

## Sarcomi a Mantova: trovare il consenso per prevenire meglio

### Sarcomas in Mantova: a Consensus Report for a better prevention

Benedetto Terracini

Il *Consensus Report* intitolato *Sarcomi ed esposizione a sostanze diossino-simili in Mantova*, curato dalla ASL della Provincia di Mantova e presentato pubblicamente il 19 dicembre 2007, segna una nuova e importante esperienza nella salute pubblica e nell'epidemiologia in Italia.

Le conclusioni del documento sono riportate nella pagina a fianco, mentre il rapporto integrale, presentato da Diego Padovani, direttore generale della ASL, è reperibile presso la ASL di Mantova (e-mail: paolo.ricci@aslmn.it). Il gruppo di ricercatori che ha stilato il *Report* ha rianalizzato e commentato uno studio di monitoraggio biologico avviato dalla ASL nel 2003, dove si confrontavano le concentrazioni plasmatiche di sostanze diossino-simili di residenti in una zona dove precedenti studi avevano stimato un elevato rischio di sarcomi dei tessuti molli con quelle di residenti in una zona in cui tale elevato rischio non era stato posto in evidenza. Ciascuno dei due gruppi posti a confronto includeva 30 soggetti, estratti con criteri di casualità all'interno delle stesse classi di età che avevano generato i casi di sarcoma. I campioni di plasma erano stati analizzati al CDC di Atlanta. Sono state misurate le concentrazioni di 27 composti diossino simili, 10 policlorodibenzofurani, 10 policlorobifenili e 30 composti non diossino-simili. Il CDC ha prodotto risultati per ciascun congenere e anche la sommatoria delle concentrazioni dei diversi congeneri, ponderati per i rispettivi fattori di equivalenza tossica stabiliti dall'OMS (tossicità equivalente, TEQ). È interessante il percorso seguito dall'interpretazione dei risultati forniti dal CDC.

Una prima interpretazione dei risultati era stata data da un gruppo di lavoro regionale nel 2005 ([www.ministerosalute.it/imgs/C17\\_pubblicazioni\\_535\\_allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C17_pubblicazioni_535_allegato.pdf)). Erano emerse differenze, statisticamente non significative, indicative di una più elevata concentrazione negli «esposti» di TEQ totale, PCB totali e di alcune sostanze diossino-simili. La stessa relazione ammetteva la possibilità che la mancanza di significatività statistica fosse conseguenza della limitata numerosità del campione.

Nel 2006, da un confronto tra gli autori della relazione e gli originari autori del progetto di ricerca emersero suggerimenti di analisi più approfondite e più sofisticate sul piano statistico ed epidemiologico. Queste analisi sono state quindi concordate ed effettuate dal *consensus group*, le cui conclusioni sono riportate nella pagina a fianco.

#### Alla ricerca del consenso

Le esperienze italiane di ricerca di consenso tra esperti sono poche. La definizione di *consensus group* riportata nel rapporto di Mantova è «lavoro consistente in una sequenza di affermazioni riassuntive che rappresentano i punti su cui attualmente concorda la maggior parte [...] dei ricercatori [...] che si sono incontrati per trovare un accordo su un dato argomento». Viene riconosciuto che, regolarmente, nel lavoro di qualsiasi *consensus group*, gli obiettivi realistici appaiono necessariamente più limitati di quanto inizialmente si possa sperare. Il rapporto quindi si è proposto di «costituire un punto di partenza per la valutazione delle evidenze disponibili, e un riferimento per la comunicazione alla popolazione».

La ricerca del consenso si è basata su alcuni principi di comportamento: l'opinione di ciascuno è incoraggiata e valorizzata, le differenze sono considerate utili piuttosto che ostacoli, tutte le voci vengono ascoltate e capite prima di arrivare a una decisione finale, alla fine della discussione vengono posti nero su bianco gli eventuali motivi di disaccordo. Questo *consensus* ha costituito un effettivo punto di arrivo, non scontato in partenza, in considerazione di reali differenze di *background*, di opinioni e di sensibilità tra i ricercatori che hanno dato luogo al *consensus group*. È questa pluralità che conferisce particolare rilevanza al risultato di sintesi ottenuto.

#### Una lunga storia alle spalle e un'indicazione per il futuro

La ricca produzione scientifica sull'epidemiologia dei sarcomi dei tessuti molli a Mantova appare nella bibliografia di questo rapporto. La vicenda è stata avviata da una lettera di Gloria Costani alla nostra rivista quasi dieci anni fa (*Epidemiol Prev* 1998; 22: 1). Un'evoluzione lenta, se si vuole, ma anche emblematica di un percorso che partendo dal suggerimento di un medico porta all'introduzione di complessi metodi statistici nell'analisi di un elaborato studio della distribuzione degli indicatori di esposizione.

