

## **SIMPOSI SATELLITI**

### **EFFETTI BIOLOGICI DELL'ESPOSIZIONE A CAMPI ELETTROMAGNETICI**

E. Pira

## Effetti biologici dell'esposizione a campi elettromagnetici: introduzione

Dipartimento di Medicina del Lavoro e Traumatologia dell'Università degli Studi di Torino

**RIASSUNTO.** Ad oggi non è ancora stato raggiunto un consenso sull'esistenza o meno di effetti non deterministici da esposizione a campi elettromagnetici ELF e RF-MW. Sono discussi alcuni aspetti critici della indagine epidemiologica su cui è attualmente basata la valutazione dell'Agenzia per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC). In attesa di ulteriori dati scientifici è comunque auspicabile che il dibattito scientifico consenta una corretta interpretazione dei dati disponibili, considerato il diffuso e crescente interesse suscitato da questo argomento nella popolazione generale.

**Parole chiave:** campi elettromagnetici, IARC, analisi "pooled", interpretazione scientifica.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**BIOLOGICAL EFFECTS OF THE EXPOSURE TO ELECTROMAGNETIC FIELDS: INTRODUCTION.** A widespread agreement on the presence, if any, of an association between non deterministic effects and exposure to electromagnetic fields (ELF and RF-MW) has not been reached yet.

Some critical points of the pooled analyses of data that lead to the conclusion of the International Agency for Research on Cancer (IARC) are examined.

While waiting for more well planned scientific studies, it seems important for scientific experts to give the most sober interpretation of current data, considering the widespread and growing attention of the general population for this subject.

**Key words:** electromagnetic fields, IARC, pooled analysis, scientific interpretation.

Negli ultimi 20 anni i potenziali effetti biologici a lungo termine da esposizione residenziale o professionale a campi elettromagnetici sono stati oggetto di un considerevole numero di studi. Questa particolare attenzione deriva dal fatto che alcuni degli effetti sanitari prospettati sono gravi e possono riguardare gruppi particolarmente suscettibili, quali i bambini.

Le iniziali segnalazioni in letteratura (ad esempio Wertheimer e Leeper, 1979 per quanto riguarda i campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa) hanno dato origine ad una numerosa serie di indagini epidemiologiche e di laboratorio, e l'attenzione della comunità scientifica sull'argomento è tuttora assai elevata.

I temi oggetto di ricerca hanno riguardato, nel caso degli ELF, effetti di tipo probabilistico, a lungo termine di tipo neoplastico (in particolare leucemie e tumori del Sistema Nervoso Centrale), e non neoplastica a breve termine, tra cui può essere ricordata la «sindrome da ipersensibilità», caratterizzata da disturbi soggettivi aspecifici quali alterazioni del ritmo sonno-veglia, astenia, cefalea, calo di concentrazione, vertigini, affaticamento visivo, sintomatologia cutanea).

Per i campi RF-MW sono stati ipotizzati effetti a lungo termine, discussi per la prima volta da Autori dell'area europea orientale in alcune categorie di lavoratori addetti ai radar e alle radio-telecomunicazioni, di natura neoplastica (principalmente tumori cerebrali, linfomi e leucemie), e non neoplastica (effetti neurocomportamentali quali cefalea, astenia, convulsioni, disturbi del sonno, depressione, difficoltà di apprendimento).

Gran parte degli studi mirati all'analisi degli effetti descritti sono tuttavia risultati di difficile interpretazione, sia perché alcune di queste indagini sono gravate da importanti vizi metodologici, sia perché risulta difficile replicare i risultati degli studi con esito positivo. Pertanto, per divenire a risultati più attendibili, sono state condotte ampie revisioni da parte di Istituzioni o Enti a livello nazionale ed internazionale discusse nei successivi contributi, che non consentono, però, a tutt'oggi, di esprimere un giudizio definitivo. La grande complessità nell'interpretazione dei dati scientifica in argomento può essere ben riassunta dalle contrastanti posizioni originatesi nella comunità scientifica in seguito alle conclusioni cui è pervenuta l'Agenzia per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC), oggetto di una comunicazione in questo Simposio.

La IARC rileva che per i bambini esposti a campi magnetici inferiori a 0.4  $\mu$ T non è stato evidenziato un incremento di rischio per leucemia e che non è stata evidenziata alcuna relazione tra esposizione a EMF-ELF e tumori cerebrali e altri tumori solidi dell'infanzia e neoplasie di qualsiasi tipo nell'adulto. Tuttavia, sulla scorta dei risultati della "pooled analysis" di Ahlbom e coll. che hanno ipotizzato una associazione statisticamente significativa tra leucemia infantile ed esposizione a campi EMF-ELF superiori a 0.4  $\mu$ T, l'Agenzia ha concluso per una *limitata evidenza* che gli EMF-ELF causino leucemia infantile, *inadeguata evidenza* per un effetto causale per tutti gli altri tipi di tumore specie umana e *inadeguata evidenza* per effetti carcinogeni negli animali di laboratorio, classificando i campi magnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) come "possibili cancerogeni per l'uomo" - gruppo 2B.

Questa valutazione discende pertanto, principalmente, dai risultati derivati dallo studio di Ahlbom e coll. "A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia" pubblicata nel giugno 2000 sul British Journal of Cancer a firma degli autori di 9 singole indagini condotte in un

arco di tempo compreso tra il 1993 e il 2000 in Paesi diversi (Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda).

Gli studi componenti la "pooled analysis" sono caratterizzati da metodiche di valutazione dell'esposizione mediante misura diretta del campo magnetico sull'arco di 24/48 ore o da calcolo del medesimo mediante le registrazioni disponibili presso le compagnie elettriche. Il campione esaminato è costituito dai casi (3203) di tutti gli studi considerati globalmente e dai rispettivi controlli (10338). L'indagine epidemiologica più consistente numericamente tra le 9 considerate è rappresentata dallo studio britannico sui tumori infantili (UKCCS) che contribuisce con 1073 casi su 3203 (33,5%) e 2224 controlli su 10338 (21,5%). In questa indagine il rischio relativo per leucemia calcolato per la classe di esposizione superiore a 0,4  $\mu$ T, (4 casi), era di 1, (IC 0,30-3,37) e quindi non indicava alcun eccesso di rischio.

Considerando singolarmente gli altri 8 studi compresi nella "pooled" analisi, è stato calcolato un rischio relativo statisticamente significativo per la classe di esposizione  $\geq 0,4 \mu$ T solo in due indagini. Di queste, la più importante e rappresentativa sotto il profilo della consistenza numerica del campione, riguarda la leucemia linfoblastica acuta (LLA) (Linet et al, 1997). Questo lavoro, in virtù del contributo numerico nella categoria  $>0,4 \mu$ T (17 casi su 44, ovvero il 38% del totale), e del rischio relativo calcolato nello studio originale, ha contribuito in modo preponderante ai risultati dell'analisi di Ahlbom et al per questa categoria di esposizione. È però opportuno ricordare che nella ricerca di Linet e collaboratori la suddivisione in classi di esposizione assegnava un rischio relativo di circa 3 alla categoria 0,4-0,9  $\mu$ T, statisticamente significativo, e di circa 1 (1,41, IC 0,49-4,09 nella unmatched analysis; 1,01, IC 0,26-3,99 nella matched analysis) alla categoria con maggiore esposizione, cioè superiore a 0,5  $\mu$ T. Questa osservazione non può essere trascurata in quanto riconduce alla necessità di verifica del gradiente biologico per definire un'associazione tra esposizione ed effetto ipotizzato. In altri termini all'aumentare del livello di campo magnetico (la dose) diminuirebbe l'effetto (la leucemia) che si vorrebbe associare al determinante, realizzando così un modello dose-risposta inverso. Anche per questo motivo Linet e coll. conclusero per una assenza di associazione tra esposizione a campo magnetico e leucemia linfoblastica acuta infantile.

Le osservazioni sulla casistica statunitense potrebbero essere di scarsa rilevanza se fossero relative a casi diluiti nel campione complessivo, ma vengono invece ad assumere un certo rilievo per il loro apporto numerico (17 casi) al sottoinsieme costruito per la categoria superiore a 0,4  $\mu$ T costituita da soli 44 casi. Per tale motivo, nell'analisi di Ahlbom et al., come sottolineato dagli stessi Autori non può essere trascurata la possibilità che un vizio di selezione possa aver determinato, almeno in parte, la distribuzione dei controlli nella classe a maggior esposizione con conseguente in-

cremento del rischio relativo, osservazione riproposta dall'Agenzia di Lione nelle conclusioni, in cui si sottolinea, per quanto concerne la leucemia infantile, che l'associazione rilevata per esposizione a livelli elevati di campo magnetico potrebbe essere frutto di vizi di selezione.

Considerata la complessità dell'argomento trattato, in cui si assommano problemi metodologici e metrologici e le reiterate istanze da parte dell'opinione pubblica, preoccupata per potenziali gravi effetti sulla salute in relazione ad una esposizione ubiquitaria e spesso involontaria, si rendono comunque necessarie ulteriori e valide informazioni scientifiche che consentano una oggettiva e completa valutazione sulla reale presenza, natura ed entità del rischio o sulla necessità di adeguate misure preventive.

In attesa della auspicabile disponibilità di nuovi dati rimane da considerare la grande utilità di dibattiti tra esperti del settore, quale questo organizzato dalla nostra Società Scientifica, nel tentativo di pervenire ad una chiara e corretta informazione sullo stato attuale delle conoscenze in un settore che troppo spesso conosce momenti di divulgazione mediatica non propriamente ispirati a criteri di scientificità.

