute innocue, in genere prodotti naturali).

Le informazioni da fornire all'atto della registrazione dovranno essere le seguenti:

- identità del fabbricante o dell'importatore;
- identità della sostanza;
- informazione sulla fabbricazione e su tutti gli usi identificati dal dichiarante;
- classificazione ed etichettatura della sostanza;
- istruzioni riguardanti la sicurezza d'uso;
- riassunto dei dati chimico-fisici, tossicologici ed ecotossicologici previsti in funzione dei quantitativi: fra 1 e 10 ton/anno si avrà come riferimento l'Allegato V della proposta di Regolamento; fra 10 e 100 ton/anno gli Allegati V e VI; fra 100 e 1.000 ton/anno gli Allegati V, VI e proposte di test dell'Allegato VII; oltre 1.000 ton/anno gli Allegati V, VI e proposte di test degli Allegati VII e VIII. E' comunque pre-

visto un meccanismo di aggiornamento dei dati al superamento delle soglie quantitative;

- dichiarazione dell'esistenza di dati desunti da studi su animali vertebrati (per evitare la duplicazione di tali studi);
- dichiarazione eventuale in cui si accetti di mettere a disposizione, dietro compenso, gli studi non condotti su animali vertebrati;
- a partire da 10 ton/anno dovrà essere fornito anche il Rapporto sulla sicurezza chimica (CSR).

La proposta prevede la seguente tempistica per le sostanze *phase-in*:

- sostanze cancerogene/mutagene/tossiche per il ciclo riproduttivo (C/M/R) di Categoria 1 e 2 (indipendentemente dai quantitativi, purché ≥ 1 ton/anno) e sostanze ≥ 1.000 ton/anno dovranno essere registrate entro 3 anni dal tempo zero (entrata in vigore del Regolamento);
- sostanze ≥ 100 ton/anno: entro 6 anni;
- sostanze ≥ 1 ton/anno: entro 11 anni.

L'Italia e l'Olanda hanno proposto di modificare il criterio basato quasi esclusivamente sui quantitativi. L'Italia ha proposto la definizione di criteri di priorità che tengano conto, oltre che dei quantitativi, anche delle caratteristiche intrinseche (classificazione) e degli usi, indicatori di potenzialità di esposizione.

Le registrazioni potranno essere presentate singolarmente o mediante consorzi di aziende, una delle quali si assumerà l'onere di rappresentare l'intero consorzio. Esiste una proposta del Regno Unito secondo la quale si dovrebbe avere per ogni sostanza una sola registrazione, con evidenti vantaggi quali la riduzione di test effettuati e di documenti scambiati. Vanno comunque valutate attentamente le conseguenze di tale approccio (problemi di competitività, necessità di definire regole per la divisione dei costi eccetera).

Secondo la nuova proposta, sarà l'industria nel suo complesso a dover fornire i dati e a valutare i rischi connessi all'uso delle sostanze chimiche mediante il CSR. Questa responsabilità sarà suddivisa lungo tutta la catena di produzione dato che, oltre ai produttori e agli importatori, anche gli utilizzatori saranno ritenuti responsabili per la parte di loro competenza e pertanto dovranno fornire informazioni sull'uso e sui possibili rischi delle sostanze impiegate.

Lo strumento principale per il trasferimento delle informazioni lungo la catena di approvvigionamento rimarrà la scheda di dati di sicurezza (SDS) con l'attuale struttura a 16 sezioni. Si aggiungerebbe solo il fatto che, se per la sostanza è stato effettuato un CSR, gli scenari di esposizione pertinenti dovranno figurare in allegato alla SDS.

L'utilizzatore a valle (*downstream user*, DU) non sarà obbligato a effettuare una registrazione. Qualora riterrà che gli scenari di esposizione relativi alla sua utilizzazione non siano stati adeguatamente descritti nel CSR del produttore, potrà fornire informazioni in merito in modo da far aggiornare le indicazioni riportate, oppure potrà redigere egli

stesso un CSR mirato allo scenario di propria competenza. Come già detto la valutazione dei rischi spetta ai produttori e agli importatori; va rilevato che l'importatore molto spesso è un utilizzatore a valle, che invece di acquistare le materie prime all'interno della UE le acquista da paesi terzi; se tali sostanze non risulteranno già registrate da altri nella UE, sarà lo stesso utilizzatore/importatore a dover provvedere all'analisi dei rischi. Ne consegue che i DU verranno coinvolti, direttamente e in misura sempre crescente, nella *product stewardship*, e saranno quindi resi più responsabili riguardo alla manipolazione e all'utilizzazione dei prodotti mediante l'adozione auspicabile di condizioni di sicurezza lungo l'intero ciclo di vita della sostanza/prodotto.

Articoli

E' prevista anche la registrazione di sostanze contenute in articoli se hanno contemporaneamente le seguenti caratteristiche:

- sono contenute in quantità superiore a una tonnellata per produttore o importatore all'anno (ogni parte omogenea di un articolo è considerata separatamente);
- rispondono ai criteri di classificazione delle sostanze pericolose di cui alla Direttiva 67/548/CEE;
- sono destinate a essere rilasciate in condizioni d'uso normali e ragionevolmente prevedibili.

E' prevista invece una notifica (informazioni minime) se si verificano allo stesso tempo le seguenti indicazioni:

- la sostanza è contenuta in articoli in quantità superiore a 1 ton/anno per produttore o importatore;
- la sostanza risponde ai criteri di classificazione delle sostanze pericolose di cui alla Direttiva 67/548/CEE;
- il produttore o importatore sa o è informato che è probabile che la sostanza sia rilasciata in condizioni d'uso normali e ragionevolmente prevedibili, anche se tale rilascio non è una funzione voluta dell'articolo.

L'Italia non si ritiene soddisfatta di tale impostazione, anche perché l'inclusione nella proposta delle sostanze contenute negli articoli comporta problemi di competitività fra le imprese che producono articoli all'interno della UE rispetto alle imprese extracomunitarie che esportano i loro prodotti finiti in Europa: queste ultime si troverebbero in una posizione di vantaggio commerciale laddove i loro prodotti contenessero sostanze sottoposte a restrizione in Europa ma che non vengono rilasciate in quantità significative. L'Italia sta quindi lavorando per definire una proposta che riduca il più possibile tali discrepanze, garantendo una migliore competitività delle imprese europee.

Polimeri

I polimeri erano inizialmente inclusi nella proposta del Regolamento ma sono stati poi eliminati dal testo dopo la fase di consultazione avvenuta tramite internet. Attualmente i polimeri sono quindi espressamente esclusi dalla registrazione e dalla valutazione; ma c'è un impegno della Commissione a definire criteri per un inserimento futuro nel

REACH di talune categorie di polimeri, laddove rappresentino un problema per l'uomo e l'ambiente. Ciò dovrebbe avvenire dopo la prima fase transitoria di applicazione del Regolamento (11 anni).

Chemical Safety Report

Il rapporto sulla sicurezza chimica dovrà contenere:

- la valutazione dei pericoli per la salute umana;
- la valutazione dei pericoli per la salute umana dovuti alle proprietà fisico-chimiche;
- la valutazione dei pericoli per l'ambiente;
- la valutazione di PBT e vPvB.

Qualora la sostanza risultasse classificabile ai sensi della Direttiva 67/548 o se risultasse un PBT o un vPvB, andrebbero effettuate anche:

- la valutazione dell'esposizione;
- la caratterizzazione del rischio.

Valutazione. Le proposte di test contenute nelle registrazioni dovranno essere valutate dagli stati membri in maniera sistematica.

Su base volontaria (e quindi con criteri da definire) potranno invece essere effettuate la «valutazione del dossier» e la «valutazione della sostanza». La valutazione del dossier consiste nel vaglio della qualità dei dati contenuti nonché della completezza del dossier presentato all'atto della registrazione. La valutazione della sostanza consiste invece nel vaglio approfondito del rischio, mirato eventualmente a specifici scenari ritenuti a rischio. Da tali valutazioni potranno scaturire eventuali misure di riduzione del rischio.

Il dibattito è attualmente focalizzato sui ruoli che dovranno svolgere nella fase di valutazione rispettivamente l'Agenzia e gli stati membri. Viene definita anche una procedura di autorizzazione specifica per le sostanze che appartengono a determinate categorie di pericolo quali C/M/R, PBT, vPvB e distruttori endocrini.

Autorizzazione. L'aspetto più innovativo del REACH è l'autorizzazione di determinati usi per sostanze che presentano un'elevata pericolosità; tale autorizzazione è rilasciata a condizione che i rischi che esse comportano siano tenuti sotto adeguato controllo o che i benefici sociali ed economici che esse consentono siano considerati prevalenti rispetto a tali rischi, oppure che non esistano idonee sostanze o tecnologie alternative.

E' bene sottolineare che nel caso dell'autorizzazione si prescindono dal limite quantitativo di 1 ton/anno previsto per la registrazione.

Rientrano nella procedura di autorizzazione:

- C/M/R (sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione) Categoria 1 e 2;
- PBT (persistenti, bioaccumulabili e tossiche) e vPvB (molto persistenti e molto bioaccumulabili);
- distruttori endocrini e sostanze che pur non rientrando nei criteri precedenti possono comunque presentare rischi analoghi per l'uomo e per l'ambiente.

Una volta che l'Agenzia e gli stati membri avranno definito le liste di sostanze potenzialmente soggette ad autorizzazione, l'industria avrà un certo tempo per elaborare un dossier con il quale potrà chiedere autorizzazioni per usi specifici, per i quali dovrà documentare l'assenza o l'adeguato controllo dei rischi per l'uomo e l'ambiente. Una volta approvate e pubblicate tali autorizzazioni, ogni altro uso sarà automaticamente vietato.

Restrizione. La procedura delle restrizioni offre una garanzia di sicurezza supplementare in quanto, prescindendo dal limite quantitativo di 1 ton/anno, consentirà di far fronte ai rischi che non siano stati presi in sufficiente considerazione dagli altri elementi del sistema REACH. Essa rappresenta la trasposizione nel REACH delle disposizioni della Direttiva 76/769/CE, che verrebbe quindi abrogata.

La restrizione può essere emanata con procedura rapida, ma può anche dipendere dalle conclusioni della valutazione.

L'Agenzia

E' prevista la creazione di un'Agenzia europea sulle sostanze chimiche che si occuperà della gestione degli aspetti tecnici, scientifici e amministrativi del sistema REACH a livello comunitario, allo scopo di assicurarne il buon funzionamento e la credibilità presso tutte le parti interessate.

Inizialmente la Commissione come sede dell'Agenzia aveva proposto Ispra (attuale sede dell'European Chemicals Bureau che verrebbe comunque inglobato nell'Agenzia), ma per accordo politico la sede è stata assegnata alla Finlandia e verrà quindi stabilita a Helsinki.

La gestione economica di tale ente si baserà sul contributo della Commissione europea, sul sistema tariffario previsto per le registrazioni e le autorizzazioni e sui contributi volontari degli stati membri.

La gestione dell'attività verrà svolta tramite la creazione all'interno dell'Agenzia di:

- un Comitato degli stati membri (in cui tutti gli stati membri sono presenti);
- un Forum di scambio di informazioni fra gli stati membri sull'applicazione del regolamento (coordinamento attività di controllo);
- un Comitato per la valutazione dei rischi, con la partecipazione di esperti degli stati membri (non tutti gli stati membri devono necessariamente essere presenti);
- un Comitato d'analisi socio-economica, con la partecipazione di esperti degli stati membri (non tutti gli stati membri devono necessariamente essere presenti);
- una Commissione di ricorso.

Inventario delle classificazioni e delle etichettature

La proposta REACH prevede anche uno stravolgimento dell'attuale sistema di classificazione/etichettatura. Si ritiene infatti non più sostenibile che il Gruppo di esperti per la classificazione continui anche in futuro a occuparsi della

classificazione di pericolo sistematica delle sostanze di maggior interesse per gli stati membri e per l'industria, e dell'inserimento di tali classificazioni nell'Allegato I della direttiva 67/548/CEE. Scomparirà quindi gradualmente l'attuale distinzione tra classificazione ufficiale e classificazione provvisoria o auto-classificazione, a favore di quest'ultima; una sorta di classificazione armonizzata resterà solo per determinati *end-point* tossicologici di particolare complessità (come per esempio C/M/R o sensibilizzanti respiratori) per i quali il ricorso a esperti specializzati indipendenti rimane auspicabile.

Al fine di facilitare lo scambio di informazioni fra imprese nonché le soluzioni di casi controversi (laddove risultino adottate classificazioni diverse per la stessa sostanza) è prevista la creazione presso l'Agenzia di un inventario delle classificazioni adottate.

In ogni caso chi avrà effettuato la registrazione non dovrà fare altro (la classificazione è un'informazione contenuta nella registrazione). Chi non ha effettuato la registrazione, dovrà comunicare all'Agenzia la classificazione/etichettatura adottata per la sostanza in questione.

L'Agenzia costituirà una base di dati accessibile al pubblico, sicché le aziende che, attraverso la consultazione della base di dati, scopriranno l'esistenza di altre aziende che classificano la stessa sostanza in modo diverso, si dovranno adoperare per adottare una classificazione comune. A tal riguardo non è chiaro cosa succederà se le aziende non trovano un accordo per una classificazione comune; l'Italia propone di ampliare il mandato del Gruppo di esperti, affidando a esso anche la definizione di classificazioni armonizzate laddove esistono divergenze non facilmente sanabili fra le classificazioni adottate dall'industria.

La Commissione ha inoltre informato che intende presentare una nuova proposta di regolamento per la realizzazione del Sistema di classificazione armonizzato (GHS), che si auspica entri in vigore contemporaneamente al REACH. E' evidente che nel momento in cui entrerà ufficialmente in vigore il GHS si dovrà contemporaneamente rimettere in discussione la validità giuridica dell'Allegato I della Direttiva 67/548/CEE, in quanto basato su criteri diversi.

Conclusioni

La proposta è estremamente innovativa e ha suscitato un enorme interesse in tutte le parti coinvolte. Numerosi studi di valutazione di impatto del nuovo sistema sono stati effettuati o sono tuttora in corso, fra questi ultimi quelli sull'innovazione e sui paesi di nuovo accesso alla UE. E' evidente che le conclusioni di tali valutazioni potrebbero portare a modifiche radicali del progetto.

Molte proposte di modifica sono già state presentate dagli stati membri; alcune di particolare rilevanza, quali la proposta anglo-ungherese sull'obbligo di presentare un'unica registrazione per sostanza, e quella francese che intende rafforzare il

ruolo dell'Agenzia rispetto a quello degli stati membri, se accettate, produrrebbero una revisione profonda della proposta. E' appena iniziato l'esame tecnico degli Allegati: sono già state sollevate perplessità (anche da parte italiana) sul contenuto degli Allegati tecnici, in particolare per il set di dati da fornire nella fascia quantitativa più bassa. Inoltre il Parlamento europeo ha appena iniziato la prima lettura, le cui conclusioni si prevede verranno rese note entro la fine del 2005 (vedi box a fondo pagina). Si prevedono quindi tempi abbastanza lunghi: il sistema REACH potrebbe ragionevolmente entrare in vigore intorno al 2008.

Nel frattempo la Commissione ha avviato il progetto RIP

(REACH Implementation Program), allo scopo di rifocalizzare tutte le attività attualmente in corso in applicazione della normativa vigente in funzione della nuova filosofia. Lo sforzo sarà quello di avvicinarci il più possibile al nuovo approccio senza contraddire lo spirito delle norme attualmente in vigore.

Conflitti di interesse: nessuno

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 22-26)

Parole chiave: sostanze chimiche, normative europee, PBT, vPvB, sostanze C/M/R

Keywords: chemicals, EU regulations, PBT, vPvB, C/M/R substances

PARLAMENTO EUROPEO: a grandi passi verso l'approvazione di REACH

Mentre questo supplemento andava in stampa, si è avuta notizia dell'approvazione in prima lettura del Regolamento sulla chimica da parte del Parlamento di Strasburgo.

Il 17 novembre 2005 gli europarlamentari hanno espresso il loro consenso con 398 voti favorevoli, 148 contrari e 36 astenuti.

L'iter che conduce all'approvazione definitiva è però ancora lungo. Ora si attende il giudizio della Commissione.

Studio epidemiologico di popolazioni esposte a elevati livelli di campi magnetici a 50 Hz

Epidemiological study of populations exposed to high levels of 50 Hz magnetic fields

Pietro Comba, Lucia Fazzo, Roberto Pasetto

Dipartimento di ambiente e connessa prevenzione primaria, Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Pietro Comba, Istituto superiore di sanità, Dipartimento di ambiente e connessa prevenzione primaria, viale regina Elena 299, 00161 Roma; e-mail: comba@iss.it

Riassunto

Obiettivo del presente contributo è fornire indicazioni in merito all'opportunità di effettuare studi epidemiologici in popolazioni esposte a livelli particolarmente elevati di campo magnetico a 50 Hz, indicativamente dell'ordine delle unità di μT . Dall'insieme delle evidenze relative ai campi a 50 Hz emerge infatti un quadro di una certa coerenza che mostra una tendenza significativa all'incremento di patologie neoplastiche, neurodegenerative e di eventi riproduttivi avversi in corrispondenza di questi livelli di esposizione. Gli studi proposti rientrano nel filone più generale degli studi sui gruppi ad alto rischio, nei quali si annette notevole valore alla *contrastability*

dei soggetti in studio, ossia alla differenza marcata rispetto a un'opportuna popolazione di riferimento. Vengono quindi proposti alcuni orientamenti per la selezione degli individui e delle popolazioni da includere nello studio, con lo scopo di aiutare le strutture periferiche dell'SSN e le Agenzie regionali di protezione dell'ambiente a individuare le priorità per indagini e interventi. Si discutono in conclusione le ricadute di questi studi sulla produzione di conoscenze scientifiche e sull'impostazione dell'attività di risanamento. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 28-33)

Parole chiave: campi magnetici, studi epidemiologici, risanamento ambientale

Abstract

The purpose of the present paper is to provide guidelines about the implementation of epidemiological studies on populations exposed to particularly high levels of 50 Hz magnetic fields, indicatively units of μT . The available evidence, in fact, points to a consistent increase of the occurrence of neoplastic and neurodegenerative disease and adverse reproductive outcomes associated to these levels of exposure. An approach based on the detection of high risk groups is proposed. In this frame *contrastability* between study

subjects and suitable reference populations is the core issue. Some procedures aimed at selecting individuals and populations to be studied are discussed, in order to support local environmental and health authorities in setting priorities for studies and interventions. Finally, the implications of these studies in terms of scientific knowledge and environmental reclamation are examined. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 28-33)

Keywords: magnetic fields, epidemiological studies, environmental reclamation

Il razionale degli studi su popolazioni altamente esposte

Numerosi documenti recenti hanno fornito esaurienti revisioni degli studi epidemiologici relativi ai campi elettrici e magnetici a 50 Hz (si vedano in particolare la monografia della Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, IARC,¹ la rassegna della Lega italiana per la lotta contro i tumori, LILT,² e le fonti ivi citate); in particolare la valutazione IARC di una limitata evidenza epidemiologica di cancerogenicità dei campi magnetici per quanto attiene la leucemia infantile ha determinato il loro inserimento nel gruppo 2B dei possibili cancerogeni. Obiettivo del presente contributo è fornire indicazioni in merito all'opportunità di effettuare ulteriori studi epidemiologici su gruppi di popolazione caratterizzati da livelli di esposizione a questi campi particolarmente elevati, se non «estremi», evidenziando le implicazioni in termini di risanamento ambientale.

L'indicazione di concentrare gli studi futuri sui gruppi di popolazione maggiormente esposta è stata fornita inizialmente

da Ahlbom et al;³ questi autori, a conclusione di una rianalisi di nove studi caso-controllo sulla leucemia infantile e l'esposizione a campi a 50 Hz, affermavano: «I nostri risultati hanno chiare implicazioni per gli studi futuri. Il livello di significatività che noi vediamo nell'eccesso di rischio ad alte esposizioni non dà la possibilità di una spiegazione chiara. Futuri studi risulteranno utili se l'azione del bias di selezione e del confondimento potrà essere adeguatamente trattata, e se ci sarà un numero sufficiente [di soggetti] con esposizione al di sopra di 0,4 μT ». Nello stesso anno Greenland et al⁴ pubblicavano una rianalisi indipendente di 15 studi caso-controllo, 8 dei quali considerati anche nel lavoro di Ahlbom, e nelle conclusioni scrivevano: «Noi riteniamo che studi effettuati a livello individuale su popolazioni altamente esposte saranno necessari per chiarire questa associazione». Il lavoro di Ahlbom ha stimato un valore di OR (Odds Ratio) di 2,00 (IC 95% 1,24-3,13) per un livello di campo magnetico uguale o maggiore di 0,4 μT (media geometrica nell'anno precedente la diagnosi), il lavoro di Greenland ha fornito la stima (comparabi-

le) di 1,78 per esposizioni superiori agli 0,3 μT . Questi due studi hanno costituito la base per la valutazione della IARC precedentemente ricordata.

Nel periodo successivo alla pubblicazione della Monografia IARC,¹ i nuovi studi relativi al rischio cancerogeno dei campi a 50 Hz non hanno mutato sostanzialmente il quadro delle conoscenze, così come si evince dalla recente rassegna della LILT.² Elementi di novità sono emersi fondamentalmente da due filoni di ricerca relativi rispettivamente all'abortività spontanea e alle malattie neurodegenerative, come discusso in un editoriale di Savitz.⁵

La problematica dell'abortività spontanea è stata trattata nel documento della LILT.² Gli elementi più rilevanti derivano dagli studi di Li et al⁶ e Lee et al⁷ dai quali emerge una relazione fra campo magnetico a bassa frequenza, in particolare con il valore massimo registrato nelle 24 ore, e rischio di aborto spontaneo. Lo studio di coorte prospettico di Li e collaboratori,⁶ svolto su 1.058 donne, ha stimato un rischio relativo di 1,2 (IC 95% 0,7-2,2) associato a un livello medio di campo magnetico misurato nelle 24 ore di 0,3 μT o più; il rischio di aborto spontaneo aumentava al crescere del valore massimo nelle 24 ore, raggiungendo un RR pari a 1,8 (1,2-2,7, basato su 132 casi) in corrispondenza di un valore massimo pari a 1,6 μT . Lo studio di Lee et al⁷ è invece uno studio caso-controllo innestato in una coorte di 3.403 donne in gravidanza: anche in questo caso gli OR sono stati considerati in base al valore massimo di campo registrato nelle 24 ore e ha evidenziato una relazione dose-risposta: OR pari a 2,3 (IC 95% 1,2-4,4) per valore massimo di più di 3,5 μT , OR 1,9 (1,0-3,5) per valori massimi compresi tra 2,3 e 3,5 μT e OR 1,4 (0,7-2,8) per valori massimi di campo tra 1,4 e 2,3 μT ; le stime sono basate rispettivamente su 39, 38 e 33 casi esposti. Con riferimento alle patologie neurodegenerative, gli elementi più importanti emersi nell'ultimo biennio sono relativi a esposizioni di tipo professionale. Gli studi hanno valutato in particolare gli outcome di due patologie: sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e malattia di Alzheimer. Li e Sung⁸ hanno raccolto le evidenze degli studi occupazionali effettuati per valutare la consistenza dell'associazione tra l'esposizione ai campi ELF e la SLA. Nove dei dieci studi analizzati (sei studi caso-controllo, due di coorte e uno di mortalità proporzionale) hanno stimato un rischio di SLA da moderato a forte nelle categorie più elevate di esposizione. Gli autori concludono indicando la necessità di migliorare la categorizzazione dell'esposizione tramite valutazioni dirette e non surrogate dei livelli di esposizione, che tengano in conto anche l'esposizione extraoccupazionale, in particolare quella residenziale.

Due studi epidemiologici hanno recentemente analizzato l'associazione tra l'esposizione occupazionale a campi ELF e la malattia di Alzheimer. Håkansson et al⁹ hanno valutato il rischio di mortalità per malattie neurodegenerative in una coorte di lavoratori dell'industria meccanica svedese (537.000 uomini e 180.529 donne). Gli autori hanno osservato un rischio

relativo di mortalità di 4,0 (IC 95% 1,4-11,7; 8 osservati) per l'Alzheimer e di 2,2 (1,0-4,7; 17 osservati) per la SLA nel gruppo dei maggiormente esposti. Qiu et al¹⁰ hanno seguito un gruppo di 931 soggetti con età maggiore di 75 anni, senza demenza all'arruolamento nella coorte. Le informazioni sulle storie lavorative sono state raccolte tramite intervista, mentre l'esposizione è stata categorizzata usando una matrice di esposizione basata su misurazioni dirette dei livelli di campo ELF associati alle apparecchiature di lavoro e sulla valutazione di esperti. I risultati hanno evidenziato tra gli uomini un rischio relativo pari a 2,3 (IC 95% 1,0-5,1; 20 osservati) per l'Alzheimer e 2,0 (1,1-3,7; 28 osservati) per tutte le demenze, dopo aggiustamento per molteplici variabili confondenti, nella categoria più esposta ($\geq 0,2 \mu\text{T}$). Sempre tra gli uomini è stata osservata una relazione dose-risposta, con un rischio relativo, risultante dall'analisi multivariata nel terzile più alto dell'esposizione media *lifetime*, pari a 2,4 (0,8-6,8) per l'Alzheimer e 2,5 (1,1-5,6) per la demenza; fra le donne tale associazione non è stata osservata.

Dall'insieme delle evidenze relative ai campi a 50 Hz, emerge quindi un quadro di una certa coerenza, che mostra una tendenza significativa all'incremento di patologie neoplastiche, neurodegenerative ed eventi riproduttivi avversi in corrispondenza di livelli di esposizione dell'ordine delle unità di μT .

Stime della dimensione della popolazione esposta

La questione che a questo punto si pone, sia per la ricerca scientifica sia per l'attività di sanità pubblica, è quale sia la distribuzione dei livelli di campo per esposizioni residenziali nella popolazione italiana. A questo proposito va brevemente richiamato quanto in precedenza discusso su questa stessa rivista.¹¹ Gli elementi di cui si disponeva allora erano il modello previsionale di Polichetti¹² e lo studio pilota del progetto SETIL.¹³ Polichetti, utilizzando i dati relativi alle linee di trasmissione e distribuzione dell'alta tensione di pertinenza dell'ENEL già elaborati da Anversa et al,¹⁴ stimava che in Italia circa 25.000 bambini vivessero in abitazioni con oltre 0,5 μT , e di questi 3.500 fossero esposti a livelli di campo magnetico superiori a 2 μT . Salvan e colleghi,¹⁴ considerando misure prolungate in corrispondenza del letto del bambino in un campione di 116 residenze di cinque regioni italiane, osservavano solo in un caso un valore medio superiore a 1 μT , e in nessun caso superiore a 5 μT . Il principale elemento di novità di cui ora si dispone è lo studio di Gobba et al,¹⁵ che in un campione di 150 lavoratori di diversi settori produttivi ha valutato l'esposizione professionale e residenziale attraverso la dosimetria personale. L'esposizione è stata espressa come valore ponderato (Time Weighted Average, TWA), calcolato come media di tutte le misurazioni durante il turno di lavoro. Nell'intero gruppo il 50° percentile dei TWA è risultato 0,15 μT , il 5° e il 95° percentile rispettivamente 0,02 e 1,45 μT . Per oltre il 70% delle 28 mansioni analizzate, il TWA medio è risultato inferiore a 0,2 μT . Considerando la media geometri-

ca il valore sopra menzionato era superato solo in una delle 28 mansioni. La media dell'esposizione extralavorativa è risultata 0,044 μT nell'intero campione, e valori inferiori a 0,2 μT sono stati rilevati per il 97% circa dei soggetti analizzati.

Alla luce di quanto sin qui esposto, studi epidemiologici relativi a gruppi di popolazione residenti in aree nelle quali i livelli medi di campo a 50 Hz siano dell'ordine di grandezza delle unità di μT , hanno la potenzialità di fornire elementi conoscitivi utilizzabili per chiarire il possibile nesso causale con diversi tipi di effetti avversi, purché dotati di un'adeguata potenza statistica.

Il disegno degli studi su popolazioni altamente esposte: questioni di validità

Si parla qui del filone degli studi su popolazioni ad alto rischio, diversi dagli studi di epidemiologia ambientale classici che si occupano prevalentemente di basse esposizioni diffuse nella popolazione generale (come per esempio l'inquinamento atmosferico urbano).

Le prime definizioni di gruppi ad alto rischio si sono avute in Italia con riguardo alle esposizioni in ambiente lavorativo,¹⁶ e all'inizio degli anni Novanta negli Stati Uniti come esposizioni residenziali soprattutto a inquinanti prodotti da discariche di rifiuti urbani e pericolosi. Nel presente contributo utilizzeremo quindi il termine «gruppi ad alto rischio» in questa accezione, ossia con il significato di gruppi di popolazioni e/o di individui che sono nella coda destra della distribuzione degli inquinanti, piccole porzioni di soggetti esposti a livelli particolarmente elevati rispetto al resto della popolazione. E' bene comunque ricordare che tale termine è usato anche per indicare gruppi di popolazioni e/o di individui che per le loro caratteristiche biologiche sono particolarmente suscettibili a livelli diffusi di inquinanti, per esempio i bambini e le donne in gravidanza. In entrambi i casi la sanità pubblica, anche a livello internazionale, ultimamente sta rivolgendo sempre maggiore attenzione a queste porzioni di popolazione.¹⁷

Condizione necessaria per intraprendere questo tipo di studi è la conoscenza dalla letteratura riguardo alla nocività provata o presunta dell'agente inquinante, ossia disporre in primo luogo di un'ipotesi eziologica a priori fondata su evidenze e biologicamente plausibile. Prima di cominciare lo studio si devono dichiarare i possibili effetti sanitari che a priori si vogliono indagare, in base alle indicazioni disponibili in letteratura, così da dare maggiore validità anche a scostamenti modesti dall'atteso. Infatti, come già discusso dalla IARC per le radiazioni ionizzanti¹⁸ e da Finkelstein per l'asbesto,¹⁹ nel caso di agenti cancerogeni certi si possono utilizzare intervalli di confidenza al 90%, invece che al 95%, controllando così meglio anche la variabilità casuale.

Quindi un primo problema è l'individuazione dei gruppi ad alto rischio nella popolazione e, conseguentemente, la valutazione dei livelli di esposizione. La scelta del gruppo può avvenire per segnalazione della presenza di una particolare esposi-

zione (negli studi di coorte devono essere selezionati i soggetti esclusivamente in base all'esposizione, indipendentemente dalla conoscenza del loro stato di salute) oppure attraverso la segnalazione di un cluster di patologie, di cui è noto (o ipotizzato tale) in letteratura il nesso eziologico con l'esposizione a particolari inquinanti; il caso dei campi magnetici a 50 Hz rientra nella prima tipologia.

Una volta verificati i criteri di inclusione dei soggetti, un punto cruciale per la validità dello studio nel testare un nesso causale tra esposizione e outcome è la caratterizzazione dei diversi livelli di esposizione dei gruppi di popolazione e/o di individui, così da distinguere quelli maggiormente esposti rispetto al resto della popolazione, e quindi da considerare ad alto rischio. Le misure da utilizzare nella valutazione dell'esposizione, attuale e pregressa, a campi magnetici da attribuire a ciascun soggetto non sono definite in modo univoco negli studi finora pubblicati. Rankin et al,²⁰ per esempio, evidenziano una buona correlazione fra misure estemporanee rilevate nell'arco di diversi mesi e ritengono che le misure estemporanee siano nel complesso preferibili alle stime basate sulla tipologia dei conduttori e la distanza delle abitazioni dalle linee. In un altro studio, Banks et al²¹ sostengono che la misura sulle 24 ore sia un ragionevole compromesso fra informatività e fattibilità. In Italia, una ricerca di Licitra et al²² chiarisce come nel caso di una linea l'esposizione a campo magnetico possa essere stimata in modo soddisfacente a partire dal carico di corrente medio annuale; se sono presenti più elettrodotti in uno stesso sito devono essere utilizzati modelli più complessi. Senza pensare di esaurire in questa sede una discussione tuttora aperta, è comunque opportuno sottolineare come nelle situazioni più estreme, a fini pratici, l'utilizzo di misure estemporanee, misure prolungate e modelli previsionali, basati sulle caratteristiche della linea e sulla distanza, tenda a fornire indicazioni relativamente coerenti, mentre negli studi sulla popolazione generale può avere un peso maggiore la variabilità conseguente all'uso di diverse procedure di misura o di stima dell'esposizione. Una volta individuata la tipologia della misura dell'esposizione, o di un suo eventuale *proxy*, va considerata la metrica da utilizzare per la categorizzazione: per esempio la media aritmetica, la media geometrica, il valore di picco o altro indicatore.

Da tener presente che in questo tipo di studi la validità dell'analisi dei dati si basa in maniera significativa sulla *contrastability*, ossia sulla differenza marcata tra i diversi livelli di esposizione, visto il problema di numerosità campionaria e di debole potenza statistica che si verifica spesso nelle indagini su campo. Infatti, una volta effettuata una buona valutazione dell'esposizione, uno dei principali problemi nell'analisi dei dati è la ridotta numerosità dei gruppi esposti, intrinseca nella definizione stessa di «gruppi ad alto rischio». Questa è una questione tuttora aperta, ma che può in una certa misura essere superata all'interno di ciascuno studio grazie al confronto di gruppi di individui e/o di popolazione con una netta ed ele-

vata contrapposizione dei livelli di esposizione, non necessariamente dicotomici. Inoltre, analisi *pooled* dei dati di diversi studi effettuati con le stesse metodologie e nello stesso tipo di realtà, possono fornire risultati maggiormente informativi per valutare un nesso causale, sia perché nell'analisi complessiva si riduce la variabilità casuale (maggiore potenza statistica), sia perché nel confronto tra i singoli studi la replicazione dell'analisi fornisce informazioni sulla riproducibilità dei risultati.

Proposta di uno schema per la selezione degli individui e delle popolazioni

Recentemente è stato sviluppato in Italia un protocollo di studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione a campi magnetici a 50 Hz.²³ Questo protocollo prevede una valutazione multidisciplinare dello stato di salute di singoli soggetti, effettuata attraverso una serie di indagini: anamnesi clinica, questionari e valutazione di diversi parametri biologici. Lo scopo è quello di indagare la consistenza dell'associazione tra esposizione ed effetti come per esempio i disturbi del sonno e la cefalea, nel tentativo di iniziare a comprendere la rete causale, in modo particolare per quanto riguarda i meccanismi biologici. Questo protocollo è studiato per essere applicato a una serie di individui volontari che dichiarano/denunciano disturbi neurocomportamentali, che loro stessi associano o le autorità sanitarie associano con esposizione a campi magnetici a 50 Hz. Anche se il protocollo, opportunamente modificato, può essere utilizzato per uno studio epidemiologico trasversale, l'intento principale è quello di fornire uno strumento che permetta di indagare, tramite una procedura standardizzata, casi volontari con diversa provenienza geografica fornendo un percorso già sperimentato che prevede il coinvolgimento di numerose figure professionali specialistiche opportunamente addestrate.

Questo protocollo è attualmente applicato, secondo un modello di studio epidemiologico di tipo trasversale, a una popolazione che presenta livelli di esposizione a campi a 50 Hz nell'ordine delle unità di μT .²⁴ Insieme allo studio degli effetti neurocomportamentali è stato effettuato, nella stessa popolazione, uno studio di coorte di tipo retrospettivo con lo scopo di studiare la mortalità e i ricoveri ospedalieri.²⁵

Come precedentemente sottolineato, la possibilità di indagare gli outcome di interesse per l'esposizione a campi a 50 Hz è legata all'individuazione di gruppi o soggetti altamente esposti. Tuttavia, questa necessità ha come conseguenza la limitazione che i gruppi selezionati sono poco numerosi. Si propongono di seguito due schemi logici per passi successivi, che possono essere utilizzati per la selezione dei soggetti o dei gruppi adatti all'applicazione dei modelli di studio accennati. Gli schemi proposti sono volutamente generici e sono tesi a dare orientamenti piuttosto che a definire indicazioni dettagliate; l'intento è quello di focalizzare gli obiettivi piuttosto che strutturare procedure. L'utilizzo di procedure analoghe in situazioni diverse potrebbe consentire successive analisi *pooled*, che

permetterebbero di superare i problemi legati alla bassa numerosità campionaria. Gli schemi concettuali hanno lo scopo di aiutare le Agenzie regionali di protezione dell'ambiente e le strutture periferiche dell'SSN, in particolare i Dipartimenti di prevenzione delle ASL, nella selezione dei casi o delle popolazioni. La selezione così effettuata potrebbe rappresentare il punto di partenza per l'interazione con gli enti di ricerca in grado di applicare i protocolli.

Preliminarmente all'applicazione di qualsiasi schema per la selezione dei soggetti o delle popolazioni, è opportuno sottolineare che andrà sviluppato, accanto alla procedura selettiva, un programma di comunicazione con i soggetti o con le popolazioni coinvolte.

Schema 1: selezione degli individui

studio degli effetti neurocomportamentali

■ Raccolta segnalazione individuale/esposto in cui vengono indicati specifici sintomi che sono ricondotti a esposizione a campi a 50 Hz o sono in qualche modo associabili a tale esposizione.

■ Analisi della documentazione disponibile relativa sia ai sintomi sia all'esposizione.

■ Filtro passivo, criteri di inclusione: soggetti di età compresa tra i 30 e i 50 anni.

■ Filtro attivo, criteri di esclusione: a) soggetti affetti da patologie neoplastiche, patologie autoimmuni, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, connettiviti, diabete mellito e portatori di pace-maker; b) soggetti che assumono i seguenti farmaci: antiaritmici, antipertensivi, FANS, benzodiazepine, antidepressivi, antineoplastici, immunomodulatori, ormoni tiroidei.

■ Queste informazioni potranno essere ottenute in modi diversi da stabilire.

■ Informazioni sull'esposizione: la condizione migliore è quella di effettuare, qualora non siano già disponibili, misurazioni del campo magnetico e applicare modelli previsionali, con lo scopo di selezionare le situazioni più estreme.

Schema 2: selezione delle popolazioni

per lo studio di neoplasie, aborti spontanei, patologie neurodegenerative occorre in primo luogo disporre a priori di popolazioni esposte

■ Ricerca attiva sul territorio di situazioni abitative con elevata esposizione.

■ Contatto con i segnalatori, sopralluogo e identificazione delle associazioni di cittadini sul territorio.

■ Istruttoria sulla documentazione disponibile, in particolare quella relativa all'esposizione.

■ Verifica obiettiva dei livelli di esposizione; sopralluogo con misurazioni del campo magnetico e applicazione dei modelli previsionali.

■ Analisi della documentazione; condizioni necessarie: stima del campo magnetico (selezione delle situazioni più estreme), tempo di esposizione, numerosità popolazione esposta, individuazione di una eventuale popolazione di controllo.

■ Valutazione dei fattori favorevoli all'approfondimento delle ricerche: presenza di associazioni o comitati di cittadini, presenza di registri locali di patologie, disponibilità di interagire/ottenere documentazione da parte dei gestori della rete di trasporto elettrica.

Considerazioni conclusive

Gli studi sui gruppi ad alto rischio hanno un interesse generale in epidemiologia ambientale²⁶ e una particolare rilevanza nel settore dei campi a 50 Hz.

In primo luogo, questi studi possono contribuire a chiarire alcuni aspetti tuttora controversi della cancerogenicità dei campi a 50 Hz. Si consideri a questo proposito il recente studio di Kliukiene et al²⁷ che hanno preso in esame la coorte delle donne norvegesi (circa il 5% della popolazione generale) residenti in un corridoio intorno alle linee della rete elettrica nazionale (da 33 a 420 kV), e hanno innestato in tale coorte uno studio caso-controllo sul carcinoma mammario. La ricerca ha mostrato un trend significativo per categorie di esposizione e suggerisce l'importanza in termini eziologici dell'esposizione nelle ore notturne, fornendo elementi di supporto all'ipotesi di un meccanismo di azione mediato dall'inibizione della secrezione notturna di melatonina.

La pianificazione e la realizzazione di studi su popolazioni esposte a elevati livelli di campo a 50 Hz comporta inoltre l'avvio di un lavoro integrato di esperti in questioni ambientali e sanitarie. Questo tema è di particolare importanza perché prefigura una ricomposizione di strutture e funzioni che spesso procedono separatamente e ignorandosi reciprocamente, il che rende ulteriormente difficile il già arduo compito di misurare la correlazione fra ambiente e salute.²⁸ Viceversa la costituzione di tavoli di lavoro a cui partecipino i Dipartimenti di prevenzione delle ASL insieme alle Agenzie regionali di protezione ambientale potrebbe consentire l'individuazione nel territorio delle situazioni con i maggiori livelli di esposizione, e quindi fornire una scala di priorità per gli interventi di monitoraggio ambientale e di valutazione sanitaria. Non è superfluo ricordare che in assenza di criteri per l'individuazione delle priorità, gli interventi delle strutture operanti nel territorio rischiano di disperdersi date le numerose richieste che arrivano, esaurendosi nella sola fase di valutazione del rispetto dei limiti di legge. Sono evidenti, su questo terreno, le interazioni positive che potrebbero stabilirsi fra strutture periferiche, osservatori epidemiologici regionali e strutture operanti a livello centrale.

L'ultimo punto che si ritiene opportuno menzionare è il collegamento fra indagine epidemiologica e attività di risanamento ambientale. Il tema è ampio e esula evidentemente dai limiti della presente trattazione; due riflessioni, comunque, appaiono di particolare rilievo.

Il DPCM dell'8 luglio 2003 (GU del 29 agosto 2003) prevede come è noto che siano considerate per il risanamento le abitazioni nelle quali il campo magnetico è superiore a 10 μ T.

La legge quadro 36/2001 (della quale il DPCM in esame è una emanazione) chiarisce che i valori di attenzione sono misure cautelative, fissati con decretazione, e possono evolvere con il miglioramento delle conoscenze. Una ricaduta di questi studi può dunque essere quella di fornire fondamenti scientifici utili per stabilire valori di attenzione.

La seconda riflessione deriva dalla considerazione che l'insieme delle conoscenze disponibili fornisce comunque elementi sui quali avviare un'attività di risanamento finalizzata alla mitigazione delle esposizioni più elevate, sulla base di considerazioni di equità nella distribuzione dei rischi e di ricerca, caso per caso, delle migliori soluzioni tecniche.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields*. Vol. 80. IARC, Lyon, 2002.
2. Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT). *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno*. Commissione Cancerogenesi ambientale, 2004. <http://www.legatumori.it>
3. Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer* 2000; 83: 692-98.
4. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000; 11: 624-34.
5. Savitz DA. Health effects of electric and magnetic fields: are we done yet? *Epidemiology* 2003; 14: 15-17.
6. Li DK, Odouli R, Wi S et al. A population-based prospective cohort study of personal exposure to magnetic fields during pregnancy and risk of miscarriage. *Epidemiology* 2002; 13: 9-20.
7. Lee GM, Neutra RR, Hristova L, Yost M, Hiatt RA. A nested case-control study of residential and personal magnetic field measures and miscarriages. *Epidemiology* 2002; 13: 21-31.
8. Li CY, Sung FC. Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Am J Ind Med* 2003; 43: 212-20.
9. Håkansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003; 14: 420-26.
10. Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, Winblad B, Bellander T. Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 2004; 15: 687-94.
11. Comba P. Studi epidemiologici sui campi elettromagnetici: evidenze di rischio ed indicazioni per la prevenzione. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 191-97.
12. Polichetti A. Esposizione a campi magnetici a 50 Hz e leucemia infantile: un modello lineare per valutazioni quantitative di rischio. *Atti 31° Congresso Nazionale Associazione Italiana di Radioprotezione*. Ancona, 20-22 settembre 2000, pp. 457-64.
13. Salvan A, Pons O, Roletti S et al. L'indagine pilota sulla valutazione del campo magnetico ELF per lo studio epidemiologico SETIL. *Atti del Convegno Nazionale di Radioprotezione «Aspetti scientifici e normativi della radiazione non ionizzanti»*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 1999, pp. 17-24.
14. Anversa A, Battisti S, Carreri V et al. Power frequency fields, buildings and the general public: exposure levels and risk assessment. In: *Proceedings of the International Conference «Healthy Buildings '95»*. Milano, 10-14 settembre 1995. Maroni (Ed.), pp. 113-26.
15. Gobba F, Raccatto L, Randelli AM, Besutti G, Gheri R, Nicolini O. Esposizione professionale a campi magnetici a 50 Hz in lavoratori addetti a varie mansioni. *Med Lav* 2004; 95: 475-85.