Per decenni, si è deplorato che molta epidemiologia ambientale fosse *post hoc*, successiva alla comparsa degli effetti delle esposizioni. Con il nuovo millennio, si cominciano a intravedere situazioni in cui la decisione da parte dell'autorità di politica sanitaria può essere anticipata al momento in cui è possibile una stima del rischio, attraverso la disponibilità d'indicatori robusti e attendibili di esposizione.

### Considerazioni conclusive

Alla luce di quanto esposto, appare ora possibile formulare alcune considerazioni conclusive.

Gli studi epidemiologici svolti negli ultimi anni a Mantova hanno documentato un incremento di rischio di sarcoma dei tessuti molli nella popolazione residente in prossimità del polo industriale, rispetto a quella residente nel centro storico, mentre non è ancora concluso il dibattito sulle cause specifiche di questo fenomeno.

I sarcomi dei tessuti molli, in base alla letteratura scientifica internazionale, risultano associati all'esposizione a diossina e prodotti contenenti diossina, e questa consapevolezza ha ispirato lo studio di monitoraggio biologico per confrontare la concentrazione plasmatica di sostanze diossino-simili in un campione della popolazione residente nella zona industriale di Mantova, confrontata con un campione di residenti nel centro storico. Questi due gruppi di soggetti sono stati quindi selezionati sulla base dei risultati forniti dallo studio caso-controllo (aree con RR alti rispetto ad aree con RR intorno all'unità), e non sulla base della rappresentatività rispetto alla popolazione generale e/o di una pregressa valutazione dell'esposizione.

I dati hanno mostrato differenze percentuali in eccesso nei residenti della zona industriale rispetto ai residenti nel centro storico per TEQ-PCDF, TEQ-PCB diossino-simili, total-TEQ, TEQ-PCDD e PCB totali, mentre la concentrazione di 2,3,7,8-TCDD («diossina di Seveso») è risultata più elevata fra gli abitanti del centro storico. All'interno della zona industriale, si osservano concentrazioni ematiche particolarmente elevate delle sostanze in esame fra i soggetti residenti a Virgiliana, il quartiere più vicino al polo industriale.

Ancorché la direzione delle differenze osservate sia coerente con il gradiente di distribuzione spaziale dei sarcomi dei tessuti molli, l'entità dello scostamento non sembra essere tale da rendere ragione di un incremento della frequenza dei sarcomi quale quella osservata, soprattutto se si confrontano i livelli di esposizione os-

servati a Mantova con quelli di altre popolazioni maggiormente esposte ma nelle quali l'incremento dei sarcomi non è stato così marcato.

Questo risultato può essere posto in relazione con una serie di limiti dello studio di monitoraggio biologico, in particolare il lungo intervallo temporale che lo separa dal periodo storico rilevante in termini eziologici e le

modeste dimensioni numeriche che lo caratterizzano. Occorre inoltre puntualizzare che il biomonitoraggio dei composti organo-alogenati persistenti fornisce una misura del carico corporeo di inquinanti integrata sul tempo. Per questo motivo tale misura non consente di per sé l'identificazione e la collocazione temporale di esposizioni rilevanti da un punto di vista epidemiologico. La caratterizzazione dell'esposizione dovrebbe essere invece realizzata integrando il dato di biomonitoraggio con adeguate informazioni raccolte su base individuale (alimentazione, attività lavorativa, storia residenziale eccetera), con dati provenienti da un accurato monitoraggio ambientale e con affidabili informazioni relative alle sorgenti di emissione corredate da dati storici sulla produzione/emissione degli impianti d'interesse. Si tratta di condizioni che difficilmente pos-

sono realizzarsi sempre compiutamente.

E' altresì possibile che gli agenti chimici emessi dai camini del polo industriale, o diffusi direttamente da serbatoi, caldaie e altre sorgenti, abbiano determinato nel quartiere immediatamente adiacente allo stabilimento esposizioni a complesse miscele di diverse specie chimiche, dal profilo tossicologico difficilmente prevedibile.