---

## Bibliografia

- 1) Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JK, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83(5): 692-8.
- 2) IARC - International Agency for Research on Cancer. Static and extremely low frequency electric and magnetic fields. Monografie IARC sulla valutazione dei rischi cancerogeni per l'uomo (vol. 80). 2001.
- 3) IEGMP Independent Expert Group on Mobile Phones and Health, National Radiological Protection Board; Chilton; Didcot; UK 2000.
- 4) Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337(1): 1-7.
- 5) Trichopoulos D. Cellular telephones and brain tumours. *N Engl J Med* 2001; 344(2): 133-134.
- 6) UK Childhood Cancer Study Investigators (UKCCS). Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1999; 354: 1925-1931.
- 7) WHO. Establishing a dialogue on risks from electromagnetic fields. Radiation and Environmental Health, Department of Protection of the Human Environment. World Health Organization; Geneva; Switzerland; 2002.

N. L'Abbate

## Dati sperimentali sulle ELF

Sezione di Medicina del Lavoro - DIMIMP - Università degli Studi di Bari

**RIASSUNTO.** Allo stato attuale delle conoscenze gli effetti biologici sia *in vitro* che *in vivo* riferibili ai campi elettromagnetici a bassa frequenza (ELF) appaiono di non univoca interpretazione, in quanto i numerosissimi studi presenti in letteratura appaiono strettamente correlati alle singole modalità sperimentali in relazione sia al target biologico esaminato che alle caratteristiche espositive impiegate. I parametri biologici più studiati nelle osservazioni *in vitro* sono rappresentati dalla cinetica della proliferazione cellulare, dalle variazioni di alcune attività enzimatiche, dai flussi ionici intramembrana e dall'integrità del corredo cromosomico. In generale, alla base degli studi sugli effetti genotossici indotti da esposizioni simultanee a campi elettromagnetici e a noti mutageni chimici o fisici sembra esservi l'ipotesi che i campi elettromagnetici, piuttosto che avere una azione diretta sul materiale genetico, possano interferire con sostanze mutagene. Anche gli studi *in vivo* confermano diversità di risultanze e in diverse specie animali sono stati esaminati vari sistemi (nervoso, neuroendocrino, immunitario, ecc.). Infine, ai fini della validità della vasta attività di ricerca effettuata sull'argomento, occorre tener presenti i criteri essenziali universalmente adottati dalla comunità scientifica, ed in particolare l'accreditamento mediante il processo di *peer review* e la conferma dei dati sperimentali mediante repliche indipendenti.

**Parole chiave:** ELF, studi sperimentali *in vitro* e *in vivo*.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**EXPERIMENTAL DATA CONCERNING ELF.** At the current state of knowledge, the biological effects both *in vitro* and *in vivo* connected to low frequency electromagnetic fields (ELF) are not univocally interpreted. Indeed a lot of literature seems strictly related to the particular experimental procedure depending both on the biological target and the exposure features under consideration.

The best studied biological parameters *in vitro* are kinetics of cell proliferation, change in enzymatic activities, intramembrane ionic flux and integrity of chromosome complement.

In general, the study on genotoxic effects induced by simultaneous exposure to electromagnetic fields and known chemical or physical mutagens is based on the theory that electromagnetic fields may interfere with mutagenic substances rather than affect directly genetic material. In addition, studies *in vivo* confirm different results both in different animal species and in different (nervous, neuroendocrine, immunitary systems). Finally, in order to evaluate the wide research activity on this subject, we need to take into account the main standard criteria adopted by the world scientific community, such as the *peer review* process and the confirmation of experimental data by means of independent repetitions.

**Key words:** Extremely Low Frequencies, *in vivo* and *in vitro* experimental studies.

### Introduzione

Con i progressi tecnologici e con il continuo aumento della richiesta di energia elettrica, l'esposizione dell'uomo a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz è talmente aumentata in questi ultimi decenni da richiedere sempre maggiori conoscenze in ordine all'impatto sanitario e alle conseguenze sulla salute degli esposti, con conseguente vasto incremento delle attività di ricerca, di tipo sia sperimentale che epidemiologico, volta alla definizione dei principali effetti biologici e sanitari. La valutazione degli effetti biologici dei campi elettromagnetici viene effettuata mediante studi *in vitro* e *in vivo*.

### Studi *in vitro*

Questi studi, come è noto, riguardano le sperimentazioni che sono effettuate in laboratorio su sistemi biologici isolati (tessuti, cellule, molecole) e sono relativamente poco dispendiosi, più veloci e meno complessi rispetto agli studi *in vivo* e permettono di avere un gran numero di dati in poco tempo, consentendo quindi una ampia base statistica. I più studiati parametri biologici nelle osservazioni *in vitro* sono rappresentati dalla cinetica della proliferazione cellulare, dalle variazioni di alcune attività enzimatiche, dai flussi ionici intramembrana e dall'integrità del corredo cromosomico (21).

Uno studio sulla velocità di proliferazione cellulare ha evidenziato un incremento nella proliferazione di fibroblasti umani esposti a 0,08 mT di intensità di campo ed un altro ha mostrato una inibizione della crescita cellulare di fibroblasti murini esposti a 20 mT (10, 9). Inoltre colture di linfociti umani hanno fornito effetti diversi (aumento, riduzione, assenza di effetto sulla velocità di crescita) in funzione alla intensità del campo magnetico impiegato (20, 23) e la stessa velocità di crescita osservata in cellule embrionali di riccio di mare esposti a campi ha indicato risultati disomogenei (27, 19). Gli effetti sulla proliferazione cellulare di esposizione a campi magnetici pulsati a 50 Hz appaiono incrementati in modo concorde in diversi tipi cellulari (1, 22). Numerosi studi hanno osservato le risposte delle cellule e le funzioni del sistema immunitario, come l'azione citotossica, la fagocitosi e la capacità delle cellule a dividersi e a differenziarsi.

Per quanto riguarda gli studi sulle attività enzimatiche sono stati effettuati in prevalenza sulla Ornitina Decarbossilasi (ODC), presente in tutte le cellule che regola la sintesi delle poliammine, richieste nella sintesi del DNA e nella crescita cellulare. Anche in questo caso i risultati non sono univoci in quanto alcuni ricercatori hanno riscontrato una attività di ODC doppia rispetto ai valori fisiologici in colture di fibroblasti di topo esposti ad un campo magnetico sinusoidale di 5  $\mu$ T con esposizioni di breve durata (12, 17), mentre altri non hanno confermato tali risultati, pur avendo eseguito le stesse condizioni sperimentali (2). Anche l'enzima, importante enzima nelle prime fasi della respirazione cellulare, ha indicato variabilità in funzione delle condizioni espositive (12).

Riguardo gli studi sugli flussi ionici di membrana, lo ione calcio è il più studiato come attivatore dell'AMP ciclico, molecola chiave nell'attivazione dei processi metabolici intracellulari e i campi magnetici pulsati hanno prodotto variazioni dei flussi in funzione del tipo cellulare e del-

l'intensità del campo impiegati (4). In merito ai possibili effetti a carico del corredo cromosomico indotto dall'esposizione a bassa frequenza di colture cellulari, numerosi studi sono stati rivolti ad osservare questi tipi di effetti su vari tipi cellulari ed in diverse condizioni sperimentali. Allo scopo sono state applicate diverse metodologie per individuare danni in diverse fasi del ciclo cellulare e, nel complesso, i vari ricercatori appaiono concordi nell'escludere alterazioni dirette al corredo cromosomico da parte dei campi a bassa frequenza, ad eccezione di alcuni studi non confermati dopo ripetizione in altri laboratori (16, 7). Ad esempio il riscontro di incremento di aberrazioni cromosomiche in colture di linfociti umani esposti ad un campo pulsato a 50 Hz (8) non è stato confermato in altri laboratori (22). È stato osservato un danno del corredo cromosomico (test del micronucleo) in colture di linfociti di soggetti affetti da sindrome di Turner (da instabilità genetica) esposti a campo magnetico pulsato a 50 Hz (24), mentre in linfociti di soggetti sani (22) ed in linfociti di soggetti con la medesima sindrome ma esposti a campi magnetici sinusoidali non è stato riscontrato tale effetto (25). Altre ricerche hanno rilevato un incremento di micronuclei in cellule embrionali umane dipendente dall'orientamento del campo magnetico e dal sistema di esposizione utilizzato (26).

In prevalenza le osservazioni sperimentali riportano una assenza di effetti per le aberrazioni cromosomiche o per le frequenze di scambio tra cromatidi fratelli in linfociti umani. Campi magnetici superiori a 2 mT e campi elettrici superiori a 38 V/m non hanno determinato rotture alla molecola del DNA (14). In altri esperimenti sono stati effettuati studi su fibroblasti diploidi umani in coltura esposti fino a 24 ore a campi elettromagnetici a 50 Hz sinusoidali, continui o intermittenti di intensità di 1000 mT e, per valutare gli effetti genotossici dalla rottura della catena singola e doppia del DNA, è stato utilizzato il comet assay. In questi esperimenti i campi intermittenti hanno indotto un incremento significativo di rotture delle catene del DNA, in particolare della doppia, e sono stati pertanto ritenuti, per gli AA, potenziali genotossici (5).

In generale, alla base degli studi sugli effetti genotossici indotti da esposizioni simultanee a campi elettromagnetici e a noti mutageni chimici o fisici sembra esservi l'ipotesi che i campi elettromagnetici, piuttosto che avere una azione diretta sul materiale genetico, possano interferire con l'azione di noti mutageni, amplificando o inibendo l'effetto (21). Anche in questo caso i dati appaiono controversi e gli effetti cumulativi, quando presenti, sono correlati al tipo cellulare, alle caratteristiche del campo ed al mutageno utilizzati (22, 13, 28).