16. Terracini B, Segnan N. Identificazione dei gruppi ad alto rischio. *Epidemiol Prev* 1977; 0: 17-23.
17. Martuzzi M, Tichner JA. Introduction. In: *The precautionary principle: protecting public health, the environment and future of our children*. Martuzzi and Tickner, World Health Organization Europe, 2004, pp. 7-14.
18. International Agency for Research on Cancer. Study group on cancer risk among nuclear industry workers. Direct estimates of cancer mortality due to low doses of ionising radiation. *Lancet* 1994; 344: 1039-43.
19. Finkelstein MM. Asbestos-associated cancers in the Ontario refinery and petrochemical sector. *Am J Ind Med* 1996; 30: 610-15.
20. Rankin RF, Dan Bracken T, Russell SS, Kaver R, Montgomery JH. Results of a multisite study of U.S. residential magnetic fields. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002; 12: 9-20.
21. Banks RS, Thomas W, Mandel JS et al. Temporal Trends and misclassification in residential 60 Hz magnetic field measurements. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 196-205.
22. Licitra G, Colonna N, Chiari C. Evaluation of long-term exposure to the magnetic field produced from power lines. *Radiation Protection Dosimetry* 2001; 97: 401-04.
23. Vanacore N, Benedetti M, Conte D et al. Approccio metodologico multidisciplinare allo studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione ai campi magnetici a 50 Hz. *Rapporti ISTISAN* 04/1. <http://www.iss.it/publ/rapp/2004/0401.pdf>
24. Vanacore N, Belli S, Benedetti M et al. Studio epidemiologico di una popolazione con esposizione residenziale a campo magnetico a 50 Hz. In: *Atti del workshop «La prevenzione primaria dei tumori di origine industriale e ambientale in una società moderna»*. Genova 7-9 novembre 2004, p. 60. <http://registri.istge.it/italiano/eventi/poster%20n%C2%B061.htm>
25. Fazzo L, Grignoli M, Iavarone I et al. Studio preliminare di mortalità per causa di una popolazione con esposizione residenziale a campi magnetici a 50 Hz, in un quartiere del comune di Roma. *Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6): xxx-xx.
26. Fazzo L, Comba P. Il ruolo dei gruppi ad alto rischio nello studio delle relazioni tra ambiente e salute. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40(4): 417-26.
27. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 852-61.
28. Terracini B, Bianchi F. Potenzialità, criticità e prospettive dell'integrazione ambiente e salute. In: «Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea». Cori L, Cocchi M, Comba P (eds.) *Rapporti ISTISAN* 05/1, pp. 125-35. <http://www.iss.it/publ/rapp/2005/0501.pdf>

Citotossicità e genotossicità di acque potabili di due impianti approvvigionati con acque superficiali

Cytotoxicity and genotoxicity of drinking water of two networks supplied by surface water

Claudia Pellacani, Elisa Branchi, Annamaria Buschini, Mariangela Furlini, Paola Poli, Carlo Rossi

Dipartimento di genetica antropologia evoluzione, Università di Parma

Corrispondenza: Paola Poli, Dipartimento di genetica antropologia evoluzione, Università di Parma, Parco area delle scienze 11/A, 43100 Parma; tel. 0521 905608; fax: 0521 905604; e-mail: mutgen@unipr.it

Riassunto

Obiettivo: valutare il potenziale citotossico e genotossico di acque potabili in relazione alla fonte di approvvigionamento, al processo di disinfezione e al sistema distributivo.

Setting: due impianti di trattamento/distribuzione di acqua potabile, uno (#1) localizzato in prossimità della sorgente, l'altro (#2) in prossimità della foce di un fiume utilizzato come fonte di approvvigionamento.

Disegno: i campionamenti delle acque sono stati effettuati in corrispondenza del punto di approvvigionamento (F), dopo la disinfezione (A) e in due punti (R1 e R2) lungo la rete di distribuzione. Si è valutata la genotossicità degli estratti su C18 delle acque mediante saggi di mutagenesi su lievito (*Saccharomyces cerevisiae* ceppo D7) per l'induzione di conversione genica, reversione e mutazioni mitocondriali, e mediante Comet assay su leucociti umani per la valutazione del danno al DNA.

Outcome principali: i test utilizzati evidenziano la presenza di sostanze genotossiche in miscele complesse anche a con-

centrazioni non rilevabili con normali analisi chimiche e valutano possibili effetti antagonisti/sinergici.

Risultati: i dati relativi al Comet assay indicano che il potenziale cito/genotossico dell'acqua del fiume cresce in relazione alla distanza dalla sorgente, ossia al maggior apporto di inquinanti dal bacino; indicano inoltre che la genotossicità dei sottoprodotti della disinfezione dipende dalle specie chimiche presenti nell'acqua grezza e che i sistemi di distribuzione non incrementano la presenza di effettori in grado di indurre tossicità o danno al DNA. Con i saggi su lievito è stato evidenziato che alcuni sottoprodotti della disinfezione sono attivi sul DNA mitocondriale.

Conclusioni: i saggi biologici utilizzati sono in grado di rilevare la presenza di sostanze tossico/mutagene anche a basse concentrazioni e valutarne le diverse fonti di origine/produzione.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 34-36)

Parole chiave: acque superficiali, test di mutagenesi a breve termine, Comet assay, *S. cerevisiae* ceppo D7

Abstract

Objective: evaluation of cytotoxic and genotoxic load of drinking water in relationship to the source of supplies, the disinfection process, and the piping system.

Setting: two treatment/distribution networks of drinking water, the first (#1) located near the source, the second (#2) located near the mouth of a river supplying the plants.

Design: water samples were collected before (F) and after (A) the disinfection process and in two points (R1 and R2) of the piping system. The samples, concentrated on C18, were tested for DNA damage in human leukocytes by the Comet assay and for gene conversion, reversion and mitochondrial mutability in *Saccharomyces cerevisiae* D7 strain.

Main outcome measures: the approach used in this study is able to identify genotoxic compounds at low concentration and evaluate their antagonism/synergism in complex mixtures.

Results: Comet assay results show that the raw water quality depends on the sampling point, suggesting that a high input of environmental pollutants occurred during river flowing; they also show that the disinfection process can both detoxify or enhance biological activity of raw water according to its quality and that the piping systems do not affect tap water cytotoxic/genotoxic load. The yeast tests indicate the presence of some disinfection by-products effective on mitochondrial DNA.

Conclusion: the biological assays used in this study are proven to be able to detect the presence of low concentrations of toxic/genotoxic compounds and assess the sources of their origin/production.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 34-36)

Keywords: surface water, short-term mutagenicity test, Comet assay, *S. cerevisiae* D7 strain

Introduzione

A causa della sempre maggiore pressione antropica, si rileva nelle acque superficiali la presenza di composti genotossici.¹⁻³ La sola caratterizzazione chimica delle miscele inquinanti

non è però in grado di fornire informazioni specifiche sulla possibile attività genotossica di microinquinanti rilasciati nell'ambiente o prodotti successivamente attraverso trasformazioni chimiche e/o biologiche.⁴ Si è inoltre osservato che i

metodi convenzionali di depurazione, e tra questi la disinfezione mediante clorazione, possono non essere in grado di rimuovere molti contaminanti e addirittura aumentare la genotossicità delle acque trattate.^{5,6}

La formazione di sottoprodotti genotossici della clorazione delle acque comporta un rischio per la popolazione esposta. Inoltre, il trasporto dell'acqua attraverso la rete di distribuzione può comportare:

- la cessione di composti dalle superfici interne di serbatoi e condutture;
- la trasformazione di composti inattivi in mutageni attraverso il metabolismo di microrganismi che ricoprono le condutture;
- l'ulteriore formazione di prodotti di reazione tra sostanze organiche e cloro durante la distribuzione.

Questo studio si è proposto di valutare il potenziale citotossico e genotossico di acque potabili in relazione al tipo di approvvigionamento, disinfezione e distribuzione.

Metodi

Le analisi sono state effettuate in 2 impianti di trattamento e distribuzione delle acque potabili che utilizzano acqua di fiume, situati nella pianura padana lungo l'asta del Po in prossimità della sorgente (#1) e della foce (#2). I prelievi sono stati effettuati in corrispondenza del punto di approvvigionamento (F), subito dopo la disinfezione con biossido di cloro (A) e in due punti (R1 e R2) lungo la rete di distribuzione. L'acqua, acidificata a pH 2,5 con acido cloridrico, è stata concentrata per adsorbimento su cartucce di silice C18 trifunzionale (40 ml/min). I campioni, dopo concentrazione su cartucce di silice C18 trifunzionale, eluizione in sequenza con acetato di etile, acetone e metanolo, passaggio in rotavapor e risospensione in DMSO (25 Leq/ml), sono stati saggiati (tre esperimenti indipendenti) sul ceppo D7 del lievito *Saccharomyces cerevisiae*, senza e con attivazione metabolica endogena, per rilevare eventi ricombinazionali (conversione genica) e mutazionali (reversione a carico del genoma nucleare e induzione di mutanti mitocondriali respiratorio deficienti)^{7,8} e su leucociti umani per il rilevamento del danno al DNA mediante Comet assay⁹ (analisi immagine: sistema computerizzato Comet Assay III, Perceptive Instruments Ltd). Come parametro descrittivo del danno al DNA è stata utilizzata la distanza di migrazione verso l'anodo dei frammenti di DNA (TL). I dati sono stati analizzati con il pacchetto statistico SPSS11.

Risultati

S. cerevisiae. Per entrambi gli impianti non è stato rilevato alcun effetto significativo nell'acqua di fiume (F), mentre gli altri campioni inducono mutazioni mitocondriali, essenzialmente dopo attivazione metabolica (figura 1).

Leucociti umani. Sono evidenti sostanziali differenze tra gli impianti (figura 2).

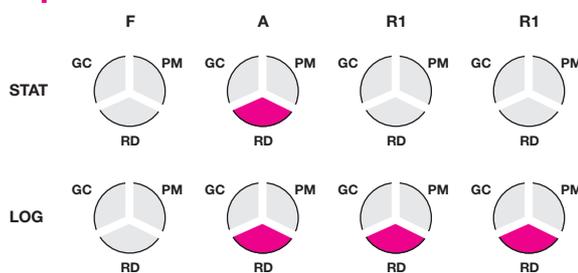
Impianto #1. Le acque del fiume non sembrano indurre effetti significativi; è invece rilevabile un incremento sia del danno al DNA sia di cellule apoptotiche/necrotiche (GC) nelle acque prelevate subito dopo la disinfezione. Il processo di distribuzione non sembra incrementare significativamente il carico genotossico rilevabile mediante Comet assay.

Impianto #2. Il carico citotossico e genotossico presente nelle acque del fiume appare significativamente maggiore ($p < 0,05$, C di Dunnett) di quello per l'impianto #1, probabilmente a causa dell'apporto di sostanze inquinanti dal bacino. Il processo di disinfezione e il sistema distributivo non appaiono peggiorare ulteriormente la qualità dell'acqua: sono evidenti infatti minori citotossicità e genotossicità.

Conclusioni

Sono stati riportati in letteratura dati riguardanti il rischio mutageno/cancerogeno derivante dalla presenza di sottoprodotti della disinfezione dell'acqua e di sostanze genotossiche per cessione durante la sua distribuzione nella rete, rilevati mediante l'utilizzo di test di mutagenesi *in vitro* in grado di rilevare sostanze genotossiche a basse concentrazioni in miscele ambientali complesse e valutarne le possibili interazioni. In questo studio si è proceduto alla messa a

Impianto #1



Impianto #2

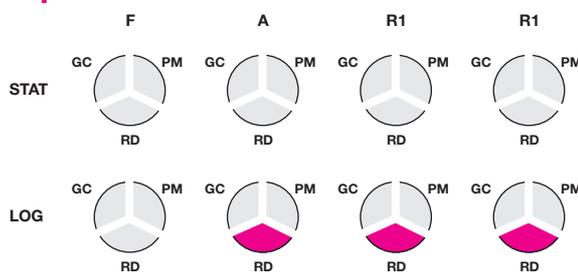


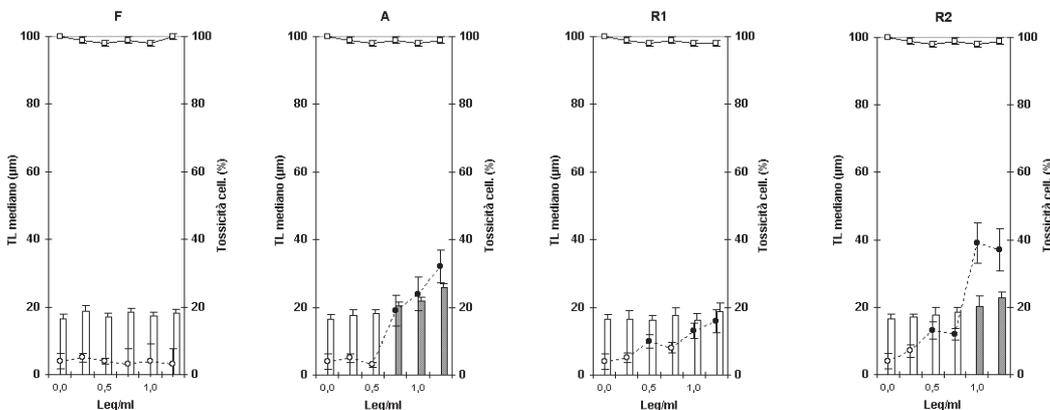
Figura 1. *S. cerevisiae*: effetti genotossici indotti da estratti di acque prelevate negli impianti. Settori pieni: frequenza >2 volte quella spontanea. Legenda: GC= convertenti; PM= revertenti; RD= mutanti mitocondriali; STAT= senza attivazione metabolica; LOG= con attivazione metabolica.

Figure 1. *S. cerevisiae*: genotoxic effects induced by water extracts collected in the plants. Filled sector: frequency >2 folds the control. Caption: GC= gene conversion; PM= point mutation; RD= mitochondrial DNA mutation, STAT= without metabolic activation; LOG= with metabolic activation.

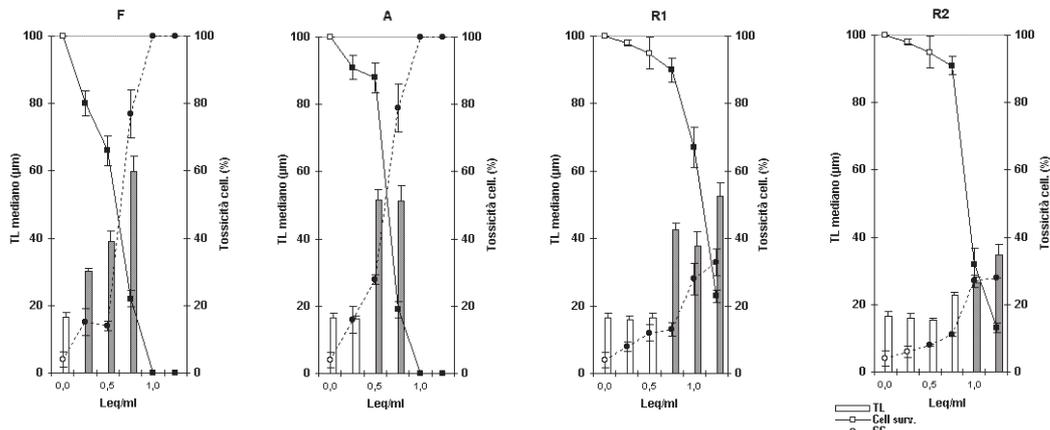
Figura 2. Effetti citotossici e genotossici in leucociti trattati con estratti di acque campionate negli impianti #1 e #2. Sono riportati gli effetti tossici (sopravvivenza cellulare e cellule ghost, GC) e il danno al DNA (TL) rilevato con il Comet assay. Media (\pm SD) di 3 esperimenti indipendenti. Simboli pieni: $p < 0,05$ (C di Dunnet) rispetto alla dose 0.

Figure 2. Cytotoxic and genotoxic effects in leukocytes treated with extracts of water sampled in the plants #1 and #2. We report toxic effects (cell survival and ghost cells, GC) and DNA damage (TL) detected by the Comet assay. Mean (\pm SD) of 3 independent experiments. Filled symbols: $p < 0,05$ (Dunnett's C) with respect to dose 0.

Impianto 1



Impianto 2



punto di metodiche e disegni sperimentali specifici per valutare l'origine e la formazione di sostanze genotossiche nelle acque potabili, da potersi applicare di routine, per permettere interventi atti a tutelare la salute della popolazione esposta.

I saggi utilizzati si sono dimostrati in grado di valutare le diverse fonti di origine/produzione di sostanze tossico/mutagene. L'apporto di inquinanti dall'intero bacino è ben evidenziato dal forte incremento del potenziale cito/genotossico dell'acqua del fiume al crescere della distanza dalla sorgente. In conseguenza della diversa qualità dell'acqua grezza, anche le acque potabili presentano una diversa efficacia biologica sui bersagli analizzati: maggiore citotossicità e genotossicità dell'impianto #2 rispetto all'impianto #1. I sistemi di disinfezione e di distribuzione non sembrano generalmente incrementare la presenza di effettori in grado di indurre tossicità o danno al DNA. Tuttavia, alcuni sottoprodotti del processo di disinfezione appaiono attivi sul DNA mitocondriale. E' stato inoltre dimostrato che i processi di filtrazione e disinfezione non sempre risultano efficaci nell'abbattimento degli agenti cito/genotossici.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Van Kreijl CF, Kool HJ, De Vries M, Van Kranen HJ, De Greef E. Mutagenic activity in the rivers Rhine and Meuse in the Netherlands. *Sci Tot Environ* 1980; 15: 137-47.
2. Van Hoof F, Verheyden J. Mutagenic activity in the river Meuse in Belgium. *Sci Tot Environ* 1981; 20: 15-22.
3. Alink GM, Frederix-Wolters EMH, Van Gaag MA, Van Kerkhoff JFJ, Poels CLM. Induction of sister-chromatid exchanges in fish exposed to Rhine water. *Mutat Res* 1980; 78: 369-74.
4. Claxton LD, Houk VS, Hughes TJ. Genotoxicity of industrial wastes and effluents. *Mutat Res* 1998; 410: 237-43.
5. Monarca S, Feretti D, Collivignarelli C et al. The influence of different disinfectants on mutagenicity and toxicity of urban wastewater. *Water Res* 2000; 34: 4261-69.
6. Vartiainen T, Liimatainen A. High levels of mutagenic activity in chlorinated drinking water in Finland. *Mutat Res* 1986; 169: 29-34.
7. Venitt S, Parry JM. *Mutagenicity testing, a practical approach*. IRL Press, Oxford (England), 1984, pp. 119-47.
8. Poli P, Buschini A, Restivo FM et al. Comet assay application in environmental monitoring: DNA damage in human leukocytes and plant cells in comparison with bacterial and yeast tests. *Mutagenesis* 1999; 14: 547-55.
9. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exper Cell Res* 1991; 175: 184-91.

Valutazione dell'esposizione professionale a IPA in lavoratori della cokeria dello stabilimento siderurgico di Taranto mediante monitoraggio biologico

Assessment of occupational exposure to PAH in coke-oven workers of Taranto steel plant through biological monitoring

Lucia Bisceglia,¹ Gigliola de Nichilo,¹ Giuseppe Elia,² Nunzia Schiavulli,¹ Aldo Minerba,³ Luciano Greco,⁴ Giorgio Assennato¹

¹ Dipartimento di medicina interna e medicina pubblica, Università degli studi di Bari

² Fondazione S. Maugeri, Cassano Murge (BA)

³ Dipartimento di prevenzione ASL/TA1, Taranto

⁴ Servizio di medicina del lavoro, ILVA, Taranto

Corrispondenza: Giorgio Assennato, Dipartimento di medicina interna e medicina pubblica, Policlinico, piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari; telefono 080 5478216; fax 080 5478370; e-mail: gassennato@medlav.uniba.it

Cosa si sapeva già

■ L'attività lavorativa in cokeria comporta una marcata esposizione a idrocarburi policiclici aromatici, cancerogeni per l'uomo, classicamente valutata attraverso campagne di monitoraggio ambientale.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Nella nostra esperienza, in cui il monitoraggio ambientale nelle condizioni operative realizzate non ha fornito una caratterizzazione accurata dell'esposizione a IPA, il programma di monitoraggio biologico appare invece uno strumento efficace per l'implementazione di procedure di *exposure assessment*, sulle quali fondare successive strategie di intervento e prevenzione.

■ L'indicatore di dose interna utilizzato, l'idrossipirene urinario, sembra in grado di discriminare differenti livelli di esposizione. E' stato inoltre possibile valutare eventuali influenze di polimorfismi metabolici sui livelli del bioindicatore, che possono riflettere condizioni di suscettibilità individuale.

Riassunto

Obiettivo: valutazione dell'esposizione professionale a idrocarburi policiclici aromatici (IPA) mediante un programma di monitoraggio biologico e valutazione dell'influenza di alcuni polimorfismi metabolici sui livelli dell'indicatore di esposizione.

Disegno: studio trasversale che indaga, attraverso misure biologiche, i livelli di esposizione a IPA.

Setting: lavoratori della cokeria di uno dei più grandi stabilimenti siderurgici d'Europa (ILVA di Taranto), nell'ambito del programma di sorveglianza sanitaria, in collaborazione con il Servizio di medicina del lavoro aziendale.

Partecipanti: 355 lavoratori di 3 batterie della cokeria, inclusi gli addetti alla manutenzione e alle pulizie industriali.

Outcome principali: dosaggio dell'idrossipirene urinario (1-IP) quale indicatore di esposizione e valutazione di genotipi metabolici del citocromo (CYP1A1), glutatione S-transferasi μ (GSTM1) e θ (GSTT1) quali indicatori di suscettibilità.

Risultati: il valore mediano di 1-IP è risultato pari a 1,05 $\mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$. E' stata osservata una differenza significativa tra i 5 gruppi di lavoratori in studio, con i valori più alti nel gruppo dei manutentori (mediana 1,71, range 0,06-14,69 $\mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$). Il 25% dei lavoratori in studio ha riportato concentrazioni di 1-IP eccedenti il valore limite proposto di 2,3 $\mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$. Non è stata osservata differenza in relazione all'abitudine al fumo. I lavoratori con genotipo GSTT1 *null* hanno mostrato livelli di 1-IP più alti rispetto al *wild type* ($p=0,06$).

Conclusioni: i livelli dell'indicatore di dose interna riflettono una condizione critica di esposizione a IPA nella cokeria di Taranto. Sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio il ruolo di GSTT1 sui livelli di 1-IP.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 37-41)

Parole chiave: exposure assessment, IPA, cokeria, monitoraggio biologico, polimorfismi genetici

Abstract

Objective: this study aims at evaluating the occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) through biological

monitoring and at investigating the influence of selected genetic polymorphisms on the levels of internal dose biomarker. **Design:** a cross-sectional study has been conducted on the basis of

biological measurements in order to evaluate the levels of PAH exposure.

Setting: PAH exposure assessment has been carried out in a coke-oven of one of the largest European steel plants (ILVA, Taranto), in the context of the program of medical surveillance carried in collaboration with the ILVA Occupational Health Service.

Participants: 355 coke-oven workers exposed to PAH were enrolled from the 3 batteries of the coke oven plant. Maintenance workers and industrial cleaners were included.

Main outcome measures: the measurement of urinary levels of 1-hydroxypyrene (1-OHP) as biomarker of internal dose has been carried out, as well as the evaluation of metabolic polymorphisms of the cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), glutathione S-transferases μ (GSTM1) and θ (GSTT1) as biomarkers of susceptibility.

Results: the median value of urinary 1-OHP was 1,05

$\mu\text{Mol/Mol}_{\text{creat}}$. The difference between the groups was statistically significant, with the highest value observed in the maintenance group (median 1,71, range 0,06-14,69 $\mu\text{Mol/Mol}_{\text{creat}}$). It is remarkable that 25% of the workers exceeded the proposed benchmark guideline value of 2,3 $\mu\text{Mol/Mol}_{\text{creat}}$. No statistical difference was found in relation to smoking habits. Workers with GSTT1 null genotype had higher 1-OHP levels than those with wild type ($p = 0,06$).

Conclusions: the levels of biomarker of internal dose reflect a critical exposure to PAH in the coke-oven plant. Further observations are needed to better investigate the role of GSTT1 on the 1-OHP levels.

(Epidemiol Prev 2005; 29(5-6) Suppl: 37-41)

Keywords: exposure assessment, PAH, coke-oven, biological monitoring, genetic polymorphisms

Introduzione

Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) si formano in conseguenza della combustione incompleta di sostanze organiche. In cokeria la liberazione di IPA avviene per la pirolisi del carbone in coke: l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato l'attività di «produzione di coke» quale sicuro cancerogeno per gli esseri umani, sulla base di evidenze sperimentali ed epidemiologiche di eccessi di rischio soprattutto per carcinoma polmonare.¹

Lo stabilimento ILVA di Taranto, realizzato in fasi diverse tra il 1961 e il 1975, è tra i più grandi complessi siderurgici integrati d'Europa, con oltre 10.000 occupati diretti. L'impianto è a ciclo integrato e produce, a partire dalle materie prime (minerali ferrosi, carbon fossile, calcare), acciaio in laminati piani o tubi per una produzione complessiva nel 2000 di circa 11 Mt/anno (su circa 845 Mt prodotti nel mondo). Il combustibile utilizzato nei forni è il coke, che viene prodotto nella cokeria, formata da tre coppie di batterie denominate in ordine di costruzione A, B e C, che rappresentano unità produttive distinte e sono costituite da 90 forni ciascuna. La batteria A è stata costruita negli anni 1964-1970 e fino alla sua chiusura, avvenuta nell'agosto 2002 e disposta a seguito di indagini giudiziarie, non è mai stata oggetto di interventi di manutenzione; la batteria B è stata costruita negli anni Ottanta e la batteria C alla fine degli anni Novanta.

Tra il 2001 e il 2002 vi sono state 7 giornate di monitoraggio ambientale nella sola batteria A, con postazioni fisse e mobili, nonché con campionatori personali: il valore limite di riferimento statunitense di 0,2 mg/m³ di BSM (*benzene soluble matter*) è stato superato nel 44% dei campionamenti, e nel 28% dei casi di superamento il valore è stato oltrepassato di oltre 5 volte. Tuttavia, le ripetute interruzioni del ciclo produttivo legate ad anomalie di funzionamento degli impianti obsoleti hanno reso difficoltose le procedure di valutazione dell'esposizione. La figura 1 (si veda pagina 41) mostra i profili degli IPA misurati con campionamento ambientale personale in tre successive determinazioni durante lo stesso giorno nel mede-

simo soggetto, un lavoratore addetto ai coperchi: si apprezza l'estrema variabilità delle concentrazioni dei singoli IPA.

Il presente studio valuta l'esposizione professionale a IPA in lavoratori di cokeria mediante un programma di monitoraggio biologico che prevede la misurazione dei livelli urinari dell'1-idrossipirene (1-IP) quale indicatore di dose interna, verificando l'affidabilità di tale biomarcatore nel discriminare differenti situazioni operative che comportano diverse condizioni di esposizione.² L'attività è stata svolta nell'ambito del programma di sorveglianza sanitaria dell'ILVA e in collaborazione con il Servizio di medicina del lavoro aziendale. Si è proceduto inoltre alla valutazione dell'eventuale influenza di selezionati polimorfismi metabolici del citocromo P450 1A1 e della glutathione S-transferasi μ (GSTM1) e θ (GSTT1) sui livelli del biomarcatore, in quanto la variabilità interindividuale nella suscettibilità alle sostanze cancerogene sembra dipendere in larga misura da fattori che intervengono nella sequenza di metabolizzazione di tali composti.³⁻⁵

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 355 lavoratori professionalmente esposti a IPA, che rappresentano la totalità del personale operante nella cokeria. Il risultato atteso era che le diverse epoche di costruzione delle tre coppie di batterie oggetto di indagine corrispondessero a una differente efficienza di funzionamento, con migliori tecnologie a disposizione della batteria C e un conseguente abbattimento dei livelli ambientali di IPA riflesso nell'andamento dei livelli medi di idrossipirene urinario. Sono stati inclusi nello studio anche i lavoratori addetti alla manutenzione degli impianti e alla pulizia industriale, che svolgono i propri compiti su tutte le batterie. Al fine di controllare il ruolo di eventuali fattori confondenti, ai lavoratori è stato somministrato da personale medico appositamente istruito un questionario standardizzato per la raccolta di informazioni circa l'abitudine al fumo e il consumo di cibi cotti alla brace. I campioni biologici sono stati raccolti alla fine del turno lavorativo. La determinazione dell'idrossipirene urinario è

Reparti	n.	% fumatori	% GSTM1 delecto	% GSTT1 delecto	% CYP1A1 mutato
batteria A	59	63	29	18	27
batteria B	122	52	21	36	18
batteria C	48	51	23	36	20
manutentori	68	37	11	28	30
pulitori	58	56	25	16	28
tutti	355	52	22	28	23

Tabella 1. Caratteristiche individuali dei soggetti in studio.

Table 1. Individual characteristics of subjects under study.

1-IP $\mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$	batteria A	batteria B	batteria C	manutentori	pulitori	totale
n.	59	120	47	68	55	349
mediana	1,06	0,91	1,12	1,71	0,71	1,05
range	0,13-31,04	0,01-14,26	0,13-9,27	0,06-14,69	0,01-3,36	0,01-31,04

ANOVA su log(1-IP) $p < 0,001$

Tabella 2. Livelli di 1-IP.

Table 2. 1-OHP levels.

Reparti	n.	% $>2,3 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$	% $>1,4 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$
batteria A	59	29	39
batteria B	120	23	37
batteria C	47	23	40
manutentori	68	35	59
pulitori	55	16	29
tutti	349	25	41

Tabella 3. Livelli di 1-IP in relazione ai valori di riferimento di Jongeneelen.

Table 3. 1-OHP levels according to benchmark guideline.

stata eseguita, nelle due settimane seguenti la raccolta, mediante il metodo HPLC/fluorescenza descritto da Jongeneelen e collaboratori.⁶ I polimorfismi metabolici sono stati valutati su linfociti di sangue periferico con tecnica PCR e successiva ibridazione con oligopeptidi normali e mutati secondo i metodi descritti da Hayashi e colleghi per CYP1A1,⁷ da Brockmoller e colleghi per GSTM1 e GSTT1.⁸

L'analisi statistica univariata e multivariata è stata condotta dopo log-trasformazione dei valori di 1-IP, utilizzando il software STATA vs 8 (*Stata Corporation*). I valori di 1-IP sono stati dicotomizzati in funzione del 66° percentile della distribuzione, equivalente a $1,57 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$. È stato utilizzato un modello di regressione logistica non condizionale per stimare il «rischio» di essere nella categoria con i valori di bioindicatore più elevati. Le covariate considerate sono state abitudine al fumo (sì/no), batteria di appartenenza (batteria A, B, C), mansione (pulitore, manutentore, addetto al lato banchina, addetto al piano di carica), polimorfismo metabolico del CYP1A1 (*wild type*/mutato), del GSTM1 e GSTT1 (*wild type*/delecto).

Risultati

La distribuzione delle caratteristiche individuali nei 5 gruppi in studio non mostra differenze significative, con l'eccezione del GSTT1 (chi quadrato = 12,38; g.l. = 4; $p = 0,01$) (tabella 1). Il valore mediano di 1-IP è risultato pari a $1,05 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$ (range $0,01-31,04 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$). Non è stata osservata alcuna differenza nei livelli dell'indicatore tra fumatori e non

fumatori. Considerando tutti i gruppi, si sono riscontrate differenze significative ($p < 0,001$), con il più alto valore osservato nel gruppo dei manutentori e il più basso tra i pulitori (tabella 2). Confrontando le tre batterie, i livelli di 1-IP non si discostano significativamente.

Se si applicano i valori di riferimento indicati da Jongeneelen,^{9,10} il 25% dei lavoratori supera il terzo livello pari a $2,3 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$, corrispondente al citato TLV USA di $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ di BSM e stimato dallo stesso autore corrispondere a un rischio relativo di tumore polmonare di 1,3: in particolare tale limite era superato dal 35% dei manutentori, dal 29% dei lavoratori della batteria A, dal 23% dei lavoratori delle batterie B e C e dal 16% dei pulitori. Globalmente, il 41% dei lavoratori superava il secondo livello di Jongeneelen di $1,4 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$, corrispondente al livello di non effetto genotossico (tabella 3).

In relazione alle mansioni, i valori più elevati di 1-IP sono stati mostrati dai lavoratori addetti al piano di carico e, in particolare, dagli addetti ai coperchi della batteria A (n. 9; mediana: $3,28 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$), seguiti dai lavoratori addetti alle operazioni di manutenzione delle porte (carpentieri: n. 13, mediana: $2,81 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$; operatori porte: n. 18, mediana: $1,95 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$) e dagli operatori della macchina caricatrice della batteria C (n. 15, mediana: $1,73 \mu\text{Mol}/\text{Mol}_{\text{creat}}$). Non sembrano esercitare influenza sui livelli dell'indicatore di dose i polimorfismi metabolici CYP1A1 e GSTM1. È stato però osservato che i lavoratori con genotipo GSTT1 delecto

Tabella 4. Confronto dei valori di 1-IP in funzione di GSTT1, dell'abitudine al fumo e della mansione.

Table 4. Comparison of 1-OHP values according to GSTT1, smoking habit and jobtitle.

GSTT1		wild type	deleto	t-test og(1-IP)
tutti	mediana (range)	0,89 (0,01-31,04)	1,44 (0,09-17,53)	p= 0,06
fumatori	mediana (range)	1,06 (0,02-31,04)	1,48 (0,09-14,69)	p= 0,25
non fumatori	mediana (range)	0,84 (0,09-9,97)	1,29 (0,06-17,56)	p= 0,11
topside	mediana (range)	1,09 (0,03-22,76)	1,46 (0,08-9,27)	p= 0,62
lato banchina	mediana (range)	0,66 (0,02-31,04)	1,31 (0,15-17,53)	p= 0,06
manutentori	mediana (range)	1,71 (0,15-9,99)	2,16 (0,06-14,69)	p= 0,92
pulitori	mediana (range)	0,68 (0,008-3,30)	0,93 (0,05-3,36)	p= 0,59

mostravano livelli più elevati di 1-IP dei soggetti con genotipo normale, e che tale differenza si poneva ai limiti della significatività statistica ($p= 0,06$). Questo riscontro rimaneva evidente anche stratificando per abitudine al fumo, batteria di appartenenza e mansione, con valori di 1-IP sempre maggiori nei lavoratori con genotipo deleto, anche se le differenze non erano significative in tutti i contrasti (tabella 4).

Il modello di regressione logistica non condizionata mostra come abbiano un rischio maggiore di trovarsi nella categoria ad alta esposizione (1-IP >66° percentile) i lavoratori addetti al piano di carica (dati non mostrati), i lavoratori appartenenti al reparto dei manutentori e alla batteria A. Il genotipo GSTT1 deleto è associato con livelli di 1-IP maggiori del 66° percentile con un OR= 1,86 (IC 95% 1,10-3,14) (tabella 5).

Discussione e conclusioni

L'indicatore di dose interna utilizzato, l'idrossipirene urinario, sembra in grado di discriminare nelle condizioni operative osservate differenti livelli di esposizione, confermando come i lavoratori addetti al piano di carico siano tra i più esposti¹¹ insieme ai manutentori, un gruppo di lavoratori non sempre incluso in questo tipo di valutazioni. Il programma di monitoraggio biologico appare uno strumento efficace per l'implementazione di procedure di stima dell'esposizione sulle quali

Variabili	OR	ES	p
GSTT1	1,86	0,49	0,020
fumatori	1,22	0,30	0,427
manutentori	6,43	2,94	0,001
batteria A	2,53	1,16	0,044
batteria B	1,79	0,76	0,171
batteria C	1,92	0,95	0,186

n.= 331; log likelihood= -199,01; chi quadrato= 28,25 (6 g.l.); p <0,001

Tabella 5. Regressione logistica non condizionata degli effetti del genotipo GSTT1, del fumo e del reparto sul livello di 1-IP (>66° percentile).

Table 5. Modelling by unconditional logistic regression of effects of GSTT1 genotype, smoking habit and shop on 1-OHP levels (>66th percentile).

fondare successive strategie di intervento e prevenzione. Emergono infatti condizioni di superamento dei limiti di riferimento adottati per i lavoratori di cokeria esposti a IPA che impongono l'adozione di misure protettive.

Esistono indicazioni circa un'elevata variabilità interindividuale nei livelli dell'indicatore di esposizione che potrebbe essere, almeno in parte, spiegata dall'azione di alcuni enzimi, codificati da geni polimorfici quali quelli che codificano per enzimi di biotrasformazione di fase I, come il citocromo P450 1A1, o di fase II, come per esempio la famiglia delle glutatione-S-transferasi, GST di classe μ (GSTM1) e θ (GSTT1). La possibilità di validare l'1-IP ai fini, oltre che della stima dell'esposizione, della stima del rischio a livello individuale, passa anche attraverso la comprensione dei meccanismi metabolici che intervengono nel definire le condizioni di variabilità interindividuale.

I risultati delle ricerche condotte in questo senso sono discordanti. Per quanto riguarda il CYP1A1, alcuni studi mettono in evidenza un aumento dei livelli dell'indicatore di esposizione associato alla forma mutata,¹⁴ mentre la maggior parte non riscontra alcun effetto.¹⁵ Nel caso di GSTM1 vi sono alcune osservazioni circa la presenza di livelli più alti nei soggetti con il gene deleto,^{16,17} e altre che riportano invece livelli più bassi nei soggetti con la variante genetica.¹⁸ Alexandrie e collaboratori riportano un'influenza sui livelli di 1-IP in presenza delle varianti polimorfiche di CYP1A1 e GSTM1,¹⁹ mentre altri autori non riferiscono di effetti legati alla presenza di GSTM1 o GSTT1 deleto.^{12,13,17,20,21}

Nella nostra esperienza, i polimorfismi metabolici indagati non sembrano di per sé in grado di spiegare significativamente la variabilità interindividuale osservata: ulteriori valutazioni sembrano necessarie per chiarire il ruolo del GSTT1, la cui variante polimorfica appare in qualche modo associata a un incremento nei valori di 1-IP, indipendentemente dall'abitudine al fumo e dalla mansione. Il proseguimento della ricerca in questo settore appare necessario per poter interpretare compiutamente i risultati del monitoraggio biologico in un'ottica di protezione della salute dei lavoratori.

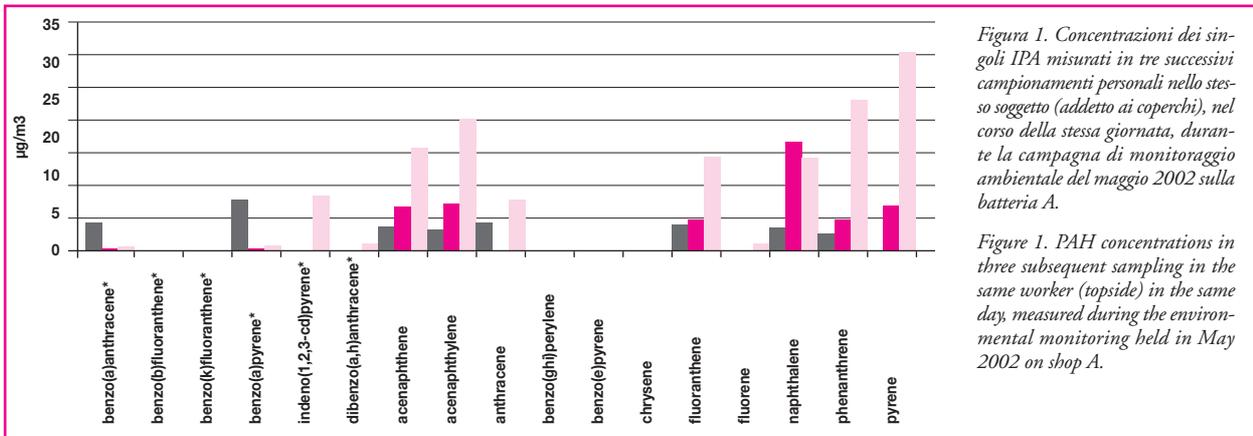


Figura 1. Concentrazioni dei singoli IPA misurati in tre successivi campionamenti personali nello stesso soggetto (addetto ai coperchi), nel corso della stessa giornata, durante la campagna di monitoraggio ambientale del maggio 2002 sulla batteria A.

Figure 1. PAH concentrations in three subsequent sampling in the same worker (topside) in the same day, measured during the environmental monitoring held in May 2002 on shop A.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Coke production. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1984; 34: 101-31.
2. Dor F, Dab W, Empereur-Bissonnet P, Zmirou D. Validity of biomarkers in environmental health studies: the case of PAHs and benzene. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29(2): 129-68.
3. Vineis P, Landi MT, Caporaso N. [Metabolic polymorphisms and the cancer risk: the evaluation of epidemiological studies]. *Med Lav* 1992; 83(6): 557-75.
4. Sram RJ. Effect of glutathione S-transferase M1 polymorphisms on biomarkers of exposure and effects. *Environ Health Perspect* 1998; 106 Suppl 1: 231-39.
5. Brescia G, Celotti L, Clonfero E, Neumann GH, Forni A, Foa V et al. The influence of cytochrome P450 1A1 and glutathione S-transferase M1 genotypes on biomarker levels in coke-oven workers. *Arch Toxicol* 1999; 73(8-9): 431-39.
6. Jongeneelen FJ, Anzion RB, Henderson PT. Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *J Chromatogr* 1987; 413: 227-32.
7. Hayashi S, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P4501A1 gene. *J Biochem (Tokyo)* 1991; 110(3): 407-11.
8. Brockmoller J, Gross D, Kerb R, Drakoulis N, Roots I. Correlation between trans-stilbene oxide-glutathione conjugation activity and the deletion mutation in the glutathione S-transferase class mu gene detected by polymerase chain reaction. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(3): 647-50.
9. Jongeneelen FJ. Biological exposure limit for occupational exposure to coal tar pitch volatiles at cokeovens. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63(8): 511-16.
10. Jongeneelen FJ. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(1): 3-13.
11. Lu PL, Chen ML, Mao IF. Urinary 1-hydroxypyrene levels in workers exposed to coke oven emissions at various locations in a coke oven plant. *Arch Environ Health* 2002; 57(3): 255-61.
12. Nerurkar PV, Okinaka L, Aoki C et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTP1 genetic polymorphisms and urinary 1-hydroxypyrene excretion in non-occupationally exposed individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(10): 1119-22.
13. Zhang J, Ichiba M, Feng Y et al. Aromatic DNA adducts in coke-oven workers, in relation to exposure, lifestyle and genetic polymorphism of metabolic enzymes. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73(2): 127-35.
14. Wu MT, Huang SL, Ho CK, Yeh YF, Christiani DC. Cytochrome P450 1A1 MspI polymorphism and urinary 1-hydroxypyrene concentrations in coke-oven workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(9): 823-29.
15. Apostoli P, Neri G, Lucas D, Manno M, Berthou F. Influence of genetic polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 on the urinary levels of 1-hydroxypyrene. *Toxicol Lett* 2003; 144(1): 27-34.
16. Nan HM, Kim H, Lim HS et al. Effects of occupation, lifestyle and genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 on urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *Carcinogenesis* 2001; 22(5): 787-93.
17. Pan G, Hanaoka T, Yamano Y et al. A study of multiple biomarkers in coke oven workers--a cross-sectional study in China. *Carcinogenesis* 1998; 19(11): 1963-68.
18. Gabbani G, Hou SM, Nardini B, Marchioro M, Lambert B, Clonfero E. GSTM1 and NAT2 genotypes and urinary mutagens in coke oven workers. *Carcinogenesis* 1996; 17(8): 1677-81.
19. Alexandria AK, Warholm M, Carstensen U et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms affect urinary 1-hydroxypyrene levels after PAH exposure. *Carcinogenesis* 2000; 21(4): 669-76.
20. van Delft JH, Steenwinkel MS, van Asten JG et al. Biological monitoring the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons of coke-oven workers in relation to smoking and genetic polymorphisms for GSTM1 and GSTT1. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(5): 395-408.
21. Wu MT, Pan CH, Chen CY et al. Lack of modulating influence of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on urinary biomonitoring markers in coke-oven workers. *Am J Ind Med* 2004; 46(2): 112-19.

Rischio da cancerogeni nella cokeria dello stabilimento siderurgico di Taranto

Cancer risk for coke-oven workers in the Taranto steel plant

Roberto Giua,¹ Maria Spartera,¹ Giuseppe Viviano,² Giovanni Ziemacki,² Giovanni Carbotti³

¹ Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente della Puglia, Bari

² Dipartimento di ambiente e connessa prevenzione primaria, Istituto superiore di sanità, Roma

³ Ingegnere libero professionista, Taranto

Corrispondenza: Roberto Giua, Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente della Puglia, Bari; tel. 080 5842980; fax 080 5842987; e-mail: robertogiua@libero.it

Riassunto

La cokeria dello stabilimento siderurgico di Taranto presenta un rilevante rischio cancerogeno a carico dei lavoratori, provocato dalla diffusione di polveri e IPA e di vapori di benzene, oltre che per la presenza di amianto; tale rischio si estende alla popolazione generale a causa della vicinanza fra gli impianti di distillazione del carbone e la zona abitata e delle insufficienti misure di limitazione delle emissioni. Nonostante alcuni interventi di risanamento, previsti dal piano di disin-

quinamento dell'area (DPR 23.04.1998), la situazione ha portato infine a drastiche misure da parte dell'amministrazione comunale e dell'autorità giudiziaria, con lo spegnimento delle batterie di forni più obsolete. Di recente, un accordo fra ILVA e Regione Puglia ha portato alla riattivazione di alcuni impianti, dopo una semplice revisione impiantistica. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 42-44)

Parole chiave: rischio da cancerogeni, IPA, cokeria

Abstract

Taranto coke oven batteries create a carcinogenic risk because of workers' exposure to PAHs, benzene and asbestos. Because of the vicinity to the city and the inadequacy of measures of pollution control, a risk also exists for the general population. Although the issue of environmental reclaim had been addressed by a specific law (DPR 23.04.1998), the solution to close the oldest bat-

teries had been adopted through and enforced by the city administration and the Court. However, a recent agreement between ILVA and the Apulia Regional Administration has allowed to restart the use of some ovens, after simple revamping. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 42-44)

Keywords: cancer risk, PHA, coke-oven

La cokeria dello stabilimento siderurgico ILVA di Taranto è costituita da 12 batterie di forni, ciascuna di circa 40 celle. Le batterie da 1 a 10 sono raggruppate in gruppi di due, con alcune macchine in comune, mentre la 11 e la 12 sono singole, di recente e recentissima attivazione. Le batterie 1-2 sono ferme dal 1993.