In definitiva, la natura causale dell'associazione fra sarcomi dei tessuti molli ed esposizione a sostanze diossino-simili osservata intorno al polo industriale di Mantova appare credibile, nonostante le prove dell'esclusività causale di queste sostanze non risultino del tutto convincenti – soprattutto per la discrepanza sussistente tra un rischio di sarcoma particolarmente elevato (OR= 31,4) e la non altrettanto elevata esposizio-

## SARCOMI ED ESPOSIZIONE A SOSTANZE DIOSSINO-SIMILI IN MANTOVA

### Consensus Report

a cura di  
ASL provincia di Mantova



Mantova, 19 dicembre 2007

Documento basato sul contributo di:  
PierAlberto Bertazzi (Università di Milano)  
Pietro Comba (Istituto Superiore di Sanità)  
Dario Consonni (Università di Milano)  
Paolo Crosignani (Istituto Tumori di Milano)  
Paolo Ricci (ASL provincia di Mantova)  
Lorenzo Tomatis (già Direttore IARC)  
Giuseppe Viviano (Istituto Superiore di Sanità)

ne a sostanze diossino-simili – ma orientano piuttosto per una probabile con-causalità da parte di altri inquinanti sempre comunque di origine industriale.

Vi è, d'altra parte, generale consenso sul fatto che il singolo studio epidemiologico svolto in un sito inquinato, a causa dell'insieme dei limiti ai quali è inevitabilmente sottoposto, raramente consente di dimostrare una specifica ipotesi eziologica, ma piuttosto contribuisce a un processo di caratterizzazione epidemiologica che porta a una progressiva riduzione degli elementi d'incertezza.

La consapevolezza di queste problematiche non mette assolutamente in discussione il perseguimento del piano di risanamento ambientale in atto, anzi. È opportuno al proposito distinguere il piano della ricerca scientifica che riconosce sempre la necessità di approfondire ulteriormente le conoscenze, e il piano della sanità pubblica che invece ha bisogno di ancorare le proprie scelte e decisioni operative a riferimenti affidabili e ragionevolmente tempestivi.

Le indicazioni di seguito rappresentate non significano quindi procrastinare ulteriormente il giudizio sull'impatto ambientale e sanitario esercitato in passato dal polo chimico di Mantova, ma porre le basi di un monitoraggio dello stato di salute di tutta la popolazione che, partendo dal passato, possa confrontarsi con il presente e pre-vedere il futuro per «fare» prevenzione sempre meglio:

- ricostruire la coorte storica dei residenti della zona industriale di Mantova nel periodo 1960-1990 e studiarne la mortalità per tutte le cause rispetto a una adeguata popolazione di confronto, eventualmente insieme ad altri indicatori disponibili sullo stato di salute (incidenza tumori, malformazioni congenite, altre patologie);

- valutare l'opportunità di effettuare una nuova indagine di monitoraggio biologico per le sostanze diossino-simili su un campione di soggetti rappresentativo

della popolazione generale residente nelle aree inquinate e su un gruppo di controllo residente in una zona extra-cittadina circostante Mantova. Sarebbe tuttavia auspicabile che una simile indagine s'iscrivesse, come per altri Paesi dell'Unione Europea, nel quadro più generale di un progetto nazionale avente per obiettivo la determinazione e il monitoraggio, in un campione rappresentativo della popolazione italiana, di inquinanti in grado di produrre fenomeni di bio-accumulazione, tra cui le sostanze diossino-simili;

- proseguire nell'azione di monitoraggio delle matrici alimentari e ambientali per accertarne l'eventuale stato di contaminazione, orientando opportunamente il Piano di monitoraggio per le sostanze diossino-simili previsto dalla Regione Lombardia;

- favorire politiche di «compensazione» ambientale. Infine, poiché si è verificato che, al momento attuale, l'inquinamento da sostanze diossino-simili è fortemente ridimensionato e controllato, non si configura alcuna emergenza sanitaria, nè si giustifica alcuna azione sanitaria attiva rivolta alla popolazione, ma tutto al più una raccomandazione di carattere generale ai medici di famiglia di prestare particolare attenzione allo stato di salute dei pazienti che sono stati residenti nella Zona industriale di Mantova tra il 1960 e il 1990.

Opportuni percorsi di comunicazione con la popolazione e gli amministratori locali, ispirati all'istanza della partecipazione e del potenziamento dell'autonomia decisionale dei cittadini, possono essere efficacemente realizzati sulla base di quanto esposto nel presente documento.

#### **Membri del consensus group:**

PierAlberto Bertazzi (Università di Milano), Pietro Comba (Istituto superiore di sanità), Dario Consonni (Università di Milano), Paolo Crosignani (Istituto tumori di Milano), Paolo Ricci (ASL provincia di Mantova), Lorenzo Tomatis (già direttore IARC), Giuseppe Viviano (Istituto superiore di sanità)