### Studi in vivo

Anche gli studi in vivo confermano diversità di risultanze in quanto non sono stati rilevati rilevanti fenomeni di cambiamento nell'attività proliferativa o di risposta a stimoli e, qualora rilevata, si riduce o scompare rapidamente. Molti sistemi animali sono stati esaminati. Ad esempio nel cervello di pulcini sono state rilevate significative riduzioni dei flussi di ione calcio in diversi esperimenti con esposizioni comprese tra 10 e 56 V/m a 16 e a 60Hz e senza effetti ad altre frequenze, indicando un chiaro effetto finestra. Nel sistema endocrino si sono rilevate variazioni negli ormoni circolanti e nei metaboliti di alcuni neurotrasmettitori sia per il campo elettrico che in quello magnetico. Diversi studi effettuati negli ultimi anni hanno evidenziato una possibile riduzione dei livelli endogeni di melatonina in animali e persone, con conseguente maggiore possibilità di danno ossidativo al DNA. Anche i recettori della serotonina del cervello di ratti esposti, recentemente esaminati, sembrano risentire dell'effetto della esposizione a campi elettromagnetici. Nel sistema immunologico sono stati riscontrati variazioni nella conta dei leucociti per il campo elettrico, ma effetti inconsistenti e non riproducibili per il campo magnetico. Nel sistema nervoso sono stati osservati cambiamenti nelle trasmissioni sinaptiche, variazioni dei potenziali evocati e dell'EEG in soggetti sottoposti a campi elettrici ma non a campi magnetici (14).

Inoltre, sono stati studiati gli effetti dell'esposizione a campo magnetico di 60 Hz su cellule di cervello di ratti esposti ed è stato osservato un aumento delle rotture della catena singola del DNA dopo due ore di esposizione ad un campo magnetico di intensità variabile, risultando l'effetto proporzionale all'intensità del campo magnetico. Aumentando la durata dell'esposizione a 24 ore sono stati osservati aumenti di rotture della catene singole e doppie del DNA nelle cellule di

cervello di ratti esposti a campi elettromagnetici di 60 Hz e di 0,01 mT di intensità, mentre l'esposizione di due ore alla medesima intensità non ha avuto effetti significativi (11).

### Conclusioni

Da quanto riportato si evince chiaramente che, allo stato attuale delle conoscenze, gli effetti biologici sia in vitro che in vivo riferibili ai campi elettromagnetici a bassa frequenza appaiono di non univoca interpretazione, in quanto i numerosissimi studi presenti in letteratura appaiono strettamente correlati alle singole modalità sperimentali in relazione sia al target biologico esaminato che alle caratteristiche espositive impiegate. Inoltre, ai fini della validità della vasta attività di ricerca effettuata sull'argomento occorre tener presenti i criteri essenziali universalmente adottati dalla comunità scientifica, ed in particolare l'accreditamento mediante il processo di *peer review* e la conferma dei dati sperimentali mediante repliche indipendenti (21). Per questo motivo l'OMS, come è noto, ha attivato un programma (Progetto Campi Elettromagnetici CEM-EMF Project) allo scopo di fornire revisioni critiche della letteratura scientifica e di colmare le lacune nella conoscenza, definendo protocolli di ricerca da effettuarsi con procedure standardizzate, compatibili e confrontabili.

Nel complesso, comunque, dagli studi sugli effetti genotossici indotti da esposizioni simultanee a campi elettromagnetici e a noti mutageni chimici o fisici sembra scaturire l'ipotesi che i campi elettromagnetici, più che avere una azione diretta sul materiale genetico, possano interferire con l'azione di sostanze mutagene.

### Bibliografia

- 1) Cossarizza A, Capri M, Salvioli S, Monti D, Franceschi C, Bersani F, Cadossi R, Scarfi MR, Angioni S, Petraglia F. Electromagnetic fields affects cell proliferation and cytokine production in human cells. *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*, M. Blank Ed., San Francisco Press, 1993: 640-642.
- 2) Cress LW, Owen RD, Desta AB. Ornothine decarboxylase activity in L929 cells following exposure to 60 Hz magnetic fields. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1025-30.
- 3) Dutta SK, Nazar AS, Verma M. Enolase activity in chicken embryo primary retina cells is not affected by exposure to a 60-Hz electric field. *Cancer Biochem Biophys* 1998; 16: 45-52.
- 4) Farndale RW, Maroudas A, Marsland TP. Effects of low-amplitude pulsed magnetic fields on cellular ion transport. *Bioelectromagnetics* 1987; 8: 119-34.
- 5) Ivancsits S, Diem E, Pilger A, Rudiger HW, Jahn O. Introduction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. *Mutat Res* 2002; 519(1-2): 1-13.
- 6) Johnson MT, McCullough J, Nindl G, Chamberlain JK. Autoradiographic evaluation of electromagnetic field effects on serotonin (5HT1A) receptors in rat brain. *Biomed Sci Instrum* 2003; 39: 466-70.
- 7) Juutilainen J, Lang S. Genotoxic carcinogenic and teratogenic effects of electromagnetic fields. Introduction and overview. *Mutation Res* 1997; 387: 165-71.
- 8) Khalil AM, Qassem W. Citogenetic effects of pulsing electromagnetic field on human lymphocytes in vitro: chromosome aberrations, sister chromatid exchange and cell kinetics, *Mutation Res* 1991; 247: 141-46.
- 9) Kula B, Drozd M. A study of magnetic field effects on fibroblast cultures Part 1. The evaluation of effects of static and extremely low frequency (ELF) magnetic fields on vital functions of fibroblasts. *Bioelectrochem & Bioenerg* 1996; 39: 21-26.
- 10) Kwee S, Raskmark P. Changes in cell proliferation due to environmental non-ionizing radiation 1. ELF electromagnetic fields. *Bioelectrochem & Bioenerg* 1995; 36: 109-14.
- 11) Lai H, Singh NP. Acute exposure to a 60-Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1997; 18(2): 156-65.
- 12) Litovitz TA, Krause D, Mullins JM. Effect of coherence time of the applied magnetic field on Ornothine decarboxylase activity. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; 178: 862-65.

- 13) Maes A, Collier M, Vandoninck S, Scarpa P, Verschaeve L. Cytogenetic effects of 50 Hz magnetic fields of different magnetic flux densities. *Bioelectromagnetics* 2000; 21(8): 589-96.
- 14) Marino C. Effetti biologici: stato dell'arte e valutazione dei risultati. Atti del seminario su ELF e RF. San Marino 28-30 marzo 2001, Publ. AIRM n° 33, AIEP ed. 109-121.
- 15) Mc Cann J, Dietrich F, Rafferty C, Martin A.O. A critical review of genotoxic potential of electric and magnetic fields. *Mutation Res* 1993; 297: 61-95.
- 16) Mc Cann J, Dietrich F, Rafferty C. The genotoxic potential of electric and magnetic fields: an update. *Mutation Res.* 1998; 411: 45-86.
- 17) Mullins JM, Penafiel LM, Juutilainen J, Litoviz TA. Dose-response of electromagnetic field-enhanced Ornithine decarboxylase activity. *Bioelectrochem & Bioenerg* 1999; 48: 193-99.
- 18) Murphy J.C., Kaden DA, Warren J, Sivak A. Power frequency electric and magnetic fields: A review of genetic toxicology. *Mutation Res* 1993; 296: 221-40.
- 19) Pagnac C, Genevriere AM, Moreau JM, Picard A, Jousset-Dubien J, Veyret B. No effects of DC and 60-Hz AC magnetic fields on the first mitosis of two species of sea urchin embryos. *Bioelectromagnetics* 1998; 19: 494-97.
- 20) Paile W, Jokela K, Koivistoinen A, Salomaa S. Effects of 50 Hz sinusoidal magnetic fields and spark discharges on human lymphocytes in vitro. *Bioelectrochem & Bioenerg* 1995; 36: 15-22.
- 21) Scarfi MR Effetti biologici dei campi elettromagnetici nella sperimentazione *in vitro* <http://www.elettra2000.it/pdf/scarfi.pdf>
- 22) Scarfi MR, Bersani F, Cossarizza A, Monti D, Franceschetti G, Franceschi C. Spontaneous and mitomycin C-induced micronuclei in human lymphocytes exposed to extremely low frequency pulsed electromagnetic fields. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; 176: 194-200.
- 23) Scarfi MR, Lioi MB, Zeni O, Della Noce M, Franceschi C, Bersani F. Micronucleus frequency and cell proliferation in human lymphocytes exposed to 50 Hz sinusoidal magnetic fields. *Health Physics* 1999; 76(3): 244-250.
- 24) Scarfi MR, Prisco F, Lioi MB, Zeni O, Della Noce M, Di Pietro R, Franceschi C, Iafusco D, Motta M, Bersani F. Cytogenetic effects induced by extremely low frequency pulsed magnetic fields in lymphocytes from Turner's syndrome subjects. *Bioelectrochem & Bioenerg* 1997; 43: 221-26.
- 25) Scarfi MR, Prisco F, Lioi MB, Zeni O, Della Noce M, Di Pietro R, Franceschi C, Bersani F. 50 Hz, 1 mT sinusoidal magnetic fields do not affect micronucleus frequency and cell proliferation in human lymphocytes from normal and Turner's syndrome subjects. *Electro & magneto-biology* 1997; 16(3): 301-307.
- 26) Simko M, Kriehuber R, Lange S. Micronucleus formation in human amnion cells after exposure to 50 Hz MF applied horizontally and vertically. *Mutat Res* 1998; 418 (2-3): 101-111.
- 27) Zeni O, Scarfi MR, Della Noce M, La Cara F, Bersani F, De Prisco PP. Influence of 50 Hz sinusoidal magnetic field on sea urchin embryogenesis. In "Proceedings of the 2<sup>nd</sup> World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Kluwer Academic/Plenum Publisher, F. Bersani Ed. 1999; 545-47.
- 28) Zeni O, Lioi MB, D'Alisa A, Sorrentino M, Salvemini F, Scarfi MR. Combined exposure to ELF magnetic fields and chemical mutagens lack of genotoxic effects in human lymphocytes. *Electro & Magnetobiology* 2001; 20(3): 331-341.

T. Terrana

## Dati sperimentali sulle radiofrequenze

Clinica del Lavoro "L. Devoto" Istituti Clinici di Perfezionamento - Dipartimento di Medicina del Lavoro Università degli Studi di Milano

**RIASSUNTO.** Numerosi sono gli studi sperimentali sull'influenza delle radiofrequenze sulla promozione dei tumori effettuati nell'ultimo decennio, anche in rapporto al notevole sviluppo avuto dalla telefonia mobile; tra questi anche quelli relativi alla valutazione di effetti genotossici sulle cellule esposte a RF. Sono stati condotti molti studi tossicologici di genotossicità delle RF in vitro e in vivo (mutagenicità; induzione di aberrazioni cromosomiche, micronuclei e sister chromatid exchange; danni e riparazione del DNA), la maggior parte dei quali non ha dimostrato effetti genotossici ascrivibili all'esposizione a RF. Gli studi di cancerogenesi su roditori non hanno fornito evidenze convincenti di effetti sull'induzione, la promozione o la progressione di tumori.