La cokeria si trova, così come tutta l'area a caldo, nella parte dello stabilimento più vicina alla città di Taranto, separata dal quartiere Tamburi dal parco minerali e dalla strada per Grottaglie e Brindisi oltre che da alcune collinette «ecologiche».

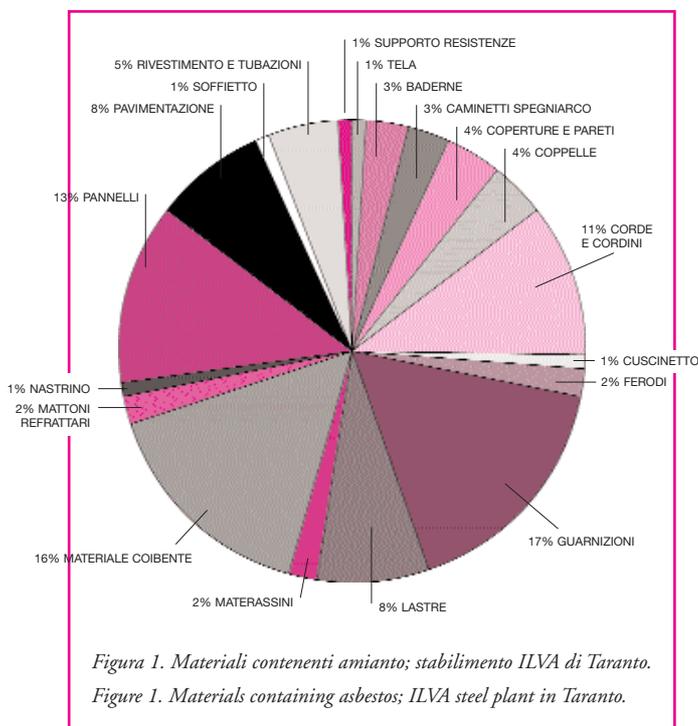
Nel 1993-94 il Servizio di prevenzione e sicurezza degli ambienti di lavoro (SPESAL) della ASL di Taranto effettuò una prima indagine ambientale sui lavoratori di tutte le batterie addetti alle diverse mansioni.¹

L'indagine comprese 50 rilevazioni di tipo personale su tutte le batterie di forni; il particolato aerodisperso fu campionato su filtri di nitrato di cellulosa, gli idrocarburi policiclici aromati-

Mansione	IPA (µg/m ³)		BaP(µg/m ³)	
	media	intervallo	media	intervallo
addetto coperchi	122,5	33,9 - 442,9	16,1	4,9 - 52,6
sfornatrice	7,0	3,1 - 15,8	1,7	1,2 - 2,3
aiuto sfornatrice	11,8	3,9 - 35,9	1,7	0,8 - 3,7
addetto bariletti	54,2	24,4 - 120,1	10,2	5,3 - 19,8
caricatrice	97,1	40,9 - 230,1	14,0	7,1 - 27,6
carro	2,4	1,3 - 4,5	0,7	0,5 - 1,1
guida coke	14,3	4,5 - 45,3	2,9	1,4 - 5,9
attrezzista	12,4	1,1 - 138,5	5,5	1,7 - 17,5
inversionista	14,8	7,7 - 28,5	2,4	1,2 - 4,9
aiuto inversionista	19,4	10,1 - 37,1	2,6	1,2 - 5,6

Tabella 1. Risultati delle rilevazioni nella cokeria ILVA di Taranto: indagine ASL 1993-94.

Table 1. Measurements in the coke-oven ILVA in Taranto: survey carried out by the Local Health Unit in 1993-94.



ci (IPA) estratti con cicloesano in ultrasuoni e analizzati mediante gascromatografia capillare con rivelatori FID e massa. Con la notevole variabilità dovuta alle condizioni climatiche in ambiente aperto, i valori di benzo-a-pirene (BaP) nell'aria (tabella 1) consentirono di collocare le esposizioni lavorative in due approssimativi intervalli: 10-100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (addetto coperci, addetto caricatrice e addetto bariletti) e 1-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (altre mansioni), con alcune mansioni (attrezzista) al limite fra l'una e l'altra categoria; il fattore determinante di una maggiore esposizione appariva essere il lavoro in zone vicine e superiori rispetto ai punti di emissione di fumi, in particolare sul piano di carica.

Nel 1997 un'attività di censimento effettuata sempre dallo SPESAL della ASL di Taranto rilevava la diffusa presenza di amianto friabile in tutta l'area a caldo dello stabilimento siderurgico, in associazione con i refrattari e, in particolare, in cokeria (figura 1). L'indagine puntualizzava l'assenza di un piano articolato di rimozione e smaltimento dell'amianto, con attività di bonifica improntate essenzialmente al mantenimento in esercizio e alle necessità manutentive degli impianti.² Nel 1998 l'area di Taranto veniva dichiarata a elevato ri-

schio di crisi ambientale; il relativo piano di disinquinamento (DPR 23.04.1998) comprendeva interventi sulle batterie di forni a coke, alcuni dei quali già effettuati e obbligatori per legge:

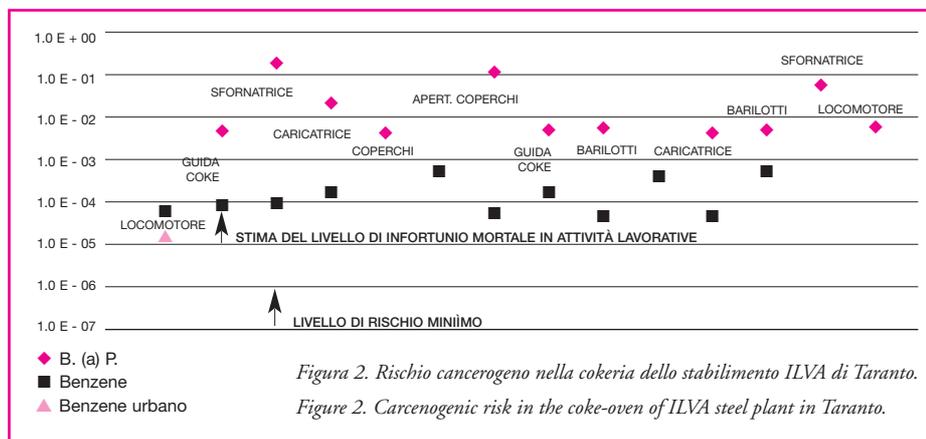
- realizzazione dell'impianto di desolfurazione del gas di cokeria;
- installazione di un sistema di captazione e abbattimento delle emissioni diffuse di polveri sull'impianto di sfornamento del coke per le batterie 9-10;
- installazione di «cappellotti» a tenuta idraulica sui tubi di sviluppo delle batterie coke 3-4, 7-8 e 9-10;
- installazione di porte a elevata tenuta e pulisci-porte nelle batterie coke 7-8 e 9-10;
- installazione di cuffie parafiamma e automatismo sportellati nell'impianto di spianamento del carbon fossile nelle celle delle batterie coke 3-4 e 5-6;
- installazione di un pulitore meccanico dei telai delle porte per le batterie 3-4 e 5-6.

Nel 1999 il Tribunale di Taranto affidava a un'équipe polidisciplinare l'incarico di effettuare uno studio sulla possibile connessione tra l'aumentata incidenza di patologie tumorali nell'area di Taranto e l'inquinamento di origine industriale.

L'indagine comprendeva 87 prelievi personali in ambienti di lavoro, di cui 27 in cokeria; venivano riscontrate, nonostante le opere di risanamento realizzate, concentrazioni ancora elevate di IPA e di benzene (tabella 2).³

Una elaborazione INAIL di tali dati, riferita ai valori di Unit Risk_{lifetime} (rischio riferito all'esposizione per l'intera durata della vita a 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) proposti dalla WHO e dall'EPA (tabella 3) mostrava un rischio cancerogeno per il benzene nella cokeria ILVA confrontabile con altre attività lavorative, mentre il rischio derivante dal benzo(a)pirene risultava 1.000 volte maggiore rispetto al rischio generico di mortalità nell'industria (figura 2).⁴

Nel 2001 il Tribunale di Taranto incaricava una seconda équipe polidisciplinare di determinare la dispersione di sostanze pericolose dalla cokeria e la conseguente esposizione a rischio di lavoratori e popolazione. L'indagine, che contemplava ri-



Mansione addetto	Polveri totali sospese (mg/m ³)	Benzene (µg/m ³)	Benzo(a)pirene (µg/m ³)
locomotore	1,38	11,5	-
guida coke	5,30	86,8	<0,47
sforatrice	2,65	130	11,2
caricatrice	2,58	154	2,03
coperchi	5,32	281	<0,53
barilotti	4,44	-	-
addetto coperchi	4,80	931	10,9
guida coke	1,55	80,3	<0,52
barilotti	1,05	242	<0,62
sforatrice	1,76	56,9	-
caricatrice	6,96	766	<0,47
locomotore	1,41	50,7	<0,51
barilotti	3,67	1.251	4,57
sforatrice	0,84	-	<0,60

Tabella 2. Risultati dell'indagine peritale 1999-2000 nella cokeria ILVA di Taranto.

Table 2. Measurements within the study carried out in the coke-oven ILVA in Taranto for the Court, 1999-2000.

levazioni ambientali e monitoraggio biologico, metteva in rilievo la vetustà degli impianti e la conseguente perdita di sostanze aerodisperse, consigliando la riduzione del regime di produzione, in particolare con l'allungamento dei tempi di distillazione del fossile, e alcune specifiche soluzioni impiantistiche quali lo spegnimento a secco del coke.⁵

A seguito di tale perizia venivano emanate ordinanze del Sindaco e della Procura della Repubblica che portavano, nel 2002, allo spegnimento delle batterie 3-6, le più vecchie, obsolete e ancora prive di sistema di aspirazione dei fumi allo sfornamento.

Nel 2003, un accordo tra ILVA e Regione prevedeva una serie di nuove misure preventive, alcune delle quali riguardavano la cokeria:

- piano di revisione delle batterie di forni 3-6;
- allestimento di barriera vegetale lungo il confine dell'ILVA verso il Comune di Statte;
- sistema di monitoraggio in continuo delle batterie dei forni a coke e dell'agglomerato;

Sostanza	ente	Unit Risk _{lifetime} (per 1µg/m ³)	Unit Risk _{lavorativo} (per 1µg/m ³)
benzene	WHO	8,3 x 10 ⁻⁶	1,0 x 10 ⁻⁶
benzene	EPA	4,4-7,5 x 10 ⁻⁶	5,5-9,4 x 10 ⁻⁶
benzo(a)pirene	WHO	8,7 x 10 ⁻²	1,1 x 10 ⁻²

Tabella 3. Valori di Unit Risk lifetime e lavorativi per alcuni agenti cancerogeni.

Table 3. Lifetime and occupational Unit Risk values for some cancerogenic substances.

■ piano articolato di rimozione dei materiali contenenti amianto.

Di recente, le batterie 3-4 hanno ripreso a produrre, dopo l'effettuazione dei soli lavori di revisione impiantistica; non è stata programmata alcuna attività di verifica di efficienza delle opere di risanamento o della riduzione dei livelli di esposizione a tossici negli ambienti lavorativi.

Conflitti di interesse: nessuno

Note

Per la vicenda della cokeria ILVA di Taranto si veda: http://lanuovaecologia.it/documenti/La_chimera_delle_bonifiche.pdf
 Per il contenuto della conferenza nazionale amianto del 2000 si veda: http://www.assoamianto.it/conferenza_nazionale_amianto.htm
 Per la successiva conferenza non governativa del 2004 a Monfalcone si veda: http://www.fiom.cgil.it/uff_sas/Osservatorio.htm
 Per il contenuto della relazione peritale di Carbotti, Quarto, Spartera, Viviano e Ziemacki si veda: http://registri.istge.it/italiano/eventi/8_novembre_2004.htm
 Per il lavoro INAIL sul rischio di esposizione a cancerogeni nella cokeria ILVA di Taranto si veda: <http://www.inail.it/pubblicazionieriviste/tuttititoli/rischio/napoli2004/indice.htm>

Bibliografia

- Giua R, Spartera M. Esposizione professionale a idrocarburi policiclici aromatici in una cokeria nell'area di Taranto. *Medicina dei Lavoratori* 1995; n. 39.
- Giua R, Mirabelli C. *Censimento e bonifica dell'amianto nello stabilimento siderurgico a ciclo integrale di Taranto*. Conferenza Nazionale sull'Amianto. Roma, 1-5 marzo 1999.
- Carbotti G, Quarto M, Spartera M, Viviano G, Ziemacki G. Relazione dei Periti del G.I.P. relativa all'area industriale di Taranto - Proc. n. 4/14750/98 P.M. e n. 10302/99 G.I.P. Taranto, luglio 2000.
- Miccio A, Rinaldi R. *La mortalità per neoplasie a Taranto: il rischio espositivo a sostanze cancerogene dei lavoratori della cokeria*. 3° Seminario di aggiornamento dei professionisti CONTARP. Napoli, 24-26 marzo 2004.
- Relazione dei Consulenti Tecnici d'Ufficio. Procedimento n. 6320/2001 R.G. Notizie Di Reato/Mod. 21. Procura della Repubblica presso il Tribunale di Taranto. Taranto, luglio 2002.

La valutazione della qualità dell'aria in una zona urbana-industriale: il caso Taranto

Air quality assessment in an urban-industrial area: the Taranto case study

Giuseppe Viviano,¹ Giovanni Ziemacki,¹ Gaetano Settimo,¹ Giorgio Cattani,¹ Maria Spartera,² Francesco Catucci,² Giovanni Carbotti³

¹ Dipartimento di ambiente e connessa prevenzione primaria, Istituto superiore di sanità, Roma

² Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente della Puglia

³ Ingegnere libero professionista, Taranto

Corrispondenza: Giuseppe Viviano, e-mail: viviano@iss.it

Riassunto

Oggetto: caratterizzazione chimico-fisica del materiale particolato, sospeso e sedimentabile, metalli e benzo[a]pirene (B[a]P), relativo all'area urbana di Taranto situata vicino alla zona industriale (acciaieria, cementificio, raffineria).

Disegno: sono stati utilizzati deposimetri tipo Bulk per il prelievo delle polveri sedimentabili, prelevatori alto volume con testa di prelievo PM10 e prelevatori di polveri sospese totali.

Setting: 4 siti di monitoraggio in differenti aree urbane: due vicine alla cokeria, una vicina alla scuola e una nel Comune di Statte.

Outcome principali: determinazione della concentrazione ponderale di materiale particolato sospeso e sedimentabile, della concentrazione di metalli nel materiale particolato sospeso e sedimentabile, della concentrazione di B[a]P.

Risultati: i dati hanno evidenziato per la postazione denominata Tamburi Cimitero concentrazioni di materiale particolato sospeso PM10 sostanzialmente differenti tra i diversi periodi stagionali (periodo caldo 67 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, periodo

freddo 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Sono state rilevate concentrazioni di piombo inferiori al limite nazionale (0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$); per gli altri metalli, non ancora normati, i valori rilevati sono comparabili con altre aree industriali. Concentrazioni di materiale particolato sedimentabile a ridosso dell'acciaieria (periodo caldo 699 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$, periodo freddo 575 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$), a seconda delle postazioni. Nel comune di Statte (TA) (periodo caldo 236 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$, periodo freddo 154 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$). Le concentrazioni di B[a]P nel PM10 rilevate nel quartiere di Tamburi a ridosso della cokeria (periodo caldo 1,9 ng/m^3 , periodo freddo 2,6 ng/m^3).

Conclusioni: nell'area esaminata si evidenzia una situazione fortemente compromessa per quanto riguarda la qualità dell'aria; in particolare per quanto riguarda il materiale particolato nelle sue diverse frazioni granulometriche e nel suo contenuto in microinquinanti organici e inorganici. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 45-49)

Parole chiave: inquinamento atmosferico, materiale particolato sospeso e sedimentabile, metalli, benzo(a)pirene, qualità dell'aria, ambiente

Abstract

Object: the chemical-physical characterization of suspended particulate matter and particulate deposition, heavy metals and benzo[a]pyrene, found in the town of Taranto and the nearby industrial area (steelworks, cement production, refinery).

Design: atmospheric deposition Bulks, air of High Volume (HV) samplers equipped with PM10 probe and total suspended particulate matter samplers were used.

Setting: 4 sites of monitoring in different urban areas: two of them close to the cokeria, one near the school, and the last one in the town of Statte (Taranto).

Main outcome measures: determination of suspended and deposition particulate matter concentration, further determination of heavy metal concentration in the suspended and deposition particulate matter, and determination of B[a]P concentration.

Results: data evidenced that in the site of Tamburi Cemetery (near the cokeria) suspended particulate matter PM10 concentrations vary with the different seasons (warm period: 67 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,

cold period: 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Lead concentrations are lower than the national limit (0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$); for those heavy metals not yet regulated by law, values are comparable with other industrial areas. Deposition particulate matter concentrations found nearby the steelworks (warm period: 699 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$, cold period 575 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$), vary in each different monitoring site. In the town of Statte (Taranto) the concentrations found are: 236 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$ in the warm period, and 154 $\text{mg}/\text{m}^2\text{d}$ in the cold period. B[a]P concentrations for PM10 found in the area of Tamburi near the cokeria are the following: 1,9 ng/m^3 in the warm period, and 2,6 ng/m^3 in the cold period.

Conclusion: a very compromised situation is found in the area under study as regard air quality, especially the particulate matter in its different fractions and its content of organic and inorganic pollutants. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 45-49)

Keywords: air pollution, particulate matter, particulate deposition, heavy metal, benzo(a)pyrene, air quality, environment

Premessa

Nell'ambito di un'indagine giudiziaria, negli anni 1999-2000 sono stati effettuati una serie di rilevamenti di inquinanti atmosferici, sia all'interno sia all'esterno dell'area industriale del Comune di Taranto, finalizzati alla valutazione della qualità dell'aria e dell'esposizione dei lavoratori e della popolazione. Il presente studio riporta i risultati relativi all'area urbana, con riferimento al materiale particolato, sospeso e sedimentabile, e al suo contenuto in metalli e benzo[a]pirene (B[a]P).

Principali industrie dell'area nel periodo dell'indagine

Stabilimento ILVA. Occupa un'area di 11.000 ettari a ridosso dell'area urbana in direzione Nord-Ovest, attua un ciclo siderurgico integrale dalle materie prime, essenzialmente minerali di ferro e carbon fossile, ai prodotti finiti, semilavorati di acciaio (capacità produttiva 11.500 kt/anno) e altre produzioni di supporto (fondenti, gas tecnici, energia elettrica). All'interno dell'insediamento siderurgicovi sono due

centrali termoelettriche, gestite da un'altra società (ISE). **Raffineria AGIP.** Produce, a partire dal petrolio greggio (3.900.000 t/anno approvvigionate via nave): gas liquefatti (91.000 t/anno); distillati leggeri (667 t/anno); distillati medi (1.400.000 t/anno); oli combustibili (1.130.000 t/anno); bitumi (193.000 t/anno).

Stabilimento Cementir. Occupa una superficie di 310 ettari e produce cemento con una potenzialità di 1.200.000 t/anno; le materie prime utilizzate per la produzione so-

µg/m ³	Ospedale Testa	Tamburi cimitero		Tamburi scuola			Statte Comune
	PTS	PTS	PM10	PTS	PM10	PM2,5	PTS
media	114	136	67	111	-	-	82
	77	68	39	93	42	20	29
DS	62	58	33	47	-	-	42
	36	34	18	49	21	8	13
min	54	55	22	47	-	-	32
	18	31	23	46	15	7	8
max	289	291	118	216	-	-	202
	126	123	68	212	82	35	49

Tabella 1. Rilevamento del materiale particolato in sospensione (µg/m³) effettuato nelle diverse postazioni di Taranto e del Comune di Statte. Il primo valore si riferisce alla campagna di prelievo «periodo caldo» (7 agosto-2 settembre 1999) e il secondo valore si riferisce alla campagna «periodo freddo» (9 febbraio-2 marzo 2000).

Table 1. Determination of suspended particulate matter (SPM) in the sites located in Taranto and in Statte. The first value refers to «warm period» of sampling (7 August-2 September 1999) and the second value to the «cold period» (9 February-2 March 2000).

ng/m ³	periodo	Ospedale Testa	Tamburi cimitero	Tamburi scuola		Statte Comune	
		PTS	PTS	PTS	PM10	PM2,5	PTS
arsenico (min-max)	caldo	5 (1-14)	7 (3-15)	6 (1-11)			5 (1-36)
	freddo						
cadmio (min-max)	caldo	0,5 (0,1-2,3)	0,5 (0,1-3,6)	0,6 (0,1-2,4)			0,4 (0,1-3)
	freddo						
nichel (min-max)	caldo	15 (2-170)	14 (1-150)	5 (1-11)			69 (1-1.310)
	freddo						
piombo (min-max)	caldo	25 (9-59)	36 (21-56)	35 (13-82)			25 (7-57)
	freddo	18 (3-48)	24 (5-62)	34 (14-56)	26 (7-45)	20 (4-35)	14 (3-23)
ferro (min-max)	caldo	870 (290-3.160)	2.080 (570-5.840)	1.640 (490-4.180)			480 (100-1.460)
	freddo	1.930 (650-3.603)	2.190 (400-6.290)	2.250 (400-5.330)	2.290 (220-8.050)	580 (110-2.110)	210 (60-590)
vanadio (min-max)	caldo	12 (4-29)	13 (3-29)	10 (1-22)			7 (1-17)
	freddo						

Tabella 2. Rilevamento di metalli nel materiale particolato in sospensione (ng/m³) effettuato nelle diverse postazioni di Taranto e del Comune di Statte. Il primo valore si riferisce alla campagna di prelievo «periodo caldo» (7 agosto-2 settembre 1999) e il secondo valore si riferisce alla campagna «periodo freddo» (9 febbraio-2 marzo 2000).

Table 2. Determination of heavy metals in suspended particulate matter (SPM) in the sites located in Taranto and in Statte. The first value refers to «warm period» of sampling (7 August-2 September 1999) and the second value to the «cold period» of sampling (9 February-2 March 2000).

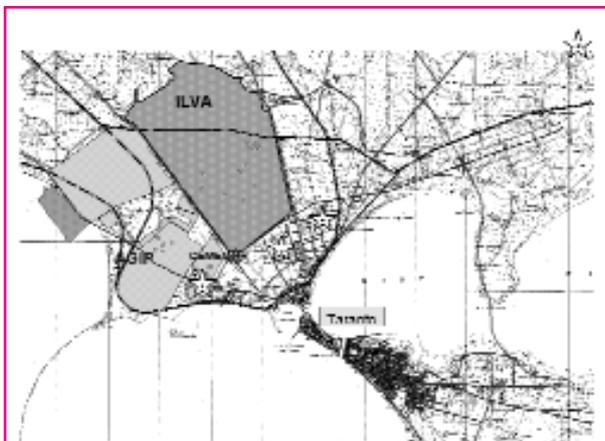


Figura 1. Taranto area urbana: zone relative ai maggiori insediamenti industriali e postazioni di rilevamento del materiale particolato:

- 1) Taranto ex Ospedale Testa;
- 2) Taranto, Tamburi cimitero;
- 3) Taranto, Tamburi scuola G.B. Vico;
- 4) Statte, edificio Comune.

Figure 1. Taranto urban area: major industrial sites and locations of particulate matter samplers are indicated:

- 1) Taranto ex Ospedale Testa;
- 2) Taranto, Tamburi Cemetery;
- 3) Taranto, Tamburi School G.B. Vico;
- 4) Statte, Municipality building.

no argilla, calcari, loppe di altoforno, gesso e pozzolana. L'area è stata oggetto di diversi studi che ne hanno individuato e stimato le criticità dal punto di vista ambientale, in parti-

ng/m ³	periodo caldo	periodo freddo
media	1,9	2,6
mediana	1,2	0,2
min	<0,1	<0,1
max	6,1	11

Tabella 3. Rilevamento di benzo[a]pirene nel materiale particolato in sospensione PM10 (ng/m³) effettuato nella postazione di Taranto «Tamburi cimitero». Campionamenti di 24 h relativi al «periodo caldo» (8 agosto-2 settembre 1999; n. 9 campionamenti uniformemente intervallati) e al «periodo freddo» (9-22 febbraio 2000; n. 5 campionamenti uniformemente intervallati).

Table 3: Determination of benzo[a]pyrene in PM10 samples (ng/m³) in 24-h samples collected in «Tamburi cimitero», in the «warm period» (8 August-2 September 1999; 9 samples uniformly distributed) and in the «cold period» (9-22 February 2000; 5 samples uniformly distributed).

mg/m ² d	periodo caldo	periodo freddo
Ospedale Testa	257	357
Tamburi cimitero	699	575
Tamburi scuola	477	300
Statte Comune	236	154

Tabella 4. Rilevamento del materiale particolato sedimentabile (tasso di deposizione mg/m²d) effettuato nelle diverse postazioni di Taranto e del Comune di Statte. Il primo valore si riferisce alla campagna di prelievo «periodo caldo» (7 agosto-3 settembre 1999) e il secondo valore alla campagna «periodo freddo» (9 febbraio-2 marzo 2000).

Table 4. Determination of settled dust («total bulk depositions») (mg/m²d) in the different locations of Taranto and Statte. The first value refers to the «warm period» (7 August-3 September 1999) and the second to the «cold period» (9 February-2 March 2000).

colare per quanto riguarda alcuni quartieri della città che si trovano a ridosso dell'ILVA. Questo ha portato alla definizione di un piano di risanamento ambientale mediante l'emissione di un apposito decreto¹ e a una serie di indagini e valutazioni dello stato dell'ambiente.²⁻⁵

Rilevamenti

Al fine di identificare le aree maggiormente interessate alle ricadute degli inquinanti emessi dalle numerose sorgenti stazionarie presenti nell'area industriale (circa trecento punti di emissione relativi ai diversi cicli tecnologici), sono state eseguite alcune simulazioni di dispersione atmosferica utilizzando il modello ISC.⁶ I valori di concentrazione stimati dal modello sono stati quindi elaborati con il supporto di un software geografico (GIS) che ha consentito di identificare sul territorio le aree a maggior impatto. Le analisi sono state eseguite considerando i dati meteorologici nel periodo gennaio-novembre 1999, misurati dalla stazione di monitoraggio della rete urbana di qualità dell'aria situata in via Orsini nel quartiere Tamburi, poiché questa è la stazione più vicina all'area industriale. Un'analisi di questi dati ha mostrato come nell'area di Taranto siano predominanti le due direzioni di provenienza del vento Sud-Ovest e Nord-Est corrispondenti rispettivamente alla brezza di mare e di terra.

Per quanto riguarda le polveri, le simulazioni operate mediante il modello hanno consentito di evidenziare le aree a maggior impatto; queste risultano avere concentrazioni medie giornaliere circa otto volte superiori alle aree a minor impatto inquinante. Globalmente il contributo inquinante è fornito dalle alte sorgenti ma anche dalle numerose sorgenti più basse che infatti determinano ricadute significative sulle aree più vicine alla zona industriale. Il quartiere Tamburi si trova in una delle aree dove le ricadute di polveri risultano più elevate; il maggior contributo deriva dall'ILVA e in misura molto minore dall'AGIP, dalla Cementir e dall'ISE. I siti di rilevamento sono stati scelti per la rappresentatività rispetto alle possibili sorgenti, per la presenza di popolazione e in particolare di quella maggiormente vulnerabile (scuola), per la possibilità di reperimento di energia elettrica, per la sicurezza da vandalismi e/o manomissioni. Inoltre sono state considerate anche le aree notoriamente e visibilmente soggette alla ricaduta di emissioni diffuse. Si è considerata anche una postazione presso un comune limitrofo, Statte, in quanto si trova in direzione Nord-Est in posizione elevata e quindi risente delle emissioni convogliate delle alte ciminiere industriali.

La denominazione dei siti prescelti e le tipologie di rilevamenti, discussi nel presente lavoro, vengono riportate di seguito e illustrate nella figura 1:

- Taranto, ex Ospedale Testa: rilevamento di PD, PTS, metalli;
- Taranto, Tamburi cimitero: rilevamento di PD, PTS, PM10, metalli, B[a]P;

Tabella 5. Rilevamento dei metalli nel materiale particellare sedimentabile (tasso di deposizione $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{d}$) effettuato nelle diverse postazioni di Taranto e del Comune di Statte. Il primo valore si riferisce alla campagna di prelievo «periodo caldo» (7 agosto-3 settembre 1999) e il secondo valore si riferisce alla campagna «periodo freddo» (9 febbraio-2 marzo 2000).

Table 5. Determination of heavy metals in settled dust ($\mu\text{g}/\text{m}^2\text{d}$) in the different locations of Taranto and of Statte. The first value refers to the «warm period» (7 August-3 September 1999) and the second to the «cold period» (9 February-2 March 2000).

$\mu\text{g}/\text{m}^2\text{d}$	Ospedale Testa	Tamburi cimitero	Tamburi scuola	Statte Comune
arsenico	3,5	4,9	5,5	2,8
	21	8,5	7,0	1,9
cadmio	1,5	1,9	1,4	4,6
	0,47	0,71	0,55	0,18
nicel	11	35	9,9	28
	37	38	36	2,8
piombo	31	46	36	229,2
	14	35	28	9,2
ferro	7.146	14.534	9.725	8.749
	11.937	23.412	13.067	2.122
vanadio	55	42	59	30
	33	39	35	4,6

- Taranto, Tamburi scuola G.B. Vico; rilevamento di PD, PTS, PM10, PM2,5, metalli;
- Statte, edificio del Comune: rilevamento di PD, PTS.

Risultati dei rilevamenti effettuati nell'area urbana

Il rilevamento delle polveri è stato indirizzato sia verso la misura del tasso di deposizione totale (frazione sedimentabile del materiale particellare, misura deposimetrica – PD) sia verso le polveri sospese, rilevando il materiale particellare totale (PTS) e, in alcune postazioni, la frazione di materiale particellare a minore granulometria (PM10 e PM2,5).

Gli effetti della deposizione totale di sostanze inquinanti che sono trasferiti dall'atmosfera alle superfici (per esempio il suolo, la vegetazione, l'acqua, gli edifici eccetera) può comportare una veicolazione delle stesse nella catena alimentare. Per quanto riguarda le polveri sospese nelle diverse frazioni (inalabile, toracica e respirabile) il loro interesse igienico-sanitario è relativo alla esposizione inalatoria della popolazione generale che, in un'area quale quella in oggetto, data la tipologia delle lavorazioni è sottoposta anche ad altri numerosi inquinanti non veicolati dal materiale particellare (SO_2 , NO_2 , benzene eccetera).

Per la determinazione del materiale particellare sospeso (PTS) sono stati utilizzati: prelevatori a basso flusso (20 L/min) e membrane filtranti di tipo micropori (DPR 203/88); un prelevatore dotato di testa di prelievo PM10 ad alto volume (1,13 m^3/min) (DM 24.11.1994); un prelevatore tipo dicotomo a basso flusso (16,7 L/min) per il campionamento delle frazioni PM10 e PM2,5 (*coarse* e *fine*). Per la determinazione del tasso di deposizione sono stati utilizzati deposimetri di tipo Bulk, per il campionamento contemporaneo di deposizioni secche e umide.

L'analisi del materiale particellare è stata effettuata per via gravimetrica; l'analisi del contenuto in metalli è stata effettuata mediante spettrofotometria di assorbimento atomico (AAS) previa mineralizzazione acida del campione; l'analisi del contenuto di B[a]P mediante gascromatografia ad alta risoluzione (hrGC-FID) e conferma qualitativa mediante rivelatore di

spettrometria di massa (hrGC-MS), previa estrazione del materiale particellare con solvente e purificazione dell'estratto (DM 24.11.1994).

La tabella 1 descrive le concentrazioni relative alle due campagne di rilevamento (campionamenti di 24 h). La tabella 2 descrive la concentrazione di alcuni metalli pesanti, di particolare interesse igienico-sanitario, presenti nel materiale particellare. La tabella 3 riporta i dati relativi alla concentrazione di B[a]P nel materiale particellare in sospensione PM10 (ng/m^3), rilevato nella postazione di Taranto «Tamburi cimitero», mediante campionamenti di 24 h relativi al periodo denominato stagione calda (8 agosto 1999-2 settembre 1999) e al periodo stagione fredda (9 febbraio 2000-22 febbraio 2000). Le misure delle deposizioni totali mediante deposimetri tipo Bulk ha consentito di valutare il tasso al suolo delle deposizioni secche e umide contemporaneamente; le tabelle 4 e 5 riassumono rispettivamente i dati relativi ai flussi di deposizione delle polveri e del loro contenuto in metalli.

Conclusioni

Il quadro che è emerso dai diversi rilevamenti di materiale particellare nelle sue diverse frazioni granulometriche ha confermato una situazione estremamente critica, peraltro già evidenziata in altre indagini. Le PTS si sono nettamente differenziate tra il periodo caldo e il periodo freddo; a differenza di altre aree urbane il periodo caldo ha fatto registrare i valori maggiori evidenziando un apporto dovuto alla movimentazione delle materie prime dell'acciaieria e del cementificio che in periodi con precipitazioni scarse o assenti comporta una maggiore emissione di polveri diffuse. Il rapporto PM10/PTS è risultato nella postazione «Tamburi cimitero» 0,49 nella stagione calda e 0,57 nella stagione fredda; nella postazione «Tamburi scuola», per la sola stagione fredda, è stato di 0,45; il rapporto PM2,5/PM10 nella stessa postazione è risultato pari a 0,48. Tali valori confermano una consistente e diffusa concentrazione di polveri sospese e un'influenza delle sorgenti industriali maggiore rispetto a quelle urbane. Infatti in aree prettamente urbane, dove le sorgenti principali di polveri sono costituite da

traffico autoveicolare e impianti di riscaldamento civili, il rapporto PM10/PTS risulta essere in genere di circa 0,8 (nella città di Roma i valori medi annuali che si riscontrano sono di 0,87), mentre i valori di PM2,5/PM10 risultano essere di 0,58 (7,8). A conferma di ciò va notato che la normativa nazionale⁹ indica che «per valutare il livello di particelle sospese in riferimento al valore limite di cui al comma 1 (PTS) si possono utilizzare i dati relativi al PM10 moltiplicati per un fattore di 1,2». Particolarmente elevati risultano anche il PM10 e il PM2,5, pur considerando il breve periodo di rilevamento (ma rappresentativo di una situazione estiva e di una invernale), se confrontati con gli attuali limiti per il PM10 (40 µg/m³, media annuale; 50 µg/m³, media giornaliera)⁹ e con l'allora in vigore «obiettivo di qualità» (40 µg/m³, media annuale).¹⁰ I valori di concentrazione del piombo sono risultati inferiori di circa due ordini di grandezza all'attuale limite (0,5 µg/m³); per gli altri metalli, non ancora normati, si sono riscontrati valori comparabili a quelli rilevabili nelle aree industriali.

I valori di deposizioni totali hanno evidenziato una notevole ricaduta di polveri nelle due postazioni del quartiere Tamburi, e particolarmente preoccupante è risultata quella relativa alla scuola, considerando la tipologia di popolazione che viene a essere esposta. I dati rilevati appaiono particolarmente elevati se si confrontano, in assenza di limiti nazionali, con i limiti della normativa tedesca che prescrive per le polveri sedimentabili valori di deposizione di 350 mg/m²d come media annuale.¹¹ La postazione situata nel comune di Statte sostanzialmente risente in misura minore delle polveri sedimentabili originate dal polo industriale (stagione estiva di 225 mg/m²d, stagione invernale 153 mg/m²d). Per Pb e Cd presenti nelle deposizioni un confronto con i limiti della citata normativa tedesca (media annuale) evidenzia concentrazioni contenute, e per As, Cd e Ni i livelli rilevati sono riscontrabili in aree urbane.^{12,13}

Le concentrazioni di B[a]P nel PM10 rilevate nel quartiere Tamburi (stagione estiva 1,9 ng/m³, stagione invernale 2,6 ng/m³), pur considerando il breve periodo di campionamento, risultano superiori all'obiettivo di qualità indicato nel DM 25.11.1994 (media annuale) e nella Direttiva 2004/107/CE «concernente l'arsenico, il cadmio, il mercurio, il nichel e gli idrocarburi policiclici aromatici nell'aria ambiente». La Direttiva introduce il «valore obiettivo» definito come la concentrazione nell'aria ambiente fissata per evitare, prevenire o ridurre gli effetti nocivi per la salute umana e l'ambiente nel suo complesso che dovrà essere raggiunta per quanto possibile nel corso di un dato periodo.¹⁴ Lo studio ha evidenziato la criticità ambientale dell'area e ha consentito una valutazione dei livelli ambientali, permettendo di raccogliere una base di dati che potrà essere utilizzata anche per una successiva individuazione di priorità di intervento, per la progettazione di una sistematica

sorveglianza ambientale e in particolare per la verifica dell'efficacia degli interventi intrapresi. Detta sorveglianza dovrà tenere conto in particolare anche di inquinanti «non convenzionali» ma di forte interesse sanitario, in considerazione della diretta esposizione della popolazione di Taranto; in particolare il PM10 (attualmente già inserito nella normativa), il PM 2,5 (di prossima normazione), il B[a]P e i metalli (direttiva 2004/107/CE – As, Cd, Ni).

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. DPR 23 aprile 1998. *Approvazione del piano di disinquinamento per il risanamento del territorio della provincia di Taranto.*
2. ENEA. *Area di Taranto Fase A: Identificazione delle problematiche ambientali e di sicurezza. Rapporto di sintesi.* 1999.
3. Pepe CL, Fiume F, Lattarulo O, Messa F, Perrino VM. Valutazione qualitativa dell'aria in zona industriale di Taranto e correlazione con zone residenziali: limitrofe (quartiere Tamburi) e distante (Castellaneta 30 km). In: *Atti II Congresso Europeo di Igiene Industriale, Bari 30/6/99-3/7/99.* Bari, 1999.
4. Comune di Taranto. Valutazione preliminare della qualità dell'aria in base al DM 21/4/99 n. 163 «Regolamento recante norme per l'individuazione dei criteri ambientali e sanitari in base ai quali i sindaci adottano le misure di limitazione della circolazione». Taranto, 1999.
5. Comune di Taranto. *Rapporto annuale sulla qualità dell'aria – Anno 2000.* Taranto, 2000.
6. U.S. Environmental Protection Agency. *Industrial Source Complex (ISC3) Models.* EPA-454/B-95-003°.
7. Marconi A, Cattani G, Cusano M et al. Livelli di concentrazione in aria di particelle ultrafini in due siti urbani di Roma; andamenti stagionali e correlazione con inquinanti convenzionali. In: *Atti Seminario «Le polveri sottili dai processi di combustione, il degrado ambientale e l'effetto sulla salute. Controllo e prevenzione».* Ecomondo Rimini 3-6 novembre 2004, pp. 660-69.
8. D'Innocenzo F, Di Filippo P, Lepore L, Marconi A. PM10 and PM2,5 concentrations in urban air and size fraction distribution of toxic metals. *Annali di Chimica* 1998; 88.
9. DM 2 aprile 2002, n. 60. Recepimento della direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo e della direttiva 2000/69/CE relativa ai valori limite di qualità dell'aria ambiente per il benzene e il monossido di carbonio.
10. DM 25 novembre 1994. Aggiornamento delle norme tecniche in materia di limiti di concentrazione e di livelli di attenzione e di allarme per gli inquinamenti atmosferici nelle aree urbane e disposizioni per la misura di alcuni inquinanti di cui al DM 15 aprile 1994. *Suppl ord Gazz Uffn.* 290 del 13 dicembre 1994.
11. TA-Luft. *Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft-TA Luft: «Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionschutzgesetz».* Vom 27 Februar 1986 (GMBL.S.95).
12. WHO. *Air Quality Guidelines for Europe.* Second Edition, Copenhagen WHO, Regional Office for Europe, 2000.
13. European Communities. *Ambient air pollution by As, Cd, and Ni compounds.* Position Paper, 2001.
14. Unione Europea. Direttiva 2004/107/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2004 concernente l'arsenico, il cadmio, il mercurio, il nichel e gli idrocarburi policiclici aromatici nell'aria ambiente. EU, 2005.

Studio geografico sulla mortalità per tumore del polmone nei residenti a Piombino attorno alla locale cokeria

Geographical study on lung cancer mortality among residents in the neighbourhood of the coke plant in Piombino

Elisabetta Chellini,¹ Anna Maria Pizzo,¹ Alessandro Barbieri,² Marco Battaglini,² Annibale Biggeri,³ Giulio Bardi,⁴ Adele Seniori Costantini¹

¹ UO Epidemiologia ambientale-occupazionale, CSPO, Firenze

² UO Igiene pubblica, Zona Val di Cornia, ASL 6, Livorno

³ Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze

⁴ Dipartimento cardio-toracico, Azienda ospedaliera universitaria di Pisa

Corrispondenza: Elisabetta Chellini, UO Epidemiologia ambientale-occupazionale, CSPO, Firenze; e-mail: e.chellini1@cspo.it

Riassunto

Obiettivi: valutare il rischio di tumore del polmone nella popolazione residente attorno alla cokeria di Piombino.

Disegno: studio di tipo geografico.

Setting e partecipanti: sono stati considerati i decessi per tumore del polmone avvenuti nel periodo 1986-2000 fra i residenti nel comune di Piombino.

Outcome principali: sono stati calcolati, per gli anni 1986-2000, i casi osservati e quelli attesi nella popolazione residente per ciascuna sezione di censimento, utilizzando 4 diverse distribuzioni di residenza dei casi: al decesso, 10 anni prima del decesso, 15 anni prima del decesso, e la loro più lunga residenza a Piombino. I casi attesi sono stati calcolati, aggiustando per un indice di deprivazione, utilizzando i tassi di mortalità per tumore del polmone specifici per età e sesso relativi all'intera area comunale. Sono stati quindi calco-

lati i trend dei rischi relativi per le quattro distribuzioni di frequenza dei casi per area circolare attorno all'impianto, usando il test condizionale di Stone.

Risultati: un eccesso significativo di rischio di morte per tumore del polmone è stato osservato con il diminuire della distanza dall'impianto solo utilizzando la casistica caratterizzata dall'aver il più lungo periodo di residenza in Piombino.

Conclusioni: premesso che fumo e occupazione hanno svolto un ruolo causale rilevante nella casistica esaminata, dai risultati ottenuti non è possibile escludere l'esistenza di un rischio ambientale dovuto a esposizione agli inquinanti emessi dalla locale cokeria.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 50-52)

Parole chiave: tumore del polmone, mortalità, studio geografico, inquinamento ambientale

Abstract

Objectives: to evaluate a possible risk of lung cancer related to environmental pollutants in the population living in Piombino, Italy, in the neighborhood of the local coke plant.

Design: geographical study.

Setting and participants: lung cancer deaths occurred in 1986-2000 in residents in Piombino were included in the study.

Main outcome measures: observed and expected number of cases for each census unit were computed using 4 different case distributions by residence in the area: at the time of death, 10 years before death, 15 years before death, and the longer residence in Piombino. For each census unit, the expected cases of male lung cancer death in 1986-2000 were calculated using the cause-, sex- and

age-specific mortality rates of the entire area, obtained with the four case distributions. Data was analyzed and adjusted for an index of social deprivation, using the Stone conditional test.

Results: a significant excess risk of lung cancer mortality, decreasing with distance from the plant, was observed only when the cases experiencing their longer residence in Piombino were included in the analysis.

Conclusions: smoking habits and occupation are the most important risk factors, nevertheless environmental pollutants might have played an additional role in the causation of the excess risk observed. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 50-52)

Keywords: lung cancer, mortality, geographical study, environmental pollution

Premessa

Piombino è definita «area critica a elevata concentrazione di attività industriali» (figura 1): è sede di un porto, di un'acciaieria e di una centrale elettrica a olio combustibile. Nella zona residenziale di Cotone a Piombino, situata a ridosso della cokeria e nelle vicinanze del centro urbano della città-

dina, sono stati evidenziati livelli elevati di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), in particolare benzo(a)pirene, con una media giornaliera pari a 17 µg/m³, a fronte di un valore di qualità dell'aria pari a 1 µg/m³.¹

L'analisi della mortalità 1987-98 per tumore del polmone, effettuata dal Registro di mortalità regionale toscano, ha mo-

Distanza	osservati	attesi	SMR
0,0-0,69	9	3,74	2,41
0,7-1,39	87	69,49	1,25
1,4-2,09	134	134,39	1,00
2,1-2,79	15	25,08	0,65
2,8-3,49	8	15,30	0,65
3,5-4,89	4	2,51	0,65
≥4,9	15	21,50	0,65

LR condizionale test per il trend (MonteCarlo P-Value) 0,0001

Tabella 1. Decessi per tumore del polmone osservati e attesi (aggiustati per età e indice di deprivazione) negli anni 1986-2000 fra residenti a Piombino, distribuiti per aree circolari a diversa distanza dalla locale cokeria nelle quali i deceduti hanno vissuto più a lungo nella loro vita; SMR lisciati e aggiustati per età e indice di deprivazione, e test per il trend.

