



Sarcomi veneziani ed esposizione a diossine

Commento l'articolo di Tessari et al. «Indagine su inquinamento ambientale da diossine e sarcomi dei tessuti molli nella popolazione di Venezia Mestre: un esempio di utilizzo di fonti informatiche correnti» (*Epidemiol Prev* 2006; 30(3): 191-198) avendo collaborato, come consulente del comune di Venezia, con il Registro Tumori Veneto (RTV) e la Provincia di Venezia a uno studio caso-controllo di popolazione sulla medesima problematica (sottoposto per pubblicazione).

Il metodo

L'obiettivo «(...) di costruire un sistema di sorveglianza tempestivo e accurato (...)» è condivisibile qualora sia accertata l'affidabilità dello strumento di rilevazione (SEI; www.ulss.ve.it) tramite un confronto con un *gold standard* che per le neoplasie può essere rappresentato dal RTV, verifica che Tessari et al. non hanno compiuto.

Il numeratore

a. Si scrive che «Come fonte della casistica tumorale sono stati utilizzati gli archivi elettronici dei due servizi di anatomia patologica della AUSL 12 a Venezia e Mestre (...) che sono gli stessi su cui il RTV (...) si basa per produrre stime (...)». A parte il fatto che i servizi di anatomia patologica che insistono su quel territorio sono 4, ci sono sempre dei casi che «sfuggono» alle strutture di diagnosi e cura del territorio di appartenenza (soprattutto quando si confina con poli di attrazione della patologia neoplastica come Padova) e che un registro tumori invece recupera.

b. Manca una definizione inequivoca di «sarcoma», indispensabile per consentire confronti non inficiati da *bias*. Non viene spiegato (la tabella 1 riporta la distribuzione degli istotipi ma non delle topografie) se siano stati considerati solo i sarcomi periferici (non viscerali) classificati come 171 ICD-IX oppure anche quelli a sede viscerale. Il SEI identifica 198 sarcomi, insorti nei residenti dell'ASL Veneziana durante il periodo 1987-

2004, che poi si riducono a 188 escludendo i casi non-georeferenziati. Se fossero stati considerati soltanto i sarcomi periferici, dai dati pubblicati dal RTV (1995-2001) riguardanti la stessa popolazione (www.unipd.it/regtumve) si può calcolare che i casi attesi nell'AUSL Veneziana nel periodo in studio sarebbero stati circa 150. Il SEI quindi identifica circa 40 casi in più. Se invece fosse stato considerato il totale dei sarcomi (viscerali e non-viscerali), gli attesi (non desumibili dal sito del RTV) sarebbero dovuti essere più di 198, poiché un rapporto 1:5 tra sarcomi a sede viscerale e sarcomi periferici è alquanto improbabile in base alla letteratura. Al chiarimento della questione avrebbe giovato riportare in esteso l'esito della revisione dei vetrini «(...) rivisti in modo indipendente da due anatomopatologi che hanno proceduto, quando lo hanno ritenuto necessario a test di immunostochimica», lavoro che altrove in Italia non si è ancora riusciti a condurre, nonostante l'interesse verso questa patologia di complessa definizione diagnostica e nosologica.

c. Si riporta che «La casistica riguardante i linfomi non Hodgkin era costituita da 822 casi (...)» (di cui 49 non georeferenziati). Calcolando gli attesi 1987-2004 dal RTV 1995-2001, i casi sarebbero dovuti essere circa 1.400. Per i linfomi di Hodgkin si tratterebbe invece di 134 casi individuati sempre dal SEI (escludendo 8 non georeferenziati) contro i circa 180 attesi.

d. Nel medesimo periodo in studio per «(...) tutti i tumori il numero totale era 25.568 (...)» (24.185 esclusi i non georeferenziati). Facendo ancora riferimento al RTV, i casi attesi di tumore maligno (esclusi solo i tumori della pelle non-melanomi) incidenti nello stesso periodo e territorio dovrebbero essere circa 39.600, cioè 14 mila in più.