**Parole chiave:** ELF, studi sperimentali in vitro e in vivo.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)  
*EXPERIMENTAL DATA CONCERNING RADIOFREQUENCIES. Since 1996, there has been a flurry of scientific activity to evaluate the possibility that cellular telephone use may cause brain tumors, reflecting the rapid increase in the use of these phones throughout the world. Overall, the epidemiologic and laboratory studies to date have ruled out with a reasonable degree of certainty that cellular telephones cause cancer, at least for durations of use up to 5 years. RF signals from cellular telephones are not genotoxic and cannot directly damage DNA, and are thus unlikely to be in initiators; hence the risk of cancer from a thermal or non-thermal mechanism would be one that, if anything, promotes tumor growth. However, there is no convincing evidence from animal experiments or epidemiologic research that RF signals can promote tumor growth. If RF exposure is assumed to act by promoting the growth of an underlying lesion, then the large numbers of recent cellular phone users who have been studied are likely to have been sufficient to detect such an effect, but none has been found, and there is no known biological mechanism that supports a causal relation and no evidence of adverse effects in laboratory animals.*

**Key words:** radiofrequencies, in vivo and in vitro experimental studies.

In alcuni studi epidemiologici è stata suggerita una connessione fra l'esposizione a campi elettromagnetici a RF in ambienti di lavoro e un aumento del rischio di cancro e leucemia. L'OMS, sulla base di una approfondita revisione della letteratura scientifica ha concluso che "le attuali evidenze non depongono per effetti negativi per la salute dell'esposizione a campi magnetici e radiofrequenza a bassa intensità" e ha recentemente elaborato un ambizioso progetto quinquennale (1999-2004), le cui linee sono state messe a disposizione del pubblico su INTERNET all'indirizzo [www.who.int/peh-emf](http://www.who.int/peh-emf) per fornire risposte ai quesiti posti in merito ai rischi legati a queste frequenze. Al progetto collaborano molte organizzazioni internazionali tra cui la Commissione Europea (EC), l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), la Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP). Numerosi sono gli studi sperimentali sull'influenza delle microonde sulla promozione dei tumori effettuati nell'ultimo decennio, anche in rapporto al notevole sviluppo avuto dalla telefonia mobile. Gli studi più interessanti sono quelli riferiti allo sviluppo di cancro attraverso l'individuazione di effetti mutageni. Sono stati condotti molti studi tossicologici di genotossicità delle RF in vitro e in vivo (mutagenicità; induzione di aberrazioni cromosomiche, micronuclei e sister chromatid exchange; danni e riparazione del DNA), la maggior parte dei quali non ha dimostrato effetti genotossici ascrivibili all'esposizione a RF (1, 2, 3). Gli studi di cancerogenesi su roditori non hanno fornito evidenze convincenti di effetti sull'induzione, la promozione o la progressione di tumori (3, 14).

Utili riferimenti sono contenuti nella rassegna degli studi sperimentali presentata da Marino C. al 38° corso della Scuola Superiore di Radioprotezione "C Polvani" nel 2001 "le basi razionali dei limiti di esposizione umana ai campi elettromagnetici" (12).

Quando il materiale biologico è esposto a campi elettromagnetici nell'intervallo delle radiofrequenze, la risposta termica è certamente l'effetto finale di una serie di reazioni precedute da numerosi processi prima molecolari e poi metabolici, che sono alla base del cambiamento della temperatura. L'effetto termico prodotto dall'esposizione a microonde è ormai relativamente conosciuto e definito e le basi della citotossicità e del meccanismo bio-molecolare sono sufficientemente caratterizzate; così come sono noti fenomeni molecolari e cellulari di resistenza e tolleranza e la cinetica con cui si sviluppano.

Ci sono molti studi in cui sono stati osservati effetti biologici, definiti non-termici, il cui significato per la salute dell'uomo è ancora di difficile valutazione.

"Le reazioni definite "non-termiche" potrebbero conseguentemente riguardare quei processi che non producono un aumento di temperatura misurabile in una grande massa di tessuto, ma che potrebbero essere osservati a livello microscopico e molecolare come interazione diretta del campo: queste potrebbero essere perciò descritte come reazioni pre-termiche" (12).

Alcuni studi hanno rilevato che anche deboli campi a radiofrequenze hanno un effetto sul sistema immunitario e che questi risultati potrebbero essere considerati non-termici, come per esempio una modificazione dell'espressione e della distribuzione di componenti della superficie delle cellule (proteine interne ed esterne della membrana plasmatica).

Numerosi studi hanno dimostrato che il potenziale elettrochimico delle cellule del sistema nervoso centrale e periferico, a riposo ed in attività, può essere influenzato da campi e.m.; sono state osservate cambiamenti nelle trasmissioni sinaptiche e sono stati riportati variazioni nei potenziali evocati. Il significato fisiopatologico di questi risposte non è ancora chiaro.

## Effetti mutageni e carcinogenetici

In test sperimentali effettuati in condizioni di ipertermia non è mai stato possibile dimostrare effetti mutageni (danno genetico), a livello cellulare, indipendenti da altri agenti. Un effetto di iniziazione a livello di DNA con danno diretto al DNA non è stato mai dimostrato positivamente dopo esposizioni a campi a radiofrequenza.

In uno studio (7) è stato riportato che l'esposizione di cellule di sangue umano a un campo elettromagnetico di frequenza pari a 954 MHz, con un SAR di 1.5 W/kg non causava effetti genotossici. La stessa esposizione, in presenza di un carcinogeno chimico, evidenziava tali effetti. Questo studio replicato e ampliato dagli stessi autori non ha però confermato l'effetto osservato in termini di genotossicità (8).

Anche gli studi *in vivo* sui possibili danni al DNA e cromatina dovuti a campi elettromagnetici a radiofrequenza hanno riportato risultati sia positivi che negativi. Ad esempio, non è stato osservato aumento nel tasso di scambio di cromatidi fratelli o di aberrazioni cromosomiche a seguito dell'esposizione di tessuti animali a campi elettromagnetici a radiofrequenza, a bassa intensità (1W/kg). Tuttavia, due studi supportano l'evidenza del danno strutturale al DNA in tessuti cerebrali e di testicolo isolati da topi dopo esposizione non termica a campi RF. Nello studio realizzato da Lai e Singh (6) l'aumento nella rottura di segmenti di DNA in fibroblasti 2 ore dopo la fine di un'esposizione a campi elettromagnetici (a 2450 MHz, con onda continua o ad impulsi per 2/4 ore, con un valore di SAR mediato su tutto il corpo pari a 1.2 W/kg), era equivalente, o maggiore, rispetto al momento immediatamente successivo la fine dell'esposizione. Alcune repliche degli studi di Lai e Singh (5, 9-11) non hanno ritrovato lo stesso effetto.

Analogamente è stato riportato che micronuclei erano inducibili in linfociti umani in vitro da una densità di potenza relativamente elevata ad una esposizione a microonde a 2.45 GHz and 7.7 GHz

(18). Ulteriori successivi studi alle frequenze della telefonia cellulare non sono stati in grado di replicare questi risultati e non hanno trovato nessuna evidenza per l'induzione di aberrazioni cromosomiche o micronuclei in linfociti umani esposti in vitro per 24 h a 835.62 MHz or 847.74 MHz di frequenza e a un SARs of 4.9 or 5.5 W/kg (16, 17).

Lo studio del 1997 di Repacholi (13) riporta che topi geneticamente predisposti allo sviluppo del linfoma esposti per 18 mesi a forti ma intermittenti campi RF, del tipo associato ai telefoni cellulari, presentano un aumento dell'incidenza della malattia; tale incremento non si è osservato in relazione ad altri tipi di tumore. Un anno dopo, nel 1998, Frei (2) ha pubblicato un rapporto su circa 1000 topi, predisposti per il tumore alla mammella, esposti a campi elettromagnetici a 2450 MHz con un SAR medio di 0.3 W/kg, per 20 ore/giorno, 7 giorni/settimana per 181 settimane: non sono state rilevate differenze tra topi esposti e il gruppo di controllo nell'incidenza di tumore o nella sopravvivenza degli animali; lo stesso risultato è stato ottenuto aumentando il SAR a 1.0 W/kg. Di conseguenza, l'induzione del linfoma, e dei tumori in genere, in roditori esposti quotidianamente ai campi elettromagnetici non è un fenomeno confermato.

Gli innumerevoli studi su animali, linee cellulari ed altri modelli biologici, testimoniano un'assenza di effetti biologici significativi dei campi elettromagnetici a radio frequenza, tali da configurare un rischio di salute trasferibile all'uomo. Lo Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment (CSTEE) della European Commission Directorate General Health and Consumer Protection di Bruxelles ha espresso nell'ottobre 2001 il seguente importante parere sui possibili effetti sull'uomo delle onde elettromagnetiche (RF e MW): per quanto le evidenze derivanti dagli studi sperimentali suggeriscano che l'esposizione a RF non sia mutagena, è ammessa tuttavia la necessità di ulteriori ricerche mirate per studi in vitro, in vivo ed epidemiologici (15).

In conclusione gli studi sui modelli animali del cancro sono finora negativi; sono in corso numerosi progetti di ricerca in questo campo, in primo luogo due della Comunità europea, che dovrebbero dare luogo entro il 2004 a una conoscenza completa sugli eventuali effetti cancerogeni da esposizione alle frequenze usate nella telefonia mobile.