Table 1. Lung cancer deaths in Piombino in males in 1986-2000: observed and expected (adjusted by age and deprivation index) number of cases with residence in Piombino at time of death and with their longer residence in Piombino by circular area around the coke plant; isotonic regression SMRs with adjustment for age and deprivation index and test for trend.

strato un numero di decessi nel Comune di Piombino, per il solo sesso maschile, superiore a quello atteso nello stesso periodo di tempo prendendo come riferimento l'intera area regionale.² E' stato pertanto effettuato uno studio geografico con lo scopo di valutare se vi era un rischio per la popolazione di Piombino legato all'inquinamento ambientale causato dalla cokeria.

Materiali e metodi

Sono stati considerati i decessi del periodo 1986-2000 per tumore del polmone in soggetti di sesso maschile residenti a Piombino al momento del decesso. Per ciascun soggetto è stata ricostruita la storia residenziale presso l'anagrafe del Comune di Piombino. Ogni residenza in Piombino è stata quindi associata alla relativa sezione di censimento e sono state calcolate le distanze dalla cokeria al centroide di ogni singola sezione. Per ogni sezione di censimento è stata anche ricostruita la struttura della popolazione maschile residente per fasce quinquennali di età nel periodo 1986-2000, a partire da quella del censimento 1991.

E' stato successivamente calcolato il numero dei casi osservati e il numero dei casi attesi per ogni singola sezione di censimento in base ai tassi specifici di mortalità età e sesso specifici dell'intera popolazione del comune di Piombino, nel periodo analizzato, utilizzando 4 diverse distribuzioni di residenza dei casi in studio:

- al momento del decesso;
- 10 anni prima del decesso;
- 15 anni prima del decesso;
- la residenza di più lunga durata a Piombino.

A ogni sezione di censimento è stato poi attribuito un indice di deprivazione calcolato in base alla distribuzione in ogni

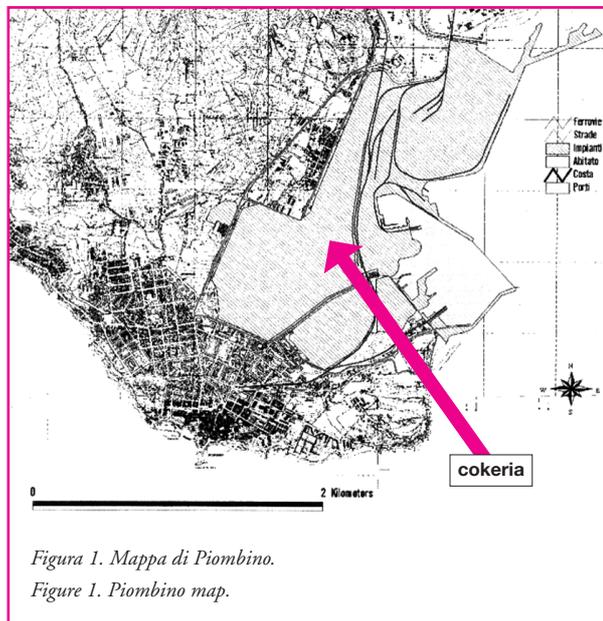


Figura 1. Mappa di Piombino.

Figure 1. Piombino map.

singola sezione di 4 variabili desunte dal censimento 1991, e cioè le percentuali di:

- soggetti con basso titolo di studio comprendente gli alfabeti, gli alfabeti senza alcun titolo di studio e coloro che hanno conseguito la sola licenza elementare;
- disoccupati;
- soggetti con lavoro dipendente;
- soggetti con abitazione in affitto.

Per la costruzione dell'indice di deprivazione si è tenuto conto della posizione della singola sezione rispetto al valore mediano ottenuto sull'intera area del Comune di Piombino per ogni variabile considerata.

I dati ottenuti per le 4 distribuzioni di residenza dei casi sono stati quindi analizzati con il test di Stone,³ modificato da Shaddick e Elliot,⁴ aggiustando per l'indice di deprivazione. Nell'analisi sono state considerate aree concentriche di 700 metri ciascuna attorno all'impianto, poiché il primo nucleo abitato risultava a 700 metri dalla cokeria.

Risultati

Si è osservato un eccesso di rischio nei primi 1.400 metri dall'impianto per tutti i 4 dataset utilizzati, e un progressivo aumento di mortalità per tumore del polmone al diminuire della distanza della residenza dalla cokeria, statisticamente significativo solo per i 272 casi di decesso con più lunga storia residenziale in Piombino (tabella 1).

Conclusioni

E' noto che il fumo e l'occupazione svolgono il ruolo causale più importante nell'insorgenza della patologia tumorale polmonare, e che le categorie di popolazione più svantaggiate fumano di più e possono essere maggiormente esposte a cance-

rogeni polmonari per motivi lavorativi, risultando quindi più a rischio rispetto al resto della popolazione. Proprio per questo su tutta la casistica esaminata è stata effettuata un'analisi che ha preso in considerazione la possibile diversa distribuzione per categorie sociali della popolazione nelle varie aree circostanti l'impianto: è stato calcolato un indice di deprivazione che ha tenuto conto di alcuni indicatori di livello socio-economico (titolo di studio, condizione professionale, godimento dell'abitazione) e i casi attesi sono stati calcolati aggiustando per tale indice. Riguardo al fumo e all'occupazione, dalle prime informazioni raccolte dai parenti prossimi viventi del 61% circa dei deceduti risulta che il 97% di questi fumava e il 70% aveva svolto un'attività lavorativa a rischio (il 63% aveva lavorato presso la locale acciaieria). I casi che sono risultati residenti nel quartiere a ridosso dell'azienda inoltre risultano essere stati tutti fumatori e per la gran parte occupati in acciaieria, ma anche aver vissuto per più lungo tempo, e in genere durante i primi anni della loro vita, proprio in questo

quartiere. Concludendo, fumo e occupazione hanno svolto un ruolo causale rilevante nella casistica esaminata, tuttavia dai risultati ottenuti non è possibile escludere l'esistenza di un rischio ambientale dovuto a esposizione agli inquinanti emessi dalla locale cokeria; ulteriori analisi, che utilizzino anche modelli diffusionali specifici degli IPA, potrebbero meglio chiarire l'impatto ambientale dell'inquinamento della cokeria.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. ARPAT. *Analisi del rischio per l'area di Piombino e strategie di intervento*. Firenze, 2000.
2. Regione Toscana, CSPO. *Morti per causa, anno 1999*. Firenze, 2001.
3. Stone RA. Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test. *Statist Med* 1988; 7: 649-60.
4. Shaddick G, Elliott P. Use of Stone's method in studies of disease risk around point sources of environmental pollution. *Statist Med* 1996; 15: 1927-34.

Studio di mortalità intorno a sei discariche di rifiuti in Toscana

A study on mortality around six municipal solid waste landfills in Tuscany Region

Fabrizio Minichilli,¹ Simone Bartolacci,² Eva Buiatti,³ Valentina Pallante,⁴ Danila Scala,⁵ Fabrizio Bianchi¹

¹Sezione di epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari, IFC-CNR, Pisa

²Centro statistico elaborazione dati, ARS Toscana, Firenze

³Osservatorio di epidemiologia, ARS Toscana, Firenze

⁴Sistema informativo regionale ambientale, ARPAT, Firenze

⁵Epidemiologia ambientale, ARPAT, Firenze

Corrispondenza: Fabrizio Minichilli, Istituto fisiologia clinica, Consiglio nazionale ricerche, Area della ricerca di S. Cataldo, Via Moruzzi 1, 56124 Pisa; tel. 050 3152106; fax 050 3152095; e-mail: fabrizio.minichilli@ifc.cnr.it

Riassunto

Obiettivo: descrivere la mortalità di popolazioni residenti nei dintorni di alcune discariche selezionate e contribuire a fornire indicazioni sul loro stato di salute.

Disegno: studio descrittivo di mortalità su base comunale e di aggregati di comuni.

Setting e metodi: mortalità registrata nel periodo 1995-2000 in sei aree di cinque province della Toscana in cui sono localizzate discariche di rifiuti solidi urbani e/o pericolosi. Come aree a maggiore esposizione sono state considerate quelle comprendenti i comuni che hanno la maggior parte della popolazione residente nella circonferenza, con raggio 5 km, centrata su ognuna delle discariche selezionate. Il confronto è operato con i tassi osservati nelle cinque province nello stesso periodo. I confronti statistici sono stati effettuati

mediante rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e rapporti bayesiani di mortalità corretti per età (BMR).

Outcome principali: mortalità per tutte le cause, per gruppi e cause specifiche di malattie tumorali e non tumorali.

Risultati: sono emersi eccessi di mortalità per le malattie del sistema circolatorio e cerebrovascolare, per i tumori del fegato, della vescica, del sistema linfematoipoietico e per i linfomi non-Hodgkin.

Conclusioni: i metodi utilizzati hanno prodotto indicazioni preliminari su associazioni tra residenza in aree con impianti di smaltimento di rifiuti e mortalità. Tali eccessi, in considerazione dei limiti degli studi macrogeografici, indirizzano verso ulteriori approfondimenti a livello microgeografico.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 53-56)

Parole chiave: epidemiologia ambientale, mortalità, discariche

Abstract

Objective: describing mortality of populations residing in the neighbourhoods of selected waste landfill sites and contributing to the definition of their health status.

Design: descriptive study of mortality at municipality and aggregated municipalities level.

Setting and methods: mortality from 1995 to 2000 in six areas of five provinces of Tuscany Region where municipal and/or hazardous waste landfills are located. Areas considered at higher exposure were those including municipalities where inhabitants mainly reside within 5 km from selected landfills. Comparison was made with rates observed in the five provinces in the same period. Statistical comparisons were performed using standardised mortality ra-

tios (SMR) and bayesian mortality ratios (BMR) adjusted for age.

Main outcomes: mortality for all causes, groups and specific causes of cancer and non-cancer diseases.

Results: statistically significant mortality excesses were found for circulatory system and cerebrovascular diseases, for lymphohematopoietic system, liver and bladder cancer and non-Hodgkin's lymphoma.

Conclusion: methods utilized have produced preliminary indications on associations between residence in areas with landfills and mortality. These excesses, also due to the limitations of macrogeographic studies, indicate that further insights at microgeographic level are needed.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 53-56)

Keywords: environmental epidemiology, mortality, solid waste landfills

Introduzione

Lo smaltimento di rifiuti in discarica, non differenziato e non adeguatamente gestito, può generare contaminazioni dell'ambiente attraverso il rilascio di sostanze tossiche nell'aria, nel suolo, e nelle falde superficiali e profonde. L'esposizione a tali inquinanti aumenta il rischio di insorgenza di patologie. Tre ampie rassegne bibliografiche¹⁻³ sugli effetti sanitari in popolazioni residenti presso discariche hanno revisionato numerosi studi, sia descrittivi sia analitici, pubblicati dal 1980

al 2001. Tali studi hanno messo in luce, nelle zone considerate più esposte, incrementi di rischio di morbosità e di mortalità per i tumori del polmone, della vescica, del fegato, della prostata, dello stomaco, dell'utero e della laringe, per le leucemie, per le malattie respiratorie, gastrointestinali e della pelle, per il basso peso alla nascita e per le malformazioni congenite alla nascita, totali e specifiche.

Complessivamente gli studi condotti fino a oggi non hanno prodotto risultati conclusivi sulle relazioni causa-effetto ipo-

tizzate, tuttavia hanno dato indicazioni di notevole importanza sui rischi potenziali per le comunità esposte e su come approfondirne le conoscenze.

L'approfondimento di tali tematiche è fondamentale per risolvere i complessi problemi connessi alla produzione, al trattamento dei rifiuti e alla gestione degli impianti.

Obiettivi

Lo studio geografico descrittivo, effettuato in collaborazione con l'Agenzia regionale di sanità della Toscana e con l'ARPA della Toscana, ha lo scopo primario di fornire indicazioni generali sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei dintorni di impianti di smaltimento di rifiuti urbani e pericolosi. In particolare, si propone di descrivere l'andamento geografico a livello comunale degli indicatori di mortalità nelle zone oggetto di studio e fornire spunti per svolgere approfondimenti su eccessi di mortalità emergenti.

Razionale del metodo di studio

Il presente studio geografico descrittivo, come la maggior parte degli studi di questo tipo, presenta diversi limiti riportati di seguito.⁴⁻⁶ L'esposizione dovuta ai contaminanti presenti in discarica non è separabile dall'esposizione ad altre sorgenti inquinanti sul territorio, con particolare riferimento ad altri impianti industriali localizzati nelle aree a rischio. L'esposizione non è misurata per ogni singolo individuo ma è riferita a un aggregato di soggetti residenti nella stessa area (il Comune), con conseguente possibile misclassificazione dei soggetti in termini di esposizione. Le stime di rischio non sono aggiustate per i principali fattori di confondimento o di modificazione d'effetto come l'occupazione, la migrazione dei soggetti, l'abitudine al fumo e all'alcol, l'alimentazione e la familiarità, a causa della loro mancata disponibilità nelle rilevazioni routinarie. Infine è doveroso ricordare la suscettibilità alla cosiddetta fallacia ecologica. Il disegno e le limitazioni dello studio non consentono di indagare la relazione causa-effetto, quindi non si possono

utilizzare gli indicatori di rischio stimati a livello geografico come indicatori di rischio attribuibile né alla presenza di discariche né alle sostanze nocive prodotte dalle discariche.

Materiali

Lo studio è stato effettuato su sei aree in cui si trovano siti di discarica di rifiuti solidi urbani e/o pericolosi nelle province di Pistoia, Firenze, Livorno, Pisa e Arezzo. L'analisi è stata svolta su decessi occorsi nella popolazione residente nel periodo 01.01.1995-31.12.2000 (fonte: Registro toscano di mortalità). I dati sulla popolazione residente sono stati forniti dall'Area extradipartimentale di statistica della Regione Toscana. L'area considerata maggiormente esposta è stata definita come la totalità dei comuni che hanno il centro urbano contenuto nella circonferenza di raggio 5 km centrata su ognuna delle discariche selezionate. Per la definizione dell'esposizione di ogni zona sono state considerate la potenziale presenza di sostanze nocive e l'inclusione di una popolazione di dimensioni apprezzabili a fini di potenza statistica.

Le aree oggetto di studio sono centrate intorno alle discariche di: Vigiano – Borgo S. Lorenzo (FI), Gello – Pontedera (PI), Tiro a Segno – Cascina (PI), Scapigliato – Rosignano Marittimo (LI), Casa Rota – Terranova Bracciolini (AR), Fossetto – Monsummano Terme (PT). La selezione delle discariche è stata basata sull'esigenza di considerare tipologie diversificate di rifiuti (sia urbani, sia speciali), di comprendere una popolazione abbastanza numerosa (i soggetti esposti sono complessivamente 139.000) e di analizzare discariche con un'attività della durata di almeno 10 anni alla data di inizio dello studio in modo da garantire, nell'ipotesi di popolazione stabile, un periodo di induzione-latenza almeno di uguale durata.

È stata studiata la mortalità generale e per cause specifiche, tumorali e non tumorali, selezionate sulla base di un elenco stilato dall'Agency for Toxic Substances and Disease Registry, sulla base delle risultanze di diverse indagini sanitarie e valutazioni tossicologiche intorno a siti di discarica.⁷

Causa	sessu	O	SMR ₁	IC 95%	SMR ₂	IC 95%
mortalità per tutte le cause	F	15.034	0,999	0,983-1,015	0,997	0,981-1,013
	M	14.971	0,999	0,983-1,015	0,995	0,980-1,012
malattie del sistema circolatorio	F	7.556	1,039	1,016-1,063	1,016	0,993-1,039
malattie cerebrovascolari	F	2.835	1,09	1,050-1,131	1,043	1,005-1,082
	M	1.848	1,065	1,017-1,115	1,013	0,968-1,061
tutti i tumori	F	3.593	0,975	0,944-1,008	0,996	0,964-1,029
	M	5.113	0,999	0,972-1,027	1,004	0,976-1,032
tumore fegato e dotti biliari	F	292	1,146	1,019-1,286	1,093	0,972-1,226
	M	394	1,166	1,054-1,287	1,155	1,044-1,275
tumore mammella	F	541	1,014	0,930-1,103	1,092	1,002-1,188

Tabella 1. Mortalità nei maschi e nelle femmine per tutte le cause, per tutti i tumori e per cause specifiche risultate statisticamente in eccesso nella totalità delle aree selezionate (periodo 1995-2000). O= casi osservati (O >5); SMR₁= rapporto standardizzato di mortalità per età; SMR₂= rapporto standardizzato di mortalità per età e ID con relativi intervalli di confidenza (IC 95%).

Table 1. Significant cause-specific mortality excesses in the totality of selected areas (males and females, 1995-2000). O= observed cases (O >5); SMR₁= standardised mortality ratios adjusted for age; SMR₂= standardised mortality ratios adjusted for age and ID with related CI 95%.

Patologia	sezzo	area	codice	Comune	O	SMR ₂	IC 95%	BMR	IC 95%	
tumore vescica	M	Fossetto	47016	P. Buggianese	10	2,16	1,16-4,01	1,02	0,88-1,19	
		Casa Rota	48016	Figline Valdarno	15	1,7	1,03-2,83	1,02	0,89-1,19	
			51033	S. Giovanni V.	19	1,92	1,23-3,02	1,04	0,91-1,24	
tumore fegato	F	Vigiano	48049	Vicchio	7	2,13	1,02-4,47	1,04	0,88-1,27	
	M	Tiro a Segno	50008	Cascina	52	1,49	1,13-1,95	1,3	1,00-1,64	
linfoma non-Hodgkin	F	Fossetto	47011	Montecatini T.	13	2,18	1,27-3,76	1,05	0,89-1,31	
		Casa Rota	48016	Figline Valdarno	9	2,23	1,16-4,29	1,03	0,87-1,26	
	M	Tiro a Segno	50026	Pisa	39	1,36	1,00-1,87	1,06	0,91-1,28	
		Casa Rota	51033	S. Giovanni V.	12	2,06	1,17-3,63	1,05	0,88-1,35	
sistema linfoematopoietico	M	Fossetto	47016	P. Buggianese	12	1,96	1,11-3,45	1,02	0,86-1,24	
	malattie del sist. circolatorio	F	Vigiano	48042	Scarperia	109	1,29	1,07-1,55	1,17	1,01-1,35
48049				Vicchio	119	1,2	1,01-1,44	1,12	0,96-1,29	
M		Vigiano	Gello	50013	Crespina	70	1,3	1,03-1,65	1,14	0,95-1,35
				50017	Lari	167	1,26	1,08-1,47	1,18	1,03-1,34
				48042	Scarperia	104	1,33	1,09-1,61	1,13	0,98-1,30
malattie cerebrovascolari	F	Fossetto	47009	Monsummano T.	128	1,18	0,99-1,40	1,14	0,97-1,32	
			47011	Montecatini T.	194	1,14	0,99-1,31	1,12	0,98-1,26	
	M	Vigiano	47013	Pieve a Nievole	65	1,26	0,99-1,60	1,15	0,95-1,39	
			Gello	50013	Crespina	34	1,77	1,26-2,47	1,28	0,99-1,63
				50017	Lari	67	1,41	1,11-1,79	1,24	1,01-1,50
	F	Fossetto		50028	Ponsacco	79	1,25	1,01-1,56	1,16	0,96-1,38
			Casa Rota	51033	S. Giovanni V.	143	1,18	1,01-1,39	1,14	0,98-1,31
			Gello	50013	Crespina	22	1,59	1,04-2,41	1,14	0,90-1,44
				50034	Santa Luce	13	1,74	1,01-2,99	1,1	0,87-1,39
			Casa Rota	51033	S. Giovanni V.	110	1,3	1,08-1,57	1,18	1,01-1,38

Tabella 2. Eccessi di mortalità statisticamente significativi o ai limiti della significatività statistica, per causa e sesso, nei comuni inclusi nelle aree oggetto di studio (periodo 1995-2000). O= casi osservati (O >5); SMR₁= rapporto standardizzato di mortalità per età; SMR₂= rapporto standardizzato di mortalità per età e ID; BMR= rapporto bayesiano di mortalità aggiustato per ID ed età con relativi intervalli di confidenza (IC 95%).

Table 2. Significant specific mortality excesses by cause and sex among the selected municipalities (1995-2000). O= observed cases (O >5); SMR₁= standardised mortality ratios adjusted for age; SMR₂= standardised mortality ratios adjusted for age and ID; BMR bayesian mortality ratios adjusted for age and ID with related CI 95%.

Metodi

Le analisi per sesso e causa sono state effettuate nei seguenti ambiti spaziali:

- l'intera area comprendente i comuni considerati «esposti»;
 - i singoli comuni della totalità del territorio delle 5 province.
- L'analisi ha previsto la produzione di:
- rapporto di mortalità standardizzato (SMR) per età e per indice di deprivazione (ID);
 - rapporto bayesiano di mortalità (BMR) corretto per età e per ID.

L'indicatore è stato stimato mediante il modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana di Besag, York e Mollié.⁸ Questo permette di valutare, per le aree d'interesse, l'esistenza di aggregati di comuni con eccessi di mortalità, mettendo in risalto la presenza di una struttura spaziale dei dati, depurando per la variabilità extrapoissoniana.

I tassi di riferimento specifici per sesso e ID sono stati calcolati considerando la popolazione media residente nelle cinque province nel periodo 1995-2000 (fonte ISTAT).

Gli indicatori SMR e BMR sono stati calcolati, rispettivamente, mediante l'utilizzo di STATA 8 SE⁹ e Winbugs 1.4.¹⁰

Risultati

Le aree in studio includono circa il 20% della popolazione delle cinque province selezionate. I comuni interessati sono eterogenei per dimensione sia geografica sia demografica, ma abbastanza omogenei per quanto riguarda la situazione socioeconomica. Dalle analisi (tabella 1) sono emersi eccessi di mortalità statisticamente significativi per le malattie del sistema circolatorio nelle femmine, per le malattie cerebrovascolari sia nei maschi sia nelle femmine, per il tumore al fegato nei maschi e nelle femmine e per il tumore alla mammella nelle femmine. Inoltre, sono emersi eccessi degni di attenzione, seppure statisticamente non significativi, per i linfomi non-Hodgkin sia nei maschi (139 casi; SMR_{età e ID} = 1,11; [0,93-1,30]) sia nelle femmine (133 casi; SMR_{età e ID} = 1,15; [0,97-1,37]), per il tumore alla vescica (267 casi; SMR_{età e ID} = 1,11; [0,98-1,25]) e per il sistema linfoematopoietico nei maschi (379 casi, SMR_{età e ID} = 1,10; [0,99-1,22]).

Per le patologie in studio, l'analisi spaziale effettuata mediante l'indicatore BMR a livello comunale, non ha indicato pattern particolari intorno alle aree d'interesse, in quanto i pochi

comuni con indicatori significativamente più elevati sono distribuiti irregolarmente. Tali comuni presentano eccessi di mortalità statisticamente significativi o ai limiti della significatività statistica per il tumore alla vescica, al fegato, per il tumore del sistema linfematoietico, per il linfoma non-Hodgkin, per le malattie cerebrovascolari e del sistema circolatorio. Dai dati raccolti in tabella 2 sono emersi eccessi consistenti (per consistenza si intende significatività statistica sia tramite SMR sia BMR) per il tumore al fegato nei maschi residenti nel Comune di Cascina (PI) (compreso nell'area intorno alle discariche di Gello – Pontedera e del Tiro a Segno – Cascina), per le malattie del sistema circolatorio nelle femmine residenti nel Comune di Scarperia (FI) (compreso nell'area intorno alla discarica di Vigiano – Borgo S. Lorenzo) e nelle femmine residenti nel Comune di Lari (PI) (compreso nell'area intorno alle discariche di Gello – Pontedera), e infine per le malattie cerebrovascolari nei maschi residenti nel Comune di S. Giovanni Valdarno (AR) (compreso nell'area intorno alle discariche di Casa Rota – Terranova B.) e nelle femmine residenti nel Comune di Lari (PI) (compreso nell'area intorno alle discariche di Gello – Pontedera).

Conclusioni

La mortalità nelle zone considerate esposte a effetti di discarica, sia per tutte le cause sia per tutti i tumori, non è risultata difforme da quella di riferimento (tabella 1). Inoltre, il numero di cause specifiche trovate in eccesso di mortalità è risultato comparabile al numero di cause emerse in difetto. Alcuni dei risultati ottenuti sono concordanti con quelli presenti in letteratura, in particolare per quanto riguarda i linfomi non-Hodgkin,¹¹⁻¹⁶ il tumore al fegato^{11,15-17} e alla vescica,^{18,19} le malattie cerebrovascolari e del sistema circolatorio.²⁰ Occorre peraltro evidenziare che eccessi dello stesso tipo sono emersi anche in comuni lontani dalle aree oggetto di studio. Nonostante l'importanza dei risultati, le conoscenze sui rischi di vivere vicino a discariche risultano ancora troppo limitate dalle misure proxy di esposizione e da carenze di controllo dei confondenti.¹⁻³ E' inoltre da tenere presente la non adeguatezza del disegno utilizzato per considerare la diversa latenza dei tumori e l'eziologia multifattoriale delle patologie in studio. E' pertanto necessaria una seconda generazione di studi epidemiologici analitici, che tengano in considerazione i tempi di induzione-latenza delle diverse patologie, i potenziali confondenti, la storia residenziale individuale, le misure di concentrazione degli inquinanti in ogni area e che, quando ritenuto fattibile e utile, facciano ricorso all'uso di marcatori di risposta fisiologica o a biomarcatori di esposizione. Lo sviluppo di queste conoscenze può essere utile per la regolamentazione della gestione dei rifiuti. Lo studio effettuato ha raggiunto gli obiettivi prefissati di descrizione ed esplorazione usando solo dati routinari, indirizzando poi all'effettuazione di studi di approfondimento sulla mortalità e la morbosità per le malattie cerebrovascolari e del sistema circolatorio, per i tu-

mori di fegato, vescica, sistema linfematoietico e per i linfomi non-Hodgkin in alcuni comuni inclusi nelle aree limitrofe a discariche.

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti. Si ringrazia Michela Rial della Sezione di epidemiologia dell'IFC-CNR di Pisa per il lavoro di editing e di traduzione e Anna Pierini per la lettura critica e i suggerimenti; Paola Michelozzi del Dipartimento di epidemiologia, ASL RM/E; Stefania Arniani dell'Osservatorio di epidemiologia dell'ARS Toscana di Firenze per la collaborazione e la documentazione che hanno reso possibile lo studio.

Bibliografia

- Vrijheid M. Health effects of residence near hazardous waste landfill sites: a review of epidemiologic literature. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 1): 101-12.
- Rushon L. Health Hazards and waste management. *Br Med Bull* 2003; 68: 183-97.
- Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull* 2003; 68: 25-45.
- Cislaghi C, Luppi G, Biggeri A. Le analisi spaziali in epidemiologia. *Epidemiol Prev* 1995; 19: 131-228.
- Elliott P, Martuzzi M, Shaddick G. Spatial statistical methods in environmental epidemiology: a critique. *Stat Methods Med Res* 1995; 4(2): 137-59.
- Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health* 1995; 16: 61-81.
- Johnson BL. *Impact of hazardous waste on human health: hazard, health effects, equity, and communication issues*. Boca Raton, USA, Lewis Publishers, 1999.
- Besag J, York JC, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Statist Math* 1991; 43(1): 1-59.
- STATA Corporation. *STATA Reference Manual Release 8. Volume 1-5*. College Station, Texas, Stata press, 2003.
- Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best NG, Gilks WR. *BUGS: Bayesian inference Using Gibbs Sampling, Version 0.5 (Version ii)*; 1996. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/documentation/contents.shtml>
- Elliott P, Shaddick G, Kleinschmidt I et al. Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain. *Br J Cancer* 1996; 73 (5): 702-10.
- Knox EG. Childhood cancers, birthplaces, incinerators and landfill sites. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 391-97.
- Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 13-19.
- Floret N, Mauny F, Challier B et al. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology* 2003; 14(4): 392-98.
- Goldberg MS, Siemiatyck J, DeWar R, Desy M, Riberdy H. Risks of developing cancer relative to living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec, Canada. *Arch Environ Health* 1999; 54(4): 291-96.
- Goldberg MS, al-Homsi N, Goulet L, Riberdy H. Incidence of cancer among persons living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec. *Arch Environ Health* 1995; 50 (6): 416-24.
- Elliott P, Eaton N, Shaddick G, Carter R. Cancer incidence near municipal waste incinerators in Great Britain Part 2: histopathological and case-note review of primary liver cancer cases. *Br J Cancer* 2000; 82 (5): 1103-06.
- Mallin K. Investigation of a bladder cancer cluster in Northwestern Illinois. *Am J Epidemiol* 1990; 132: S96-S106.
- Lewis-Michl EL, Kallenbach LR, Geary NS et al. Investigation of cancer incidence and residence near 38 landfills with soil gas migration conditions: New York State, 1980-1989. *ATSDR/HR-98-93*. Atlanta, Agency for Toxic Substance and Disease Registry, 1998.
- Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R. Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002; 26 (6) Suppl: 1-56.

Mortalità per tumore maligno della pleura e casi indennizzati di asbestosi nei comuni della Sardegna (1980-2000)

Pleural cancer mortality and compensated cases of asbestosis in Sardinia Region municipalities (1980-2000)

Alessandro Marinaccio,¹ Pierluigi Altavista,² Alessandra Binazzi,² Pietro Comba,³ Marina Mastrantonio,² Massimo Nesti,¹ Roberto Pasetto,³ Alberto Scarselli,¹ Raffaella Uccelli,² Roberta Pirastu³

¹Dipartimento di medicina del lavoro, Laboratorio di epidemiologia occupazionale, Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro – ISPESL

²Laboratorio di tossicologia e scienze biomediche, Ente nazionale per l'energia e l'ambiente – ENEA

³Dipartimento ambiente e connessa prevenzione primaria, Reparto di epidemiologia ambientale, Istituto superiore di sanità – ISS

Corrispondenza: Alessandro Marinaccio, ISPESL, Dipartimento di medicina del lavoro, Laboratorio di epidemiologia occupazionale, via Alessandria 220, 00198 Roma; tel. 06 44280398; fax 06 44250639; e-mail: alessandro.marinaccio@ispesl.it

Cosa si sapeva già

■ In Sardegna l'area del Sulcis-Iglesiente-Guspinese e l'area industriale di Porto Torres sono state dichiarate «siti di interesse nazionale per le bonifiche». Precedenti analisi geografiche hanno mostrato un significativo eccesso di mortalità per tumore maligno della pleura negli anni 1988-1997 in alcuni comuni (Cagliari, Carloforte, La Maddalena, Santa Teresa di Gallura e Settimo San Pietro).

Cosa si aggiunge di nuovo

■ In un'analisi di lungo periodo (1980-2000) il cluster di maggior rilievo per i decessi per tumore della pleura emerge nella zona sudoccidentale dell'isola, definito dai comuni di Carloforte, Calasetta, Portoscuso e Sant'Antioco; un secondo cluster emerge nel Comune de La Maddalena. Per i casi indennizzati di asbestosi il territorio del Comune di Marrubiu definisce nettamente il cluster più evidente. I risultati mostrano la necessità di avviare la sorveglianza epidemiologica e l'analisi delle modalità di esposizione per i casi incidenti di mesotelioma maligno sull'intero territorio regionale.

Riassunto

Obiettivo: descrivere la distribuzione geografica per la Sardegna delle patologie asbesto correlate dal 1980 al 2000 per le quali esistono registrazioni correnti dei dati di lungo periodo (mortalità per tumore maligno della pleura e casi indennizzati di asbestosi) e identificare le aree a maggiore rischio.

Disegno: per ciascun comune sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità e di incidenza (SMR e SIR) rispettivamente per tumore maligno della pleura e per i casi indennizzati di asbestosi utilizzando, per stimare il numero dei casi attesi, i tassi specifici per sesso ed età della regione Sardegna. Per l'identificazione dei cluster territoriali e la valutazione della loro significatività statistica è stato utilizzato il software SatScan.

Setting: Sardegna.

Outcome principali: rapporti standardizzati di mortalità e di incidenza rispettivamente per tumore maligno della pleura e per i casi indennizzati di asbestosi nei comuni della Sardegna e cluster territoriali.

Risultati: l'analisi spaziale individua, per la distribuzione dei

decessi per tumore della pleura, il cluster di maggior rilievo statistico (p value= 0,003) nella zona sudoccidentale dell'isola definito dai comuni di Carloforte, Calasetta, Portoscuso e Sant'Antioco con 15 casi osservati a fronte dei 3,23 attesi. Il secondo cluster (p value= 0,008) riguarda il Comune de La Maddalena (11 casi osservati contro 1,91 attesi) e il terzo la zona meridionale dell'isola dal golfo di Cagliari al Comune di Sarroch (p value= 0,018). Il Comune di Marrubiu definisce nettamente il cluster più evidente (p value= 0,001) di casi di asbestosi con 6 indennizzati nel periodo considerato a fronte di 0,13 attesi.

Conclusioni: i risultati mostrano la necessità di avviare la sorveglianza sanitaria dei casi incidenti di mesotelioma maligno sull'intero territorio regionale e la ricostruzione delle modalità di esposizione ad amianto per ogni caso come strumento epidemiologico indispensabile per la prevenzione primaria di sconosciute esposizioni a fibre di amianto in ambito professionale, ambientale o residenziale.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 57-62)

Parole chiave: asbestosi, tumore della pleura, mesotelioma, Sardegna, amianto

Abstract

Objective: to his study describes the geographical distribution of pleural cancer deaths and asbestosis cases from 1980 to 2000 in

Sardinia Region (Italy). For both conditions regionwide registration systems have been available for a relatively long time and allow the identification of statistically significant clusters.

Design: for each town we have estimated Standardized Mortality Ratios (SMRs) for pleural cancer and Standardized Incidence Ratios (SIRs) for asbestosis. Expected cases were estimated from age- and gender specific rates in Sardinia. SatScan software was used to identify clusters and to verify their statistical significance.

Setting: Sardinia Region (Italy).

Main outcome measures: standardized mortality and incidence rates respectively for pleural cancers and asbestosis cases and territorial clusters.

Results: the most important cluster of pleural cancer was identified in the area defined by Carloforte, Calasetta, Portoscuso and Sant'Antioco municipalities (Southwestern Sardinia) with 15 observed cases (p value= 0.003). Other clusters were detected in the municipality of La Maddalena (11 observed cases

against 1.91, expected p value= 0.008) and in Southern Sardinia between Cagliari and Sarroch (p value= 0.018). The town of Marrubiu is clearly the most important cluster (p value= 0.001) with 6 asbestosis cases in the period.

Conclusions: these results indicate the urgency of the epidemiological surveillance of asbestos related diseases in Sardinia. The active search for incident cases of malignant mesothelioma in the whole Region and the analysis of modalities of asbestos exposure (according to national guidelines) is an indispensable tool for the primary prevention of occupational, environmental and domestic exposures from unknown asbestos sources of contamination.

(Epidemiol Prev 2005; 29(5-6) Suppl: 57-62)

Keywords: asbestosis, pleural cancer, mesothelioma, Sardinia, asbestos

Introduzione

Tra il 1980 e il 2000 in Sardegna sono stati osservati 278 decessi per tumore maligno della pleura (195 negli uomini e 83 nelle donne). Il tasso annuo standardizzato per età (metodo diretto e popolazione standard: Italia 1991) è di 0,93 casi per 100.000 residenti (1,30 negli uomini e 0,58 nelle donne). Precedenti analisi geografiche hanno mostrato un'augmentata mortalità per tumore maligno della pleura negli anni 1988-1997 in alcuni comuni (Cagliari, Carloforte, La Maddalena, Santa Teresa di Gallura e Settimo San Pietro)¹ e nell'area di Portoscuso nel 1990-1994.² L'area del Sulcis-Iglesiente-Guspinese e l'area industriale di Porto Torres sono state dichiarate «siti di interesse nazionale per le bonifiche».^{3,4}

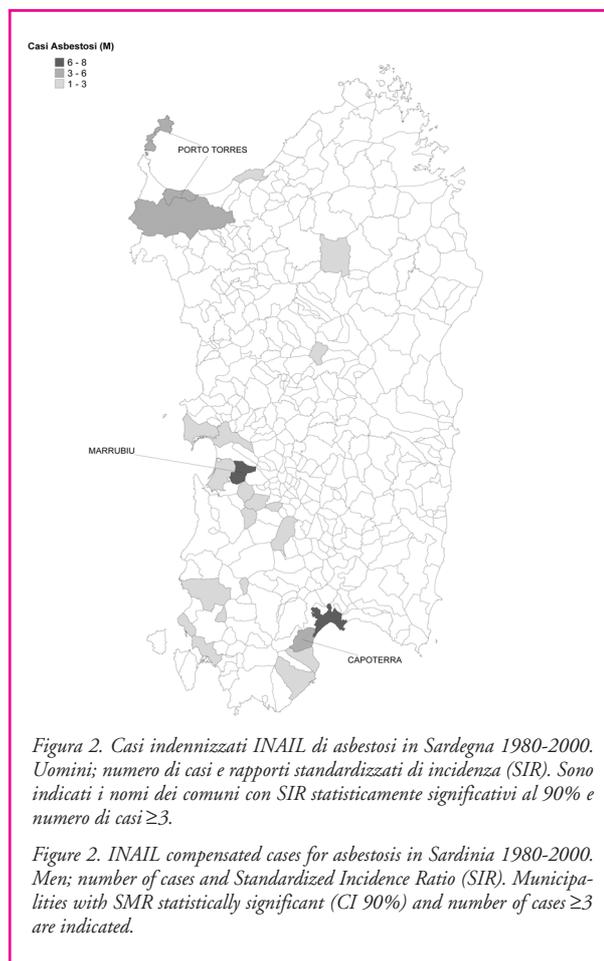
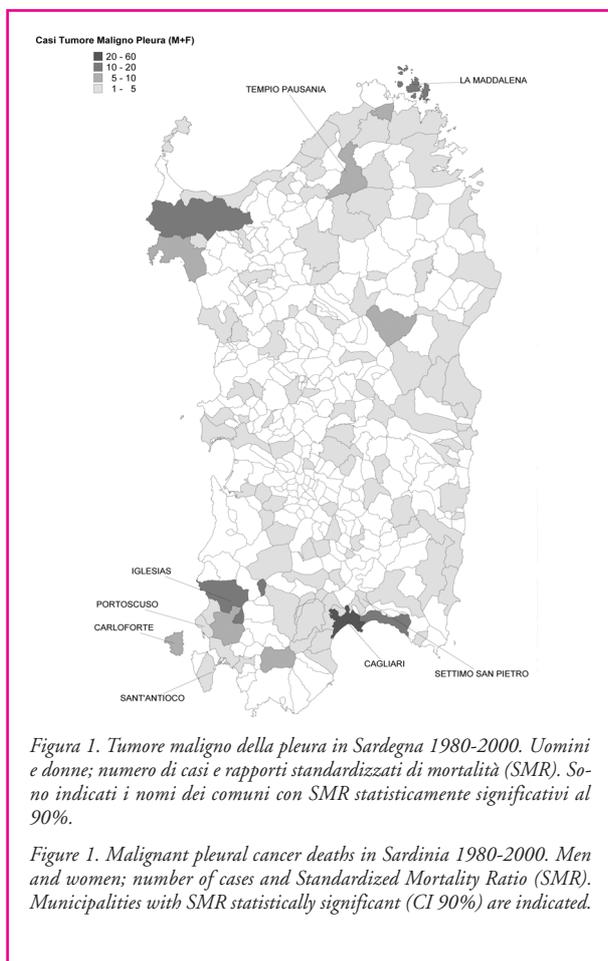
Questo studio descrive la distribuzione territoriale per la Sardegna delle patologie asbesto correlate dal 1980 al 2000, per le quali esistono registrazioni correnti dei dati di lungo periodo (mortalità per tumore maligno della pleura e casi indennizzati di asbestosi) per identificare le aree a maggior rischio. In particolare la comparazione fra cluster di casi di asbestosi, patologia dovuta esclusivamente a esposizioni professionali, e decessi per tumore della pleura può risultare utile se si intende identificare situazioni di potenziale rischio ambientale. I decessi per tumore maligno della pleura sono generalmente considerati un consistente indicatore dell'incidenza dei mesoteliomi tenuto conto della bassa sopravvivenza⁵ e della buona concordanza nella certificazione dei decessi.⁶⁻⁸ Il mesotelioma è un tumore causalmente associato con l'esposizione ad amianto e fibre asbestiformi.⁹ In Italia il Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM) ha dimostrato un'esposizione professionale in un ampio spettro di settori di attività industriale (il 65% dei casi con esposizione definita), ma anche un numero consistente di casi con eziologia non professionale (domestica, ambientale o ignota).¹⁰ In assenza di esposizione significativa ad amianto o altre fibre asbestiformi non ci si attendono casi di asbestosi, e i casi attesi di mesotelioma sono stimati nell'ordine di poche unità per milione di abitanti.¹¹ Non esiste inoltre ragionevole certezza dell'associazione causale tra il mesotelioma e l'esposizione ad agenti diversi dall'amianto o

ad altre fibre asbestiformi; un'associazione significativa fra carico polmonare in fibre e patologia è stata accertata nella quasi totalità dei casi.^{12,13}

Metodi

E' stata analizzata la distribuzione comunale per il territorio della Sardegna dei decessi per tumore maligno della pleura e dei casi indennizzati di asbestosi con riferimento agli anni 1980-2000.

Per la mortalità per tumore maligno della pleura sono stati selezionati i codici 163.0-163.9 della IX Revisione della classificazione internazionale delle malattie e cause di morte (ICD-9) e per ciascun comune sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) utilizzando, per stimare il numero dei casi attesi, i tassi di mortalità specifici per sesso ed età della Regione Sardegna. La significatività degli SMR è stata valutata in base agli intervalli di confidenza al 90% assumendo una distribuzione di Poisson per gli stimatori campionari. L'assenza nel sistema internazionale di codifica delle cause di morte (ICD) di uno specifico codice per i mesoteliomi fino alla X revisione, ha imposto l'utilizzo dei decessi certificati come tumore maligno della pleura come *proxy* per i mesoteliomi. Per alcuni comuni non è stato possibile risalire al 1980 in quanto i dati ISTAT non sono disponibili; in particolare per i comuni di Quartuccio e Santa Maria Coghinas l'analisi è stata effettuata a partire dal 1983, per Cardedu dal 1984, per Castiadas dal 1986, per Piscinas, Erula, Stintino e Lodine dal 1988, per Elmas dal 1990, per Monserrato dal 1991, e per Padru dal 1996. Per i casi di asbestosi sono stati selezionati dagli archivi INAIL, per il periodo 1980-2000, tutti i casi denunciati e indennizzati per la gestione «Industria e servizi» con codice 91 (asbestosi) escludendo i casi con definizione «temporanea». Il comune a cui è assegnato il caso è, per il periodo fino al 1999, quello in cui è situata l'azienda presso cui è avvenuta l'esposizione; dal 2000 è il comune di residenza del soggetto. Sono stati calcolati il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) e la significatività statistica di questo indicatore analogamente ai dati di mortalità.



L'identificazione dei cluster che presentano un significativo eccesso di rischio è stata condotta attraverso la Spatial Scan Statistics.^{14,15} Questa procedura valuta la significatività statistica delle aree territoriali ricorrendo a metodi iterativi di tipo Monte Carlo che tengono conto della molteplicità dei test (cioè dell'aumento dell'errore di primo tipo nelle classiche analisi territoriali che fanno ricorso ai rapporti standardizzati di mortalità e/o di incidenza). Le elaborazioni di stima dei cluster territoriali e la loro significatività statistica è stata verificata con il software SatScan (4.0.3). L'analisi assume che in ogni comune il numero di casi si distribuisca secondo un modello di Poisson e che il numero dei casi in ciascuna area sia proporzionale agli anni-persona di osservazione. La trattazione matematica è descritta nei dettagli da Kulldorff.^{14,15} L'analisi è stata ripetuta per i casi di tumore della pleura (totali e separatamente per genere) e di asbestosi. Nelle procedure di gestione del software è stato imposto di identificare cluster di ampiezza tale da non superare il 25% della popolazione residente considerata e tali da non sovrapporsi territorialmente.

Risultati

Nella tabella 1 (si veda pagina 61) è riportato il numero di

decessi per tumore maligno della pleura (uomini e donne separatamente e in totale) e di casi indennizzati di asbestosi (tutti uomini) nel periodo 1980-2000, il rapporto standardizzato (rispettivamente di mortalità e di incidenza) e la significatività statistica di questo indicatore al 90%. Sono riportati i soli comuni con SIR o SMR per i quali il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 90% è risultato superiore a 100. Le figure 1 e 2 si riferiscono alla distribuzione comunale dei decessi per tumore della pleura (uomini + donne) e asbestosi rispettivamente. I comuni indicati mostrano un SIR di asbestosi o un SMR per tumore della pleura significativo al 90% e, nel caso dell'asbestosi, un numero di casi ≥ 3 . Le figure 3 e 4 mostrano rispettivamente i risultati dell'analisi spaziale di identificazione dei cluster per le due patologie.