Il denominatore

Per il calcolo dei tassi la popolazione utilizzata è quella dell'AULSS Venezia-

na al 2003 ricavata dall'anagrafe sanitaria georeferenziata. Popolazione «assistita» e popolazione «residente» non sono mai coincidenti e assumere questo riferimento ha implicato l'esclusione dei comuni di Cavallino e Marcon (25 mila residenti). Soprattutto non si tiene conto che la popolazione al 2003, cioè a fine periodo di osservazione (1987-2004), rappresenta l'esito di una sua drastica riduzione numerica e un radicale cambiamento della struttura di età per effetto dell'invecchiamento (<http://demo.istat.it>).

L'attribuzione dell'esposizione

«Il periodo temporale di esposizione scelto è il 1980-1990 (...)», secondo una ricostruzione storica delle emissioni *dioxin-like* a cura della Provincia di Venezia che riguardava però le sole emissioni prodotte dall'area industriale di Porto Marghera e dall'inceneritore di Sacca Fisole ubicato in Venezia-Giudecca.

Tali emissioni costituiscono soltanto una frazione di quelle che hanno comportato ricadute sul territorio dell'AUSL Veneziana in cui si sono verificati i casi di sarcoma. Molte altre analoghe fonti d'emissioni (in provincia e fuori provincia) hanno fornito contributi rilevanti all'esposizione cumulativa a *dioxin-like*, in questa stessa popolazione. Pur disponendo di tre decenni di dati di esposizione, ne è stato scelto uno soltanto, la parte finale di un'esposizione molto più importante. Esposizione che ha caratterizzato il decennio precedente, come si può ricavare da dati ufficiali disponibili, utilizzati per altro dallo studio caso-controllo di popolazione citato in premessa.

Le conclusioni

La valutazione dei risultati, e della loro significatività statistica, appare secondaria rispetto agli evidenti limiti metodologici dello studio.

Paolo Ricci Osservatorio
epidemiologico ASL Mantova
e-mail: paolo.ricci@aslmm.it

La risposta degli autori

Rispondiamo volentieri ai commenti di Paolo Ricci al nostro studio (vedi p.2).

Il metodo

Il confronto di archivi elettronici con i registri di patologia di popolazione, dove esistono, è praticata quando l'obiettivo è di calcolare stime di incidenza o prevalenza. Questo non era lo scopo del nostro studio, che utilizzava delle serie di casi basate sulla fonte anatomia patologica, che per definizione, è una fonte a parzialità variabile, sebbene minore per i sarcomi e i linfomi di Hodgkin's per i quali la diagnosi è generalmente istologica.

Il nostro studio esamina i possibili effetti da esposizione a diossine utilizzando i rapporti standardizzati di incidenza. Questi subiscono distorsioni dall'incompletezza della casistica solo quando la selezione sia differenzialmente associata alle categorie espositive utilizzate. Non crediamo che ciò sia avvenuto nel nostro studio.

Questa condizione vale per tutti i successivi commenti sulle patologie utilizzate, e anche per lo studio caso controllo citato da Ricci che usa una casistica che contiene inevitabilmente una proporzione di falsi positivi stimabile intorno al 10% come desumibile sia dalla revisione portata a termine dai patologi di Venezia, sia dalla letteratura scientifica.

Nel nostro studio, i casi esclusi dalla revisione sono stati l'11,4 %. Una frazione non trascurabile di falsi positivi che viene inevitabilmente inclusa in casi-controllo che non operino la revisione e che può portare ad una sottostima del rischio. Per cui la nostra casistica potrebbe aver mancato qualche caso, ma è certamente affidabile per quanto riguarda la credibilità diagnostica dei casi inclusi nello studio.

Il numeratore

a. I servizi di anatomia patologica dell'Aulss veneziana sono due. Diventano 4 solo se sommati a quelli dell'Aulss 13 che è l'area in cui si è svolto lo studio di Ricci. L'obiezione sulla fuga verso altre Aulss è valida, ma rientra nella questione della selezione differenziale. Il problema, ai fini della completezza, è comunque molto ri-

dotto dalla disponibilità della fonte Mobilità Passiva che recupera i casi fuori Aulss. b. I sarcomi inclusi nell'analisi sono sia viscerali sia periferici. Non mi risulta che ci siano motivi per l'esclusione dei viscerali dall'analisi.

c+d. Le differenze citate da Ricci sono quelle che ci aspettavamo in un confronto fra un registro tumori e la fonte elettronica del SEI anatomia patologica per le patologie citate. Come già commentato, queste introducono una possibile distorsione solo se non casuale ed associate alle categorie espositive alle quali i casi vengono assegnati.