Le più recenti indagini non confermano che l'esposizione ai campi elettromagnetici generati dalle radiofrequenze, ad intensità che non inducono a un aumento misurabile della temperatura, produca anomalie genetiche e citogenetiche. Queste conclusioni sono state definite al congresso che a Loewenstein in Germania alla fine del 2002 ha visto riuniti gli studiosi di tutto il mondo interessati al tema dell'interazione tra i CEM e il patrimonio genetico.

## Bibliografia

- 1) Brusick D, Albertini R, McRee D, Peterson D, Williams G, Hanawalt P, Preston J (Genotoxicity of radiofrequency radiation. DNA/Genetox Expert Panel. *Environ Mol Mutag* 1998; 32: 1-16.
- 2) Frei MR, Berger, RE, Dusch, SJ, Guel V, Jauchem JR, Merritt JH, Stedham MA. Chronic low-level (1.0 W/Kg) exposure of mammary cancer-prone mice to 2450 MHz microwaves. *Rad Res* 1998; 150: 568-576.
- 3) IEGMP Independent Expert Group on Mobile Phones and Health, c/o National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot UK 2000 ("Stewart Report").
- 4) ICNIRP Guidelines for limiting exposure to time varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz), *Health Physics* 1998; 74: 494-522.
- 5) Lagroye I, Anane R, Wettring BA, Moros EG, Straube WL, Pickard WF, LaRegina M, Niehoff M, Veyret B, Roti-Roti JL. Measurement of DNA damage after acute exposure to 2450 MHz microwaves in rat brain cells by two alkaline comet assay methods. In: *Proceedings 21th Annual Meeting of BEMS, Long Beach, USA. 1999.*
- 6) Lai H, Singh NP. Acute low intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 1995; 16, 207-210.
- 7) Maes A, Collier M, Van Gorp U, Vandoninck S, and Verschaeve L. Cytogenetic effects of 935.5-MHz (GSM) microwaves alone and in combination with mitomycin. *Mutat Res* 1997; 393: 151-156.
- 8) Maes A, Collier M, Verschaeve L. Citogenetic effects of 900 MHz (GSM) microwaves on human lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 2001; 22: 91-96.
- 9) Malayapa RS, Ahern EW, Straube WL, Moros EG, Pickard WF, Roti-Roti JL. Measurement of DNA damage after exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation. *Radiat Res* 1997a; 148: 608-617.
- 10) Malayapa RS, Ahern EW, Straube WL, Moros EG, Pickard WF, Roti-Roti JL. Measurement of DNA damage after exposure to electromagnetic radiation in the cellular phone communication band. *Radiat Res* 1997b; 148: 618-627.
- 11) Malayapa RS, Ahern EW, Bi C, Straube WL, LaRegina M, Pickard WF, Roti-Roti JL. Measurement of DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat Res* 1998; 149: 637-645.
- 12) Marino C. Effetti biologici dei campi elettromagnetici nella sperimentazione in vivo. 38° Corso Scuola Superiore di Radioprotezione "C Polvani". "Le basi razionali dei limiti di esposizione umana ai campi elettromagnetici" AIRP Como 23-26 ottobre 2001.
- 13) Repacholi MH, Basten A, GebSKI V, Noonan D, Finnie J, Harris AW. Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed MHz electromagnetic fields *Radiat Res* 1997; 147: 631-640.
- 14) Royal Society of Canada 1999, 'A review of the potential health risks of radiofrequency fields from wireless telecommunication devices', An Expert Panel Report prepared at the request of the Royal Society of Canada for Health Canada, Ottawa, Royal Society of Canada, RSC. EPR 99-1.
- 15) Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) Brussels, EUROPEAN COMMISSION-DIRECTORATE-GENERAL HEALTH AND CONSUMER PROTECTION; C2/JCD/csteeop/EMF/RFF30102001/D(01): Opinion on Possible effects of Electromagnetic Fields (EMF), Radio Frequency Fields (RF) and Microwave Radiation on human health Expressed at the 27th CSTEE plenary meeting Brussels, 30 October 2001.
- 16) Vijayalaxmi, Leal BZ, Meltz ML, Pickard WF, Bisht KS, Roti Roti JL, Straube WL, Moros EG. Cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed in vitro to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (835.62 MHz, FDMA). *Radiat Res* 2001a; 155: 113-121.
- 17) Vijayalaxmi, Bisht KS, Pickard WF, Meltz ML, Roti Roti JL, Moros EG. Chromosome damage and micronucleus formation in human blood lymphocytes exposed in vitro to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (847.74 MHz, CDMA). *Radiat Res* 2001b; 156: 430-432.
- 18) Zook BC, Simmens SJ. The effects of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats. *Radiat Res* 2001; 55: 572-583.

E. Jirillo<sup>1</sup>, M. Altamura<sup>1</sup>, D. Casale<sup>1</sup>, T. Pepe<sup>1</sup>, F. P. Venezia<sup>1</sup>, L. Soleo<sup>2</sup>, N. L'abbate<sup>2</sup>, A. Rainò<sup>3</sup>, R. Stefanelli<sup>4</sup>

## Effetti sulla funzionalità di linfociti umani esposti a campi elettromagnetici con frequenze da 1.500 A 2.000 MHz

<sup>1</sup> Dipartimento di Clinica Medica, Immunologia e Malattie Infettive - Sezione di Immunologia

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro

<sup>3</sup> Dipartimento Interateneo di Fisica

<sup>4</sup> Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi - Sezione di Fisica Medica, Università degli Studi di Bari

**RIASSUNTO.** Linfociti umani di sangue periferico, ottenuti da donatori sani, sono stati esposti all'azione di un campo elettromagnetico con possibilità di variare la frequenza e l'intervallo del tempo di esposizione. Le frequenze utilizzate vanno da 1.500 MHz a 2.000 MHz con steps di 100 MHz. A partire dalla frequenza di 1.800 MHz in su si è potuto rilevare una significativa riduzione dell'attività antibatterica T-dipendente.

**Parole chiave:** campi elettromagnetici, linfociti umani, attività antibatterica.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**EFFECTS ON THE HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES BY EXPOSURE TO ELECTROMAGNETIC FIELDS AT 1500-2000 MHz FREQUENCIES.** Normal human peripheral blood lymphocytes were irradiated for 10 or 5 min with frequencies from 1,5 to 2,0 GHz. The frequency of 1,8 GHz overlaps that of mobile phones and leads to a significant reduction of the T-cell mediated antibacterial activity.

**Key words:** electromagnetic fields, human lymphocytes, antibacterial activity.

### Introduzione

In seguito al sempre maggior utilizzo dei campi elettromagnetici a radiofrequenze e a microonde in diversi settori (industriale, sanitario, delle comunicazioni, ecc) negli ultimi anni è stata avviata una intensa attività di ricerca diretta alla definizione dei principali effetti biologici e sanitari, ancora poco chiari, sui quali è stata in seguito basata la scelta dei limiti di esposizione attualmente raccomandati. Negli anni passati l'interesse scientifico per le radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti si è concentrato prevalentemente sulle microonde con una frequenza come quella in uso per i radar e per le applicazioni industriali. Con la rilevante diffusione della telefonia cellulare di recente sono stati effettuati vari studi sull'effetto delle radiazioni non ionizzanti alle frequenze interessate (900-1800 MHz) e molti di essi sono ancora in corso.

Oltre agli studi *in vivo*, su animali da laboratorio sottoposti ad esposizione forzata e controllata e ancora poco numerosi e non tutti conclusi, la maggior parte dei dati presenti in letteratura sono quelli relativi agli studi effettuati su sistemi biologici *in vitro* su colture cellulari, tessuti ed organi escissi (1, 2).

Scopo della presente indagine è proprio la ricerca e la spiegazione di eventuali modifiche a carico della funzionalità cellulare di linfociti provenienti da sangue periferico umano sottoposti all'irraggiamento di campi elettromagnetici a frequenze comprese nell'intervallo 1,5 - 2 GHz, con particolare interesse per le conseguenze riscontrate alla frequenza di 1,8 GHz, che è la frequenza utilizzata dai moderni telefoni cellulari.

### Materiali e metodi

Per l'irraggiamento sono stati utilizzati otto contenitori in polipropilene con una geometria a parallelepipedo, dotati superiormente di un coperchio scorrevole lungo due guide ed un incavo, il cui volume è poco superiore ad 1 ml destinato ad ospitare le cellule.

#### a) Preparazione dei batteri

Le salmonelle sono state prelevate dal terreno di coltura *Tryptic soy agar* (TSA) e lasciate crescere per una notte in brodo *Brain heart infusion* (BHI).

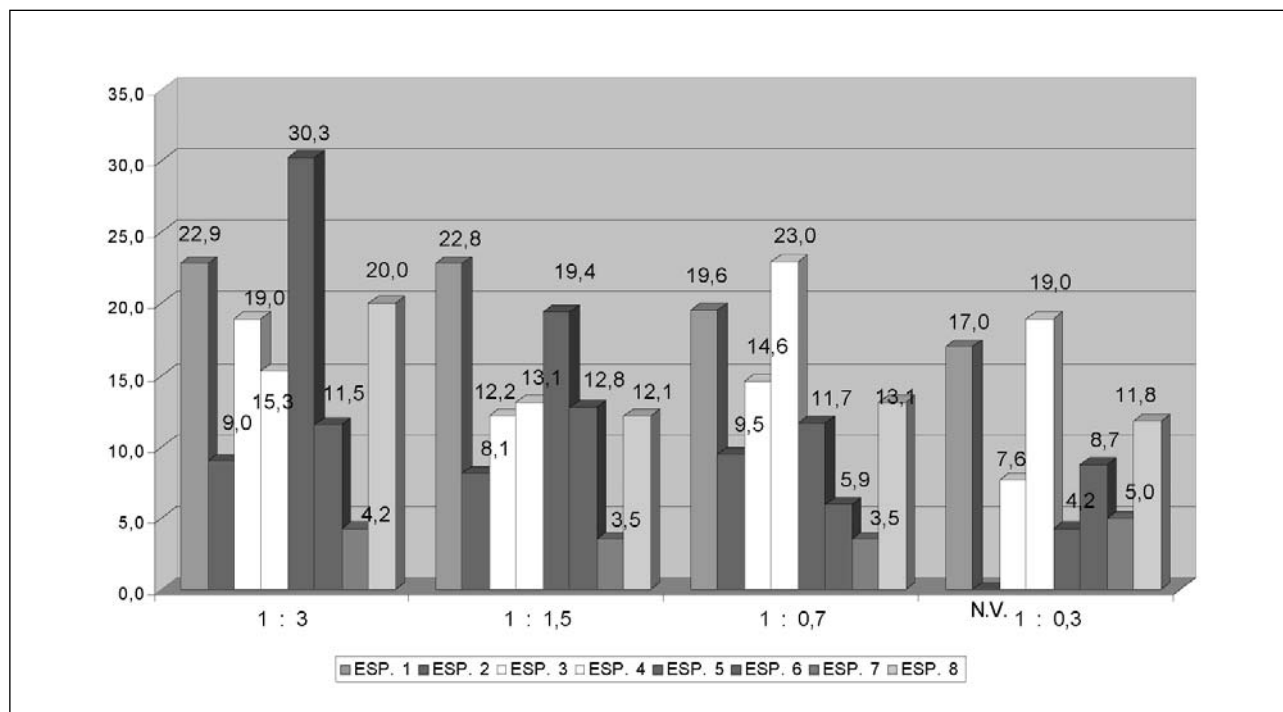
#### b) Verifica dell'attività antibatterica (2)