Se si considera solo il dato di mortalità in provincia di Sassari si osserva, in entrambi i sessi, un solo eccesso statisticamente significativo relativo al Comune de La Maddalena (8 casi negli uomini e 3 nelle donne). Nella Provincia di Nuoro si osservano 2 eccessi statisticamente significativi negli uomini (Ilbono e Tortolì) e uno nelle donne (Girasole), tutti su un numero piuttosto esiguo di casi (mai superiore a 3). E' però opportuno sottolineare che i tre comuni sono adia-

centi. Assai diversa è la situazione della Provincia di Cagliari dove compaiono numerosi comuni, tra i quali spicca Cagliari, con eccessi statisticamente significativi della mortalità sia negli uomini sia nelle donne (41 e 18 casi rispettivamente). Eccessi statisticamente significativi negli uomini riguardano 4 comuni: Carloforte, Iglesias, Sant'Antioco e Settimo San Pietro. Altri eccessi statisticamente significativi si osservano per i comuni di Barrali (1 solo caso) e Carbonia (5 casi) nelle sole donne; a Carbonia si è comunque rilevata la presenza di 3 decessi anche negli uomini. Per quanto riguarda infine la provincia di Oristano, non si rileva nessun eccesso statisticamente significativo negli uomini e uno solo nelle donne relativo al comune di Mogoro (2 casi).

Nel periodo in esame non sono stati registrati casi indennizzati di asbestosi fra le donne. Il numero maggiore di casi è stato rilevato nelle province di Oristano e Cagliari, ed eccessi significativi sono stati registrati a Capoterra, Marrubiu e Porto Torres (rispettivamente 3, 6 e 4 casi indennizzati nel periodo considerato).

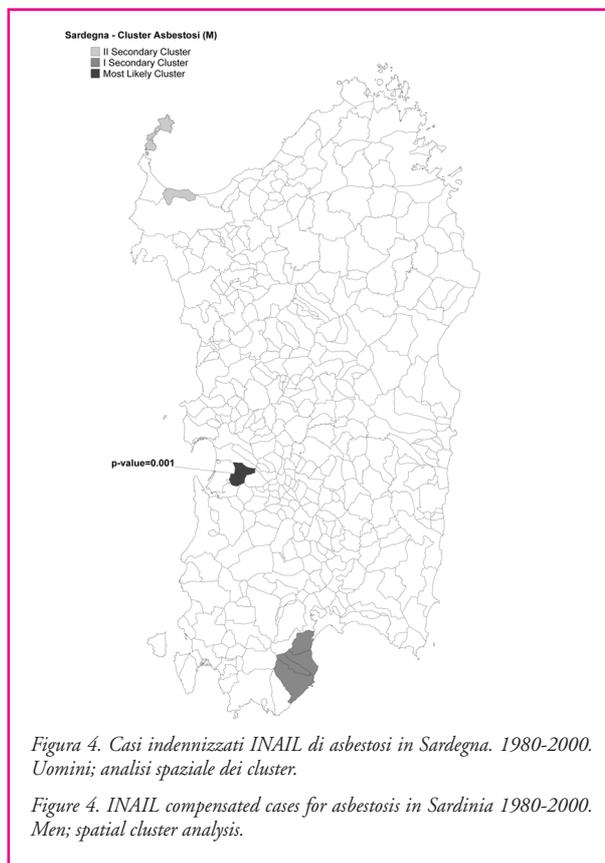
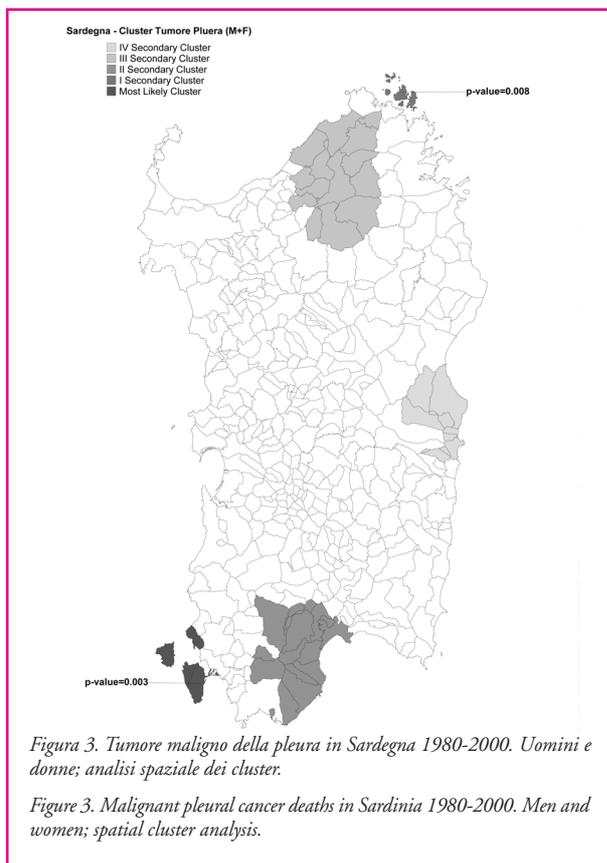
L'analisi spaziale individua, per la distribuzione dei decessi per tumore della pleura, il cluster di maggior rilievo statistico (p value= 0,003) nella zona sudoccidentale dell'isola definito dai comuni di Carloforte, Calasetta, Portoscuso e Sant'Antioco con 15 casi osservati a fronte dei 3,23 attesi sulla base della popolazione residente. Il secondo cluster (p

value= 0,008) riguarda il Comune de La Maddalena (11 casi osservati contro 1,91 attesi) e il terzo la zona meridionale dell'isola dal golfo di Cagliari al comune di Sarroch (p value= 0,018). Rilevanti, pure senza raggiungere la significatività statistica, i due cluster segnalati in figura 3 rispettivamente in Gallura e in Ogliastra.

Il Comune di Marrubiu definisce nettamente il cluster più evidente (p value= 0,001) di casi di asbestosi con 6 indennizzati nel periodo considerato a fronte di 0,13 casi attesi sulla base dei residenti. La zona definita dai comuni di Sarroch, Villa San Pietro, Pula e Capoterra risulta cluster secondario (p value= 0,35) anche per l'asbestosi oltre che per il tumore della pleura. Il Comune di Porto Torres con 4 casi di asbestosi indennizzati nel periodo considerato è il terzo cluster non significativo (p value= 0,58) mostrato in figura 4. L'analisi distinta per genere della distribuzione dei decessi per tumore della pleura (non mostrata nelle figure) non si discosta sostanzialmente da questi risultati.

Discussione

E' necessario preliminarmente discutere la qualità dei dati utilizzati. L'analisi dei dati di mortalità per tumore maligno della pleura è stata necessaria considerata l'assenza nelle statistiche di mortalità di un codice per i mesoteliomi (prima della X revisione dell'ICD). Recentemente la concordanza



Provincia	Comune	asbestosi SIR (casi)		tumore pleura SMR (casi)	
		M	F	M	M+F
Cagliari	Barrali	-	-	2.574,3* (1)	650,5 (1)
	Cagliari	152,7 (8)	182,5* (41)	165,4* (18)	176,9* (59)
	Capoterra	836,2* (3)	211,5 (3)	-	153,7 (3)
	Carbonia	-	81,9 (3)	324,0*(5)	153,7 (8)
	Carloforte	-	631,2* (7)	421,8 (2)	568,5* (9)
	Collinas	2.806,4* (1)	-	-	-
	Iglesias	139,9 (1)	274,7* (9)	68,2 (1)	210,9* (10)
	Pabillonis	1.331,5* (1)	286,5 (1)	-	202,9 (1)
	Portoscuso	741,8* (1)	349,8 (2)	441,3 (1)	375,7 (3)
	Pula	685,0* (1)	-	-	-
	San Giovanni Suergiu	688,0* (1)	144,3 (1)	-	105,0 (1)
	Saroch	804,6* (1)	394,5 (2)	-	282,3 (2)
	Sant'Antioco	-	333,1* (5)	166,1 (1)	285,3* (6)
	Settimo San Pietro	-	635,3* (3)	503,8 (1)	596,4* (4)
Nuoro	Girasole	-	-	3.470,9* (1)	978,7 (1)
	Ilbono	-	679,6* (2)	-	464,9 (2)
	Ottana	1.696,7* (1)	-	-	-
	Tortoli	-	374,8* (3)	-	266,0 (3)
Oristano	Arborea	1.130,8* (1)	-	-	-
	Cabras	834,9* (2)	-	232,0 (1)	66,4 (1)
	Marrubiu	4.556,6* (6)	-	-	-
	Mogoro	682,7* (1)	-	775,7* (2)	211,7 (2)
	Uras	1.046,6* (1)	212,0 (1)	-	151,7 (1)
Sassari	Castelsardo	757,5* (1)	-	400,9 (1)	115,5 (1)
	La Maddalena	-	580,1* (8)	457,6* (3)	540,6* (11)
	Pattada	908,0* (1)	-	-	-
	Porto Torres	806,7* (4)	204,8 (4)	-	146,0 (4)
	Tempio Pausania	-	229,6 (4)	256,6 (2)	238,0* (6)

Tabella 1. Numero di casi di asbestosi indennizzati e SIR; numero di decessi per tumore maligno della pleura e SMR per i soli comuni con SIR o SMR significativo (IC 90%) per gli uomini (M), per le donne (F) o per entrambi (M+F). I valori statisticamente significativi sono indicati con *.

SIR= rapporto standardizzato di incidenza; SMR= rapporto standardizzato di mortalità.

Table 1. Compensated cases for asbestosis and SIR, malignant pleural cancer deaths and SMR only for municipalities with SIR and SMR statistically significant (CI 90%) for men (M), for women (F) or overall (M+F). The values statistically significant are indicated with *.

SIR= Standardized Incidence Ratio; SMR= Standardized Mortality Ratio.

fra mesotelioma e tumore della pleura nei certificati di morte è stata considerata soddisfacente.⁶⁻⁸ La qualità e l'accuratezza delle certificazioni rimangono in ogni caso un limite dell'elaborazione di difficile quantificazione.

La natura assicurativa dei dati degli indennizzi per asbestosi induce a ritenere possibili differenziazioni geografiche nelle modalità di riconoscimento della patologia. Negli archivi INAIL inoltre il luogo dell'evento (variabile utilizzata in questa analisi dei dati per assegnare a ciascun comune i casi) è il luogo di accadimento dell'evento, cioè il comune dell'azienda che ha fatto denuncia di malattia professionale. Poiché la popolazione di riferimento per i tassi è quella residente, è possibile (specie in un'analisi comunale) una distorsione degli indicatori di rischio. Inoltre è possibile che la serie storica osservata risulti incompleta dal momento che fra la denuncia di asbestosi e la definizione dell'iter assicurativo possono trascorrere diversi anni, e che mediamente il 65% dei

casi denunciati in un dato anno vengono definiti entro tre anni dalla denuncia (il 35% dei casi viene definito dopo più di tre anni).

I principali limiti dell'analisi di cluster sono conseguenti alle caratteristiche del software Satscan e alle impostazioni scelte. In particolare è possibile che facciano parte di un cluster comuni nei quali non sono stati registrati casi per le due patologie. Infatti poiché le analisi procedono nella selezione e nell'aggregazione dei comuni secondo aree circolari, alcuni di essi possono essere inclusi nei cluster pur non avendo fatto registrare casi nel loro territorio. Inoltre, la selezione del criterio di non sovrapposizione territoriale esclude eventuali aggregazioni di comuni di possibile maggiore significatività statistica se sovrapposte anche parzialmente a cluster gerarchicamente più rilevanti. Nonostante questi limiti, l'analisi permette di identificare le aree geografiche a maggior rischio nel territorio sardo.

I risultati confermano la zona Sulcis-Iglesiente-Guspinese e di Portoscuso come siti ad alto rischio (sono presenti segnalazioni di casi di decessi per tumore della pleura e di casi indennizzati di asbestosi a Cagliari, Capoterra, Sarroch, San Giovanni Seurgiu, Iglesias, Portoscuso) ed eccessi significativi per almeno uno dei due a Sant'Antioco, Carbonia e Carloforte. Il Comune de La Maddalena presenta un numero di decessi per tumore della pleura nel periodo considerato (8 casi fra gli uomini e 3 fra le donne) ampiamente superiore all'atteso mentre il cluster più rilevante di casi indennizzati di asbestosi è rappresentato dal Comune di Marrubiu nella provincia di Oristano. Per 5 dei 6 casi di asbestosi registrati a Marrubiu l'attività lavorativa registrata dall'INAIL è riconducibile al settore della fabbricazione di prodotti in cemento-amianto per l'edilizia.

La sorveglianza sanitaria dei casi incidenti di mesotelioma maligno sull'intero territorio regionale e la ricostruzione delle modalità di esposizione ad amianto per ogni caso risulta, alla luce di questi risultati, particolarmente auspicabile. Non solo infatti tale attività si configura come un adempimento di legge non più rinviabile,¹⁶ ma anche lo strumento epidemiologico indispensabile per la prevenzione primaria di ulteriori sconosciute esposizioni a fibre di amianto in ambito professionale, ambientale o residenziale. Un'ampia porzione del territorio nazionale è attualmente monitorata, rispetto all'incidenza dei mesoteliomi, attraverso il circuito dei Centri operativi regionali facenti parte del ReNaM, e le modalità di accertamento diagnostico e anamnestico sono fissate in modo uniforme dalle Linee guida nazionali.^{17,18} Tale attività dovrebbe porsi gli obiettivi di stimare l'incidenza dei casi di mesotelioma maligno in Sardegna, di raccogliere informazioni sulla pregressa esposizione, di contribuire alla valutazione degli effetti dell'avvenuto uso industriale dell'amianto e di costituire una base di conoscenze per promuovere progetti di ricerca epidemiologica.

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti. Gli autori intendono ringraziare Annibale Biggeri dell'Università di Firenze per i preziosi suggerimenti sull'analisi dei cluster territoriali, Mario Budroni del Registro tumori di Sassari e Teresa Marras dell'Asl 1 di Sassari.

Bibliografia

1. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi M et al. *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997)*. Rapporti Istisan 02/12. <http://www.iss.it/publ/rapp/2002/0212.pdf>
2. Martuzzi M et al. (a cura di). Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002; 26(6) Suppl: 1-56.
3. Ministero dell'ambiente e della tutela del territorio. Decreto 18 settembre 2001, n. 468. Regolamento recante: «Programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale».
4. Legge 31 luglio 2002, n. 179. Disposizioni in materia ambientale.
5. Marinaccio A, Nesti M & Regional Operational Centers. Survival analysis for mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *Eur J Cancer* 2003; 39(9): 1290-95.
6. Bruno C, Comba P, Maiozzi P, Vetrugno T. Accuracy of death certification of pleural mesothelioma in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 421-23.
7. Iwatsubo Y, Matrat M, Michel E et al. Estimation of the incidence of pleural mesothelioma according to death certificates in France. *Am J Ind Med* 2002; 42(3): 188-99.
8. Gorini G, Merler E, Chellini E, Crocetti E, Costantini AS. Is the ratio of pleural mesothelioma mortality to pleural cancer mortality approximately unity for Italy? Considerations from the oldest regional mesothelioma register in Italy. *Br J Cancer* 2002; 86: 1970-71.
9. *IARC Monographs*. Vol 21, 1973. Vol 14, 1977. Suppl 7, 1987.
10. Nesti M, Marinaccio A, Chellini E & Regional Operational Centers. Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* 2004; 45(1): 55-62.
11. Hillerdal. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56: 505-13.
12. Suzuki Y, Yuen SY. Asbestos Fibers Contributing to the Induction of Human Malignant Mesothelioma. *Ann NY Acad Scie* 2002; 982: 160-76.
13. Neumann et al. Malignant mesothelioma-German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 383-95.
14. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods* 1997; 26: 1481-96.
15. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med* 1995; 14: 799-810.
16. Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 10 dicembre 2002 n. 308. Regolamento per la determinazione del modello e delle modalità di tenuta del registro dei casi di mesotelioma asbesto-correlati ai sensi dell'art. 36 del Decreto legislativo n. 277 del 1991.
17. Chellini E, Merler E, Bruno C et al. Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di Mesotelioma Maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali. *ISPESL. Fogli di Informazione* 1996; 1: 19-106.
18. Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F et al (a cura di). Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei centri operativi regionali (seconda edizione). Monografia ISPESL, Roma 2003. <http://www.ispesl.it/ispesl/sitorenam/index.asp>

Amianto di serpentino e di anfibolo in Calabria: risultati preliminari di monitoraggi in ambito occupazionale e ambientale

Serpentine and amphiboles in Calabria: preliminary results of a monitoring programme in the general environment and in the workplace

Stefano Silvestri,¹ Angela Veraldi,¹ Margherita Falcone,² Pietro Paolo Capone,² Giuseppe Amato,³ Antonella Campopiano,⁴ Giuseppe Spagnoli⁴

¹Centro per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze

²ISPESL, Centro ricerche di Lamezia Terme, Catanzaro

³UNICAL, Università della Calabria, Arcavacata di Rende, Cosenza

⁴ISPESL, Dipartimento di medicina del lavoro, Roma

Corrispondenza: Stefano Silvestri, Centro per lo studio e la prevenzione oncologica, Firenze; e-mail: s.silvestri@cspo.it

Obiettivi

Minerali di serpentino fibroso e di anfibolo sono stati rilevati nella parte sudoccidentale della Sila Piccola (monte Reventino). In quest'area si svolge un'attività di estrazione di «pietre verdi», in parte frantumate come inerti e in parte lavorate come pietre per decorazione. Gli inerti sono utilizzati come ghiaia per pavimentazioni stradali sia a vista sia ricoperte con asfalto. Questo lavoro descrive una preliminare valutazione della diffusione di fibre aerodisperse, sia in ambito occupazionale sia ambientale.

Metodi

Le analisi su sezioni sottili di minerali sono state effettuate mediante diffrattometria X. Le analisi sul particolato aerodisperso sono state effettuate tramite microscopia elettronica a scan-

sione (SEM) con sonda microanalitica. Sono state fatte valutazioni quantitative delle fibre aerodisperse durante le attività di escavazione e di lavorazione, ed è in corso anche una valutazione sul metodo di lavoro dell'intero processo produttivo.

Risultati

Le analisi su sezioni sottili rilevano la presenza di amianti crisotilo, tremolite e actinolite, e l'analisi qualitativa del particolato aerodisperso conferma gli stessi risultati. L'attività di escavazione e di lavorazione dei manufatti vengono attualmente effettuate senza specifiche misure di prevenzione. Molteplici fattori possono concorrere alla diffusione del particolato durante queste attività. I risultati preliminari (tabelle 1 e 2) indicano un possibile rischio di esposizione per gli addetti e di contaminazione dell'ambiente esterno.

Data campionamento	filtro n.	fibre resp.	limite inf.	limite sup.	conc. ff/l	limite inf. conc. ff/l	limite sup. conc ff/l
durante l'escavazione; T= 18 °C; UR= 31,0%; VV= 0,9 m/s							
26.03.2003	1	50	37,11	65,92	18,87	14,00	24,87
	2	50	37,11	65,92	23,86	17,71	31,46
	3	50	37,11	65,92	21,35	15,85	28,14
in assenza dell'escavazione; T= 24,5 °C; UR= 32,5%; VV= 1,5m/s							
06.05.2003	1	7	2,81	14,42	0,73	0,29	1,51
	2	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,77
	3	5	1,62	11,67	1,05	0,34	2,44
durante l'escavazione; T= 25,2 °C; UR= 49,0%; VV= 0,6 m/s							
14.05.2003	1	62,5	47,53	79,48	7,38	5,61	9,38
	2	32	21,89	45,17	3,35	2,66	4,73
	3	6	2,20	13,06	0,63	0,23	1,37
in assenza dell'escavazione; T= 23,4 °C; UR= 50,0%; VV= 0,9 m/s							
19.05.2003	1	5	1,62	11,67	0,52	0,17	1,22
	2	9	4,12	17,08	0,94	0,43	1,79
	3	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,39

Tabella 1. Monitoraggio fibre aerodisperse nei siti di escavazione. T= temperatura; UR= umidità relativa; VV= velocità del vento.

Table 1. Airborne fibres monitoring in the excavation sites. T= temperature; UR= relative humidity; VV= wind speed.

Data campionamento	filtro n.	fibre resp.	limite inf.	limite sup.	conc. ff/l	limite inf. conc. ff/l	limite sup. conc ff/l
città di Decollatura; T= 20,4 °C; UR= 60,4%; VV= 0,5m/s							
20.05.2003	1	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,39
	2	6	2,20	13,06	0,63	0,23	1,37
	4	0	0,00	3,69	0,00	0,00	3,31
città di Platania; T= 17,5 °C; UR 63,5%; VV 1,0 m/s							
21.05.2003	1	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,34
	2	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,30
	3	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,39
	4	1	0,03	5,57	0,10	0,00	0,58
città di Conflenti; * T= 21,5 °C; UR 51,0 %; VV 1,9 m/s. ** T= 23,4 °C; UR 50,0%; VV 0,9 m/s							
*15.05.2003	6	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,39
	7	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,39
**19.05.2003	4	0	0,00	3,69	0,00	0,00	0,39

Tabella 2. Monitoraggio ambientale. T= temperatura; UR= umidità relativa; VV= velocità del vento.

Table 2. Environmental monitoring. T= temperature; UR= relative humidity; VV= wind speed.

Conclusioni

E' noto che le fibre di crisotilo e amfibolo sono classificate come cancerogene per inalazione. I Dlgs 277/91 e il DM 14/5/96 («pietre verdi»), prevedono prescrizioni per le lavorazioni e restrizioni per l'estrazione di materiali contaminati. E' opportuno che, oltre alla caratterizzazione mineralogica, venga verificata la rispondenza dell'attività alla normativa vigente. Di conseguenza una specifica valutazione del rischio stabilirà le metodologie di prevenzione primaria per evitare conseguenze negative sulla salute dei lavoratori e degli abitanti della zona.

Conflitti di interesse: nessuno

Operazione	ff/l
bocciardatura	43,3
incollaggio	24,3
lucidatura	31,4
spacco	19,6
taglio	58,0
varie	15,7

Tabella 3. Laboratori lapidei: media della concentrazione delle fibre aerodisperse (ff/l).

Table 3. Stone manufacturing workshops: mean airborne fibres concentration (ff/l).

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 63-64)

Parole chiave: fibre di tremolite, amianto, pietre verdi

Keywords: tremolite fibers, asbestos, green stones

Un intervento nella cokeria dello stabilimento siderurgico di Genova

An intervention on the coke-oven at the siderurgical plant in Genoa

Massimo Bruzzone, Attilio Businelli, Cristina Pellegrinelli

ASL 3 Genovese, UO Prevenzione e sicurezza ambienti di lavoro (UO PSAL)

Corrispondenza: Massimo Bruzzone, ASL 3 Genovese, UO PSAL, via Operai 80, 16149 Genova; e-mail: massimo.bruzzone@asl3.liguria.it

Cosa si sapeva già

■ Esistono diversi studi scientifici che valutano l'esposizione dei lavoratori addetti alla cokeria degli impianti siderurgici e il relativo rischio cancerogeno; pochi di essi sono studi italiani.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Lo studio fornisce dati ambientali, di esposizione personale e di monitoraggio biologico, finora mai rilevati nella cokeria dell'impianto di Genova, sull'esposizione professionale dei lavoratori.

Riassunto

Obiettivo: accertare l'esposizione personale dei lavoratori addetti alla cokeria dell'impianto siderurgico genovese.

Disegno: definizione e realizzazione di una serie di misure della qualità ambientale attraverso campionamenti personali per la determinazione di IPA e benzene per i lavoratori delle diverse mansioni; parallelo monitoraggio biologico urinario per la determinazione dei metaboliti del benzo(a)pirene e del benzene. Le misurazioni sono state effettuate dalle Acciaierie di Cornigliano (GE) negli anni 1997, 1998, 1999 e 2001. Le modalità operative e di prelievo sono state discusse preliminarmente dall'Unità operativa PSAL dell'ASL 3 di Genova con l'azienda e una struttura della Clinica del lavoro di Milano, incaricata della consulenza.

Outcome principali:

- primo screening ambientale e di esposizione personale marzo-aprile 1997;
- primo monitoraggio ambientale e biologico, marzo 1998;
- secondo monitoraggio, febbraio-ottobre 1999 e marzo 2001.

Risultati: tra tutti gli addetti è stato individuato un sottogruppo di lavoratori con esposizione personale significativa: addetti coperchi, addetti cambio, addetti caricatrice, addetti refrigerazione e condensazione (reparto Sottoprodotti).

Osservazioni:

- constatazione della relativa scarsità di dati scientifici soprattutto nella correlazione rischio/danno;

- validazione dei risultati dei campionamenti ambientali e biologici; problemi locali hanno portato all'impossibilità concreta di effettuare monitoraggi in parallelo da parte del nostro ufficio;

- difficoltà nel mantenimento dell'efficacia delle azioni correttive adottate;

- registro esposizioni: mancanza degli standard di riferimento e della consuetudine alla registrazione di queste informazioni e mancanza della conoscenza e coscienza di questo diritto da parte dei lavoratori;

- importanza concreta di un «tavolo tecnico», attivato dalla Provincia, in cui scambiare informazioni di supporto alle decisioni, confrontare opinioni sull'efficacia dei provvedimenti e sull'interpretazione di fenomeni rilevati.

Nel corso dello studio sono stati effettuati i seguenti interventi:

- revisione delle procedure e sistemi di lavoro e del Documento di valutazione dei rischi, per questa sezione;

- formazione e informazione sul rischio agli addetti, a cura del Servizio di prevenzione e protezione aziendale e del medico competente;

- revisione del Documento di protezione individuale (DPI) a cura del Servizio di prevenzione e protezione aziendale (SPP).

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 65-69)

Parole chiave: cokeria, qualità ambientale, IPA, benzene

Summary

Objective: to assess the personal exposure of workers employed at the coke-oven in a steel plant in Genoa.

Design: definition and implementation of a set of measurements for the environmental quality for the determination of PAH and benzene by means of personal sampling. Urinary determination of the metabolic substances given by benzo(a)pyrene and

benzene was implemented for workers in different areas.

Air pollution control was implemented by the firm during the years 1997, 1998, 1999 and 2001. Operative ways and sampling methods were previously discussed by our Operational Unit of Occupational Health and Safety Control (UO PSAL) together with the steel plant and its consultant Clinica del lavoro Luigi Devoto.

Main outcome measures:

- first environmental pre-screening of personal exposure to the pollutant, March to April 1997;
- first campaign of environmental and biological measurements, March 1998;
- second campaign of measurements, February to October 1999 and March 2001.

Results: the findings showed that among all workers, some groups were more exposed to PAH or benzene: «covers» employees, «change» employees, «loading» employees, «refrigeration and condensation» employees.

Remarks:

- relative shortage of scientific data, particularly with regards to the correlation risk/damage;
- our office operators were unable to collect parallel samples in order to validate results of environmental and biological analysis because of some local problems;
- problems in maintaining effectively the corrective actions taken;

■ omissions and lack of standards in the process used for recording exposures. Lack of awareness, on the workers side, on their «right to know» about personal risk.

Importance of a technical discussion, promoted by the Genoa Province Administration, intended for the exchange of information, for providing support to decisions, for comparing opinions about the effectiveness of the implemented precautionary measures and for interpreting results.

The following interventions were carried out:

- revision of job procedures, job methods and Risk Assessment Document;
- training and information about the employees' risk, edited by the firm's Service for Prevention and Protection (SPP) and by a physician indicated by the firm;
- PPE (Personal Protective Equipment), revision by the SPP. (Epidemiol Prev 2005; 29(5-6) Suppl: 65-69)

Keywords: coke-oven, pollution control, PAH, benzene

Premessa

A seguito di un provvedimento impositivo da parte dell'Unità operativa PSAL, struttura dell'ASL 3 di Genova preposta alla vigilanza sulle condizioni di igiene e sicurezza negli ambienti di lavoro, le Acciaierie di Cornigliano incaricano alcune strutture esterne all'azienda di effettuare nel 1998 e nel 1999, con seguiti nel 2001, un'indagine ambientale con i risultati qui riportati.

L'impianto

La cokeria era composta da 4 batterie, ognuna costituita da 36 forni o celle (altezza 4,5 metri, larghezza 0,45 e profondità 13); ogni cella era dotata di due porte laterali e quattro aperture di caricamento sul tetto. La temperatura di esercizio era di circa 1.200-1.250 °C con una carica, per ogni cella, di 18,5 t di carbone fossile da cui si ricavano 13 t di coke; nelle 24 ore erano eseguiti 134 sfornamenti, con un tempo di «cottura» del carbon fossile di circa 22 ore. All'impianto erano addette 120-125 persone. Caricamento e sfornamento erano effettuati a mezzo di due macchine, caricatrice e sfornatrice. Il caricamento del carbon fossile avveniva attraverso 4 fori circolari sul cielo della cella che, dopo la carica, erano chiusi con coperchi sistemati dalla macchina, immediatamente dopo sigillati manualmente dal-

l'addetto coperchi con malta idraulica. Lo sfornamento avveniva per rimozione delle porte laterali, fatto dalla macchina sfornatrice, e inserimento laterale di un pistone, delle stesse dimensioni della cella, che spingeva all'esterno la massa di coke incandescente. Dopo lo scaricamento le porte erano riposizionate dalla sfornatrice e registrate dall'addetto sfornatrice. Le principali sorgenti di fumi di materiali volatili dall'impianto erano:

- i fori di caricamento durante la caduta del carbon fossile all'interno caldo della cella;
- la tenuta delle chiusure delle porte laterali e dei fori di caricamento sigillati;
- la tenuta delle «guardie idrauliche» della rete di raccolta gas e prodotti volatili;
- lo sfornamento del coke incandescente in zona non coperta da sistemi di captazione;
- emissioni di vapori di solventi, aromatici e non, nelle parti di impianto deputate a condensazione, raccolta, trattamento e scarico dei sottoprodotti.

Storia

Nel 1996 dall'acquisizione del documento di valutazione dei rischi, scritto in adempimento al Dlgs 626/94, si scopriva che era escluso il rischio da sostanze cancerogene. Partendo anche dal-

Mansione	pirene	benzo (a) antracene	benzo (b) fluorantene	benzo (k) fluorantene	benzo (a) pirene	dibenzo (a,h) antracene	indeno	IPA totali
decantazione catrame	0,35	0,18	0,18	0,08	0,14	0,06	0,15	0,79
piano intermedio separazione catrame	0,02	0,03	0,02	0,01	0,01	0,00	0,02	0,09
zona sfornamento	2,00	3,24	2,09	0,46	1,65	0,30	0,72	8,46
zona coperchi	7,67	8,82	7,74	3,40	6,00	0,68	4,80	31,44
vagliatura coke	0,00	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,07

Tabella 1. Primo screening per IPA, 1997. I valori sono espressi in µg/m³.
Table 1. PAH first screening, 1997. Values are in µg/m³.

	benzene	naftalene
operatore estrattore	2,31	0,25
operatore sala benzolo	1,45	0,21
manutentore	0,6	0,34
sala benzolo	2,24	0,41
porte batterie	1,36	0,28
guida coke	0,2	<0,10
addetto coperchi	0,46	0,1
addetto porte	0,72	0,1
sala pompe	4,5	<0,10

Tabella 2. Primo screening per benzene. I valori sono espressi in mg/m^3 .

Table 2. Benzene first screening, 1997. Values are in mg/m^3 .

Mansioni	B(a)A	B(b)F	B(j)F	B(k)F	B(a)P	DB(a,h)A	Pir
addetto cambio	2,37	2,43	2,09	1,82	1,88	0,23	3,73
addetto caricatrice	3,60	2,45	0,25	2,70	2,93	0,25	11,45
addetto coperchi	1,76	1,31	1,04	1,06	1,14	0,30	2,71
addetto guida coke	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
addetto inversione	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
addetto sfornatrice	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
addetto spegnimento	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
addetto vagliatura	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
aiuto guida coke	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
servizio batterie	0,72	0,64	0,25	0,33	0,33	0,25	0,47

Tabella 3. Medie dell'esposizione personale a IPA, 1998. I valori sono espressi in $\mu g/m^3$.

Table 3. PAH average personal exposure, 1998. Values are in $\mu g/m^3$.

	Rigenerazione e condensazione	estrazione	naftalina
benzene	7,80	1,16	0,83

Tabella 4. Medie dell'esposizione personale a benzene, 1998. I valori sono espressi in mg/m^3 .

Table 4. Benzene average personal exposure, 1998. Values are in mg/m^3 .

Operatore	B(a)A	B(b)F	B(j)F	B(k)F	B(a)P	DB(a,h)A
addetto guida coke	0,30	0,11	0,05	0,05	0,05	0,05
aiuto guida coke	0,81	0,67	0,15	0,33	0,34	0,15

Tabella 5. Medie dell'esposizione personale a IPA, 1999. I valori sono espressi in $\mu g/m^3$.

Table 5. PAH average personal exposure, 1999. Values are in $\mu g/m^3$.

fatto che era in corso un procedimento, da parte della Provincia di Genova, sull'emissione di sostanze cancerogene (benzene e IPA, idrocarburi policiclici aromatici) dalla cokeria nell'aria del quartiere di Cornigliano, si procedette alla formulazione di un provvedimento (prescrizione ex Dlgs 758) per il rifacimento di questa parte del Documento di valutazione dei rischi, con misure ambientali e monitoraggi biologici per gli esposti. Contemporaneamente si tentò anche di esigere una procedura di «consultazione dei rappresentanti dei lavoratori per la sicurezza (RLS)» più articolata e approfondita. Questa azione era stimolata anche dalla partecipazione della nostra Unità operativa a un «tavolo tecnico» promosso dalla Provincia con tutte le ammi-

nistrazioni coinvolte a diverso titolo nella vicenda: Provincia, Comune, Unità operativa Prevenzione e sicurezza negli ambienti di lavoro (PSAL) e Unità operativa Igiene e sanità pubblica (ISP), Regione, Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente ligure (ARPAL). In queste riunioni veniva valutata l'efficacia di diversi provvedimenti adottati per la riduzione alla fonte delle emissioni di IPA e benzene (tempi e temperature di lavoro delle batterie, cambio guarnizioni delle porte, controllo rigoroso e limitante degli sbuffi dai coperchi e dalle guardie idrauliche). Il decorso del provvedimento è stato notevolmente complesso e prolungato, emesso nel dicembre 1996 e, dopo svariati atti, chiuso nell'aprile 1998. Gli RLS di stabilimento furono aggiornati sulle varie fasi del provvedimento e coinvolti nel-

la organizzazione e realizzazione dei monitoraggi ambientali e biologici.

Risultati ottenuti

Oltre allo stimolo di maggiore attenzione al problema, i risultati più concreti sono riassumibili come segue:

- primo screening ambientale e di esposizione personale (Fondazione Maugeri

di Pavia), marzo-aprile 1997, tabelle 1 e 2;

- primo monitoraggio ambientale e biologico, marzo 1998 (Clinica del lavoro, Milano), tabelle 3 e 4;

- secondo monitoraggio, febbraio-ottobre 1999 e marzo 2001 (Clinica del lavoro, Milano), tabella 5. Per i monitoraggi biologici si vedano le tabelle 6 e 7;

- revisione delle procedure e sistemi di lavoro e del Documento di valutazione dei rischi;

- formazione ed informazione sul rischio agli addetti, a cura del Servizio di prevenzione e protezione aziendale e del medico competente;

- revisione Dispositivi di protezione individuali a cura dell'SPP.

Campioni	1998	1999	2001
ambientali per IPA	81	6	no
ambientali per benzene	21	no	no
monitoraggi biologici	64	110	122

Le esposizioni misurate nelle due occasioni sono da collocare, con elevata probabilità, al livello più basso di esposizione degli addetti, perché posteriori alla graduale sostituzione delle guarnizioni delle porte con altre più efficienti in acciaio inox. Poiché questo intervento sull'impianto dimostrò una riduzione dell'inquinamento ambientale nell'aria urbana dell'ordine del 20-25 %, si può legittimamente presumere che la stessa riduzione, in misura simile, si sia verificata nella esposizione degli addetti. Nel 2000 e 2001 diverse circostanze ed evoluzioni della trattativa nazionale tra azienda e organismi pubblici, dal 1996 presso il Ministero dell'ambiente, sembravano rendere imminente la chiusura dell'impianto. Nel 1999 era stato stipulato il cosiddetto Accordo di programma che definiva tempi e modalità di trasformazione del ciclo integrale in solo ciclo «a freddo».

Tabella 6. Idrossi-pirene e acido muconico urinari (media), 1999-2001.

Table 6. Urinary Idroxy Pyrene and Muconic Acid (average), 1999-2001.

n. lavoratori/mansioni	1999		2001	
	ac. muconico [microg/gr creatinina]	OH-pirene [nanog/gr creatinina]	ac. muconico [microg/gr creatinina]	OH-pirene [nanog/gr creatinina]
6/ addetto cambio		1.925,3		1.889,7
8/ addetto caricatrice		3.464,5		4.068,7
7/ addetto carro spegnim.		2.552,1		2.322,3
14/ addetto coperchi	3735,3	5.776,8	146,3	2.904,0
8/ addetto guida coke		2.638,6		1.305,4
4/ addetto regime termico		1.149,9		446,5
9/ addetto servizi batterie		8.669,2		4.036,7
9/ addetto sfornatrice		2.342,7		2.240,5
8/ aiuto macchina		2.087,1		1.124,1
5/ capo turno batterie		4.795,5		1.475,0
10/ rimpiazzo batterie		2.818,3		1.551,3
3/ assistente man/cok			39,7	745,0
7/ operatore man/cok			187,7	688,8
45/ non specifici			444,1	1.734,4

Tabella 7. Acido muconico urinario, reparto Sottoprodotti, 1999-2001.

*solo 2 lavoratori nel 2001.

Table 7. Urinary Muconic Acid, «refrigeration and condensation» employees, 1999-2001.

*only 2 workers in 2001.

N° lavoratori/medie mansioni	1999		2001	
	ac. muconico [microg/gr creatinina]	OH-pirene [nanog/gr creatinina]	ac. muconico [microg/gr creatinina]	OH-pirene [nanog/gr creatinina]
5/ addetto estrattore	797,0		355,7	
4/ addetto prod. sott/eco	288,8		699,8	
5/ addetto raffreddamento*	677,8		1.546,5	
6/ capo turno pev. sott.	586,0		655,8	
4/ rimpiazzo sott.	378,8		309,0	
3/ tecnico sott/eco	227,5			

Numerose proposte di date di chiusura della cokeria trascorsero senza eventi significativi. Nell'inverno 2002 un provvedimento della Magistratura portò allo spegnimento irreversibile della cokeria. Le conclusioni della Clinica del lavoro di Milano sulla base dei monitoraggi ambientali indicarono come esposti i seguenti gruppi di lavoratori: addetti coperchi, addetti cambio, addetti caricatrice, addetti refrigerazione e condensazione (reparto Sottoprodotti).

Sintesi delle metodiche utilizzate per gli IPA. Metodo NIOSH 5506, campionamenti personali ripetuti per 4 giorni consecutivi, campionatori «a doppio corpo» con flusso 2 l/min, volume campionato circa 200 litri. Analisi in HPLC con *detector* fluorimetrico.

Sintesi delle metodiche utilizzate per il benzene. Campionamenti personali ripetuti per 4 giorni, campionatori a diffusione passiva OV M2 Badge (Trace air). Analisi GC con rivelatore a ionizzazione di fiamma.

Le indagini biologiche

La scelta degli indicatori biologici, formulata dalla Clinica

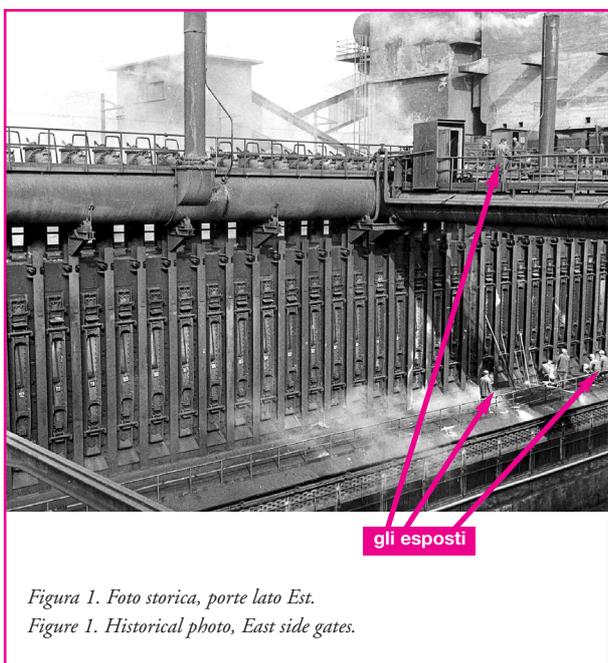


Figura 1. Foto storica, porte lato Est.
Figure 1. Historical photo, East side gates.

del lavoro di Milano su incarico dall'azienda, fu basata su una revisione di quanto reperibile in letteratura. Furono scelti l'idrossi-pirene urinario per una valutazione dell'esposizione complessiva agli IPA e l'acido trans-muconico per quella al benzene. Nel 1998 l'accertamento per gli IPA venne effettuato solo per lavoratori non fumatori per una maggior certezza dei dati raccolti; i lavoratori selezionati furono invitati inoltre a non consumare alcuni tipi di alimenti durante i 4 giorni dell'indagine biologica. Negli anni successivi, invece, venne semplicemente registrata l'abitudine al fumo.

Metodi. La raccolta dei campioni di urina fu effettuata alla fine dei 4 giorni del turno lavorativo; per ogni persona si raccolsero 10 ml di urina conservati a -20 °C fino all'analisi. L'analisi fu effettuata nei laboratori della Clinica del lavoro.

Tecniche analitiche. Idrossi-pirene: HPLC con *detector* fluorimetrico.

Acido trans-muconico. HPLC e *detector* UV.

I valori medi per la popolazione generale, così come indicati dalla Clinica del lavoro di Milano nel 1998, sono riportati nello schema seguente.

Tipo	idrossi-pirene urinario	acido trans-muconico
non fumatori	fino a 500 ng/l 266 ng/g creatinina	fino a 150 mg/l
fumatori	fino a 1500 ng/l 348 ng/g creatinina	fino a 400 mg/l

Questioni emerse nella vicenda

- Relativa scarsità di dati scientifici soprattutto nella correlazione rischio/danno; in quegli anni costituì riferimento fondamentale la Monografia dell'Istituto superiore di sanità «Idrocarburi policiclici aromatici: basi scientifiche per la proposta di linee guida».
- Validazione dei risultati dei campionamenti ambientali e biologici; problemi locali hanno portato alla impossibilità concreta di effettuare monitoraggi anche da parte del nostro ufficio.
- Mantenimento dell'efficacia delle azioni correttive imposte, che spesso dipende solo dalla possibilità di realizzare verifiche frequenti e incisive da parte dell'Ente di controllo.
- Registro esposizioni: mancanza degli standard di riferimento e della consuetudine alla registrazione di queste informazioni nonché, aspetto rilevante, della conoscenza e coscienza dei lavoratori di questo loro diritto.
- Importanza concreta del «tavolo tecnico» attivato dalla Provincia con scambio di informazioni a supporto delle decisioni, confronti sull'efficacia dei provvedimenti e interpretazioni di fenomeni rilevati.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. IARC. *Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: polynuclear aromatic compounds. Part 3: industrial exposure in aluminium production, coal gasification, coke production and iron and steel founding.* IARC Scientific Publications n. 34, Lyon, 1984.
2. NIOSH. Method 5506, Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. *Manual of Analytical Method (NMAM)*, 1994.
3. Valori Limite di Soglia ACGIH. Indici Biologici di esposizione. *Giornale degli Igienisti Industriali, Supplemento al vol. 23*, 1998.
4. Gellerman Keimig D, Slymen DJ, White O. Occupational Exposure to Coke Oven Emissions from 1979-83. *Archives of Environmental Health* 1986; 41(6): 363-67.
5. Ovrebo S, Fjelstad PE, Grzybowska E et al. Biological Monitoring of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure in a Highly Polluted Area of Poland - *Environmental Health Perspective* 1995; 103(9): 838-43.
6. Menichini E, Rossi L (a cura di). *Idrocarburi Policiclici Aromatici: basi scientifiche per la proposta di linee guida.* Monografie Istituto Superiore di Sanità, ISTISAN 91/27 (ISSN 0391-1675), Roma, 1991.
7. Jongeneelen FJ, van Leeuwen FE, Oosterink S, Anzion RBM et al. Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinant of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br J Ind Med* 1990; 4: 454-61.
8. Menichini E. *Opinion adopted by the National Advisory Toxicological Committee on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.* Istituto Superiore di Sanità, Serie relazioni 92/4 (ISSN 0394-9311), 1992.
9. IARC. *Polynuclear Aromatic Compounds, Part I, Chemical, Environmental and Experimental Data. Monogr. On the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans.* IARC, Vol. 32, 1983.
10. EPA. *Carcinogenic risk assessment of coke oven emission. Final report.* EPA-600/6-82-003F, US Environmental Protection Agency, 1984.