Il denominatore

L'anagrafe del Sistema Epidemiologico Integrato, utilizzato come denominatore, viene sistematicamente validata contro i dati disponibili dagli archivi dei Comuni che costituiscono l'Aulss. Su questa base sono stati calcolati i tassi di incidenza per stimare gli attesi nelle popolazioni residenti e georeferenziate nelle diverse aree di esposizione. Si tratta di un confronto interno in cui l'ipotesi nulla contempla che la residenza in aree a diversi livelli stimati di diossine non influisca sul rischio di ammalarsi di STM o di LNH.

L'attribuzione dell'esposizione

Abbiamo utilizzato i dati messi a disposizione della provincia di Venezia stimati a priori rispetto all'avvio del nostro studio e di quello di Ricci, condotti in aree parzialmente coincidenti. Il nostro si svolge infatti nell'Aulss di Venezia (terraferma e isole), mentre lo studio di Ricci si svolge nell'Aulss 13 Riviera del Brenta più la parte di terraferma dell'Aulss12.

Nel corso dello studio citato da Ricci le stime di esposizione sono stati integrate con informazioni su ulteriori inceneritori prevalentemente nell'area non coperta dal nostro studio e, comunque non disponibili al momento della nostra analisi.

L'interesse principale del nostro studio riguardava i possibili effetti sulla salute associati all'inquinamento derivante da impianti industriali e inceneritori nell'Aulss12 ed è per saggiare questa ipo-

tesi che è stato progettato e condotto. La scelta del decennio è legata alla possibilità di indagare i possibili effetti dei livelli di inquinamento causati dall'inceneritore di Sacca Fisola che ha funzionato solo in un determinato periodo, che è risultato largamente il più inquinante, e in una prospettiva di utilizzo del SEI per procedere al follow-up delle popolazioni a rischio integrandolo con dati biologici come da noi suggerito nelle conclusioni.

Nella sua lettera Ricci menziona stime di esposizione «molto più elevate» che non si riscontrano però nel Rapporto succitato, che utilizza le stesse categorie espositive della nostra pubblicazione, tranne che per la popolazione di Dolo che non è comunque inclusa nel nostro studio.

Quindi, tranne forse nel caso di Dolo, utilizziamo stime a livelli di esposizione che possiamo considerare bassi secondo le esperienze disponibili in letteratura.

Le conclusioni

Ringraziamo Ricci per averci spinto a rivedere il nostro studio. Al termine della revisione lo giudichiamo più interessante, pur con i suoi limiti, di quanto ci sembrasse prima di ricevere le sue critiche. In particolare ci stimola a ulteriori indagini per affrontare quello che ci sembra essere il problema maggiore degli studi ambientali sulla diossina, cioè come riuscire a individuare un eccesso di rischio associato a variazioni di un'esposizione che costituisce solo una proporzione minore dell'esposizione totale a diossine, che è prevalentemente di origine alimentare. Per fare questo bisogna andare oltre gli studi ecologici e allargare lo spettro dei possibili effetti sulla salute utilizzando più a fondo lo strumento SEI.

Roberta Tessari,¹ Cristina Canova,¹ Lorenzo Simonato,¹ Sergio Lafisca,² Andrea Inio,² Vincenzo Stracca,³ Mauro Tollot,³ Bruno Murer,⁴ Fabio Canal⁴

¹ Dipartimento di medicina ambientale, Università di Padova, ² Dipartimento di prevenzione, Aulss 12 Veneziana