È stata eseguita usando come bersaglio (target) la *Salmonella typhi*. Ai batteri così preparati sono stati aggiunti 0,1 ml delle sospensioni cellulari di linfociti a differenti concentrazioni, in modo da ottenere i seguenti rapporti linfociti (cellule effettrici) / batteri (cellule bersaglio):

3 : 1    1,5 : 1    0,7 : 1    0,3 : 1.

Dopo una notte d'incubazione sono state contate le unità formanti colonie (CFU), calcolando successivamente la percentuale di attività antibatterica secondo la seguente formula:

$$\text{PERCENTUALE DI ATTIVITÀ ANTIBATTERICA} = 100 - 100 \times (\text{n}^\circ \text{ di CFU in piastre con linfociti} / \text{batteri}) / (\text{n}^\circ \text{ di CFU in piastre con soli batteri})$$



**Grafico 1. Decadimenti (%) dei rapporti batteri / linfociti a 1,8 ghz rispetto al controllo**  
potenza: 1 mW, tempo: 10 minuti (esp. 1, 2, 3), 5 minuti (esp. 4, 5, 6, 7, 8)

#### Condizioni comuni a tutti gli esperimenti

**Materiale impiegato:** 7 contenitori di polipropilene da 1 ml sterilizzati tramite etanolo al 70% e successiva esposizione a raggi UV per circa 20 ore e quindi riempiti ciascuno con 1 ml di sangue periferico umano proveniente da donatori sani e costituito da linfociti in densità pari a  $1 \times 10^6/\text{ml}$ .

Un contenitore è stato utilizzato per il controllo (non irraggiato); gli altri sono stati sistemati, uno per volta, in un dispositivo (Device Under Test) realizzato appositamente e costituito da un involucro in ottone collegato ad un analizzatore vettoriale di rete della Hewlett Packard e quindi sottoposti ad irraggiamento.

Potenza d'esposizione: 1 mW.

Tempo d'esposizione: 10 minuti; 5 minuti.

#### Risultati e Discussione

I risultati degli esperimenti eseguiti, riportati nel grafico 1, mostrano valori apprezzabili dei decadimenti dei rapporti batteri/linfociti valutati alla frequenza di 1,8 GHz rispetto ai valori di controllo.

In particolare, il picco di tali valori, pari a ben il 30,3%, è stato raggiunto per il rapporto 1 : 3 nell'esperimento 5 ed esistono altri casi in cui il decadimento si è attestato su valori intorno al 20%.

Tutto ciò indica la comparsa, in presenza di un campo elettromagnetico alla frequenza suindicata, di modifiche dell'attività linfocitaria che sussistono anche riducendo da 10 a 5 minuti il tempo d'esposizione. Si tratta, comunque, di dati preliminari che saranno ulteriormente approfonditi da altre fasi dello studio e, in particolare, da esperimenti con:

- variazione del tempo d'esposizione, che sarà gradualmente ridotto fino alla scomparsa di ogni tipo di effetto.
- variazione dell'intensità del campo elettromagnetico.
- variazioni della temperatura ambientale.
- Trattamento di altri tipi di cellule.

#### Bibliografia

- 1) Andreuccetti D. I campi elettromagnetici. Aspetti tecnico-scientifici", Atti della Conferenza pubblica dell'ESI (Elettricità Svizzera Italiana), Lugano, 23 Novembre 2000.
- 2) Antonaci S, Tortorella C, De Simone C, Jirillo E. Role of bacterial lipopolysaccharides in the development of natural anti - bacterial activity mediated by human peripheral blood lymphocytes. Int reu immunol 1990; 6: 237-245.
- 3) Scarfi MR. Effetti biologici dei campi elettromagnetici nella sperimentazione *in vitro* <http://www.elettra2000.it/pdf/scarfi.pdf>

F. Gobba

## Sindrome da ipersensibilità

Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**RIASSUNTO.** Viene presentato lo stato attuale delle conoscenze sulla ipersensibilità ai campi elettromagnetici, un fenomeno per il quale alcuni individui percepiscono effetti avversi per la salute mentre utilizzano, o sono vicini, ad apparati che emanano campi elettrici, magnetici o elettromagnetici (CEM). I disturbi possono essere attribuiti a sorgenti sia di basse che di alte frequenze, anche a campi di intensità molto modesta. Il quadro sintomatologico è molto variabile da soggetto a soggetto e può mutare nel tempo. I dati scientifici disponibili non forniscono un'adeguata dimostrazione di un reale rapporto causale tra i CEM e la comparsa della ipersensibilità, ma le conoscenze sono del tutto inadeguate. Emerge quindi la necessità di dedicare sufficienti risorse alla ricerca in questo campo.

**Parole chiave:** campi elettromagnetici, sintomatologia soggettiva, ipersensibilità ai campi elettromagnetici.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**ELECTROMAGNETIC HYPERSENSITIVITY SYNDROME (EHS).** We present a review on the electromagnetic hypersensitivity (EHS), a phenomenon where individuals experience adverse health effects while using, or being in the vicinity, of electric, magnetic or electromagnetic field sources and devices. Apparently, symptoms can be induced by both low and high frequencies, even at low level, and can vary substantially among different individuals. Scientific data do not support the hypothesis of a causal relationship between fields and EHS, even if knowledge is largely incomplete. Further studies in this field are needed.

**Key words:** electromagnetic field, subjective symptomatology, electromagnetic hypersensitivity.

Le prime segnalazioni di disturbi soggettivi attribuiti alla esposizione a bassi livelli di campi elettrici, magnetici o elettromagnetici (CEM) risalgono agli anni '70 quando, in paesi dell'Europa dell'Est, vengono riportati i casi di alcuni gruppi di persone esposte a campi ad alta frequenza che lamentavano sintomi, principalmente a carico del sistema nervoso; per vari problemi metodologici, però, questi studi sono stati successivamente messi in discussione (3). Negli anni '80, questa volta nei paesi scandinavi, una sintomatologia prevalentemente cutanea riferita dai lavoratori d'ufficio, definita "screen dermatitis", viene attribuita ai CEM indotti dai videoterminali (2, 11). Negli anni successivi, in numerosi paesi europei, inclusa l'Italia, negli Stati Uniti ed in alcuni paesi asiatici, cominciano a comparire segnalazioni di persone che lamentano vari sintomi soggettivi aspecifici, principalmente a carico del sistema nervoso, la cui comparsa viene messa in rapporto con i CEM indotti dalla vicinanza di linee elettriche ed apparecchiature funzionanti a corrente elettrica, apparecchiature per le radiotrasmissioni, telefoni cellulari e varie altre sorgenti sia di basse che ad alte frequenze (3, 9, 13). Per descrivere queste ultime manifestazioni vengono applicati termini quali *electromagnetic hypersensitivity* -EHS- (3) o, nel nostro Paese, "ipersensibilità ai campi elettromagnetici" o "elettriosensibilità" (3, 5, 6).

I sintomi lamentati sono molto numerosi ed eterogenei, tanto che attualmente non è possibile definire un quadro patognomonico o anche solo caratteristico (7, 8). Nella nostra esperienza sostanzialmente costanti risultano malessere, astenia, insonnia, cefalea o pesantezza del capo e rallentamento nell'ideazione a cui frequentemente si associano disestesie e/o algie di vario tipo, irritabilità, perdita della memoria, ansietà, tachicardia o palpitazioni, ed una vasta gamma di altri disturbi. Il quadro sintomatologico, comunque, è molto variabile da soggetto a soggetto e, può variare nel tempo.

Più frequentemente lamentano ipersensibilità ai CEM donne, spesso con reddito medio-basso, senza una particolare predilezione d'età (8, 10). Interessante sembra l'osservazione di Hillert et al (8) che queste persone, frequentemente, lamentano anche altre allergie (soggettive), "intolleranza alle amalgame" ed una ridotta tolleranza verso vari fattori di disturbo ambientali, quali rumori, odori sgradevoli, secchezza dell'aria, ed altro. Questo rilievo, coerente con dati precedenti che indicavano una iperreattività a stimoli luminosi modulati (12), suggerisce l'ipotesi di una generale ridotta tolleranza di queste persone nei confronti di vari stimoli ambientali, le cui possibili basi fisiopatologiche non sono chiare.