Identificazione delle fonti di emissioni di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e benzene: l'esperienza di Genova-Cornigliano

Identification of polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene sources: the Genoa-Cornigliano experience

Federico Valerio,¹ Anna Stella,¹ Enrico Daminelli²

¹ Istituto nazionale ricerca sul cancro, S.S. Chimica ambientale, Genova

² Provincia di Genova, Area 08 Ambiente

Corrispondenza: Federico Valerio, Istituto nazionale ricerca sul cancro, SS Chimica ambientale, Genova; e-mail: federico.valerio@istge.it

Riassunto

Obiettivo: identificare le principali fonti di emissione di IPA e benzene in un'area industriale genovese.

Disegno: a partire dal 1994 nel quartiere genovese di Cornigliano, sede di un'acciaieria a ciclo integrato, è stata allestita una rete di monitoraggio per misurare inquinanti atmosferici di presunta origine industriale, in particolare benzo(a)pirene (BaP) e benzene, e le condizioni anemologiche durante i campionamenti. La presenza nel quartiere di numerose fonti industriali e civili di questi inquinanti (centrale termoelettrica a carbone, traffico autoveicolare, navale e aereo, riscaldamento domestico) ha richiesto la messa a punto di opportune strategie di campionamento, misura e analisi dei dati per identificare le principali fonti di questo inquinamento.

Risultati: in corrispondenza dell'abitato, si riscontrava un'elevata concentrazione di BaP (media annuale: 8 ng/m³) e di benzene (media annuale: 15 µg/m³).

Le variazioni delle concentrazioni e della composizione chimica degli idrocarburi aromatici, insieme alla direzione prevalente dei venti, hanno permesso di dimostrare che nel quartiere genovese di Cornigliano la causa determinante delle alte concentrazioni di BaP e benzene erano le emissioni diffuse della cokeria che operava all'interno delle acciaierie.

Conclusioni: il netto calo delle concentrazioni medie annuali di BaP e benzene, a seguito della chiusura della cokeria (BaP: 0,2 ng/m³, benzene: 2 µg/m³), confermava questa ipotesi. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 70-76)

Parole chiave: benzene, IPA, identificazione fonti, cokeria, traffico

Abstract

Objective: to identify PAH and benzene sources in an industrial area in Genoa, Italy.

Design: since 1994, airborne concentrations of benzo(a)pyrene (BaP) and benzene and wind directions have been monitored in Genoa, near a steel factory operating very close to urban residences. The coexistence in the area of different potential sources (traffic, domestic heating, coal power plant, airport, sea transport) suggested to develop methods in order to identify main polluting sources. Correlations of pollutant concentrations with wind directions during sampling were used to locate main sources, and

differences in PAH chemical composition and toluene/benzene ratio were used to identify the most relevant PAH and benzene source: the coke-oven, operating inside the steel factory.

Results: Results demonstrated high concentrations of BaP (annual mean: 8 ng/m³) and benzene (annual mean: 15 µg/m³).

Conclusion: significant decrease of pollution (BaP: 0,2 ng/m³, benzene: 2 µg/m³) after the coke-oven closure, confirmed our hypothesis.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 70-76)

Keywords: benzene, PAH, source identification, coke-oven, traffic

Introduzione

Le acciaierie di Genova Cornigliano sono state realizzate alla fine degli anni Cinquanta su un'area costiera recuperata al mare, di fronte a un persistente quartiere popoloso (15.431 abitanti, censimento 2001), denominato Cornigliano.

Il complesso industriale si sviluppa per circa 1,7 km lungo la costa. All'interno dell'area industriale sono presenti tutti i reparti necessari per realizzare la produzione di lamiera in acciaio: depositi di materie prime (carbone e ossido di ferro), cokeria, agglomerato, altoforno, acciaieria, laminatoi a caldo e a freddo. A questi reparti si affiancano gli impianti per

il trattamento del gas di cokeria e per la sua combustione con produzione di calore ed elettricità per usi interni. Le attività dell'acciaieria si sono protratte ininterrottamente senza sostanziali modifiche fino al febbraio 2002 quando, per ordinanza della Magistratura, è stata spenta la cokeria, primo passo per la definitiva dismissione della produzione a caldo con la chiusura dell'altoforno avvenuta, come previsto, nel 2005.

La questione ambientale. Fin dal 1986 l'Istituto nazionale per la ricerca sul cancro (IST), durante la prima campagna di monitoraggio di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) a Genova, effettuata su sette diversi siti,^{1,2} evidenziava che nel-



l'aria del quartiere industriale di Genova Cornigliano si trovavano le più elevate concentrazioni di IPA, rispetto all'intera città, con valori massimi giornalieri di benzo(a)pirene (BaP) pari a 37 ng/m^3 e concentrazioni medie annuali di $3,2 \text{ ng/m}^3$, nettamente superiori agli obiettivi di qualità dell'aria, stabiliti dal DM del 25.11.1994 ($2,5 \text{ ng/m}^3$ nel periodo 01.01.1996-31.12.1998 e, successivamente, 1 ng/m^3).

Misure di benzene, effettuate con regolarità a partire dal 1998, evidenziavano nello stesso quartiere anche concentrazioni elevate di benzene (media annuale: $15,7 \mu\text{g/m}^3$).

Composti cancerogeni come il benzene e il BaP si trovano nelle emissioni di ogni tipo di combustione. Nel caso di Genova, fonti urbane di IPA e benzene sono il traffico veicolare, le emissioni degli impianti di riscaldamento domestico, del traffico navale e aeroportuale e di una centrale termoelettrica a carbone, localizzata nell'area portuale a breve distanza dalla Lanterna, a circa tre chilometri dal quartiere di Cornigliano.

Peraltro, i dati di letteratura segnalano che le cokerie sono importanti fonti di emissione in atmosfera di idrocarburi aromatici, in particolare IPA e benzene.³ Il reparto cokeria delle acciaierie di Cornigliano, che produceva carbon-coke per alimentare l'altoforno, era costituito da tre batterie di distillazione, ognuna delle quali aveva 30 celle. Ogni cella era caricata con circa 18 tonnellate di carbone che, in ambiente privo di ossigeno, era distillato per circa 21 ore a $1.200 \text{ }^\circ\text{C}$. Durante la distillazione, il carbone si liberava dei componenti volatili, e si trasformava in carbon-coke; la frazione volatile era inviata all'impianto di trattamento gas, in cui avveniva il recupero del benzene e della frazione alto-bollente (catrami) e l'abbattimento dell'idrogeno solforato. Dopo questi trattamenti, si otteneva gas di cokeria utilizzato all'interno dell'acciaieria a scopo energetico.

Terminata la distillazione del carbone, la cella era vuotata con pistoni mobili laterali, il carbon-coke raffreddato con getti d'acqua in un'apposita torre di raffreddamento e avviato allo stoccaggio. L'impianto cokeria di Genova produceva ogni ora 73 tonnellate di coke, con una produzione a ciclo continuo 24 ore su 24. Era inevitabile che durante le fasi di

carico e scarico del carbone (una ogni 20 minuti circa) e all'inizio della distillazione vi fossero perdite di vapori dai 180 portelloni laterali e da altrettanti bocchettoni di carico, distribuiti lungo i 174 metri di lunghezza della cokeria. Questi vapori costituivano un'emissione diffusa ricca di benzene, IPA e numerosi altri composti organici che erano inalati dagli addetti che lavoravano nella cokeria e da parte di chi risiedeva sottovento all'impianto, in alcuni casi a poche decine di metri di distanza.

Le soluzioni per identificare una fonte prevalente di IPA e benzene

La disponibilità di accurate misure sia delle concentrazioni degli inquinanti di interesse, sia della velocità e della direzione del vento durante i campionamenti, è di fondamentale importanza per identificare le fonti inquinanti prevalenti presenti in un determinato territorio. È altrettanto importante che le misure siano ripetute nel tempo, per lo meno per un anno, e che si possano fare campionamenti contemporanei in più punti, la cui localizzazione deve essere individuata in base a valutazioni che saranno illustrate in questa presentazione.

Le impronte digitali chimiche

Nelle misure d'inquinamento atmosferico, insieme a benzene e BaP, si trovano sempre altri componenti delle loro famiglie chimiche, in particolare idrocarburi aromatici monociclici e policiclici. I diversi processi chimico-fisici che portano alla formazione di questi composti nei combustibili e nei fumi (temperatura e pressione durante la combustione, presenza o meno di attività catalitica nel trattamento dei fumi, diversa stabilità chimica e volatilità dei componenti) provocano modifiche nell'abbondanza relativa di ognuno dei componenti di queste due famiglie chimiche.^{4,5} Pertanto lo studio delle composizioni o meglio dei profili, calcolati sia come percentuale di ogni componente sulla miscela totale, sia come abbondanza relativa di ogni componente rispetto alla quantità di un composto scelto come riferimento, può fornire utili informazioni per l'identificazione delle fonti inquinanti che hanno emesso i composti studiati.^{6,7}

In questa relazione saranno descritte le strategie adottate per

individuare le fonti prevalenti di benzene e di IPA presenti nel quartiere di Cornigliano e per quantificarne il ruolo nell'inquinamento complessivo di questa parte della città.

Materiali e metodi

Siti di campionamento

A partire dalla fine del 1994 la Provincia di Genova, in collaborazione con l'IST e l'Agenzia regionale protezione ambiente Liguria (ARPAL), allestiva nel quartiere di Cornigliano una rete di rilevamento costituita da tre stazioni di monitoraggio, finalizzata a monitorare con regolarità la concentrazione degli IPA adsorbiti al particolato aeriforme. Altri due punti di campionamento di IPA, gestiti dall'azienda, erano predisposti all'interno delle acciaierie, nelle immediate vicinanze della cokeria. La figura 1 mostra la localizzazione di queste cinque stazioni di monitoraggio dell'inquinamento atmosferico e della centralina per il controllo dei parametri meteorologici.

Negli anni successivi, a partire dal 1998, presso il sito 1 veniva installata anche una stazione di monitoraggio in continuo di benzene, toluene, xileni (BTX).

I siti 4 e 5 sono posti all'interno delle acciaierie, rispettivamente all'estremità nord e sud della cokeria, i siti 1 e 2 sono localizzati su tetti di edifici pubblici, tra i 7 e 10 metri di altezza: rispettivamente, una rimessa autobus (rimessa AMT) e una biblioteca civica (via Gessi). Il sito 2 è localizzato lungo la principale via di attraversamento del quartiere (via Cornigliano), con un flusso stimato in 35.000 automezzi al giorno.

I siti 4, 1 e 2 sono posti volutamente lungo un transetto, la cui direzione corrisponde a quella di uno dei venti dominanti a Genova, durante il periodo estivo (quello proveniente da Sud-Sud-Est). Pertanto, con queste condizioni anemologiche, i campionatori posti nei siti 4, 1, 2 e gran parte dell'abitato del quartiere di Cornigliano si trovano sottovento alla cokeria e alle sue emissioni. Il sito 3 (piazza Massena) è a livello stradale, lungo via Cornigliano, a pochi metri di distanza dal flusso veicolare.

Contemporaneamente a questi cinque campionatori, misure di IPA sono state effettuate con simili modalità presso altri tre

siti urbani genovesi, nei pressi di strade a traffico elevato, e localizzate al di fuori della mappa in figura 1: via XX Settembre (sito 6), piazza Masnata (sito 7), piazza Verdi (sito 8).

Prelievo e analisi degli IPA

A partire dal settembre 1994 presso ciascun sito, con campionatori ad alto volume, sono stati raccolti campioni giornalieri di particolato aeriforme, da cui gli IPA sono stati estratti e analizzati con tecnica gascromatografica.⁷ Per ogni campione di particolato raccolto sono stati analizzati 13 IPA: fenantrene (PHE), antracene (AN), fluorantene (FA), pirene (PY), benzo(b)nafto(2,1-d)tiofene (BNT), ciclopenta(c,d)pirene (CPP), benzo(a)antracene (BaA), crisene (CHR), benzofluoranteni (BF), benzo(e)pirene (BeP), benzo(a)pirene (BaP), indeno(1,2,3-cd)pirene (IP), benzo(ghi)perilene (BPE).

Profili IPA e loro classificazione

Per ciascun campione di particolato analizzato è stata valutata l'abbondanza relativa dei 13 IPA analizzati, definendo come «profilo» la successione (in ordine di tempi di ritenzione gascromatografica crescente) dei rapporti delle concentrazioni di ciascun IPA, divise per la concentrazione del BeP, scelto come IPA di riferimento per la sua maggiore stabilità chimica.

I profili IPA così ottenuti sono stati classificati in base alla loro somiglianza, ricorrendo a un clustering gerarchico (legame Ward) delle sei componenti principali, in precedenza determinate in base alle correlazioni tra le 12 variabili che definiscono ciascun profilo IPA.

Il metodo di classificazione dei profili IPA è stato applicato a 321 profili ottenuti da altrettanti campionamenti effettuati contemporaneamente a Genova in cinque siti di campionamento (siti 1 e 3 a Cornigliano e siti 6, 7, 8 presso due piazze e una strada a traffico elevato, rispettivamente piazza Masnata, piazza Verdi e via XX Settembre). Centonovantadue campioni giornalieri sono stati raccolti in 12 mesi di campionamento, tra il 1998 e il 1999, con la cokeria in funzione. Altri centoventinove campionamenti sono stati effettuati nel corso del 2002 nel periodo successivo alla chiusura della cokeria.

Prelievo e analisi dei BTX

Le concentrazioni orarie di benzene, toluene e xileni (BTX)

	Direzione prevalente del vento (gradi Nord)															
	N (0)	N-NE (22,5)	N-R (45)	E-NE (67,5)	E (90)	E-SE (112,5)	S-E (135)	S-SE (157,5)	S (180)	S-SO (202,5)	S-O (225)	O-SO (247,5)	O (270)	O-NO (292,5)	N-O (315)	N-NO (337,5)
benzene	2,0	2,4	2,5	5,2	9,5	22,6	34,8	31,9	22,1	9,6	5,3	3,7	3,5	1,8	1,4	1,3
toluene	6,8	7,9	8,6	9,6	9,8	11,1	14,4	10,0	7,0	3,4	3,0	2,6	3,8	3,7	4,2	5,4
tol/benz	3,4	3,3	3,4	1,8	1,0	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,6	0,6	1,1	2,0	3,0	4,1

Tabella 1. Concentrazione media (media geometrica) di benzene e toluene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) e loro rapporto, in base alla direzione prevalente del vento, durante il campionamento. Le misure sono state effettuate nel sito 1, nel corso di 12 mesi (aprile 1998-aprile 1999). Le concentrazioni di benzene e toluene e il rapporto T/B sono correlate alla direzione prevalente del vento durante il campionamento. Le emissioni della cokeria sono caratterizzati da un basso rapporto T/B.

Table 1. Geometric mean concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) of benzene and toluene and toluene/benzene ratio (T/B), according to wind direction during sampling carried out in site 1 for 12 months (April 1998-April 1999). Benzene concentrations were higher when sampling station was leeward the coke-oven. Low T/B ratio characterises coke-oven emissions.

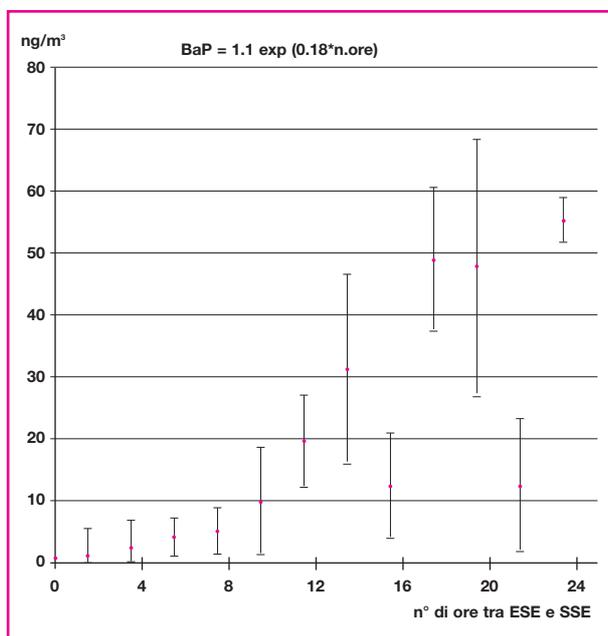


Figura 2. Andamento della concentrazione giornaliera di BaP presso il sito 1, in base al numero di ore di vento provenienti dal settore con un angolo di 30°, compreso tra le direzioni Est-Sud-Est e Sud-Sud-Est, durante le 24 ore di campionamento. Le misure sono state effettuate durante il 1998. In figura è riportata l'equazione che meglio descrive i dati sperimentali e la corrispondente curva.

Figure 2. Slope of daily BaP concentrations in site 1, according to hours with winds blowing from ESE and SSE directions during sampling. Measures were carried out in 1998. The best fit curve and related equation is shown in the figure.

sono state effettuate con gascromatografo CHROMPACK 7001 presso il sito 1, con un sistema automatico di campionamento e preconcentrazione. Il campione d'aria era preconcentrato in una trappola di TENAX per 30 minuti. Successivamente, i composti organici volatili raccolti venivano desorbiti termicamente e fatti fluire nella colonna di separazione fino al detector a ionizzazione di fiamma. La media oraria della concentrazione di benzene, toluene e xileni, elaborata con apposito software, era calcolata in base alla media di 2 misure consecutive.

In questo studio si riportano solo i risultati relativi a benzene e toluene. Per la valutazione del rapporto tra le concentrazioni di toluene e benzene (T/B) e le direzioni del vento durante il campionamento, sono state scelte solo misure effettuate con venti la cui velocità media fosse superiore o uguale a 3,2 m/s. Sono state anche escluse le misure con valori di concentrazioni prossime ai valori minimi determinabili ($<0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Con questo criterio, tra l'aprile del 1998 e l'aprile del 1999, sono state selezionate 2.709 misure orarie di BTX, realizzate presso il sito 1, utilizzate per l'elaborazione della tabella 1.

Misure della direzione e velocità del vento

Le misure anemologiche sono state effettuate presso il sito denominato Villa Raggio, la cui localizzazione è individuabile nella figura 1. Si tratta di una zona collinare, libera da ostaco-

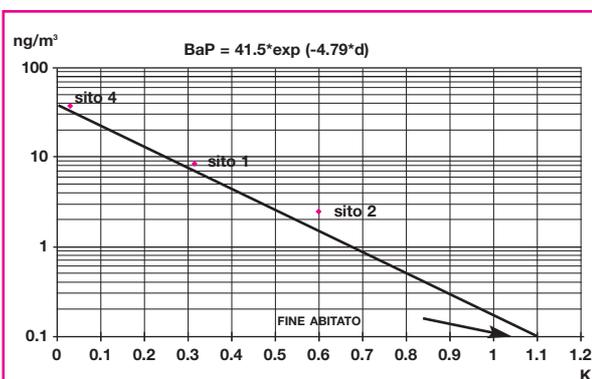


Figura 3. Andamento della concentrazione media annuale di BaP (e deviazione standard) registrata a Genova nei siti 4, 1, 2, in funzione della loro distanza dal centro della cokeria operante all'interno delle acciaierie di Genova-Cornigliano.

Figure 3. BaP annual mean concentrations, measured in Genoa-Cornigliano in 1999, in sites 4, 1 and 2 (map in figure 1) versus their distance from the coke-oven centre. Residences nearest to coke-oven were at 303 m, the most distant ones were at 1.100 m. The best fit and related equations are shown in the figure.

li, con i sensori per la misura oraria della velocità e direzione del vento (MICROS, mod. SVDV) posti a 10 metri dal suolo. La direzione del vento era stimata con una precisione pari a 1/16 d'angolo giro (22,5°). Nelle valutazioni di possibili correlazioni tra direzione del vento e concentrazione di benzene e BaP, sono state escluse tutte le misure effettuate con velocità media del vento inferiori a 0,6 m/s, corrispondenti a «calme di vento».

Risultati e discussione

Localizzazione delle fonti inquinanti

Primo caso: una sola stazione di rilevamento con informazioni anemologiche

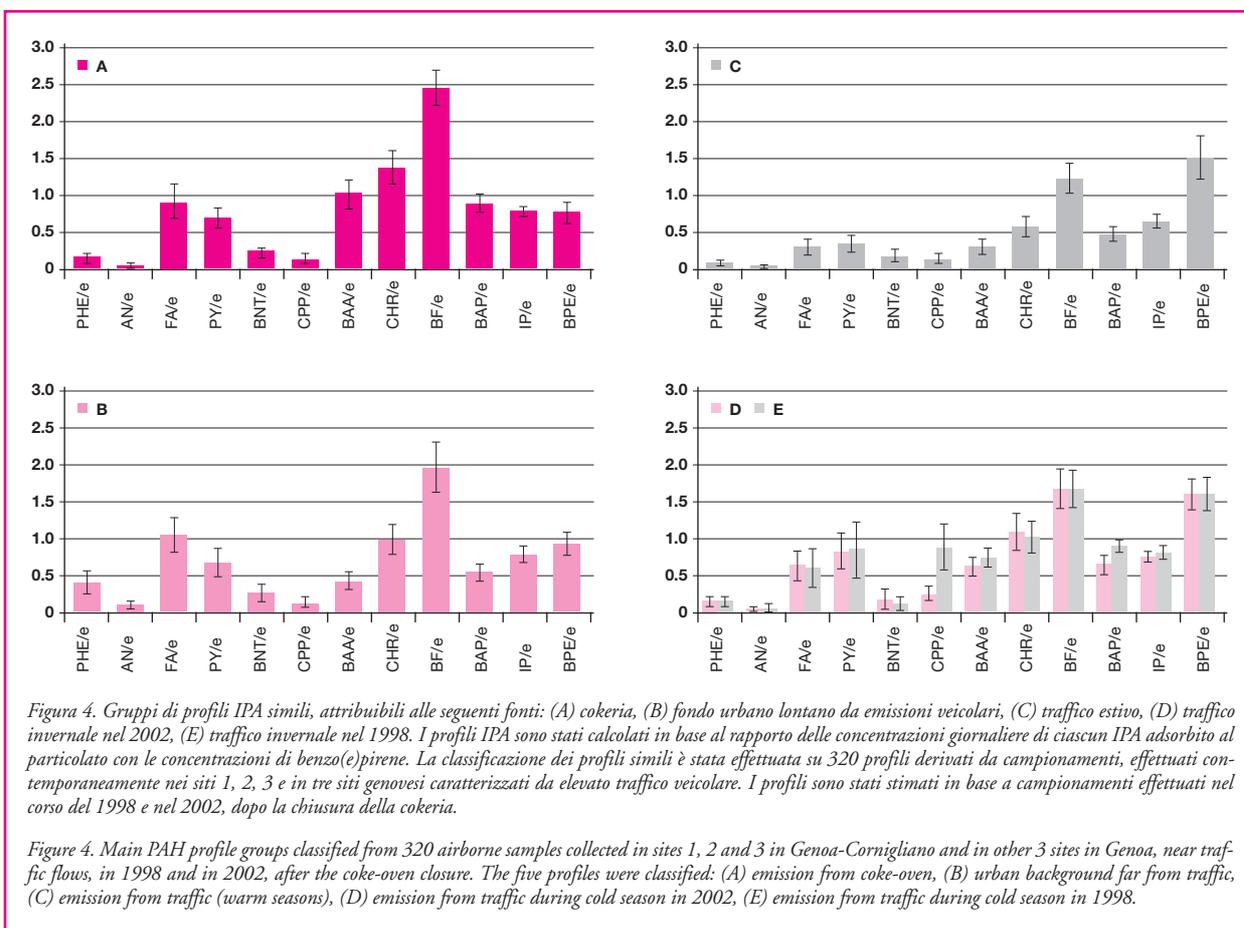
Misure di concentrazioni giornaliere di BaP

La figura 2 mostra come nel sito 1 la concentrazione media di BaP, misurata nel periodo 1998-1999, aumenta in modo esponenziale in base al numero di ore di campionamento durante le quali il vento ha soffiato con direzioni prevalenti comprese tra Est-Sud-Est (112,5 °N) e Sud-Sud-Est (157,5 °N). Con queste condizioni anemologiche, il sito 1 si trova sottovento alla cokeria (figura 1).

Misure di concentrazioni orarie di benzene e toluene

Nel sito 1, anche la concentrazione oraria del benzene risulta dipendere dalla direzione del vento (tabella 1). Le concentrazioni più alte di benzene ($32-35 \mu\text{g}/\text{m}^3$) si registrano con venti da Sud-Sud-Est (157,5 °N) e da Sud-Est (135 °N). Invece, con venti da Ovest-Nord-Ovest e Nord-Nord-Ovest, ovvero con una direzione compresa tra 292,5° e 337,5°, le medie orarie delle concentrazioni di benzene sono sempre più basse ($1,3-1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Anche la concentrazione di toluene dipende dalla direzione del vento. La concentrazione massima di toluene ($14,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) si registra, come per il benzene, con venti da Sud-Est (135 °N),



mentre le concentrazioni minime (2,6-3,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) si hanno quando i venti soffiano dal settore compreso tra Sud-Ovest e Ovest-Sud-Ovest.

Questi dati segnalano che nel sito 1 sia il benzene sia il BaP sono in prevalenza prodotti da una fonte inquinante localizzata all'interno del settore delimitato dalle direzioni Est-Sud-Est e Sud-Sud-Est. In questo settore, a circa 300 metri di distanza dal campionatore, si trova la cokeria e a 3 chilometri, nella direzione Sud-Sud-Est, la centrale termoelettrica a carbone. Tuttavia, la centrale a carbone ha scarse probabilità di essere la causa prevalente dei fenomeni di inquinamento registrati presso il sito 1. Certamente dal camino della centrale termoelettrica escono anche IPA, ma le loro concentrazioni all'uscita del camino e l'effetto di diluizione lungo il percorso, dal camino al sito 1, permettono di escludere un ruolo significativo di questa specifica fonte. Infatti le concentrazioni di BaP misurate nei fumi di centrali termoelettriche a carbone sono comprese tra $<0,5$ e $0,7 \text{ ng}/\text{m}^3$, valori nettamente inferiori alle concentrazioni giornaliere di BaP misurate presso il sito 1.⁸

Secondo caso: misure contemporanee con tre stazioni di rilevamento

La figura 3 riporta le concentrazioni medie annuali di BaP

misurate contemporaneamente presso i siti di campionamento 4, 1 e 2.

I tre siti di campionamento si trovano lungo un transetto corrispondente alla direzione prevalente dei venti estivi (da Sud-Sud-Est). Il sito 4 è posto nelle immediate vicinanze del lato nord della cokeria. Il sito 1 è collocato sul terrazzo dell'edificio più vicino ai confini dell'acciaieria, a 330 metri di distanza dal centro della cokeria. Il sito 2, nel pieno centro abitato, si trova a 600 metri di distanza. Le ultime case del quartiere, lungo il transetto individuato dai tre punti di monitoraggio, distano 1.100 metri dalla cokeria.

Le misure sono state effettuate nel corso del 1999. L'equazione della retta che meglio descrive l'andamento della concentrazione di BaP (in scala semilogaritmica) con la distanza dalla cokeria e la corrispondente retta sono riportate nella figura 3.

Questa figura permette l'identificazione certa della cokeria come principale fonte degli IPA trovati presso il sito 1. Con venti che spirano dal settore compreso tra Sud-Sud-Est e Est-Sud-Est, la concentrazione media di BaP diminuisce in modo esponenziale, in funzione della distanza delle tre stazioni di monitoraggio dal centro della cokeria. E questo è l'andamento atteso delle concentrazioni in atmosfera di un inquinante a distanze crescenti dal punto da cui è emesso.

L'equazione 1, dedotta dai dati sperimentali in figura 3

$$[\text{BaP}] = 41,5 \times \exp(-4,8 \times d)$$

permette anche di calcolare la concentrazione media annuale di BaP ([BaP]) all'esterno delle abitazioni che si trovano lungo il transetto individuato dalla posizione dei siti 4, 1, 2 in funzione ai chilometri di distanza (d) dal centro della cokeria. E questa informazione è certamente utile ai fini della stima di possibili rischi sanitari causati da questa esposizione.⁹

Identificazione della fonte prevalente e stima delle immissioni

Profilo semplificato: rapporto toluene/benzene

Nelle misure di inquinamento urbano il rapporto toluene/benzene risulta sempre superiore a uno.¹⁰ Questa caratteristica è strettamente dipendente dal rapporto toluene/benzene nella benzina¹¹ e nelle emissioni veicolari¹² con valori medi compresi tra 3,5 e 5, a seconda della formulazione delle benzine stesse.

Nel carbone, la quantità di benzene è sempre superiore a quella del toluene,¹³ di conseguenza nelle emissioni di una cokeria il rapporto toluene/benzene è sempre inferiore all'unità. In particolare nelle emissioni di una cokeria questo rapporto varia da 0,34 negli sfiati dei portelloni laterali a 0,1 dagli sfiati dei coperchi sul piano di carico dei forni.

La tabella 1 mostra che nel sito 1 anche il rapporto orario toluene/benzene dipende dalla direzione del vento. Questo risultato è coerente con l'ipotesi che il sito 1 riceva l'impatto di due diverse tipologie di fonti di benzene spazialmente separate le quali, in base alla localizzazione loro attribuibile, possono essere denominate di tipo «urbano» e di tipo «industriale». I campionamenti effettuati con venti provenienti dal settore angolare compreso tra 292° (Ovest-Nord-Ovest) e 22° (Nord-Nord-Est) raccolgono le immissioni del quartiere abitato caratterizzate da una concentrazione media geometrica di benzene di 3,2 µg/m³ e da un rapporto medio T/B di 3,3±1,2, valore compatibile con una fonte urbana (in prevalenza inquinamento veicolare).

Invece, il rapporto T/B scende a 0,25±0,04 e la concentrazione media di benzene sale a 35 µg/m³ (media geometrica), valori statisticamente differenti dai precedenti, quando il vento proviene dal settore tra 90° e 180° in cui si trova la zona industriale e in particolare la cokeria.

I dati ottenuti permettono di calcolare la quantità di benzene attribuibile alla fonte industriale e a quella urbana, a partire dalle misure di benzene e toluene rilevate nelle zone di impatto di queste due fonti.

Infatti, applicando il metodo del bilancio chimico di massa si ottiene un sistema di equazioni a due incognite (equazione 2)

$$\begin{aligned} B_{\text{mis}} &= B_{\text{ind}} + B_{\text{urb}} \\ T_{\text{mis}} &= T_{\text{ind}} + T_{\text{urb}} \end{aligned}$$

dove B_{mis} e T_{mis} sono, rispettivamente, le concentrazioni misurate di benzene e toluene; B_{ind} e T_{ind} sono le concentrazioni di benzene e toluene di origine industriale; B_{urb} e T_{urb} sono le concentrazioni di benzene e toluene di origine urbana. Definito b il rapporto benzene industriale/benzene misurato e sviluppando il sistema di equazione 2, si calcola che (equazione 3)

$$b = \frac{3,6 - T/B_{\text{mis}}}{3,6 - 0,23}$$

dove T/B_{mis} è il rapporto tra toluene e benzene riscontrato in una determinata misura sperimentale, e 3,6 e 0,23 sono i valori medi delle misure T/B in condizioni di sottovento alla fonte urbana e a quella industriale.

L'applicazione dell'equazione 3 alle misure di benzene riscontrate presso il sito 1 permette di stimare che, a fronte di una concentrazione media di benzene pari a 15,7 µg/m³, 13,5 microgrammi (l'86% del benzene «totale») sono da attribuire alla fonte industriale e 2,2 microgrammi alla fonte urbana.

Profili IPA da cokeria e da traffico

La figura 4 riporta i cinque profili IPA (denominati A, B, C, D, E) che sono risultati più frequenti. I profili A e B corrispondono solo a misure effettuate nel quartiere di Cornigliano (in prevalenza nel sito 1) in due distinte situazioni anemologiche e ambientali.

Il profilo di tipo A è caratteristico dei campionamenti effettuati con la cokeria in funzione e sottovento a questo impianto per un periodo uguale o maggiore di tre ore. Nei campioni con profilo IPA di tipo A la concentrazione media di BaP è risultata molto elevata: 15,4±16,5 ng/m³. Pertanto il profilo di tipo A, caratterizzato da un'elevata abbondanza relativa dei benzofluorenteni e da una simile abbondanza relativa di IP e BPE, può essere identificato quale profilo di riferimento delle emissioni di IPA di una cokeria adsorbiti al particolato aeriforme.

Il profilo di tipo B caratterizza i campioni raccolti in condizioni di sopravvento alla cokeria quando questa era funzionante, e tutti quelli effettuati in data successiva alla chiusura della cokeria. Nei campioni con profilo di tipo B la concentrazione media di BaP è di 0,3±0,5 ng/m³. Per le sue caratteristiche, questo profilo può essere definito come «fondo urbano».

Il profilo IPA di tipo C è comune ai soli campionamenti realizzati presso i siti stradali (siti 3, 6, 7, 8) con temperature medie superiori a 15 °C (BaP= 0,7±0,7 ng/m³). Il suo elemento caratterizzante è l'abbondanza relativa del BPE, tipica delle emissioni veicolari a benzina.¹⁴ Può essere classificato come profilo da «traffico estivo».

Anche i profili D e E corrispondono a campionamenti lungo i siti stradali, ma con temperature inferiori a 15 gradi, ovvero in condizioni prevalentemente invernali e con gli impianti di riscaldamento domestico sicuramente in funzione. La maggiore differenza tra i profili D e E è la maggiore ab-

	Cokeria accesa		cokeria spenta	
	2000	2001	08.02.2002-07.02.2003	01.05.2003-01.04.2004
BaP – sito 1	8,2±10,7	6,5±8,7	0,2±0,1	0,15±0,14
BaP – sito 2	3,6±4,4	3,8±4,8	0,4±0,6	-
benzene – sito 1	-	15,9±32	2,8±2,6	2,8±3,2

Tabella 2. Concentrazioni medie e deviazioni standard di BaP (ng/m^3) e benzene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), prima e dopo la chiusura della cokeria.

Table 2. Mean annual concentrations and standard deviation of BaP (ng/m^3) and benzene ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), before and after the coke-oven closure.

bondanza relativa di CYC nei profili di tipo E, registrati nel 1998, rispetto ai profili di tipo D registrati nel corso del 2002. Le concentrazioni medie di BaP che caratterizzano i campioni con profilo IPA di tipo D ed E sono, rispettivamente, $1,2 \pm 0,8 \text{ ng}/\text{m}^3$ e $2,0 \pm 1,0 \text{ ng}/\text{m}^3$. La loro classificazione è di emissioni da «traffico invernale».

Conclusioni

La tabella 2 riporta le concentrazioni medie annuali di BaP misurate nel 2000 e nel 2001 presso il sito 1 e 2 e le concentrazioni di benzene misurate presso il sito 1 con la cokeria in funzione, e le misure rilevate negli stessi siti nei 24 mesi successivi alla sua chiusura (7 febbraio 2002) per ordine della Magistratura. Con la chiusura della cokeria, in entrambi i siti si è registrata una netta riduzione delle concentrazioni di questi due inquinanti. Da notare che la concentrazione media di benzene a cokeria spenta è molto simile alla concentrazione di benzene da fonte urbana, stimata con l'equazione 3.

La maggiore concentrazione di BaP nel sito 2, rispetto alle misure contemporaneamente effettuate nel sito 1 a cokeria spenta, sono da attribuire alle emissioni del traffico veicolare di via Cornigliano, dove si affaccia il palazzo sul cui terrazzo è posizionato il campionario ad alto volume.

Questi dati confermano le ipotesi dei nostri primi studi^{1,2} sull'identificazione delle fonti inquinanti presenti nel quartiere di Cornigliano: la cokeria era un'importante fonte di IPA e benzene e causa principale degli elevati livelli di inquinamento atmosferico di questi due cancerogeni registrati in corrispondenza delle abitazioni, nelle immediate vicinanze all'area industriale che ospita le acciaierie.

L'approccio metodologico adottato a Genova per identificare la fonte principale di idrocarburi aromatici e per quantificarne l'apporto nell'inquinamento complessivo può essere usato, con gli opportuni adattamenti, anche in altre situazioni in cui cokerie convivono con altre attività produttive e con quartieri densamente abitati.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Valerio F, Brescianini C, Pala M et al. Sources and atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals in two Italian towns (Genoa and La Spezia). *Sci Tot Environ* 1992; 114: 47-57.
2. Valerio F, Brescianini C, Pala M et al. Idrocarburi Policiclici Aromatici e metalli pesanti nel particolato atmosferico di La Spezia e Genova. Parte II: Genova. *Inquinamento* 1997; 10: 50-54.
3. IARC. *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. Vol 34. IARC, Lyon, France, 1984.
4. Valerio F, Pala M. Effects of temperature on the concentration of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) adsorbed onto airborne particulates. *Fresenius J Anal Chem* 1991; 339: 777-79.
5. Lynn M, Mazurek MA, Cass GR. Quantitative characterization of urban sources of organic aerosol by high-resolution gas chromatography. *Environ Sci Technol* 1991; 25: 1311-24.
6. Bettinelli M. Valutazione del profilo di idrocarburi policiclici aromatici negli effluenti gassosi di centrali termoelettriche di diversa tipologia. In: Valerio F, Turci R, Minoia C, Apostoli P (eds). *Nell'aria delle città italiane: benzo(a)pirene a 1 ng m³ nell'anno 2000?* Morgan Edizioni Tecniche, Milano, 1997.
7. Valerio F, Pala M, Lazzarotto A et al. Air quality standard for benzo(a)pyrene in Genoa (1994-1995). *Polycyclic Aromatic Compounds* 1996; 9: 61-66.
8. Guggenberger J, Krammer G, Lindenmuller W. A contribution to the determination of emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons from high-capacity furnaces. *Staub-Reinholdung der Luft* 1981; 41(9): 339-44 (in tedesco).
9. Parodi S, Stagnaro E, Casella C et al. Lung cancer in an urban area in Northern Italy near a coke oven. *Lung Cancer* 2005; 47: 155-64.
10. Lerda D, Martines C, Rocchi I, Caronna S. Rilevamento di idrocarburi aromatici nella provincia di Milano, in aree a traffico intenso e in aree suburbane e a scarso traffico. In: Minoia C, Apostoli P, Bartolucci GB (eds). *Il benzene: tossicologia, ambienti di vita e di lavoro*. Morgan Edizioni Tecniche, Milano, 1995.
11. Lombardi CC. Nuovi carburanti: implicazioni tossicologiche delle emissioni autoveicolari. In: Minoia C, Apostoli P, Bartolucci GB (eds). *Il benzene: tossicologia, ambienti di vita e di lavoro*. Morgan Edizioni Tecniche, Milano, 1995.
12. Avella F, Canalini A, Rolla A. Tenore di benzene nelle benzine e sua influenza sulle emissioni degli autoveicoli. In: Minoia C, Apostoli P, Bartolucci GB (eds). *Il benzene: tossicologia, ambienti di vita e di lavoro*. Morgan Edizioni Tecniche, Milano, 1995.
13. Alfhelm I, Bergstrom JGT, Jenssen D, Moller M. Mutagenicity in emissions from coal an oil fired boilers. *Environ Health Perspect* 1983; 47: 177-88.
14. Valerio F, Pala M, Lazzarotto A, Brescianini C. Modifica stagionale del profilo di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) in un'area urbana. *Acqua Aria* 1998; 2: 75-78.

Stato di salute dei residenti nei pressi di un'acciaiera

Health conditions of the general population living near a steel plant

Claudia Casella,¹ Elsa Garrone,¹ Valerio Gennaro,¹ Maria Antonietta Orenco,¹ Antonella Puppo,¹ Emanuele Stagnaro,² Paolo Viarengo,¹ Marina Vercelli^{1,3}

¹ SSD Epidemiologia descrittiva, Istituto nazionale ricerca sul cancro, Genova

² SC Epidemiologia ambientale e biostatistica, Istituto nazionale ricerca sul cancro, Genova

³ Dipartimento di scienze della salute, Università di Genova

Corrispondenza: Claudia Casella, SSD Epidemiologia descrittiva, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Largo R. Benzi 10, 16132 Genova; e-mail claudia.casella@istge.it

Cosa si sapeva già

■ Dal 1989 studi internazionali¹ hanno correlato l'inquinamento atmosferico prodotto da un'acciaiera, misurato come particolato inalabile (PM10), con le assenze da scuola e dal lavoro, l'aumento dei ricoveri per patologie respiratorie e cardiovascolari e con l'aumentata mortalità generale della popolazione residente nei pressi di un impianto siderurgico.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Dallo studio risultano significativi aumenti nell'incidenza e nella mortalità per specifiche neoplasie e per il complesso dei tumori in specifiche classi di età. In entrambi i sessi emergono anche aumenti significativi nei decessi per il complesso delle malattie e per specifiche cause non neoplastiche.

■ Si documenta la coincidente riduzione dell'inquinamento atmosferico da benzene, benzo(a)pirene, ossido di carbonio (CO) e biossido di zolfo (SO₂), con la riduzione dei ricoveri per malattie respiratorie nei giovani (età 0-14) dopo lo spegnimento delle cokerie.

■ Si segnala anche l'emissione in atmosfera dall'impianto siderurgico integrale di oltre 50 sostanze tossiche e/o cancerogene.

Riassunto

Obiettivo: studiare lo stato di salute nel periodo 1986-2003 dei residenti a Cornigliano, un quartiere di Genova esposto a emissioni atmosferiche di un'acciaiera con annessa cokeria.

Materiali e metodi: l'indagine epidemiologica è costituita da tre studi: • mortalità per tutte le cause; • incidenza dei tumori; • ricoveri per malattie respiratorie. Le indagini si basano sui dati del Registro mortalità, del Registro tumori e delle schede di dimissione ospedaliera regionali. Sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR), di incidenza (SIR) e i rispettivi limiti di confidenza al 95%. Infine sono stati confrontati i tassi di ospedalizzazione di due aree di Cornigliano a differente livello di inquinamento; il «resto di Genova» costituisce il riferimento generale.

Risultati: a Cornigliano la mortalità totale è statisticamente superiore sia nei maschi (SMR 123; n. 1.684) sia nelle femmine (SMR 148; n. 2.160); in particolare nei maschi per tutti i tumori maligni, della prostata, dell'encefalo, del sistema

emolinfopoietico e nelle femmine per i tumori del colon-retto e dell'intestino NAS. Rischi statisticamente elevati si osservano in entrambi i sessi per malattie degenerative del sistema nervoso centrale, disturbi circolatori dell'encefalo e cirrosi epatica; solo nei maschi per malattie respiratorie e solo nelle femmine per infarto miocardico.

L'incidenza dei tumori è significativamente aumentata solo nei maschi per tutti i tumori (SIR 110; n. 821), laringe, encefalo e sistema emolinfopoietico.

I ricoveri per malattie respiratorie risultano superiori nella zona più inquinata nei maschi (età 0-14) e in diminuzione dopo la chiusura della cokeria (2002).

Conclusioni: i risultati di questi studi suggeriscono che probabilmente l'inquinamento atmosferico ha avuto un ruolo importante nell'aumentare la frequenza dei casi di malattia nella popolazione di Cornigliano.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 77-86)

Parole chiave: inquinamento ambientale, mortalità, incidenza

Abstract

Objective: to evaluate the health conditions (period 1986-2003) of the residents in Cornigliano, a district of Genoa (Italy), exposed to air pollution produced by a steel plant with coke-ovens. **Materials and methods:** three epidemiological investigations

were performed: • on all mortality causes; • on tumors incidence; • on hospitalizations for respiratory diseases.

The studies are based on the Regional Mortality Registry, the Ligurian Tumor Registry and the regional hospital discharge records. We calculated both the standardized mortality (SMR) and

incidence (SIR) ratios with 95% confidence limits, and we have compared the hospitalization rates in two Cornigliano sub-areas with different pollution levels; the «rest of Genoa» represents the general reference.

Results: in Cornigliano the total mortality is statistically higher among males (SMR 123; n. 1684) and females (SMR 148; n. 2160); in particular all tumours, prostate, brain and emolymphopoietic system were significantly higher among males, while colon-rectum and NOS intestine tumours were higher among females. SMRs were statistically higher in both genders for degenerative illnesses of the nervous central system, brain circulatory disorders and liver cirrhosis; only in males for respiratory tract

illnesses and in females for myocardial heart attacks. The incidence has increased to a statistically significant extent among males for all cancer sites (SIR 110; n. 821), and for larynx, brain and emolymphopoietic system tumours.

Hospitalizations for respiratory illnesses appear to be higher in the most polluted area among males (age 0-14), and decreased after closing the coke-oven plant (2002).

Conclusions: results of these studies suggest that air pollution in Cornigliano may have a role on population's health conditions. (Epidemiol Prev 2005; 29(5-6) Suppl: 77-86)

Keywords: environmental pollution, mortality, incidence

Introduzione

Gli studi di Pope¹⁻⁴ hanno evidenziato una forte e positiva relazione tra polveri respirabili (diametro inferiore o uguale a 10 micron o PM10) emesse dagli impianti siderurgici ed effetti sulla salute misurati in termini di giornate di assenza da scuola e dal lavoro, ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie e cardiovascolari e mortalità complessiva. In letteratura variazioni minime dei più diffusi inquinanti (quali NOx, CO e PM10) sono state messe in relazione con dati di mortalità e morbosità per numerose patologie;⁵⁻⁹ inoltre, da molti anni il dato sulla ospedalizzazione per patologie acute (e non) è stato utilizzato quale risposta immediata a situazioni ambientali critiche con forte associazione tra aumento dei ricoveri ospedalieri e inquinamento.¹⁰⁻¹⁶ Infine stanno aumentando le evidenze scientifiche sulla correlazione tra inquinamento e incidenza dei tumori maligni nella popolazione generale.¹⁷⁻²¹

Date tali premesse sono stati attivati tre studi epidemiologici (studio di mortalità per tutte le cause, incidenza dei tumori maligni e ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie) sulla popolazione residente a Cornigliano, un quartiere della città di Genova. Tale quartiere è sede dal 1954 di un impianto siderurgico a ciclo integrale, con annessa cokeria, attraversato da una strada a elevato traffico veicolare. L'alta densità abitativa e l'elevato grado di immigrazione²² (tabella 1), hanno contribuito a classificarlo tra le zone ad alto grado di deprivazione (figura 1).^{23,24}

Scopo delle indagini epidemiologiche presentate è valutare alcuni effetti sullo stato di salute della popolazione esposta al-

le immissioni in atmosfera dell'impianto siderurgico (con cokeria in funzione fino all'8 febbraio 2002).