³ Anatomia Patologica,

Aulss 12 Veneziana, sede di Venezia

⁴Aulss 12 Veneziana, sede di Mestre

I sarcomi veneziani e l'impegno scientifico e sociale di E&P

Caro Benedetto, conoscendo la tua correttezza e il tuo rigore come direttore della rivista, sono certo che l'articolo di Tessari et al. sia stato mandato ad almeno due revisori e che questi, con altrettanto rigore, lo abbiano ritenuto valido per la pubblicazione. La lettura di quell'articolo mi ha indotto a ricordare l'aperto invito che Giulio Maccacaro lanciava nel numero di apertura di *Epidemiologia & Prevenzione* (*Epidemiol Prev* 1976: 1: 1-2) «ad un lavoro e ad un confronto, comuni soprattutto ad uno studio e ad una pratica solidali nel rifiuto di qualsiasi pregiudizio o devozione e nel condiviso impegno scientifico e sociale». Maccacaro si rivolgeva a un'epidemiologia «...che si impegni ovunque le cause morbigene siano ancora oscure o celate, nella molteplicità della genesi degli interessi sottesi, a svelarne intrepidamente l'identità, parteciparne lealmente la conoscenza, a stimolarne efficacemente la prevenzione...».

Mi pare che le sue parole sottolineino limpidamente la condizione dell'impegno

scientifico e morale che è alla base della rivista. Maccacaro possedeva la capacità straordinaria di vedere e dissezionare i problemi sanitari e i nodi sociali, sgomberandoli da ogni travestimento falsificatore, andando diritto fino in fondo per esporli nella loro cruda e crudele realtà, cercando di additare la via per risolverli senza mai abbandonare un rigore scientifico estremamente esigente. Il suo poteva anche essere definito estremismo, ma immancabilmente controllato e preciso perché sempre ancorato ai fatti e ai dati. A me pare sia questo l'insegnamento che intendeva trasmetterci. E' proprio riguardo a questo insegnamento e all'impegno che ne consegue che l'articolo di Tessari et al. appare stonato. Le inadeguatezze metodologiche dello studio, descritte puntualmente da Paolo Ricci, rivelano infatti l'indifferenza, se non forse anche una certa ambiguità, nei confronti della partecipazione al progresso della conoscenza di eventi che hanno una connotazione sanitaria e sociale e alla cui disanima non ci si può ac-

costare che con totale e dedicata lealtà. Non è un evento raro che a un ricercatore che propone un suo articolo per la pubblicazione, una rivista risponda che non lo ritiene in linea con il suo l'orientamento e i suoi interessi specifici e inviti l'autore a proporlo a un'altra rivista. Credo che l'articolo di Tessari et al. avrebbe meritato una simile reazione.

Varrebbe forse la pena di ripubblicare l'articolo di Maccacaro e, se vorrai scusare la mia ingerenza, di richiamare sia la tua attenzione, che quella dei revisori al rispetto dei principi fondatori della rivista, non per voler esercitare un'assurda e inutile censura o cedere a pregiudizi che Maccacaro sicuramente avrebbe rifiutato, ma per allontanare anche l'inizio o forse anche solo il sospetto di un inquinamento di una linea di condotta dalla quale non vorremmo derogare. Spazio e opportunità per la pubblicazione di articoli come quello di Tessari et al. non mancano certo e non c'è alcuna buona ragione perché compaiano su *Epidemiologia & Prevenzione*.

Lorenzo Tomatis

La risposta del direttore

I richiami alle parole di Giulio Maccacaro sono sempre salutari, ma Renzo Tomatis non esplicita quale deviazione dai principi generatori di *Epidemiologia & Prevenzione* e quale incoerenza con l'orientamento e gli interessi della rivista egli riscontra nell'articolo di Tessari et al. e nella decisione della rivista di pubblicarlo (cosa che era avvenuta, ovviamente, con il supporto di due validi revisori esterni). Non ritengo di avere contravvenuto alcun impegno di Giulio Maccacaro nel pubblicare risultati (vedi tabelle 3 e 4 dell'articolo di Tessari et al.) che mostrano, nelle donne maggiormente esposte a diossina, eccessi statisticamente significativi di sarcomi dei tessuti molli e di linfomi di Hodgkin (e quasi significativi di linfomi non Hodgkin). Né vedo un motivo per negare ai lettori di *E&P* (rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia) la fru-

zione di tali risultati. Infine – avendo qualche esperienza nell'editoria scientifica – mi renderebbe molto perplesso il compito di giudicare «lo spirito» con cui un articolo scientifico viene redatto. Il confine con il processo alle intenzioni sarebbe veramente molto sottile.