I sintomi della ipersensibilità ai CEM possono essere indotti sia dalle basse che dalle alte frequenze (3) e, talvolta, da ambedue. Sebbene misurazioni siano state condotte in pochissimi studi, la sintomatologia sembrerebbe poter essere causata anche da campi di intensità molto modesta quali, ad esempio, quelli generati da schermi video posti ad alcune decine di cm, oppure da stazioni radio base a decine o centinaia di metri (3, 9, 13); inoltre non sembra esistere una precisa proporzionalità tra intensità del campo e latenza dei sintomi, né con la loro intensità o durata (7). Nella maggioranza dei casi, la sintomatologia viene inizialmente riferita ad una specifica situazione, ad esempio il lavoro con il VDT, la vicinanza con persone che utilizzano telefoni cellulari o con stazioni radio base, ovvero ad un'esposizione elevata, ad es. accidentale. Successivamente, però, le condizioni scatenanti possono diventare multiple, e la sintomatologia può essere indotta indifferentemente da campi sia ad alta che a bassa frequenza (3, 5, 9).

Per quanto riguarda la evoluzione nel tempo, il 60-75% circa dei casi di "screen dermatitis" con manifestazioni solo cutanee sembra andare incontro alla regressione o ad un significativo miglioramento in alcuni anni (14), mentre in un'alta proporzione di casi di ipersensibilità ai CEM, anche oltre il 70%, si può assistere ad un peggioramento, inteso sia in una più facile comparsa che in un aumento della intensità dei sintomi (7, 14).

Un ulteriore aspetto da evidenziare è che, al momento attuale, la relazione causale tra la esposizione ai campi elettrici, magnetici o elettromagnetici e la comparsa dei sintomi della ipersensibilità ai CEM non è dimostrata: mancano infatti indicazioni adeguate sul possibile meccanismo patogenetico, non vi sono indicazioni sperimentali nell'animale, e neppure i risultati dei test di scatenamento effettuati da vari autori sono dimostrativi di un rapporto: sebbene alcune differenze nei protocolli applicati limitino la confrontabilità degli studi, nella quasi totalità delle indagini condotte in cieco i partecipanti non sono stati, infatti, in grado di riconoscere l'effettiva esistenza dei campi con frequenza superiore alla casualità (4, 5, 6).

Sulla base delle conoscenze attuali, una definizione di ipersensibilità ai CEM che pare condivisibile è quella fornita da un Gruppo di studio, composto da esperti di 6 diversi Paesi, riunito dalla Commissione Europea (DG V): "la ipersensibilità ai campi elettromagnetici (è) un fenomeno per il quale individui percepiscono effetti avversi per la salute mentre usano, o sono vicini, ad apparati che emanano campi elettrici, magnetici o elettromagnetici" (3). Dalla definizione è chiaro che il termine si applica sulla base della esperienza soggettiva della persona, che ritiene che i sintomi siano indotti, o aggravati, da sorgenti di CEM.

Non esistono, al momento, criteri diagnostici condivisi, né test validati ed, anzi, la "ipersensibilità ai CEM" non è, attualmente, una patologia medica ufficialmente accettata nel nostro Paese, né in Svezia (8) o in altre nazioni europee. La stessa denominazione di "ipersensibilità" risulta in qualche modo fuorviante, dato che nella terminologia medica viene correntemente applicata per indicare l'esistenza di un'alterazione della funzione immunitaria, mentre in questo caso viene applicata in senso lato, per indicare una presupposta maggiore suscettibilità individuale nei confronti dei campi elettromagnetici, senza alcuno specifico meccanismo noto. Come osservato da alcuni autori (1, 7, 8), non si può fare a meno di rilevare le numerose similitudini tra la ipersensibilità ai campi elettromagnetici e le patologie note come Intolleranze Ambientali Idiopatiche, altrimenti definite Multiple Chemical Sensitivity (MCS).

In conclusione, sebbene i dati scientifici disponibili non forniscano una dimostrazione di un reale rapporto causa-effetto tra i CEM e la comparsa della ipersensibilità ai campi elettromagnetici, le conoscenze attuali sono del tutto insufficienti. Emerge quindi la necessità di dedicare adeguate risorse alla ricerca in questo campo, tenendo in considerazione che è necessario fornire risposte, ed un adeguato supporto, al crescente numero di persone che riferisce la comparsa di sintomi ritenuti la conseguenza di un'ipersensibilità ai campi elettromagnetici.

## Bibliografia

- 1) Arnetz BB. Model development and research vision for the future of multiple chemical sensitivity. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25(6): 569-573.
- 2) Berg M. Skin problems in workers using visual display terminals. A study of 201 patients. *Contact Derm* 1988; 19: 335-341.
- 3) Bergqvist U and Vogel E (eds) Possible health implications of subjective symptoms and electromagnetic fields. *Arbete Och Halsa* 1997; 19, National Institute for Working Life, Solna, Sweden, 1997.
- 4) Flodin U, Seneby A, Tegenfeldt C. Provocation of electric hypersensitivity under everyday conditions. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26: 93-98.
- 5) Gobba F. Sintomatologia soggettiva aspecifica riferita ai campi elettromagnetici: descrizione di due casi. *Epidemiologia e prevenzione* 2002; 26: 171-175.
- 6) Gobba F. Valutazioni scientifiche in tema di ipersensibilità a campi elettromagnetici. In: Atti 18° Congresso Nazionale AIRM, Riva del Garda, giugno 2003, in stampa.
- 7) Hillert L, Kolmodin Hedman B, Soderman E et al. Hypersensitivity to electricity: working definition and additional characterization of the syndrome. *J Psychosom Res* 1999; 47: 429-38.
- 8) Hillert L, Berglind N, Arnetz BB, Bellander T. Prevalence of self-reported hypersensitivity to electric or magnetic fields in a population-based questionnaire survey. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 33-41.
- 9) Levallois P. Hypersensitivity of human subjects to environmental electric and magnetic field exposure: a review of the literature. *Environ Health Persp*, 2002; 110, suppl. 4: 613-618.
- 10) Levallois P, Neutra R, Lee G, Hristova L. Study of self-reported hypersensitivity to electromagnetic fields in California. *Environ Health Persp*, 2002; 110, suppl. 4: 619-623.
- 11) Linden V, Rolfsen S. Video computer terminals and occupational dermatitis. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7: 62-67.
- 12) Sandström M, Lyskov E, Berglund A, Medvev S, Mild KH. Neurophysiological effects of flickering light in patients with perceived electrical hypersensitivity. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 15-22.
- 13) Silny J. Electrical hypersensitivity in humans-fact or fiction? *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1999; 202: 219-33.
- 14) Stenberg B, Bergdahl J, Edvardsson B, Eriksson N, Linden G, Widman L. Medical and social prognosis for patients with perceived hypersensitivity to electricity and skin symptoms related to the use of visual display terminals. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 349-357.

C. Magnani

## Rischio di leucemia infantile ed esposizione ambientale a campi elettromagnetici ELF

Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università del Piemonte Orientale e Servizio di Epidemiologia dei Tumori del Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica - CPO - Piemonte

**RIASSUNTO.** Viene presentato lo stato dell'arte delle indagini sull'associazione tra campi magnetici a frequenza ELF e tumori. L'esposizione a campi magnetici ELF è stata valutata dalla IARC come 'Possibile Cancerogeno per l'Uomo - gruppo 2B'. Le conclusioni sono state tratte in base ai risultati degli studi sulle leucemie infantili e sulle leucemie linfatiche croniche associate alla esposizione lavorativa.

**Parole chiave:** campi elettromagnetici, esposizione, leucemia, studio SETIL.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**CHILDHOOD LEUKEMIA RISK AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO ELF MAGNETIC FIELDS.** We present the results of current epidemiological research on the association between ELF magnetic fields and neoplasm. ELF magnetic fields were considered as 'possibly carcinogenic to humans (Group 2B)' by IARC. The evidence was limited to childhood acute leukemia and to chronic leukemia (associated to occupational exposure) in adults.

**Key words:** electromagnetic fields, exposure, leukemia, SETIL study.

### Introduzione

I possibili rischi per la salute umana conseguenti alla esposizione della popolazione a campi elettromagnetici a frequenza di rete ed a radiofrequenza costituiscono un argomento di diffusa preoccupazione, talora anche in eccesso rispetto alla evidenza scientifica disponibile.

In questa nota presento una sintesi della evidenza epidemiologica rifacendomi quando possibile alle indicazioni prodotte da gruppi di lavoro di organismi scientifici. L'argomento è trattato limitatamente alle frequenze di rete ed al rischio di leucemia infantile.

### Campi elettrici e magnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) ed insorgenza di neoplasie

Come campi a 'frequenza estremamente bassa' o ELF intendiamo quelli compresi in un intervallo di frequenza tra 3 e 300 Hz: dal punto di vista pratico le frequenze di maggiore interesse sono quelle di 50 e 60Hz, corrispondenti alla frequenza della corrente alternata rispettivamente della rete elettrica europea e della rete americana ed indicate anche come 'frequenza di rete'. L'intervallo ELF comprende anche le loro armoniche.

La prima ipotesi di una associazione tra campi elettrici e magnetici ELF è stata avanzata da uno studio epidemiologico pubblicato nel 1979 da due ricercatori statunitensi: N. Wertheimer e E. Leeper. Le ricerche successive si sono progressivamente concentrate sull'associazione con le neoplasie del sistema linfomopoietico in conseguenza di esposizione ambientale e lavorativa a campi elettrici e magnetici ELF. L'elenco dei lavori scientifici pubblicati su questo argomento in riviste internazionali è assai numeroso ed è opportuno non limitarsi alla lettura di uno o più lavori ma riferirsi a meta-analisi.

Senza entrare nel dettaglio di argomenti meglio sviluppati dai colleghi fisici, occorre ricordare che il campo elettrico è schermato dalle pareti e che in presenza di oggetti a superficie isolante (come il corpo umano) viene modificato rispetto al campo teorico che si avrebbe in uno spazio vuoto. Questo non avviene invece per il campo magnetico, che non è schermato o influenzato dai comuni materiali. Dal punto di vista pratico questo porta ad un maggiore interesse per il campo magnetico per la sua minore variabilità. Inoltre, ad ulteriore supporto dell'interesse prevalente verso il campo magnetico, i risultati degli studi sull'esposizione ambientale condotti con la stima del campo magnetico e del campo elettrico hanno indicato un'associazione prevalentemente con il campo magnetico.