Soggetti, materiali e metodi

La popolazione residente nel quartiere di Cornigliano (n. medio abitanti nel periodo 1986-2001: 16.500 circa) rappresenta il 2,5% della popolazione genovese (n. medio abitanti: 650.000 circa) (tabella 1). Il quartiere è caratterizzato da percentuali di popolazione immigrata dal Sud Italia maggiore rispetto al resto della città (26% vs 15%) e la quota di residenti immigrati dall'estero è cresciuta più che nel resto della città (108% vs 37%), a fronte di un calo della popolazione genovese del 13% circa (figura 1).^{23,24}

Analisi della mortalità. Utilizzando i dati del Registro mortalità della Regione Liguria per il periodo 1988-2001, le frequenze delle cause di morte dei residenti a Cornigliano sono state confrontate con quelle dei residenti nella restante parte del Comune di Genova.

Si è indagata la mortalità per tutte le cause, per tutti i tumori maligni, per i tumori delle principali sedi e per le patologie non tumorali (classificazione in base alla IX revisione delle cause di morte).²⁵

Per stimare il rischio sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) specifici per sesso e causa e i relativi limiti di confidenza al 95% (LC 95%). Inoltre, per la mortalità totale e per tutti i tumori maligni sono stati calcolati i trend temporali dei tassi standardizzati per età (standard popolazione mondiale).

Area	n. residenti (%)		nati per area di nascita (%)								
	1986	2000	Genova		Nord + Centro		Sud + Isole		estero		
			1986	2000	1986	2000	1986	2000	1986	2000	
Cornigliano	n.	18.058	15.431	9.253	8.328	3.411	2.082	4.967	4.132	427	889
	%	2,5	2,4	51,2	54,0	18,9	13,5	27,5	26,7	2,4	5,8
resto di Genova	n.	709.369	616.935	418.871	387.578	159.033	110.997	11.1617	91.194	19.848	27.166
	%	97,5	97,6	59,0	62,8	22,4	18,0	15,7	14,7	2,8	4,4

Tabella 1. Distribuzione complessiva e per area di nascita della popolazione a Cornigliano e nel resto della città di Genova nel 1986 e nel 2000: numero e percentuale su tutti i residenti.

Table 1. Overall and by place of birth distribution of Cornigliano and the rest of Genoa city populations in 1986 and 2000: number and percentage on overall residents.

Analisi dell'incidenza dei tumori. Il Registro tumori Regione Liguria ha fornito per il periodo 1986-1998 i dati di incidenza dei residenti nel Comune di Genova: i dati sono stati analizzati per sesso, età, sede di neoplasia e area di residenza (Cornigliano vs resto di Genova). È stato calcolato il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) e i relativi LC 95% per il totale dei tumori e i tumori delle principali sedi. Inoltre, per tutti i tumori e per i tumori del sistema emolinfopoiatico sono stati calcolati i SIR per grandi gruppi di età (0-34, 35-64 e 65 anni e oltre).

Analisi dei tassi di ricovero ospedaliero. Attraverso la consultazione del database delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) della Regione Liguria per il periodo 1997-2003, si sono identificati i ricoveri con diagnosi principale di dimissione per patologie respiratorie (ICD-9 460-519) e asma (ICD-9 493) relativi ai residenti nella città di Genova. In base all'indirizzo presente nella cartella clinica è stato possibile attribuire a ogni paziente residente a Cornigliano la relativa sezione di censimento di residenza. Il territorio di Cornigliano è stato suddiviso in due aree a diverso inquinamento utilizzando una mappa della diffusione del benzo(a)pirene (B(a)P) rilevato nel 1995 (figura 2) che indicava le aree a diversa isoconcentrazione di inquinante e sce-

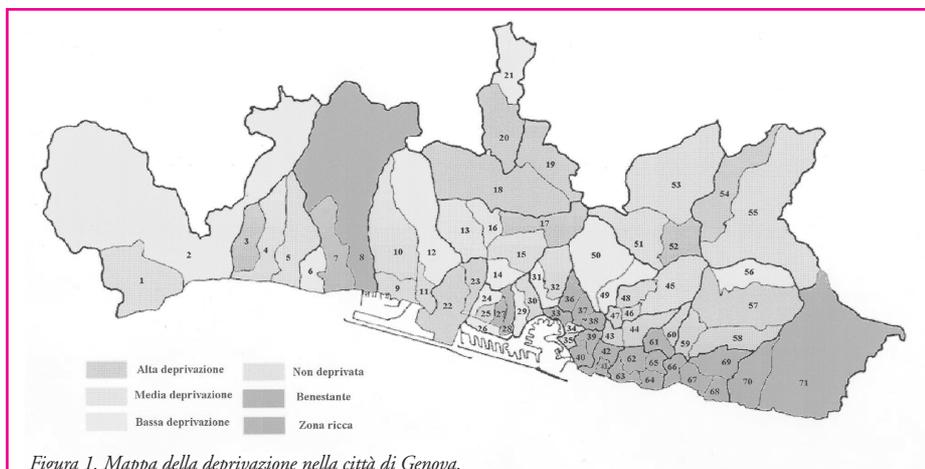


Figura 1. Mappa della deprivazione nella città di Genova.

Figure 1. Deprivation map in Genoa.

ID= indice di deprivazione. È costruito sommando per ognuna delle 71 Unità urbanistiche (UU) di Genova gli z-scores degli indici parziali relativi alle seguenti variabili: % famiglie non proprietarie della casa in cui abitano vs n. totale famiglie; sovraffollamento: n. medio occupanti per abitazione (residenti/n. abitazioni occupate); % disoccupati (disoccupati/popolazione attiva); % bassa scolarità (n. persone con titolo studio \leq licenza media inferiore/residenti di età >14 anni). Nella mappa i punteggi relativi alle 71 UU sono rappresentati in 6 fasce: dalla più deprivata (alta) alla meno deprivata (zona ricca). Le UU indicate nel cerchio corrispondono a Cornigliano: entrambe sono classificate come zone ad alta deprivazione.

Fonti: Testi A, Ivaldi E, Busi A. 2004. An index of material deprivation for geographical areas. In: Discussion Papers, Dipartimento di Economia e Metodi quantitativi, n. 23, giugno 2004, Università di Genova, Genova.

Testi A, Ivaldi E. 2004. Quali bisogni per le politiche sociali locali. Una proposta di indicatore di deprivazione per valutare le condizioni socioeconomiche a livello di aree sottocomunali. In: Benevolo C. (a cura di), Fare impresa sociale in Liguria. Un percorso tra organizzazioni, bisogni e mercati. Edizioni Impressioni Grafiche, Alessandria, 2004.

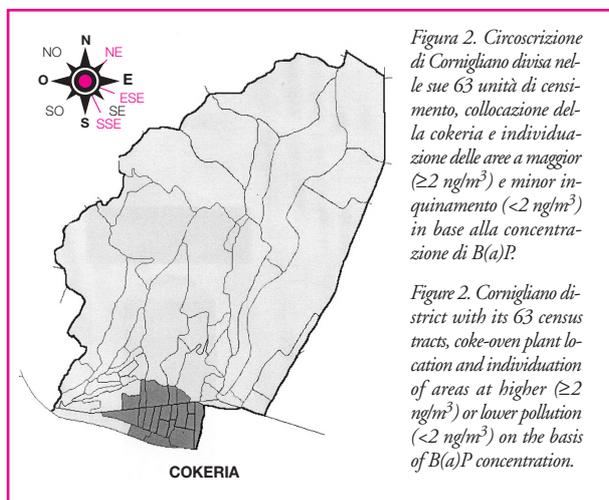


Figura 2. Circoscrizione di Cornigliano divisa nelle sue 63 unità di censimento, collocazione della cokeria e individuazione delle aree a maggior (≥ 2 ng/m³) e minor inquinamento (< 2 ng/m³) in base alla concentrazione di B(a)P.

Figure 2. Cornigliano district with its 63 census tracts, coke-oven plant location and individuation of areas at higher (≥ 2 ng/m³) or lower pollution (< 2 ng/m³) on the basis of B(a)P concentration.

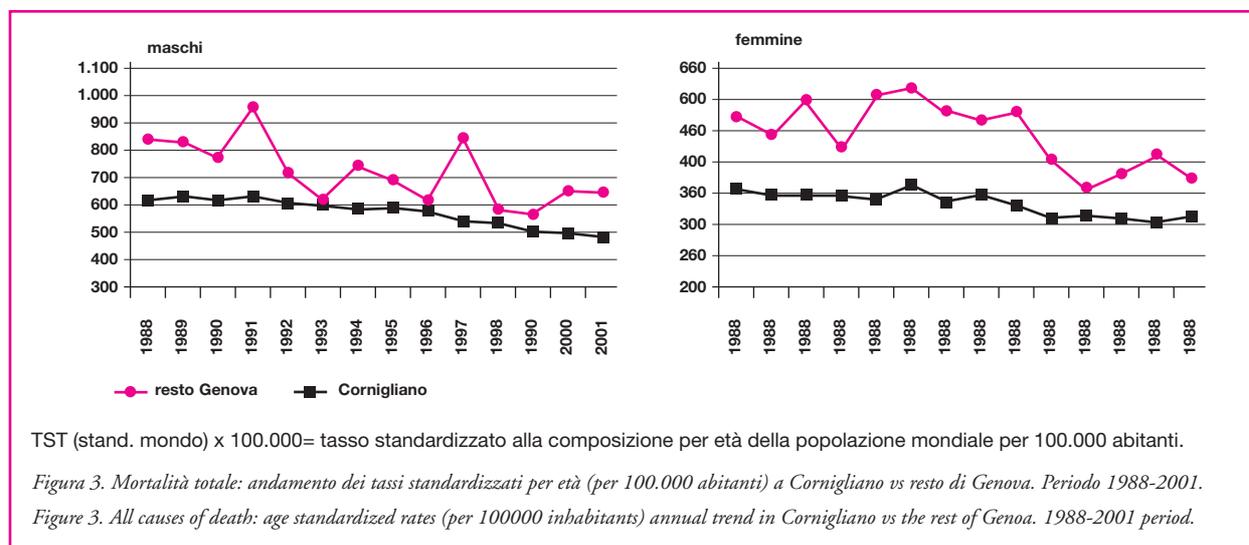
gliendo come valore soglia 2ng/m³ (il doppio del valore di riferimento adottato per legge dal 2004). In base alla mappa sono state individuate le unità censuarie corrispondenti alle aree a maggiore e minore inquinamento. I dati sulla popolazione sono stati forniti dall'Ufficio statistico del Comune di Genova e si riferiscono al Censimento del 1991. Si è proceduto quindi al calcolo dell'andamento nel tempo dei tassi grezzi annuali di ospedalizzazione (per 1.000 abitanti) per patologie respiratorie e asma relativamente alle due aree di Cornigliano e del resto di Genova.

Risultati

Mortalità per causa. Nelle figure 3 e 4 sono illustrati i trend di mortalità per tutte le cause e tutti i tumori maligni osservati nel periodo 1988-2001 a Cornigliano e nel resto di Genova nei due sessi. La mortalità generale (figura 3) in entrambi i sessi, pur seguendo il trend in diminuzione del resto di Genova, risulta costantemente superiore; un pattern simile, anche se meno evidente a causa della numerosità degli osservati, si riscontra nell'andamento dei tassi del totale tumori maligni (figura 4).

A Cornigliano si rilevano in entrambi i sessi (tabella 2) rischi elevati per la mortalità complessiva (maschi SMR 123; femmine SMR 148), mentre per tutti i tumori maligni rischi significativamente elevati si osservano solo nei maschi (SMR 117). Per singole sedi tumorali a Cornigliano risultano rischi di morte statisticamente più elevati negli uomini per prostata

LA PREVENZIONE PRIMARIA DEI TUMORI DI ORIGINE INDUSTRIALE E AMBIENTALE

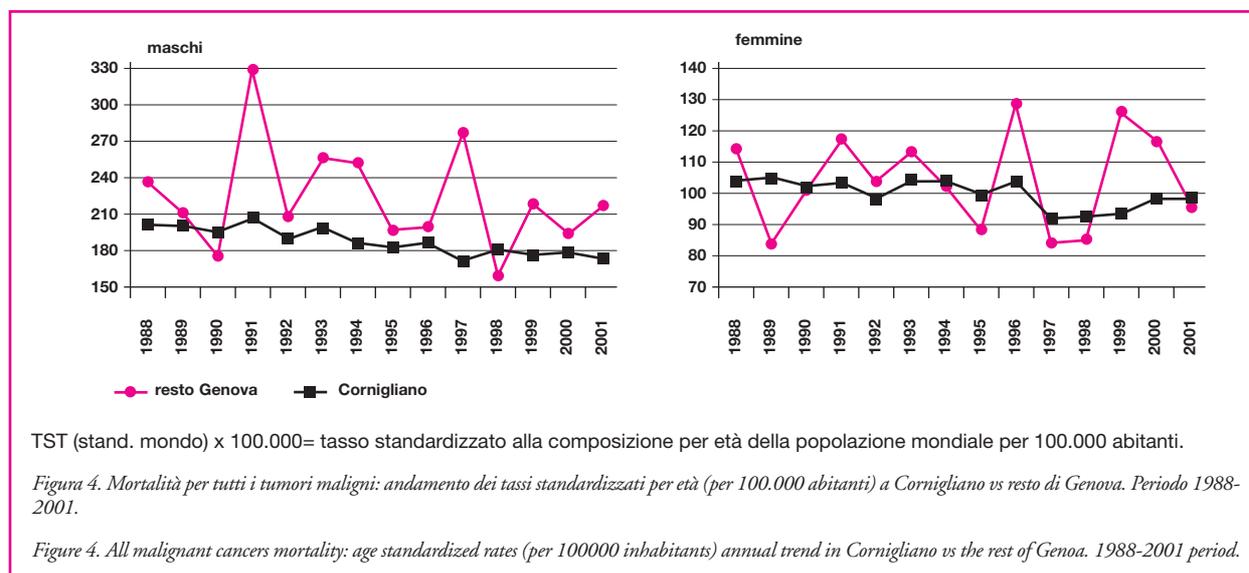


(SMR 140), encefalo (SMR 210), sistema emolinfopoietico (SMR 146) e leucemie (SMR 188); nelle donne per colon-retto e intestino NAS (SMR 136). Per le patologie non neoplastiche incrementi significativi di rischio si osservano: in entrambi i sessi per malattie ereditarie e degenerative del sistema nervoso centrale (maschi SMR 220; femmine SMR 252), disturbi circolatori dell'encefalo (maschi SMR 131; femmine SMR 166), cirrosi e altre malattie del fegato (maschi SMR 159; femmine SMR 150); solo nei maschi per malattie dell'apparato respiratorio (SMR 137); solo nelle femmine per infarto miocardico acuto (SMR 129).

Incidenza dei tumori. Nel periodo 1986-1998 nei maschi di Cornigliano (tabella 3) si è osservato un significativo incremento di rischio per tutti i tumori (SIR 110), encefalo e sistema nervoso centrale (SIR 171), laringe (SIR 149) e sistema emolinfopoietico (SIR 137). Rischi elevati sono stati rilevati

anche per i tumori del colon-retto (SIR 107), della vescica (SIR 109), leucemie (SIR 150) e linfomi non Hodgkin (LNH) (SIR 136). Nelle femmine non sono emersi rischi statisticamente significativi. Tuttavia l'analisi per grandi classi d'età (tabella 4) identifica rischi significativamente elevati per tutti i tumori tra i maschi con età inferiore ai 35 anni (SIR 172) e compresa tra i 35-64 anni (SIR 112) e per i tumori del sistema emolinfopoietico tra i maschi di età inferiore ai 35 anni (SIR 204) e superiore ai 65 anni (SIR 142). In particolare risulta un eccesso di LNH (SIR 217) nella classe d'età 65-74.

Tassi di ricovero ospedaliero. In tabella 5 sono descritti il numero e il tasso grezzo annuale di ricoveri per tutte le malattie del sistema respiratorio e per asma registrati nel periodo 1997-2003 tra i residenti nelle due aree di Cornigliano a diverso livello di inquinamento e nel resto di Genova. Per le malattie respiratorie i tassi di ricovero annuali nella zona a



maggior inquinamento sono mediamente il 23‰ in entrambi i sessi e scendono al 13‰ nella zona a minor inquinamento, mentre nel resto di Genova sono pari a 20‰ nei maschi e 13‰ nelle femmine. La distribuzione dei tassi nelle tre zone e nei due sessi per tutte le età non suggerisce ipotesi di decremento dei trend annuali. I residenti nella zona più inquinata presentano tassi più elevati nei maschi della classe d'età 0-14 e 65-74 anni e nelle femmine della classe 15-64 anni. Per l'asma (figura 6), a causa del limitato numero di casi (tabella 5), si presentano solo i dati relativi alla fascia d'età 0-14 anni, dove si concentra il maggior numero di ricoveri. I tassi più elevati si rilevano, soprattutto nei maschi, nell'area a maggior inquinamento.

Rispetto al resto di Genova, le due aree di Cornigliano evidenziano valori quasi sempre superiori e una sostanziale omogeneità di rischio nel tempo per entrambe le patologie; gli eccessi di rischio sono più evidenti per i giovani maschi.

Discussione

In letteratura alcuni degli incrementi osservati nella morta-

lità per causa e nell'incidenza di neoplasie sono compatibili con gli effetti degli inquinanti atmosferici emessi dagli impianti siderurgici.^{1-4,18-20,26-28}

Molte sono le sostanze emesse da tale tipo di impianti (tabella 6), incluse le emissioni della cokeria (benzene, B(a)P e altri composti).²⁹ Diversi studi correlano l'esposizione al benzene e ai solventi all'incremento di neoplasie del sistema emolinfopoietico,³⁰⁻³⁷ soprattutto per le leucemie mieloidi acute. Le esposizioni prevalentemente professionali sono state associate anche ad altri tipi di danno, sia tumorale (per esempio incremento di tumori cerebrali negli addetti alla pitturazione),³⁸ sia non tumorale (per esempio danni organici cerebrali quali demenza e atrofia cerebrale in soggetti professionalmente esposti e con abituale consumo di alcool).³⁹ Relativamente al rischio da B(a)P e da altri composti policiclici aromatici sono citati incrementi di rischio soprattutto per neoplasie polmonari, laringee e vescicali.⁴⁰⁻⁴⁶

Tra le sostanze emesse dall'impianto siderurgico di Cornigliano (tabella 6) sono riportati composti metallici (cadmio, vanadio, zinco, cromo eccetera) e non metallici (silicio, ma-

ICD-9	causa di morte	maschi				femmine			
		OSS	ATT	SMR	LC 95%	OSS	ATT	SMR	LC 95%
0-999	mortalità totale	1.684	1.363,9	123	118-129	2.160	1.460,9	148	142-154
140-208	tumori maligni	514	440,3	117	107-127	375	343,9	109	98-120
151	stomaco	27	28,8	94	62-1,7	26	22,9	114	74-167
153, 154, 159	colon, retto, intestino NAS	55	56,6	97	73-1,6	77	56,8	136	107-170
157	pancreas	19	16,9	112	68-1,5	21	20,5	102	63-157
161	laringe	15	10,4	144	81-2,8	1	1,0	104	3-581
162	polmone	154	132,3	116	99-1,6	28	30,2	93	62-134
163	pleura	12	13,5	89	46-1,6	7	3,7	192	77-395
174	mammella	-	-	-	-	78	64,8	120	95-150
179, 180, 182	utero	-	-	-	-	16	15,2	105	60-171
183	ovaio	-	-	-	-	17	15,9	107	62-171
185	prostata	46	32,9	140	102-186	-	-	-	-
188, 239.4	vescica	33	25,7	129	89-181	8	7,5	106	46-209
191, 239.6	encefalo	19	9,1	210	126-328	12	9,9	122	63-212
199	sede sconosciuta	20	14,7	136	83-210	15	13,3	113	63-187
200-208	sistema emolinfopoietico	43	29,6	146	105-196	30	28,8	104	70-149
200, 202	linfomi non Hodgkin	15	10,7	140	79-232	12	10,8	111	57-194
204-208	leucemie	22	11,7	188	118-284	13	10,7	122	65-208
	altre malattie								
1-139	infettive	4	6,8	59	16-151	6	5,6	108	40-235
279.1	AIDS	26	18,8	138	90-202	4	5,7	70	19-179
330-337	ereditarie e degenerative SNC	55	25,0	220	166-287	113	44,8	252	208-301
410	infarto miocardico acuto	101	94,4	107	87-129	92	71,4	129	104-158
430-438	disturbi circolatori encefalo	136	103,9	131	110-154	279	167,6	166	148-187
460-519	apparato respiratorio	116	84,9	137	113-163	76	61,7	123	97-154
571	cirrosi, altre fegato	49	30,8	159	118-210	31	20,7	150	102-213
800-999	traumatismi, avvelenamenti	61	53,1	115	88-148	61	54,8	111	85-143

Tabella 2. Casi osservati (OSS) e attesi (ATT), rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per 100 e relativi limiti di confidenza al 95% (LC 95%) a Cornigliano vs resto di Genova. Periodo 1988-2001. In neretto i valori statisticamente significativi.

Table 2. Observed (OSS) and expected (ATT) cases, Standardized Mortality Ratios (SMR) per 100 and relative Confidence Limits at 95% level (LC 95%) in Cornigliano vs the rest of Genoa. 1988-2001 period. Statistically significant values in bold.

LA PREVENZIONE PRIMARIA DEI TUMORI DI ORIGINE INDUSTRIALE E AMBIENTALE

ICD-9	sede di tumore	maschi				femmine			
		OSS	ATT	SMR	LC 95%	OSS	ATT	SMR	LC 95%
140-208	tutti i tumori maligni	821	744,6	110	103-118	655	644,4	102	94-110
151	stomaco	33	36,4	91	62-127	34	28,0	122	84-170
153-154	colon, retto, intestino NAS	95	88,5	107	87-131	92	86,4	106	86-131
155-156	fegato e colecisti	33	29,6	111	77-157	24	26,3	91	58-136
157	pancreas	18	17,2	105	62-165	25	19,8	126	82-186
161	laringe	35	23,4	149	104-208	2	2,0	99	12-359
162	polmone	168	148,2	113	97-131	32	32,3	99	68-140
163	pleura	11	12,1	91	45-163	6	3,4	178	65-387
174	mammella	-	-	-	-	169	164,7	103	88-119
185	prostata	74	77	96	75-120	-	-	-	-
188, 233,7, 236,7, 239,4	vescica	93	85,1	109	88-134	23	22,2	104	66-155
191-192, 239,6	encefalo e altri SNC	17	10,0	171	100-274	10	9,8	102	49-188
199	sede sconosciuta	26	18,9	138	90-202	23	17,9	129	82-193
200-208	sistema emolinfopoietico	71	51,8	137	107-173	50	47,8	105	78-138
201	linfomi Hodgkin	5	4,4	115	37-267	5	3,5	144	47-335
200,202	linfomi non Hodgkin	30	22,0	136	92-194	25	21,6	116	75-171
203	mielomi	12	9,4	128	66-223	5	8,9	56	18-131
204-208	leucemie	24	16,0	150	96-224	15	13,7	109	61-180

Tabella 3. Casi osservati (OSS) e attesi (ATT), rapporti standardizzati d'incidenza (SIR) per 100 e limiti di confidenza al 95% (LC 95%) a Cornigliano vs resto di Genova. Periodo 1986-1998. In neretto i valori statisticamente significativi.

Table 3. Observed (OSS) and expected (ATT) cases, Standardized Incidence Ratios (SIR) per 100 and their Confidence Limits at 95% level (LC 95%) in Cornigliano vs the rest of Genoa. 1986-1998 period. Statistically significant values in bold.

gneseo, calcio eccetera). Alcuni agenti sono considerati mutageni e cancerogeni per l'uomo dallo IARC (Gruppo 1 e 2)⁴⁷ quali arsenico, cromo, nichel, piombo, vanadio cadmio. Per quest'ultimo, però, recentemente è stata messa in discussione l'associazione con i tumori al polmone e alla prostata.⁴⁸ Il nostro studio sull'incidenza e sulla mortalità per tumore evidenzia un rischio maggiore per la popolazione maschile. Tale risultato suggerirebbe un effetto dell'esposizione professionale, dato che molti lavoratori dell'impianto sono residenti a Cornigliano. Tuttavia l'aumento d'incidenza registrato nei

maschi giovani (0-34) fa ipotizzare una probabile esposizione ambientale piuttosto che un'esposizione lavorativa. Un nostro precedente approfondimento sulle neoplasie del sistema emolinfopoietico¹⁹ rilevava un maggior rischio per leucemie e LNH nei maschi del quartiere, ma non è stato in grado di confermare, a causa del limitato numero di eventi, l'associazione tra posizione della cokeria e residenza dei casi. Un ulteriore nostro approfondimento di indagine sulla distribuzione spaziale dell'incidenza delle neoplasie polmonari²⁰ evidenzia un piccolo cluster nelle donne che vivono vicin-

	Classe d'età	maschi				femmine			
		OSS	ATT	SMR	LC 95%	OSS	ATT	SMR	LC 95%
totale tumori maligni (ICD-9 140-208)	0-34 anni	28	16,28	172	113-251	17	15,89	107	62-173
	35-64 anni	286	255,36	112	100-127	217	223,71	97	84-111
	65 anni e oltre	507	478,3	106	97-115	421	404,8	104	94-114
	tutte le età	821	749,94	109,4*	102-117	655	644,4	101*	94-110
tumori sistema emolinfopoietico (ICD-9 200-208)	0-34 anni	12	5,88	204	104-364	6	4,03	149	54-332
	35-64 anni	20	18,87	106	65-165	12	13,79	87	45-153
	65 anni e oltre	39	27,46	142	100-196	32	29,9	107	73-151
	tutte le età	71	52,21	136*	108-173	50	47,72	104*	79-138

Tabella 4. Totale tumori maligni e tumori del sistema emolinfopoietico: casi osservati (OSS) e attesi (ATT), Rapporti standardizzati incidenza (SIR) per 100 e loro limiti di confidenza al 95% (LC 95%) a Cornigliano vs resto di Genova per gruppi di età. Periodo 1986-1998. In neretto i valori statisticamente significativi.

*Il valore dei SIR differisce lievemente rispetto ai valori in tabella 3 per il confondimento residuo dovuto alla differente divisione in gruppi di età.

Table 4. All malignant tumours and hemolymphopoietic system tumours: observed (OSS) and expected (ATT) cases, Standardized Incidence Ratios (SIR) per 100 and their Confidence Limits at 95% level (LC 95%) in Cornigliano vs the rest of Genoa by age groups. 1986-1998 period. Statistically significant values in bold.

*The SIR value slightly differs with respect to table 3 because of the residual confounding due to the different cut-off by age.

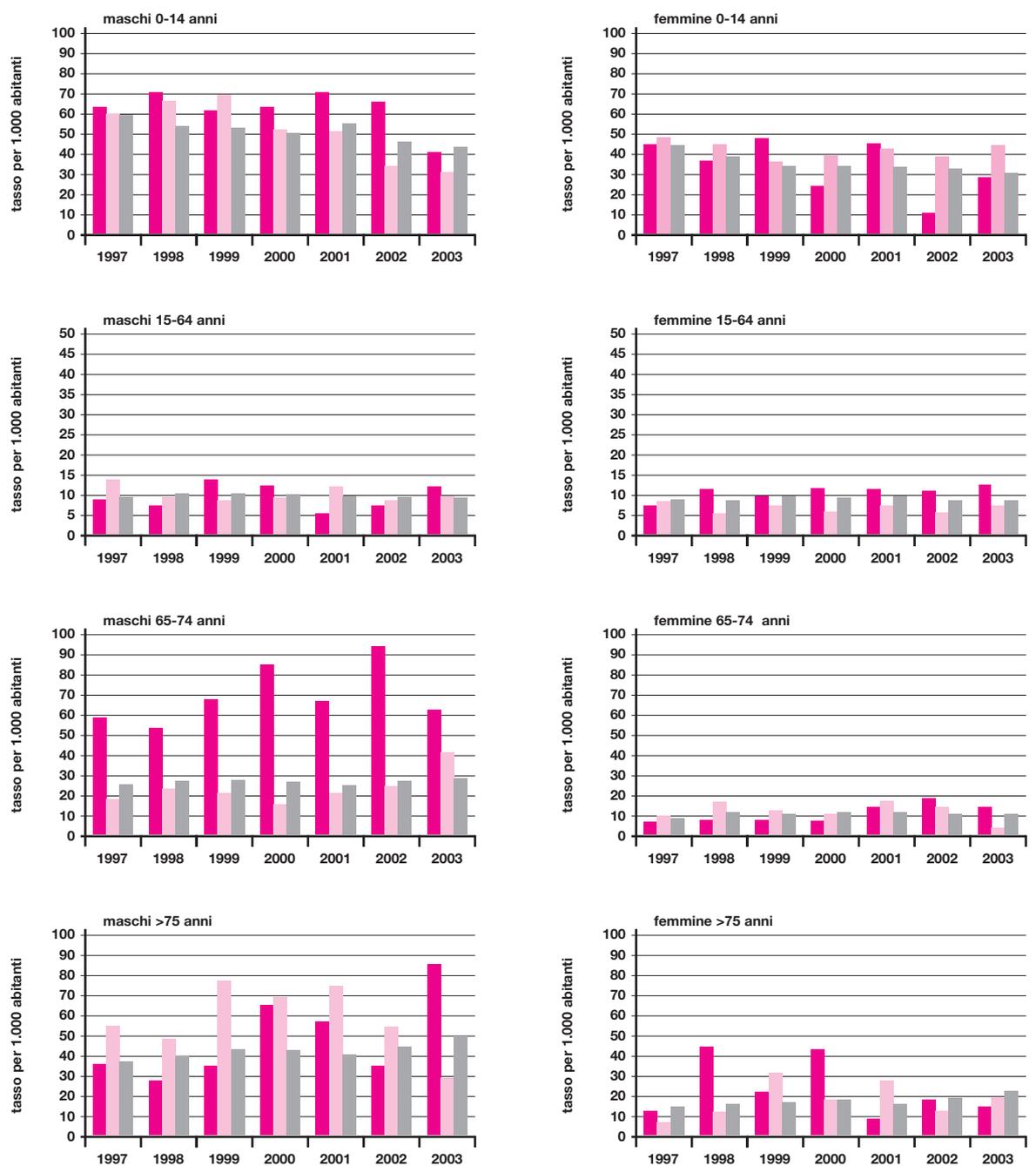


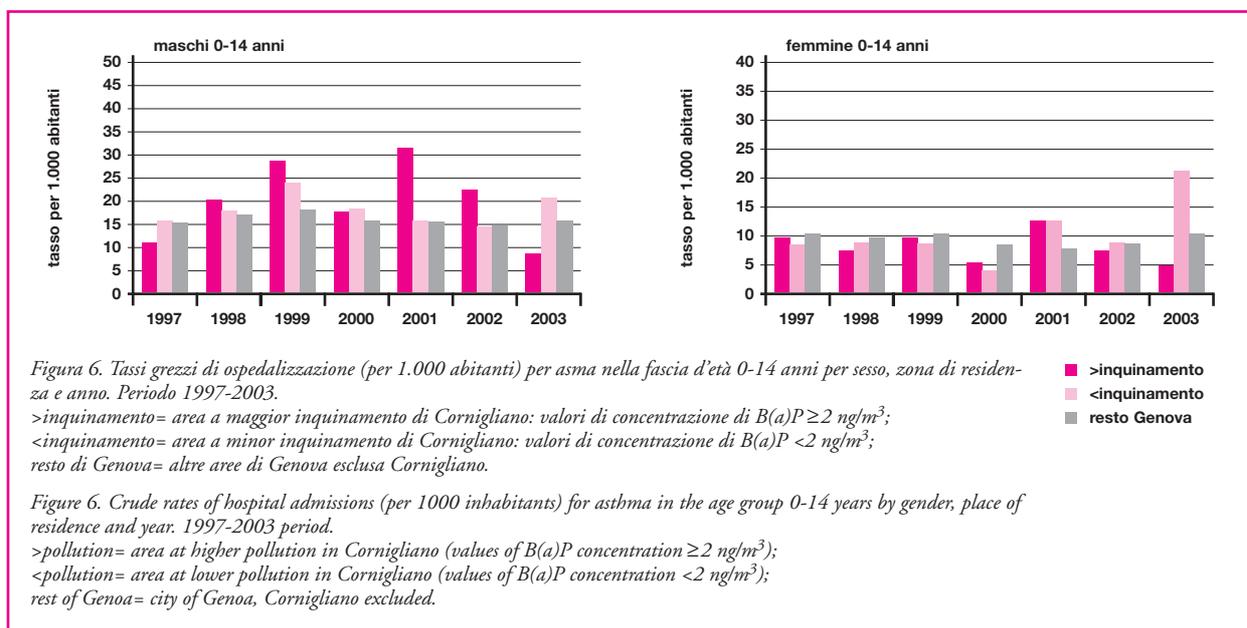
Figura 5. Tassi grezzi di ospedalizzazione (per 1.000 abitanti) per malattie dell'apparato respiratorio per sesso, classi d'età, zona di residenza e anno. Periodo 1997-2003.

>inquinamento= area a maggior inquinamento di Cornigliano, valori di concentrazione di B(a)P $\geq 2 \text{ ng/m}^3$;
 <inquinamento= area a minor inquinamento di Cornigliano, valori di concentrazione di B(a)P $< 2 \text{ ng/m}^3$;
 resto di Genova= altre aree di Genova esclusa Cornigliano.

Figure 5. Crude rates of hospital admissions (per 1000 inhabitants) for diseases of respiratory tract by gender, age classes, place of residence and year. 1997-2003 period.

> pollution: area at higher pollution in Cornigliano (values of B(a)P concentration $\geq 2 \text{ ng/m}^3$);
 < pollution: area at lower pollution in Cornigliano (values of B(a)P concentration $< 2 \text{ ng/m}^3$);
 rest of Genoa= city of Genoa, Cornigliano excluded.

■ >inquinamento
 ■ <inquinamento
 ■ resto di Genova



no alla cokeria, mentre nei maschi non emergono eccessi di rischio. E' interessante rilevare come negli studi citati^{19,20} si osservino rischi elevati in un'area posta a Est del quartiere dove si trovava una grande fonderia attiva fino al 1987.

In accordo con alcune indagini recenti,¹¹⁻¹⁴ i risultati dell'analisi dei tassi di ricovero sembrerebbero avvalorare l'ipotesi di una maggiore sensibilità dei bambini e dei giovani all'inquinamento atmosferico. La diminuzione attesa, dopo la chiusura della coke-

	anni	Cornigliano maggiore inquinamento (1)				Cornigliano minore inquinamento (2)				resto di Genova			
		maschi		femmine		maschi		femmine		maschi		femmine	
		n.	tasso	n.	tasso	n.	tasso	n.	tasso	n.	tasso	n.	tasso
malattie apparato respiratorio (ICD-9 460-519)	1997	67	21,8	41	12,6	109	22,0	62	11,4	5.850	19,9	4.313	13,0
	1998	64	21,0	55	17,0	99	20,0	59	10,8	5.836	19,8	4.246	12,8
	1999	78	25,6	51	15,7	109	22,0	75	13,8	5.905	20,1	4.239	12,7
	2000	84	27,6	95	29,3	52	10,5	60	11,0	5.850	19,9	4.369	13,1
	2001	68	22,3	109	33,6	49	9,9	80	14,7	5.903	20,1	4.348	13,1
	2002	72	23,7	82	25,3	40	8,1	58	10,7	5.564	18,9	4.257	12,8
	2003	72	23,7	85	25,3	48	9,7	62	11,4	5.645	19,2	4.415	13,3
	1997-2003	505	23,7	518	22,8	506	14,6	456	12,0	40.553	19,7	30.187	13,0
asma (ICD-9 493)	1997	6	2,0	6	1,9	12	2,4	6	1,1	693	2,4	583	1,8
	1998	9	3,0	9	2,8	14	2,8	10	1,8	851	2,9	607	1,8
	1999	14	4,6	6	1,9	17	3,4	9	1,7	827	2,8	646	1,9
	2000	11	3,6	6	1,9	17	3,4	5	1,0	776	2,6	642	1,9
	2001	15	4,9	6	1,9	10	2,0	7	1,3	716	2,4	488	1,5
	2002	11	3,6	8	2,5	9	1,8	8	1,5	623	2,1	493	1,5
	2003	5	1,6	4	1,2	13	2,6	12	2,2	652	2,2	506	1,5
	1997-2003	71	3,3	45	2,0	92	2,7	57	1,5	5.138	2,5	3.965	1,7
popolazione al Censimento 1991		3.043		3.243		4.941		5.441		294.097		332.863	

Tabella 5. Malattie dell'apparato respiratorio e asma: numero e tasso grezzo di ricoveri (per 1.000) per patologia, zona di residenza, sesso e anno, periodo 1997-2003. Numero residenti per zona di residenza e sesso al Censimento 1991. Zona di residenza: 1= area a maggior inquinamento di Cornigliano: valori di concentrazione di B(a)P ≥ 2 ng/m³; 2= area a minor inquinamento di Cornigliano: valori di concentrazione di B(a)P < 2 ng/m³.

Table 5. Respiratory apparatus diseases and asthma: number and crude rate of hospital admissions (per 1000) by disease, place of residence, gender and year, 1997-2003 period. Number of resident by place of residence and gender at 1991 Census. Place of residence: 1= area at higher pollution in Cornigliano: values of B(a)P concentration ≥ 2 ng/m³; 2= area at lower pollution in Cornigliano: values of B(a)P concentration < 2 ng/m³.

■ acidi carbossilici	■ benzene	■ cromo e cromo VI	■ metano	■ rame	■ tellurio
■ acido cianidrico	■ cadmio	■ fenoli	■ nebbie oleose	■ rodio	■ tiocianati
■ acido solforico	■ composti eterociclici dell'azoto	■ ferro	■ nichel	■ selenio	■ toluene
■ aldeidi alifatiche e aromatiche	■ composti eterociclici dell'ossigeno	■ fluoruri	■ ossidi di azoto	■ silice	■ vanadio
■ ammine alifatiche e aromatiche	■ composti eterociclici dello zolfo	■ idrocarburi alifatici	■ ossidi di zolfo	■ solfuro di carbonio	■ xilene
■ ammoniacale	■ composti eterociclici organici volatili	■ idrocarburi policiclici aromatici totali	■ ossido di carbonio	■ stagno	■ zinco
■ antimonio	■ composti organici volatili	■ idrossido di sodio	■ palladio	■ tallio	
■ anidride carbonica	■ composti organici volatili	■ manganese	■ piombo		
■ arsenico	■ cromo III	■ mercaptani	■ platino		
		■ mercurio	■ polveri fini (PM10)		
			■ polveri totali sospese		

Fonte: Relazione CTU della procura di Genova, Valerio Gennaro. In neretto le sostanze cancerogene certe e probabili secondo IARC 2004.

Tabella 6. Elenco provvisorio delle sostanze chimiche emesse in atmosfera dall'acciaieria di Cornigliano (aggiornato al 2001).

Table 6. Provisional list of chemical compounds introduced in atmosphere from the steel mill of Cornigliano (2001 updated).

ria, delle patologie correlate all'inquinamento è confermata per le patologie del sistema respiratorio, mentre la bassa numerosità dei casi di asma non permette di trarre conclusioni. Il criterio di suddivisione del quartiere di Cornigliano, adottato utilizzando la mappa di isoconcentrazione del B(a)P con soglia $2\text{ng}/\text{m}^3$, potrebbe non avere rappresentato la situazione dell'esposizione del quartiere ad altro tipo di inquinanti, anche se dobbiamo far rilevare che in entrambe le aree a rischio si osservano tassi di ospedalizzazione più elevati rispetto alla restante parte della città.

Conclusioni

Lo studio evidenzia aumenti nell'incidenza e nella mortalità per il complesso dei tumori e per specifiche neoplasie. Aumenti significativi emergono per entrambi i sessi e in specifiche età nei decessi complessivi e per cause non neoplastiche. Dopo lo spegnimento delle cokerie, in concomitanza con la riduzione delle emissioni inquinanti,²⁹ si è osservata una diminuzione dei ricoveri per patologie respiratorie.

Occorre considerare che l'elevato livello di deprivazione dell'area può aver influenzato gli incrementi osservati, e che la natura ecologica dello studio non consente di misurare l'effetto confondente di eventuali esposizioni individuali.

Tuttavia ci sembra ragionevole ritenere che le emissioni inquinanti, costituite da molteplici sostanze tossiche e cancerogene, e le loro possibili interazioni, abbiano avuto un ruolo importante nell'aumentare la frequenza dei casi di malattia nella popolazione di Cornigliano.

Per conoscere la reale portata di queste esposizioni riterremo utile in futuro:

- focalizzare l'analisi epidemiologica sulle sottoaree a maggior esposizione ambientale alla luce del censimento qualitativo e quantitativo degli inquinanti;
- valutare il ruolo della durata della residenza nel quartiere;
- effettuare studi caso-controllo per patologie specifiche (sistema emolinfo-poiatico, tumori dell'encefalo, sistema nervoso centrale eccetera) allo scopo di valutare altri possibili fattori di rischio e/o confondenti (esposizioni occupazionali, abitudini di vita, familiarità eccetera);

- quantificare la possibile sottostima del rischio di tumore della popolazione residente a Cornigliano correlata all'effetto «immigrato a minor rischio» in relazione al luogo di nascita;
- quantificare la possibile sottostima del rischio di tumore nella popolazione di Cornigliano conseguente alla successiva emigrazione verso altre aree (resto di Genova, Sud Italia, estero).

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti. Si ringraziano per la collaborazione nella produzione dei dati: Enza Marani, Maria Vittoria Celesia, Anna Maria Grondona, Giovanna Giachero, Roberta Cagno, Simone Manenti per il Registro tumori Liguria e Daniela Cappellano e Francesco Ricci per il Registro mortalità Liguria. Ringraziamo inoltre Sergio Vigna per aver consentito l'uso del DataBase SDO Liguria, Paolo Arvati (Comune di Genova) per la collaborazione nell'identificazione dei casi, Stefano Parodi per gli utili suggerimenti in fase di disegno e analisi degli studi.

Bibliografia

1. Pope CA. Respiratory disease associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *Am J Public Health* 1989; 79: 623-28.
2. Pope CA. Particulate pollution and health: a review of Utah Valley experience. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996; 6(1): 23-34.
3. Pope CA. Adverse health effects of air pollutants in a nonsmoking population. *Toxicology* 1996; 17, 111(1-3): 149-55.
4. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287(9): 1132-41.
5. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001; 25(2) Suppl: 1-72.
6. Biggeri A, Bellini P, Terracini B & Gruppo MISA. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution – MISA 1996-2002. *Epidemiol Prev* 2004; 28(2) Suppl 4: 54-81.
7. Hong YC, Lee JT, Kim H, Kwon HJ. Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality. *Stroke* 2002; 33(9): 2165-69.
8. Kunzli N, Kaiser R, Medina S et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356(9332): 795-801.
9. Zanetti R, Rosso S. *Fatti e cifre dei tumori in Italia. Seconda edizione.* Il Pensiero Scientifico Editore, 2003.
10. D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C et al. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology* 2003; 14(5): 528-35.
11. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1143-50.