Sicuramente, nell'inferire sulle osservazioni di Tessari et al. (coerenti tra di loro e – in parte – con precedenti nozioni), cautela è imposta dai limiti di qualsiasi studio ecologico e dalla mancanza di eccessi negli uomini. L'unico rammarico della rivista è quello di non avere sollecitato gli autori a limare alcune apparenti contraddizioni semantiche nei commenti ai propri dati («non (si) rilevano importanti incrementi del rischio» ma «(si) rileva un eccesso di sarcomi»). Peraltro, nell'editoria scientifica, è irrisolto il problema dei gradi di libertà lecitamente utilizzabili da-

gli autori di uno studio per esprimersi sulla rilevanza dei propri risultati. Mi rifiuto di pensare che valutazioni complessive – da parte dei lettori (comprese le autorità di salute pubblica deputate a decidere in merito a interventi di bonifica) – sul grado di allarme conseguente all'inquinamento con diossine a Venezia possano basarsi esclusivamente sulle espressioni di cautela utilizzate dagli autori, e non sui risultati dello studio e di altre nozioni scientifiche già acquisite.

Alla fin fine, le uniche riserve di sostanza sull'articolo di Tessari et al., avanzate da Ricci e avallate da Tomatis, riguardano questioni di metodo non rilevate a suo tempo dai revisori esterni. Il dibattito metodologico che si è creato, con la risposta da parte degli autori dell'articolo rientra nella laicità della missione di una rivista scientifica.

Benedetto Terracini

Commenti: per una ricerca epidemiologica trasparente

I commenti di Lorenzo Tomatis e Paolo Ricci allo studio di Tessari et al. mettono in luce i legami esistenti tra le scelte metodologiche di uno studio e le scelte di valore etico, sociale, politico.

Scegliere quali fonti di dati utilizzare, quale periodo e popolazione valutare, non è mai un atto neutro, indipendente dagli obiettivi di chi conduce lo studio, dai valori che persegue, da quello che ritiene siano gli obiettivi della scienza. Se è così, sviscerare le scelte metodologiche di

uno studio può permettere, per dirla con le parole che Tomatis usa per descrivere l'impegno di Giulio Maccacaro, di «dissezionare i problemi sanitari e i nodi sociali, sgomberandoli da ogni travestimento falsificatore (...) cercando di additare la via per risolverli senza mai abbandonare un rigore scientifico estremamente esigente». Per fare ciò, il lettore (ma anche il revisore) dovrebbe conoscere il contesto sociale, storico e di interessi in cui vengono condotti gli stu-

di. Senza conoscere il contesto, la lettura critica si limita a questioni tecniche di coerenza interna.

Poiché ogni studio è condotto a partire da scelte di metodo e in contesti di valore, un modo possibile affinché l'autore partecipi lealmente al processo della ricerca è rendere trasparenti e chiare le scelte che sono state fatte e dichiarare sempre i limiti del proprio studio.

Cinzia Colombo

Commenti: per una politica editoriale trasparente

Caro direttore, ti invio alcune mie brevi considerazioni stimulate dalle lettere di Tomatis e di Ricci, al quale abbiamo risposto dettagliatamente in questo stesso numero.

Validità scientifica

Il livello scientifico di una rivista è essenzialmente dato dalla capacità del direttore di scegliere revisori dotati di indipendenza e di competenza negli argomenti specifici. Sotto questo profilo posso solo riconoscere che, nella mia esperienza, i revisori con i quali ho interagito sono sempre stati molto impegnativi, direi a volte più impegnativi di quelli attivi presso riviste più blasonate. Questa mia esperienza è condivisa da tutti i colleghi italiani con i quali ho avuto occasione di parlarne.

La conferma più importante di questa mia affermazione viene comunque dalla recente inclusione di *E&P* nel novero delle riviste dotate di *impact factor*, condizione che, come tutti sanno, è molto difficile da raggiungere per le riviste non di lingua inglese. Mi sembra difficile si possa sostenere che la rivista non dia attualmente sufficienti garanzie nella valutazione dei lavori in generale e nel caso specifico.

Altra cosa sono le lettere che la rivista ospita e che non obbediscono necessariamente a criteri di indipendenza e competenza. In generale c'è un rapporto inverso tra la forza delle affermazioni con-

tenute e il livello di indipendenza e competenza, infatti i giudizi più drastici vengono più volentieri da coloro che hanno competenze più limitate nel campo specifico o sono stati precedentemente coinvolti in situazioni competitive rispetto ai gruppi i cui lavori vengono criticati, oppure, nei casi peggiori, stimolati da rancori e narcisismi ormai cronicizzati.

Mi sembra ci siano state anche su questa rivista intere tornate di sterili battaglie di questo tipo a colpi di lettere. Sotto questo profilo le lettere si sono molto raramente rivelate strumento efficace di miglioramento delle conoscenze, mentre sarebbe più corretto confrontare situazioni controverse sotto il profilo epidemiologico nei luoghi più adatti come le riunioni scientifiche o le sedi dell'insegnamento quali, per esempio, i master di epidemiologia all'interno dei quali potrebbero essere organizzate delle sessioni su evidenze epidemiologiche controverse, e quindi più interessanti. Ne beneficerebbero sia la comprensione che l'apprendimento.

Mi chiedo, a questo proposito, se non sia il caso di estendere anche alle lettere la dichiarazione del conflitto di interesse secondo criteri da discutere e stabilire nel Consiglio di redazione. Questo potrebbe almeno disincentivare gli interventi di chi usa le lettere al direttore come strumento di discredito di studi o gruppi di ricerca con i quali è in diretta competizione

sia dal punto di vista dei finanziamenti che da quello di affidamento di incarichi. La competizione legittima e salutare fra gruppi di ricerca dovrebbe svolgersi infatti nei luoghi deputati a questo scopo: concorsi trasparenti, revisori competenti e indipendenti eccetera.

Conformità alla linea della rivista

Tomatis solleva il problema della conformità dei lavori pubblicati all'impegno scientifico e morale della rivista. E' un aspetto importante perché non di solo *impact factor* si deve vivere, e che andrebbe affrontato in profondità dal Consiglio di redazione che potrebbe dedicare a ciò una seduta specifica, ma che va soprattutto chiarito nei significati e criteri da applicare per decidere quando un lavoro non è «...in linea con il suo orientamento e suoi interessi specifici...».

Una maggiore caratterizzazione della rivista nella direzione della ricerca sociale o delle valutazioni preventive, per citare due possibili temi, vanno necessariamente esplicitate e formalizzate a favore degli autori che intendono inviare i loro lavori alla rivista.

Mi sembra evidente che una preselezione di questo tipo non può essere patrimonio di singole persone illuminate, ma deve avere delle regole verificabili e consistenti per non trasformare il direttore in una entità a metà strada fra una figura religiosa e un dittatore.

Lorenzo Simonato

A proposito dell'uranio impoverito: il progetto Signum

Ho letto con interesse l'editoriale di *Epidemiologia & Prevenzione* 30(4-5) in cui Benedetto Terracini ha ricostruito efficacemente le principali contraddizioni e incertezze che hanno fatto seguito alla conclusione dei lavori della commissione Mandelli, avvenuta nel 2001. Credo sia un buon esempio di come si possa utilizzare un approccio oggettivo, direi quasi *evidence based*, per affrontare un argomento che molto ha diviso sul piano ideologico.

A conclusione dell'editoriale Terracini ha menzionato le nuove iniziative del Ministero della difesa per la valutazione del rischio di cancro nei soldati italiani impegnati in missioni operative.

Tra le altre, è stato citato anche il progetto Signum, chiedendo ai responsabili dello studio chiarimenti sui contenuti e possibilmente anticipazioni sui risultati. In qualità di

membro del comitato scientifico di Signum, responsabile di una parte dello studio, e anche come affezionato lettore di *Epidemiologia & Prevenzione*, vorrei tentare di fornire alcune delle informazioni richieste.