12. Galan I, Tobias A, Banegas JR, Aranguiz E. Short-term effects of air pollution on daily asthma emergency room admissions. *Eur Respir J* 2003; 22(5): 802-08.
13. Migliaretti G, Cavallo F. Urban air pollution and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(3): 198-203.
14. Hrubá F, Fabianova E, Koppova K, Vandeberg JJ. Childhood respiratory symptoms, hospital admission, and long-term exposure to airborne particulate matter. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; 11(1): 33-40.
15. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: result from APHEA2 project. Air Pollution and Health: a European Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10): 1860-66.
16. Janssen NA, Schwartz J, Zanobetti A, Suh HH. Air conditioning and source-specific particles as modifiers of the effect of PM (10) on hospital admission for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1): 43-49.
17. Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 384-91.
18. Dolk H, Thakrar B, Walls P et al. Mortality among residents near cokeworks in Great Britain. *Occup Environ Med* 1999; 56(1): 34-40.
19. Parodi S, Vercelli M, Stella A, Stagnaro E, Valerio F. Lymphohaematopoietic system cancer incidence in an urban area near a coke oven plant: an ecological investigation. *Occup Environ Med* 2003; 60(3): 187-93.
20. Parodi S, Stagnaro E, Casella C et al. M. Lung cancer in an urban area in Northern Italy near a coke oven plant. *Lung Cancer* 2005; 47: 155-64.
21. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 2004; 111(5): 647-52.
22. Unità organizzativa statistica Genova. *Annuario Statistico, Comune di Genova, anno 2002*.
23. Testi A, Ivaldi E, Busi A. An index of material deprivation for geographical areas. In: *Discussion Papers*. Dipartimento di economia e metodi quantitativi, n. 23, giugno 2004, Università di Genova, Genova, 2004.
24. Testi A, Ivaldi E. Quali bisogni per le politiche sociali locali. Una proposta di indicatore di deprivazione per valutare le condizioni socioeconomiche a livello di aree sottocomunali. In: Benevolo C. (a cura di). *Fare impresa sociale in Liguria. Un percorso tra organizzazioni, bisogni e mercati*. Edizioni Impressioni Grafiche, Alessandria, 2004.
25. Istat. *Classificazioni delle malattie, traumasmi e cause di morte*. IX Revisione 1975. Volume 1 e 2. Roma, 1979.
26. Pless-Mulloli T, Phillimore P, Moffatt S et al. Lung cancer, proximity to industry, and poverty in northeast England. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 189-96.
27. Fano V, Michelozzi P, Ancona C, Capon A, Forastiere F, Perucci CA. Occupational and environmental exposures and lung cancer in an industrialised area in Italy. *Occup Environ Med* 2004; 61(9): 757-63.
28. Lambert TW, Lane S. Lead, arsenic and polycyclic aromatic hydrocarbons in soil and house dust in the communities surrounding the Sydney, Nova Scotia, Tar Ponds. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 35-41.
29. Valerio F, Stella A, Daminelli E. Identificazione delle fonti di emissioni di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e benzene: l'esperienza di Genova-Cornigliano. *Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 67-73.
30. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monograph on the evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*. World Health Organization – International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1982.
31. Savitz DA, Andrews KW. Review of Epidemiologic Evidence on Benzene and Hematopoietic Cancers. *Am J Ind Med* 1997; 31: 287-95.
32. Woodruff TJ, Caldwell J, Coglian VJ et al. Estimating cancer risk from outdoor concentrations of hazardous air pollutants in 1990. *Environ Res* 2000; 82: 194-206.
33. Duarte-Davidson R, Courage C, Rushton L et al. Benzene in the environment: an assessment of the potential risk to health of the population. *Occup Environ Med* 2001; 58: 2-13.
34. Westley-Wise VJ, Stewart BW, Kreis I et al. Investigation of cluster of leukemia in the Illawarra region of New South Wales, 1989-96. *Med J Aust* 1999; 171: 178-83.
35. Forastiere F, Perucci CA, Di Pietro A et al. Mortality among urban policemen in Rome. *Am J Ind Med Health* 1994; 26: 785-98.
36. Lagorio S, Forastiere F, Iavarone I et al. Mortality of filling station attendants. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 331-38.
37. O'Connor SR, Farmer PB, Lauder I. Benzene and non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 1999; 189: 448-53.
38. Carozza SE, Wrensch M, Miike R et al. Occupation and Adult gliomas. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9): 838-46.
39. Cherry NM, Labreche FP, Mc Donald JC. Organic brain damage and occupational solvent exposure. *Br J Ind Med* 1992; 49(11): 776-81.
40. Costantino JP, Redmond CK, Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *Occup Environ Med* 1995; 37: 597-604.
41. Moulin JJ, Lafontaine M, Mantout B et al. Mortality due to bronchopulmonary cancers in workers of 2 foundries. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995; 43(2): 107-21.
42. Xu Z, Brown LM, Pan GW et al. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China. Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med* 1996; 30(1): 7-15.
43. Moolgavkar SH, Luebeck EG, Anderson EL. Estimation of unit risk for coke oven emissions. *Risk Anal* 1998; 18: 813-25.
44. Gaertner RRW, Thériault GP. Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis. *Occup Environ Medicine* 2002; 59: 655-63.
45. Band P, Camus M, Henry J et al. *Mortality rates within Sidney Nova Scotia*. Ottawa, Ontario, Canada: Environmental Protection Service, Environment Canada, 2003.
46. Adzersen KH, Becker N, Steindorf K, Frenzel-Beyme R. Cancer mortality in a cohort of male German iron foundry workers. *Am J Ind Med* 2003; 43(3): 295-305.
47. Sito internet: <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>
48. Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003; 6(3): 227-55.

Esposizione professionale ad antineoplastici in ospedale: monitoraggio biologico e ambientale

Occupational exposure to antineoplastic drugs in a hospital setting: biological and environmental monitoring

Anna Barbieri,¹ Maria Concetta Nucci,¹ Laura Sabatini,² Alessandro Risi,² Claudia Bolognesi,³ Annamaria Colacci,⁴ Francesco Saverio Violante⁵

¹Servizio di sicurezza, igiene e medicina del lavoro, Università di Bologna

²Unità operativa medicina del lavoro, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

³Struttura di cancerogenesi ambientale, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova

⁴Eccellenza cancerogenesi ambientale, ARPA-ER, Bologna

⁵Università di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Unità operativa medicina del lavoro

Corrispondenza: Anna Barbieri, Servizio di sicurezza, igiene e medicina del lavoro, Università di Bologna, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Via Palagi 9, 40138 Bologna; e-mail: anna.barbieri3@unibo.it

Cosa si sapeva già

- La capacità dei farmaci chemioterapici antineoplastici di interagire con il materiale genetico delle cellule e i loro effetti mutageni, teratogeni e cancerogeni.
- L'importanza di effettuare il monitoraggio biologico e ambientale per la valutazione dell'esposizione del personale ospedaliero che prepara e somministra i *cocktail* di farmaci.

Cosa si aggiunge di nuovo

- La possibilità di effettuare analisi altamente sensibili e specifiche di più farmaci contemporaneamente per la misura di indicatori di dose interna ed esterna.

Riassunto

Obiettivo: effettuare, con un metodo analitico sensibile e specifico, un monitoraggio biologico e ambientale per la valutazione dell'esposizione professionale di un gruppo di infermiere che preparano e somministrano *cocktail* di farmaci chemioterapici antineoplastici.

Disegno: messa a punto di metodi analitici, monitoraggio biologico e ambientale di più farmaci contemporaneamente.

Setting: cinque reparti oncologici del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi (Bologna, Italia).

Partecipanti: 50 infermiere esposte a chemioterapici antineoplastici.

Outcome principali: determinazione del livello di esposizione professionale del personale infermieristico addetto alla preparazione e somministrazione di *cocktail* per le terapie chemioterapiche.

Risultati: su 50 campioni di personale esposto sono risultati positivi 19 soggetti. Di questi, 3 sono risultati positivi solo per MTX, 11 solo per CP e 5 sono risultati positivi per entrambi. I valori di MTX ottenuti sono risultati compresi

tra 0,3 e 2,0 ppb mentre i valori di CP tra 0,06 e 10,0 ppb. I monitoraggi ambientali mostrano che i valori più alti di contaminazione sono a livello del piano di lavoro delle cappe (dove vengono effettivamente preparati i *cocktail* di farmaci) e che la tipologia delle terapie e le procedure di lavoro adottate nel reparto influenzano il grado di contaminazione. In tutti i reparti dove sono stati effettuati *wipe tests*, i campionamenti sono risultati positivi per almeno uno dei 3 farmaci.

Conclusioni: i metodi analitici messi a punto permettono la determinazione specifica e sensibile di indicatori di dose interna ed esterna. Il monitoraggio biologico è fondamentale per la stima dell'esposizione reale del personale ai farmaci durante la manipolazione e la somministrazione. Il monitoraggio ambientale sottolinea l'importanza del rispetto delle Linee guida durante le normali condizioni di lavoro e dell'utilizzo di adeguati dispositivi di protezione nella riduzione dell'esposizione e del rischio a essa associato.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 87-90)

Parole chiave: antineoplastici, monitoraggio biologico, *wipe tests*, cromatografia liquida, spettrometria di massa

Abstract

Objective: to estimate the occupational exposure of hospital personnel handling antineoplastic drugs using a highly sensitive and specific analytical method in biological and environmental samples.

Design: to develop analytical methods for the biological and environmental monitoring of more than one substance.

Setting: five departments of the Policlinico Sant'Orsola-Malpighi (Bologna, Italy) involved in the preparation and administration of antineoplastic drugs.

Participants: 50 nurses handling antineoplastics drugs.

Main outcome measures: evaluation of the occupational exposure of hospital personnel handling and administering anticancer drug cocktails.

Results: 19 of 50 subjects were positive to biological monitoring. Three were positive for MTX only, 11 for CP only and 5 subjects were positive for both. Urinary MTX levels ranged from 0.3 to 2.0 ppb, CP ranged from 0.06 to 10.0 ppb. Wipe tests showed a higher contamination on the hoods working tray (where drugs are prepared), suggesting that the organization layout can affect the surface contamination level. Samples from each department resulted positive for at least one of three drugs.

Conclusions: the analytical methods developed allow sensitive and specific determination of indicators of internal and external dose. Biological monitoring is of primary importance for assessing the real exposure of hospital personnel during the preparation and administration of the drugs. Environmental monitoring stresses the importance to observe the Guidelines for standard operating procedures and the importance of protective disposables to reduce exposure and the associated health risk.

(Epidemiol Prev 2005; 29(5-6) Suppl: 87-90)

Keywords: antineoplastics drugs, biological monitoring, wipe tests, liquid chromatography, mass spectrometry

Introduzione

I farmaci antiblastici comprendono una serie di composti che agiscono mediante l'inibizione della crescita e della replicazione cellulare grazie alla loro capacità di interazione con il materiale genetico della cellula; alcuni di questi farmaci possono essere responsabili di effetti mutageni, teratogeni e cancerogeni.¹⁻³

Le comuni terapie chemioterapiche prevedono l'utilizzo di *cocktail* in cui vengono impiegate diverse sostanze in quantità variabile. Per questo motivo la valutazione dell'esposizione professionale del personale che prepara e somministra le terapie è complessa.^{4,5}

Numerosi lavori hanno, inoltre, dimostrato una contaminazione piuttosto diffusa delle aree destinate alla preparazione dei farmaci. La valutazione dei farmaci chemioterapici da parte dell'International Agency for the Research on Cancer (IARC) ha inserito in Gruppo 1 (cancerogeni per l'uomo) 9 sostanze e 2 terapie combinate, in Gruppo 2A (probabili cancerogeni per l'uomo) 8 sostanze e in Gruppo 2B (possibili cancerogeni per l'uomo) 7 sostanze.⁶

E' quindi necessario che l'esposizione professionale a chemioterapici antiblastici sia mantenuta entro i livelli più bassi possibili ed è fondamentale avere gli strumenti per una valutazione efficace dell'esposizione. L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di effettuare, con metodi sensibili e specifici, un monitoraggio biologico e ambientale per la valutazione dell'esposizione professionale di un gruppo di infermiere che preparano e somministrano *cocktail* di farmaci. Data la complessità delle miscele farmacologiche sono stati scelti come traccianti dell'esposizione alcuni tra i farmaci più largamente utilizzati, come il metotressato (MTX), la ciclofosfamide (CP) e il 5-fluorouracile (5FU).

Materiali e metodi

Monitoraggio biologico

Campionamento. Le urine di fine turno di 50 infermiere esposte ad antineoplastici sono state prelevate in 5 reparti dell'ospedale Sant'Orsola-Malpighi (Bologna, Italia). I campioni sono stati congelati a -20 °C fino al momento dell'analisi.

Analisi. I campioni di urina sono stati purificati prima dell'analisi con estrazione solido-liquida utilizzando cartucce SPE

C18/ENV+ (IST, MID-Glamorgan, UK). Le analisi di CP e MTX sono state effettuate in HPLC (Alliance 2690, Waters, Milford, MA, USA) accoppiato a detector di massa triplo quadrupolo API 2000 con sorgente Turboionspray™ (PESciex, Concord, ON, Canada). La cromatografia è avvenuta a flusso 200 µl/min su colonna Discovery® C18 (7,5 cm, 2,1 mm, ID 3 µm) (Supelco, Bellafonte, PA, USA) con un gradiente composto da ammonio acetato 20 mM (pH= 4) e metanolo. L'acquisizione è stata fatta in positivo in modalità Multiple Reaction Monitoring (MRM) con transizioni caratteristiche per i due composti (M/Z: 455→308 MTX; 261→140 CP).

L'analisi quantitativa è stata condotta su rette di taratura costruite con standard chimici in matrice urinaria, estratti e analizzati come i campioni, in un range di concentrazione 0-10 µg/l_{urina} (R² ≥0,998).

Limite di quantificazione del metodo: 0,2 µg/l_{urina} per MTX, 0,06 µg/l_{urina} per CP.

Reparto (n. di soggetti inclusi nello studio)	concentrazione di CP nei soggetti positivi (µg/l _{urina})	concentrazione di MTX nei soggetti positivi (µg/l _{urina})
I sezione Ematologia (12)	0,2	-
	0,4	-
II sezione Ematologia (16)	0,2	-
	0,2	-
	2,0	0,3
	0,2	1,1
	-	1,0
Day-hospital ematologico (5)	0,06	0,5
	0,5	0,3
	0,4	-
Ematologia BCM (7)	-	0,4
	0,07	-
Oncoematologia pediatrica (10)	0,08	-
	10,0	-
	0,7	2,0
	2,0	1,1
	3,2	-
	1,0	-

Tabella 1. Risultati del monitoraggio biologico.

Table 1. Biological monitoring results.

Zona di campionamento	contaminazione misurata ($\mu\text{g}/\text{m}^2$) (media)		
	5-FU	MTX	CP
cappe			
piano di lavoro	657,4 (63,7-1.251,1)	648,3 (0,5-2.514,8)	440,2 (11,0-1.084,1)
vetro	23,4 (13,7-33,1)	4,8 (nr-19,3)	37,6 (14,6-55,3)
pavimenti			
davanti la cappa	31,9 (nr-63,8)	0,8 (nr-2,3)	81,2 (0,8-255,1)
vicino al contenitore rifiuti biologici	42,7 (nr-85,5)	0,4 (nr-1,5)	50,2 (0,5-218,8)
lontano dalla cappa	21,2 (nr-41,3)	0,6 (nr-2,4)	18,0 (0,3-42,6)
oggetti			
maniglie porte	nr -	0,5 (nr-1,4)	99,5 (2,3-354,8)
rubinetti	8,7 (7,6-9,9)	0,9 (nr-3,6)	2,0 (0,5-5,2)

nr= non rilevabile

Tabella 2. Contaminazione ambientale per unità di superficie: media (intervallo).

Table 2. Surface contamination expressed per unit area: mean value (range).

Monitoraggio ambientale

Campionamento. Wipe tests su principali superfici di lavoro degli stessi 5 reparti osservati per il monitoraggio biologico. Il campionamento sulle superfici piane di lavoro ($0,05 \text{ m}^2$) e su maniglie e rubinetti ($\oplus 0,01 \text{ m}^2$) è stato effettuato alla fine del turno lavorativo (8h) lavando con Kleenex® imbevuti di 5 ml di ammonio acetato 0,1 M, recuperando la soluzione lavante mediante pressione e aggiungendo Trofosfamide (TP) come standard interno.

Analisi. Le analisi di CP, MTX e 5-FU sono state effettuate in $\mu\text{-HPLC}$ Serie 1100 (Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA, USA) accoppiato a un triplo quadrupolo API 2000 con sorgente Turboionspray™. La cromatografia è avvenuta a flusso $10 \mu\text{L}/\text{min}$ su colonna Synergi 4 μ Max-RP C18 ($0,5 \times 5 \text{ mm}$, 5 mm , 80 \AA) (Phenomenex, Torrance, CA, USA) con un gradiente composto da ammonio acetato 20 mM (pH= 4) e metanolo.

L'acquisizione è stata fatta in negativo per il 5-FU, in positivo per gli altri analiti, in modalità Multiple Reaction Monitoring (MRM) con transizioni caratteristiche per i tre composti (M/Z: $455 \rightarrow 308$ MTX; $261 \rightarrow 140$ CP; $261 \rightarrow 140$ 5-FU; $323 \rightarrow 154$ TP). L'analisi quantitativa è stata condotta su rette di taratura costruite con standard chimici estratti e analizzati come i campioni, in un range di concentrazione 0-3.000 $\mu\text{g}/\text{l}$. Limite di quantificazione del metodo: 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per MTX e CP; 3,3 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per 5-FU.

Risultati

Sono risultati positivi al monitoraggio biologico 19 soggetti su 50 campioni urinari di personale esposto. Di questi, 3 so-

no risultati positivi solo per MTX, 11 solo per CP e 5 sono risultati positivi per entrambi. I valori ottenuti di MTX sono risultati compresi tra 0,3 e 2,0 ppb mentre i valori di CP tra 0,06 e 10,0 ppb (tabella 1). Sono state inoltre analizzate le urine di 45 infermiere non esposte in cui non sono state trovate quantità rivelabili di farmaci antineoplastici.

Per quanto riguarda i monitoraggi ambientali, i valori più alti di contaminazione sono stati trovati, come ci si aspettava, a livello del piano di lavoro delle cappe (dove vengono effettivamente preparati i cocktail di farmaci). È interessante notare che, in accordo con quanto già osservato in studi precedenti,^{7,8} la tipologia delle terapie e le procedure di lavoro adottate nel reparto influenzano il grado di contaminazione.⁹ In reparti come l'Ematologia BCM, dove sono osservate severe regole igieniche, si riscontra la contaminazione in assoluto più bassa; al contrario nel Day-hospital dove ogni giorno il numero di pazienti trattati è molto maggiore rispetto agli altri reparti, la contaminazione è in generale più elevata. Inoltre nel Day-hospital si rileva anche contaminazione da 5-FU (di cui non si è effettuato monitoraggio biologico in quanto viene metabolizzato ed escreto nelle urine solo in minima percentuale), assente o trascurabile negli altri reparti osservati.

In tabella 2 sono riassunti i valori medi del monitoraggio ambientale espressi per unità di superficie ($\mu\text{g}/\text{m}^2$).

Conclusioni

I risultati ottenuti mostrano che il metodo analitico messo a punto permette la determinazione specifica e sensibile di indicatori di dose interna ed esterna.

Il monitoraggio biologico risulta fondamentale per la stima dell'esposizione reale ai farmaci del personale durante la manipolazione e la somministrazione, in quanto tiene conto delle principali vie di contaminazione e assorbimento (inalatoria e cutanea) e della suscettibilità individuale.

Il monitoraggio ambientale sottolinea l'importanza del rispetto delle procedure aziendali e in generale delle Linee guida¹⁰ per la manipolazione dei chemioterapici e dell'utilizzo di adeguati dispositivi di protezione per la riduzione dell'esposizione e del rischio a essa associato.

Infatti, per quanto riguarda i monitoraggi ambientali, tutti i 32 campionamenti effettuati sono risultati positivi per almeno uno dei 3 farmaci. Confrontando questi risultati con quelli di analoghi studi basati su wipe test, si può notare che lavori precedenti riportano sempre una certa percentuale di campioni negativi.⁷⁻⁹ Questo può essere dovuto alla minore sensibilità dei metodi analitici impiegati (LOD più elevati) ma anche al fatto che le metodiche finora disponibili permettevano di analizzare un singolo farmaco per volta, non consentendo una valutazione completa dell'effettiva contaminazione di reparti che impiegano miscele più complesse.

Le nuove metodiche messe a punto da noi per l'analisi di 5-FU, MTX e CP in campioni urinari e ambientali¹¹ saranno quindi inserite nei programmi di sorveglianza sanitaria di rou-

tine. Tali programmi prevedono il monitoraggio costante e sul lungo periodo di tutto il personale esposto ad antineoplastici allo scopo di valutare il rischio per la salute e di attuare eventuali misure correttive per migliorare le procedure di lavoro.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992; 49: 855-61.
2. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-51.
3. Forni A, Bonatti S, Merler E. Indicatori citogenetici di genotossicità in soggetti professionalmente esposti a chemioterapici antitumorali. *Med Lav* 1996; 87: 222-29.
4. Alessio L, Apostoli P, Draicchio F et al. Prevenzione dei rischi da esposizione professionale a chemioterapici antitumorali. Documento di consenso. *Med Lav* 1996; 87: 194-200.
5. Apostoli P, Clonfero E, Cottica D et al. Criteri e metodi per lo studio dell'esposizione occupazionale a chemioterapici antitumorali. *Med Lav* 1996; 87: 230-54.
6. <http://www.cie.iarc.fr/monoeval/allmonos.html>
7. Floridia L, Pietropaolo AM, Tavazzani M, Rubino FM, Colombi A. Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. *J Chromatogr B* 1999; 724: 325-34.
8. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 105-12.
9. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 15: 1427-32.
10. Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario. Provvedimento 5 agosto 1999 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 236 del 07.10.1999.
11. Sabatini L, Barbieri A, Tosi M, Violante FS. A new high-performance liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous determination of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil as markers of surface contamination for occupational exposure monitoring. *J Mass Spectrom* 2005; Mar 1 [Epub ahead of print].

Identificazione di marcatori specifici di esposizione professionale a farmaci antitumorali usati in polichemioterapia: Progetto IMEPA

Biomonitoring of nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs: the IMEPA Project

Claudia Bolognesi,¹ Maria Concetta Nucci,² Anna Maria Colacci,³ Sandro Grilli,⁴ Flora Ippoliti,⁵ Nicolina Mucci,⁶ Vincenzo Romano Spica,⁷ Anna Barbieri,² Nicoletta Canitano,⁵ Daniela Chiozzotto,³ Livia Di Renzo,⁵ Elena Giordano,¹ Wolfango Horn,³ Paola Roggeri,¹ Alessandro Risi,² Paola Silingardi,³ Monica Vaccari,³ Francesco Saverio Violante⁸

¹Struttura di cancerogenesi ambientale, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova

²Servizio di sicurezza igiene e medicina del lavoro, Università di Bologna

³Eccellenza cancerogenesi ambientale, ARPA-ER, Bologna

⁴Dipartimento di patologia sperimentale, Sezione di cancerologia, Università degli studi di Bologna

⁵Dipartimento medicina sperimentale e patologia, Università La Sapienza, Roma

⁶Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro (ISPESL), Roma

⁷Dipartimento di scienze del movimento umano e dello sport, Istituto universitario di scienze motorie (IUSM), Roma

⁸Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Unità operativa medicina del lavoro, Bologna

Corrispondenza: Claudia Bolognesi, Struttura di cancerogenesi ambientale, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova; e-mail: claudia.bolognesi@istge.it

Riassunto

Obiettivo: identificare biomarcatori che per sensibilità e specificità di effetto possano migliorare le strategie di intervento per la riduzione del rischio degli operatori sanitari addetti alla manipolazione di farmaci antitumorali.

Disegno: studio di epidemiologia molecolare.

Setting: Policlinico universitario S. Orsola-Malpighi di Bologna: personale infermieristico addetto alla preparazione e alla somministrazione dei farmaci antitumorali.

Partecipanti: 50 esposti ad antitumorali (8 maschi e 42 femmine), 50 controlli (8 maschi e 42 femmine) non esposti appaiaati per sesso, età e abitudine al fumo di sigaretta.

Outcome principali: marcatori urinari di esposizione, espressione di *heat shock proteins* (HSPs) 27, 70, 90 e 110; biomarcatori di stress immunitario: apoptosi, analisi del ciclo cellulare G1-S-G, tipizzazione delle cellule *natural killer* (NK) e dei

recettori per l'IL-2 (CD 25) in linfociti di sangue periferico; frequenza di micronuclei nei linfociti di sangue periferico e nelle cellule esfoliate di mucosa orale; attivazione di *bax*, *bcl2*, *b-actina*.

Risultati: su 50 campioni di urine di personale esposto sono risultati positivi 19 soggetti di cui 3 solo per MTX, 11 solo per CP e 5 positivi per entrambi. Nessun incremento statisticamente significativo è stato osservato per tutti gli altri biomarcatori studiati.

Conclusione: complessivamente lo studio non ha rilevato effetti precoci significativi legati all'esposizione ad antitumorali nella popolazione studiata.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 91-95)

Parole chiave: farmaci antitumorali, biomarcatori di esposizione, *heat shock proteins*, monitoraggio immunologico, frequenza di micronuclei

Abstract

Objective: to develop a multiple-endpoint monitoring system in order to assess and minimize long term risks in hospital nurses exposed to antitumor drugs.

Design: molecular epidemiology study.

Setting: S. Orsola-Malpighi Hospital in Bologna, Italy: nurses exposed to antitumor drugs.

Participants: 50 exposed subjects (8 males and 42 females) and 50 unexposed individuals (8 males and 42 females) matched for age and smoking habits.

Main outcome measures: urinary markers of exposure, *Heat Shock Proteins* (HSPs) 27, 70, 90, 110, immunologic biomarkers in peripheral blood lymphocytes: apoptosis, cell-cycle analysis G1-

S-G, typization of *Natural Killer* cells (NK) and receptors *micro-nuclei*; frequency in peripheral blood lymphocytes and in exfoliated buccal mucosa cells; activation of specific oncogenes (*bax*, *bcl2*).

Results: 19/50 subjects showed urinary antitumor drug levels (3 subjects MTX, 11 subjects CP, 5 subjects MTX and CP). No statistically significant differences were observed in all the considered biomarkers between the exposed and control groups.

Conclusion: this biomonitoring study doesn't evidence any early significant effect associated to the exposure to antitumor drugs.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(5-6) Suppl: 91-95)

Keywords: antitumor drugs, exposure biomarkers, *Heat Shock Proteins*, immunologic biomarkers, *micro-nuclei* frequency

Introduzione

I farmaci antitumorali costituiscono un gruppo eterogeneo di composti chimici in grado di inibire la crescita dei tumori mediante diversi meccanismi molecolari;¹ questi farmaci possono indurre differenti effetti acuti e cronici nei pazienti esposti a dosi terapeutiche. Inoltre studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che un ampio numero di questi composti sono mutageni, cancerogeni o teratogeni.²

Il personale sanitario preposto alla preparazione dei farmaci, alla loro somministrazione ai pazienti, alle procedure di decontaminazione degli ambienti e di eliminazione dei rifiuti contaminati è soggetto al rischio di esposizione a questi composti. Le possibili vie di contaminazione sono: l'assorbimento attraverso la cute e le mucose, l'inalazione di aerosol ed eventualmente l'iniezione o l'ingestione accidentali.

Un ampio numero di studi di monitoraggio disponibile in letteratura dimostra l'esposizione del personale ospedaliero ad antitumorali attraverso l'individuazione di alcuni composti o loro metaboliti nelle urine³ o la valutazione di effetti biologici precoci, quali danno al DNA,⁴⁻⁶ danno cromosomico⁷⁻¹⁰ o scambi tra cromatidi fratelli¹¹⁻¹³ in «tessuti surrogato», cioè non target diretti dell'effetto tossico, quali i linfociti di sangue periferico o cellule esfoliate della mucosa orale. Altri studi hanno suggerito potenziali interazioni tra esposizione professionale ad antitumorali e alterazioni dell'equilibrio della risposta immunitaria.¹⁴⁻¹⁷

Il progetto IMEPA (Identificazione marcatori esposizione professionale antitumorali, progetto di ricerca del Ministero della salute), per la complessità delle indagini eseguite, ha coinvolto 7 istituti di ricerca con la partecipazione di 18 ricercatori. Scopo del progetto IMEPA era quello di identificare biomarcatori sensibili che potessero migliorare i criteri di valutazione dell'esposizione e contribuire alle strategie di intervento per la riduzione del rischio degli operatori sanitari addetti alla manipolazione dei farmaci antitumorali.

A tal fine è stata considerata una batteria di biomarcatori immunologici quali l'espressione di *heat shock proteins* (HSP), la tipizzazione di cellule citotossiche *natural killer* (NK), l'analisi del ciclo cellulare, dei linfo-monociti di sangue periferico e dei recettori per l'IL-2.

Inoltre è stato effettuato il monitoraggio biologico per la stima del danno genotossico mediante la determinazione della frequenza di micronuclei e l'attivazione di specifici oncogeni. Le variazioni osservate sono state correlate ai dati di esposizione individuale, valutati mediante monitoraggio ambientale e determinazione quantitativa di metotrexate e ciclofosfamide nelle urine.

Soggetti

È stato selezionato un gruppo di infermieri addetti alla preparazione e alla somministrazione di combinazioni di antitumorali e un adeguato numero di controlli sani appaiati agli esposti per sesso, età e abitudine al fumo; questi ultimi soggetti sono

stati scelti tra gli operatori del Policlinico universitario S. Orsola-Malpighi di Bologna non esposti professionalmente. I soggetti considerati operavano in condizioni adeguate e disponevano dei dispositivi di protezione individuale previsti.

Sono stati raccolti mediante un questionario i dati anagrafici e personali, relativi ad affezioni e allergie, abitudine al fumo, dieta, trattamenti terapeutici e diagnostici che potessero costituire fattori confondenti per i biomarcatori considerati.

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche della popolazione studiata. La maggior parte dei soggetti erano femmine (84%); l'anzianità lavorativa era bassa considerato il *turnover* di questi operatori all'interno delle strutture ospedaliere. Il 54% dei soggetti erano fumatori e altrettanti dichiaravano di essere esposti a fumo passivo.

Materiali e metodi

Determinazione dell'esposizione: marcatori urinari

La determinazione quantitativa di metotrexate (MTX) e ciclofosfamide (CPA) è stata effettuata nelle urine del personale esposto raccolte a fine turno. I campioni di urina sono stati purificati prima dell'analisi. Le due frazioni sono state analizzate separatamente in cromatografia liquida accoppiata a *detector* di massa (LC/ESI-MS/MS).

Limite di quantificazione del metodo: 0,2 µg/l per MTX, 0,06 µg/l per ciclofosfamide.

Espressione di *heat shock proteins*

Per la determinazione dell'espressione di HSPs 27, 70, 90 e 110, dopo aver isolato dal sangue periferico l'anello linfomonocitario, utilizzato come target per l'analisi dell'espressione di HSPs, lo si è sottoposto a lisi proteica; successivamente gli antigeni proteici in esame sono stati separati mediante corsa elettroforetica e rilevati impiegando anticorpi monoclonali e rivelazione del segnale in chemiluminescenza. Le autoradiografie sono state sottoposte ad analisi densitometrica, avvalendosi del programma Image J dell'NIH, e i singoli segnali sono stati espressi in unità arbitrarie dopo normalizzazione per differenze di caricamento (actina) e variabilità *inter-blot* (controllo positivo standard).

Biomarcatori immunologici

Sono state valutate l'apoptosi e l'analisi del ciclo cellulare G1-S-G dei linfo-monociti di sangue periferico. La tipizzazione delle cellule citotossiche *natural killer* (NK) e dei recettori per l'IL-2 (CD 25) è stata eseguita mediante l'uso del citofluorimetro e degli anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni di superficie specifici. Dopo aver isolato su gradiente di *lymphoprep* l'anello linfomonocitario, le cellule sono state marcate con i vari anticorpi monoclonali (10 µl di mAb su 200.000 cellule); si è effettuata la lettura al citofluorimetro dopo 1 ora di incubazione a +4 °C per CD16/56 e CD25 e dopo 24 ore di incubazione a +4 °C per HSP 25, 70 e 90 kDa.

Per l'analisi del ciclo cellulare e la valutazione dell'apoptosi le cellule separate come detto in precedenza sono state coltivate per 24 ore in terreno RPMI1640 a 37 °C in 5% CO₂ quin-

di incubate per 60 minuti con ioduro di propidio (50 mg/ml) alla presenza di RNase (10 mg/ml); questo metodo ha consentito di misurare la quantità di DNA in ogni cellula.

La distribuzione degli eventi cellulari nelle varie fasi del ciclo è stata determinata usando un citofluorimetro Coulter, EPICS XL (Hialeah, FL, USA), equipaggiato con un laser ad argon a 488 nm e con il programma Multicycle for DNA content and cell cycle analysis. La IL-6 è stata determinata su siero con test immunoenzimatico (Quantikine, R&D System, Milano).

Danno citogenetico: il test del micronucleo

Test del micronucleo nelle cellule della mucosa orale. Le cellule di mucosa orale raccolte e conservate in ghiaccio sono pervenute al laboratorio entro 24 ore dal prelievo. Dopo centrifugazione e lavaggio con soluzione salina le cellule sono state gocciate su vetrini, fissate in metanolo e colorate con arancio di acridina. La frequenza dei micronuclei è stata determinata mediante l'osservazione con microscopio a fluorescenza di 4.000-5.000 cellule/soggetto.

Test del micronucleo nei linfociti di sangue periferico. I campioni di sangue sono stati raccolti in quantità di 2-3 ml, in provette eparinate. Per ciascun soggetto sono state allestite 2 coltu-

re in parallelo. A 44 ore di coltura veniva aggiunta la citocalasina B. Dopo 72 ore di incubazione a 37 °C il sangue della coltura è stato centrifugato, trattato con soluzione ipotonica (KCL 0,075M). Le cellule sono state fissate quindi gocciate su vetrini e poi colorate con Giemsa. La frequenza di micronuclei è stata valutata su un numero totale di 2.000 linfociti con citoplasma integro per ciascun soggetto.

Attivazione di oncogeni

Per lo studio degli mRNA di bax, bcl2 β -actina, il cDNA a singolo filamento è stato preparato aggiungendo 1 μ g di RNA alla seguente miscela: 50 mM Tris-Cl (pH 8,3), 75 mM MgCl₂, 20 μ M dNTP, 20 pmol random hexamers, 20U Rnase inhibitor, 5 mM DTT and 200U MMLV trascrittasi inversa. Due microlitri di cDNA sono stati amplificati con 1U Taq DNA Polymerase con 15 pmol di primers 5' e 3', 10 mM Tris-Cl, 50 mM KCl, 2,5 mM MgCl₂, 300 μ M dNTP in un volume finale di 30 μ l. La sequenza nucleotidica dei primers utilizzati è: bax 5'-gacgaactggacagtaaacatg-3'(sense), 5'-aggaagtccaatgtccagcc-3' (antisense), bcl2 5'-tcactgtgtg-gagagcgtcaa-3'(sense), 5'-ctactgcttagtaaccttttgc-3' (antisense), B-actina 5'-ttcaaggtagtttcgtggat-3' (sense), 5'-gaaaatctggcaccacacctt-3' (antisense) (NicAmhloibh R et al,

1999). L'amplificazione è stata eseguita per 25 cicli secondo il seguente programma: denaturazione a 94° per 1 minuto, appaiamento a 60° per 45 secondi, estensione a 72° per 2 minuti. Per consentire l'analisi semi-quantitativa l'actina è stata amplificata come standard interno. Dodici microlitri sono stati sottoposti a elettroforesi su gel di agarosio al 2%, colorato con etidio bromuro e visualizzato su transilluminatore UV. Le immagini sono state fotografate, acquisite con uno scanner, e confrontate utilizzando un software per la quantificazione (Quantity One, Biorad).

		non esposti	esposti	totale
sesso	M	8	8	16
	F	42	42	84
età media		35,18	35,02	35,1
Bmi		23,37	23,08	23,22
anzianità lavorativa		9,57	10,15	9,87
anni di lavoro a rischio		0	8,25	4,12
fumatori	n.	27	27	54
	n. sigarette	9,96	10,65	10,30
	n. anni fumo	10,33	12,00	11,15
ex fumatori	n.	8	3	11
	n. sigarette	12,12	9,67	11,45
	n. anni di fumo	7,52	8,67	7,84
	n. anni senza fumo	7,37	6,33	7,09
fumo passivo	no	30	16	46
	sì	20	34	54
alcool	mai	25	20	45
	2-4 bicchieri/settimana	6	10	16
	2-4 bicchieri/die	19	20	39
consumo frutta (porzioni)	mai	2	2	4
	<1 volta/die	12	10	22
	1 volta/die	17	23	40
	>1 volta die	19	15	34
consumo verdura (porzioni)	mai	2	2	4
	<1 volta/die	12	14	26
	1 volta/die	16	19	35
	>1 volta die	20	15	35
consumo carne/pesce alla brace	mai	11	13	24
	<1 volta/die	14	12	26
	1 volta/die	12	8	20
	>1 volta die	13	17	30

Tabella 1. Caratteristiche del campione analizzato.

Table 1. General characteristics of the studied groups.

Risultati

Nella tabella 2 sono riportati i risultati ottenuti con i diversi biomarcatori nella popolazione considerata. Su 50 campioni di urine di personale esposto sono risultati positivi 19 soggetti di cui 3 solo per MTX, 11 solo per CP e 5 positivi per entrambi.

Il fatto che non siano state osservate differenze statisticamente significative nell'espressione di HSP 27, 70, 90, 110 tra i due gruppi a confronto, suggerisce l'assenza di una correlazione tra esposizione professionale ad antitumorali e modulazione di marcatori *heat shock*.

I parametri immunologici rivelano valori non dissimili nei due gruppi di soggetti, sebbene un incremento di IL-6 nel siero sia stato osservato negli esposti e si riveli significativo nel gruppo di soggetti con monitoraggio biologico positivo, nei quali si osserva anche un aumento dell'attivazione linfocitaria,

espressa dalle cellule positive per CD25. Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi esposti/controlli per le cellule NK deputate alla citotossicità aspecifica soprattutto nei confronti di cellule trasformate (neoplastiche o in apoptosi).

Tabella 2. Analisi di marcatori di esposizione a farmaci antineoplastici.

CP= ciclofosfamide; HSP= *heat shock protein*; MN= micronucleo; MTX= metotrexate; ^a= significatività statistica al test di Mann-Whitney per il confronto fra due popolazioni; ^b= analisi effettuata tramite Western Blotting. I valori sono riportati in unità di misura arbitrarie ricavate dall'analisi densitometrica del segnale di HSP normalizzato rispetto al controllo (vedi «Materiali e metodi»); ^c= analisi effettuata tramite citofluorimetria. I valori sono riportati in numero di cellule positive all'analisi citofluorimetria.

Table 2. Biomonitoring of nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs: summary of the results.

CP= cyclophosphamide; HSP= *heat shock protein*; MN= micronuclei; MTX= metotrexate; ^a= statistical significance by Mann-Whitney test; ^b= analysis carried out by Western Blotting. The results are reported as arbitrary units obtained by a densitometric detection of the HSP signal; ^c= analysis carried out flowcytometry. The results are expressed as number of positive cells.

Endpoint		non esposti (n. osservaz.)	esposti (n. osservaz.)	totale	P ^a	
marcatori urinari (monitoraggio biologico)	CP (ppb)	-	0,06-10 (11)	-	-	
	MTX (ppb)	-	0,3-2 (3)	-	-	
	CP (ppb)	-	0,06-2,0	-	-	
	MTX (ppb)	-	0,3-2,0 (5)	-	-	
marcatori precoci di stress	HSP 90	0,13 ^b (1)	1 ^b (1)	0,56 ^b (2)	0,317	
		11,95 ^c (48)	12,93 ^c (50)	12,45 ^c (98)	0,493	
	HSP 70	0,33 ^b (9)	0,30 ^b (4)	0,32 ^b (13)	0,758	
		12,48 ^c (48)	13,79 ^c (50)	13,15 ^c (98)	0,160	
	HSP 27	4,04 ^b (47)	4,43 ^b (49)	4,24 ^b (96)	0,203	
	HSP 25	9,51 ^c (48)	10,52 ^c (50)	10,02 ^c (98)	0,531	
marcatori di stress immunitario	CD 25	14,60 (48)	14,22 (50)	14,41 (98)	0,878	
	CD 16	12,56 (48)	11,68 (50)	12,11 (98)	0,527	
	prolattina (µUI/ml)	378,17 (48)	298,18 (50)	337,36 (98)	0,887	
	cortisolo (ng/ml)	138,08 (48)	149,16 (50)	143,73 (98)	0,641	
	TNFα (pg/ml)	4,93 (48)	5,50 (50)	5,22 (98)	0,708	
	IL-6 (pg/ml)	8,01 (48)	15,48 (50)	11,82 (98)	0,138	
	apoptosi	4,72 ^c (39)	4,51 ^c (39)	4,61 ^c (78)	0,397	
ciclo cellulare e apoptosi	G1	86,85 ^c (39)	87,13 ^c (39)	86,99 ^c (78)	0,968	
	S	0,90 ^c (39)	0,79 ^c (39)	0,85 ^c (78)	0,870	
	G2	2,59 ^c (39)	2,90 ^c (39)	2,74 ^c (78)	0,766	
danno citogenetico	linfociti periferici	MN totali	22,19 (43)	23,33 (42)	22,75 (85)	0,398
		MN/1.000	12,10 (43)	12,63 (42)	12,36 (85)	0,607
	mucosa buccale	MN totali	3,56 (48)	3,16 (50)	3,36 (98)	0,994
		MN/1.000	0,89 (48)	0,79 (50)	0,84 (98)	0,968
oncogeni	bax/actina	5,54 (39)	4,65 (39)	5,09 (78)	0,708	
	bcl2/actina	2,20 (36)	49,33 (37)	26,09 (73)	0,175	
	bcl2/bax	1,06 (38)	0,96 (38)	1,01 (76)	0,240	

I livelli di esposizione dei soggetti, anche con monitoraggio positivo, non sono sufficienti a indurre un incremento nella frequenza di micronuclei (MN) sia nei linfociti binucleati di sangue periferico sia nelle cellule esfoliate di mucosa orale. L'analisi della frequenza di MN nei linfociti di sangue periferico rivela, tuttavia, un trend di incremento negli esposti rispetto ai controlli.

Infine non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nei valori di espressione dei geni bcl2 e bax, sia per quanto riguarda l'espressione dei singoli geni sia per l'eventuale rapporto tra di essi, tra soggetti con monitoraggio biologico positivo, soggetti con monitoraggio biologico negativo e soggetti non esposti.

Conclusioni

Un'analisi complessiva dei risultati ottenuti con la batteria di biomarcatori considerata non evidenzia alcun effetto significativo nel gruppo di soggetti potenzialmente esposti rispetto ai controlli. Anche se occorre sottolineare che le dimensioni limitate delle popolazioni studiate limita la potenza statistica dello studio e non consente di rilevare piccole differenze tra i gruppi, è comunque evidente che, qualora vengano messe in atto tutte le procedure tecniche, organizzative e comportamentali tali da operare in condizioni di sicurezza, non è rilevabile alcuna indicazione significativa di effetti precoci per la popolazione studiata.

Si conferma inoltre l'importanza del monitoraggio biologico, cioè il dosaggio dei farmaci nei liquidi biologici del lavoratore, che permette di stimare l'entità dell'assorbimento dei farmaci manipolati attraverso le diverse vie di esposizione. I risultati hanno dimostrato la presenza di farmaci antiblastici nelle urine dei lavoratori esposti soltanto nelle situazioni in cui non venivano seguite procedure di lavoro corrette (uso di dispositivi di protezione individuale eccetera). Alcuni dati significativi riferiti ai biomarcatori immunologici sono emersi, infatti, non tanto confrontando il gruppo degli esposti con quello dei controlli, quanto scomponendo il campione in soggetti con monitoraggio biologico positivo, soggetti con monitoraggio biologico negativo e soggetti non esposti.

Bibliografia

1. McDiamid MA, Gurley HT, Arrington D. Pharmaceuticals as hospital hazards: managing the risks. *J Occup Med* 1991; 33: 155-58.
2. IARC. *Some antiviral and antineoplastic drugs and other pharmaceutical agents*. Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 76, 2000.
3. Falk K, Grohn O, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity of urine in nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs in an oncology department. *Lancet* 1979; 1: 1250-51.
4. Fuchs J, Hengstler JG, Jung D et al. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res* 1995; 342: 17-23.
5. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drug. *Mutagenesis* 2001; 16: 71-78.
6. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Milas I. Assessment of chemotherapy-induced DNA damage in peripheral blood leukocytes of cancer patients using the alkaline comet assay. *Teratogen Carcinog Mutagen* 2002; 22: 13-30.
7. Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drug. *J Toxicol Environ Health A* 2001; 62: 307-18.
8. Hessel H, Radon K, Pethran A et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs—evaluation by themicronucleus assay. *Mutat Res* 2001; 497: 101-09.
9. Maluf SW, Erdtmann B. Follow up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res* 2000; 471: 21-27.
10. Machado-Santelli GM, Cerqueira EM, Oliveira CT et al. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res* 1994; 322: 203-08.
11. Pilger A, Kohler I, Mader RM et al. Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 442-48.
12. Norppa H, Sorsa M, Vainio H et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6: 299-301.
13. Oestereicher U, Stephan G, Glatzel M. Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutat Res* 1990; 242: 271-77.
14. Hu W, Wu W, Yeung SC, Freedman RS, Kavanagh JJ, Verschraegen CF. Increased expression of HSP70 in adherent ovarian cancer and mesothelioma following treatment with manumycin, a farnesyl transferase inhibitor. *Anticancer Res* 2002; 22(2A): 665-72.
15. Los M, Burek CJ, Stroh C, Benedyk K, Hug H, Mackiewicz A. Anticancer drugs of tomorrow: apoptotic pathways as targets for drug design. *Drug Discov Today* 2003; 8(2): 67-77.
16. Frankfurt OS, Krishan A. Apoptosis enzyme-linked immunosorbent assay distinguishes anticancer drugs from toxic chemicals and predicts drug synergism. *Chem Biol Interact* 2003; 145(1): 89-99.
17. Kim SH, Kim D, Jung GS, Um JH, Chung BS, Kang CD. Involvement of c-jun NH(2)-terminal kinase pathway in differential regulation of heat shock proteins by anticancer drugs. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262(2): 516-22.