Il progetto Signum (Studio di impatto genotossico nelle unità militari) è stato avviato operativamente nel corso della seconda metà del 2004, con lo scopo di valutare l'esposizione all'uranio impoverito e ad altri mutageni o cancerogeni nonché la presenza di danno genotossico nei soldati italiani impegnati nella missione di pace in Iraq. Sono stati prelevati campioni biologici in un gruppo di circa 800 soldati, appartenenti a un contingente impegnato in zone dove presumibilmente si è fatto uso di proiettili contenenti uranio impoverito. Sangue, urine, capelli sono stati raccolti alla partenza per il campo di operazioni (agosto-ottobre 2004) e di nuovo tre mesi più tardi, negli stessi soggetti al ritorno in Italia (dicembre 2004-febbraio 2005).

L'iniziativa è stata promossa dalla Di-

rezione generale della sanità militare. Il progetto è coordinato da Sergio Amadori del Dipartimento di ematologia all'Università Tor Vergata e prevede la partecipazione di vari enti di ricerca e università italiane quali l'ISS, l'Istituto Mendel-CSS di Roma, l'Università di Genova, l'Università di Pisa e l'Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova.

Il finanziamento per lo studio, disposto inizialmente con apposita legge n. 68 del 12.3.2004 e successivamente integrato, ha comportato uno stanziamento globale di 2.149.966,55 euro. La conclusione del progetto è prevista entro il 2007.

Signum si può definire come un classico studio di epidemiologia molecolare. Il protocollo è lungo e complesso, ma cercherò di riportarne i punti essenziali. L'esposizione a sostanze cancerogene o mutagene viene valutata tramite questionario e con marcatori di esposizione (isotopi di U e altri analiti), mentre il danno genotossico viene misurato con classici marcatori di effetto (addotti al DNA, danno ossidativo, aberrazioni cromosomiche, micronuclei, transrriarrangiamenti). Per studiare l'interazione gene-ambiente e la possibile esistenza di sottogruppi a maggior rischio per motivi di suscettibilità genetica si valuta inoltre la presenza di alcuni polimorfismi di geni del riparo del DNA e del metabolismo degli xenobiotici (*GSTM1*, *XRCC's*, *OGG1*).

La popolazione aderente allo studio su base volontaria è inoltre sottoposta a un monitoraggio clinico-laboratoristico periodico, con cadenza annuale, per un periodo di 10 anni, al fine di evidenziare l'eventuale insorgenza di patologie croniche o degenerative, correlabili con i marcatori di esposizione o di danno molecolare.

Perché uno studio di epidemiologia molecolare? Se si considera la giovane età dei soldati, la durata limitata dell'espo-

sizione e le piccole dimensioni del campione potenzialmente esposto a cancerogeni, un'indagine di epidemiologia classica, basata su incidenza o mortalità per tumore, avrebbe ben poche possibilità di evidenziare un incremento del rischio. L'utilizzo di biomarcatori è l'approccio più efficiente e sensibile per stimare la futura incidenza di cancro in popolazioni dove è difficile o impossibile condurre studi di epidemiologia classica, e il loro impiego in salute pubblica è sempre più frequente.

Un altro punto sollevato nell'editoriale è la mancata pubblicazione dei risultati della commissione Mandelli sulla letteratura internazionale. Non conosco i motivi per cui quei risultati non sono stati pubblicati. Per quanto concerne il progetto Signum, posso assicurare che la prima richiesta avanzata da tutti i ricercatori coinvolti è stata la garanzia di una totale indipendenza nella conduzione degli studi e la possibilità di pubblicare i propri risultati scientifici: il Ministero ci ha dato ampie assicurazioni in merito e in tal senso stiamo operando.

Ovviamente, data la delicatezza del tema, non è prevista la divulgazione di risultati parziali o preliminari. Posso anticipare che, dopo la presentazione ufficiale al committente della relazione finale completa di conclusioni e valutazioni, una, speriamo lunga, serie di articoli scientifici sarà sottoposta alle maggiori riviste del settore.

Concludo ringraziando il direttore della rivista per lo spazio che mi ha concesso. Quando lo studio sarà concluso e presentato al Ministro della difesa spero che *Epidemiologia & Prevenzione* sarà interessata a dare spazio ai risultati, come è già stato per quelli della commissione Mandelli.

Stefano Bonassi

Unità di epidemiologia molecolare
Istituto nazionale per la ricerca
sul cancro, Genova