Relativamente all'esposizione ambientale ed alle leucemie infantili, le analisi di maggior interesse sono state prodotte da Ahlbom et al. (2000) e da Greenland et al. (2000). Entrambi hanno usato il metodo del 'pool' dei dati dall'insieme degli studi epidemiologici disponibili, per un totale di oltre 4000 casi di leucemia infantile ed oltre 10000 controlli.

Lo studio di Ahlbom è stato limitato alle indagini epidemiologiche in cui il campo magnetico era stato misurato (Linet et al. 1997; Michaelis et al. 1998; Dockerty et al. 1999; UKCCS 1999; McBride et al. 1999) o calcolato (Feichting e Ahlbom 1993; Olsen et al. 1993; Verkasalo et al. 1993; Tynes et al. 1997). In sintesi: Non è stato osservato un aumento del rischio per i bambini nelle cui abitazioni il campo magnetico era inferiore

a 0,4 microtesla mentre per campi magnetici superiori si osserva un aumento statisticamente significativo del rischio di leucemia: RR=2,00 (I.C. 95%: 1,27-3,13) (figura 1). La stima del rischio non varia in modo rilevante considerando possibili fattori confondenti (stato socio economico, mobilità residenziale, residenza urbana o rurale, tipo di abitazione, traffico) o limitandola alle leucemie linfatiche acute. Il numero di controlli con esposizione superiore a 0,4 microtesla era di 62 su 10400 (0,6% del totale).

Lo studio di Greenland et al. (2000) ha incluso anche indagini che non avevano misure del campo magnetico ma solo la classificazione wire-code (Wertheimer e Leeper, 1978; Fulton et al. 1980; Savitz et al. 1988; London et al. 1991; Fajardo-Gutierrez et al. 1997) o misure condotte per un tempo inferiore a 24 ore (Tomenius, 1986; Coghill et al. 1996). Sono stati invece esclusi i dati degli studi di Green et al, 1999 ed UKCCS, 1999, perché non pervenuti in tempo utile. Greenland et al. (2000) presentano la stima del rischio per esposizioni superiori a 0,3 microtesla, osservando un aumento statisticamente significativo ( $RR_{MH}$ : 1,68; IC 95%: 1,23-2,31) (figura 2). La stima del rischio aumenta includendo nelle analisi un indicatore di stato socio economico (non sono stati considerati altri possibili confondenti). Sono esposti a oltre 0,3 microtesla 130 controlli su 7084 (1,8%) mentre lo sono a oltre 0,4 microtesla 74 controlli (1,0%).

In entrambi gli studi, la rarità dell'esposizione ai livelli associati con un aumento del rischio, impedisce di sciogliere l'incertezza legata al possibile effetto di bias nel determinare il risultato finale.

Un contributo per ridurre l'incertezza potrà venire dagli studi attualmente in corso, quale lo studio italiano SETIL sull'eziologia di leucemia, linfoma e neuroblastoma nel bambino tra 0 e 10 anni, i cui primi risultati saranno disponibili nel 2004. Lo studio ha incluso 980 casi e 1200 controlli. Al convegno saranno presentati indicatori di processo (L'Abbate et al., 2003).

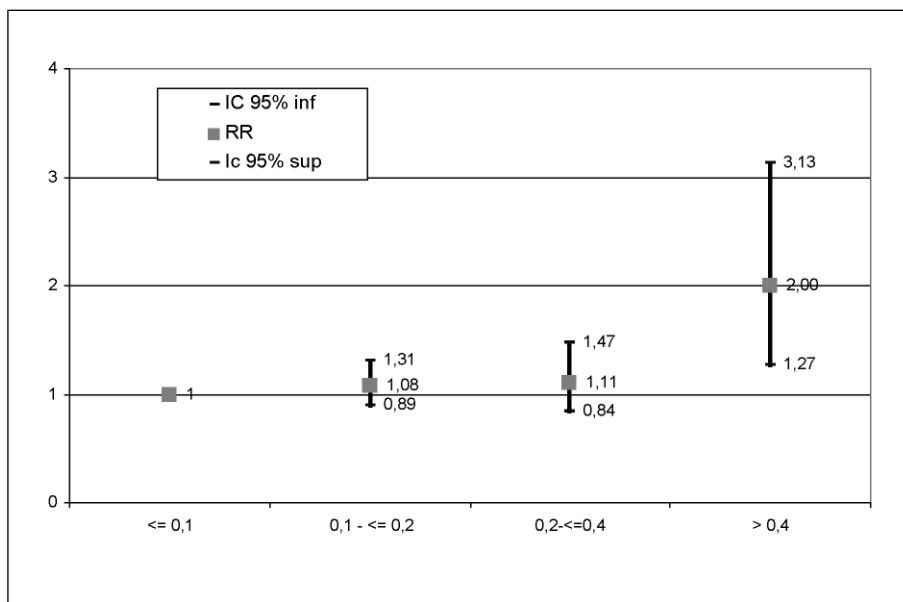


Figura 1. Rischio di leucemia infantile e campi magnetici Analisi pooled di Ahlbom et al., 2000

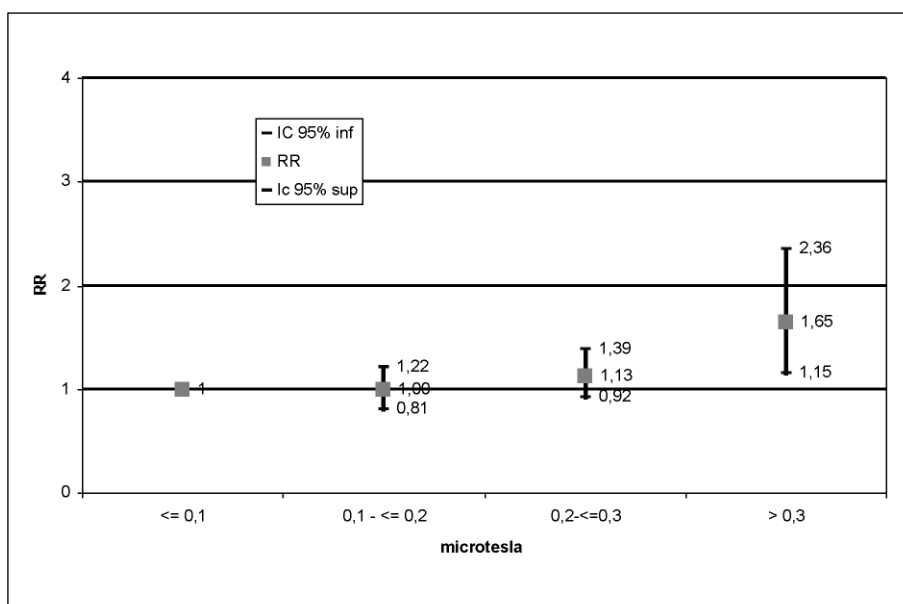


Figura 2. Rischio di leucemia infantile e campi magnetici Analisi pooled di Greenland et al., 2000

## Conclusioni

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro - IARC (2002) ha ritenuto di classificare i campi magnetici come 'Possibili Cancerogeni per l'Uomo - gruppo IARC 2B'. Le conclusioni sono state tratte in base ai risultati degli studi sulle leucemie infantili ed agli studi sulle leucemie linfatiche croniche associate alla esposizione lavorativa nell'adulto.

In questa situazione di incertezza paiono condivisibili le raccomandazioni presenti in forma abbastanza simile documenti prodotti in Svezia (The Swedish National Boards, 1996), USA (NIESH, 1999) ed in Italia (Lagorio et al., 1998) che suggeriscono una politica di riduzione delle esposizioni più elevate e di adozione di obiettivi di qualità a livelli inferiori per le nuove costruzioni. Questa linea è stata adottata dal Ministero dell'Ambiente nel 1998 relativamente alla normativa sulle radiofrequenze.

## Bibliografia (selezionata per motivi di spazio, per l'elenco esaustivo si rinvia a IARC 2002)

- 1) Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, Mc Bride M, Michaelis J, Olsen J.H, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. Br J Cancer 2000; 83: 692-698.
- 2) Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. Am J Epidemiol 1993; 138: 467-81.
- 3) Fulton JP, Coob S, Preble L, et al. Electrical wiring configurations and childhood leukaemia in Rhode Island. Am J Epidemiol 1980; 111: 292-6.
- 4) Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire code, and childhood leukemia. Epidemiology 2000; 11: 624-634.

- 5) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans- volume 80 - Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. IARC, Lyon, 2002.
- 6) L'Abbate N, Acquaviva M, de Nichilo G, Paolino E, Pranzo S, Sivo D, Varraso MG, Magnani C, Assennato G. L'esperienza dell'Unità Operativa SETIL in Puglia. Atti 66° Congresso Nazionale SIMLII Bari 15-18 ottobre 2003. G Ital Med Lav Erg 2003.
- 7) Lagorio S, Comba P, Iavarone I, Zapponi GA. Tumori e malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50-60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici. Rapporto ISTISAN 98/31. Roma: ISS, 1998.
- 8) Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 1997; 337: 1-7.
- 9) London SJ, Thomas DC, Bowman JD, et al. Exposure to residential electric fields and risk of childhood leukemia. Am J Epidemiol 1991; 134: 923-37.
- 10) Mc Bride ML, Gallagher RP et al. Power frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. Am J Epidemiol 1999; 149: 831-42.
- 11) Michaelis J, Schuz J, Meinert R et al. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Causes Control 1997; 8: 167-174.
- 12) Michaelis J, Schuz J, Meinert R et al. Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. Epidemiol 1998; 9: 92-94.
- 13) Myers A, Clayden AD, Cartwright RA et al. Childhood cancer and overhead powerlines: a case-control study. Br Med J; 307: 891-5.
- 14) National Institute for Environmental Health Sciences - National Institute of Health (NIEHS). Report on Health effects from exposure to Power line Frequency Electric and Magnetic fields. NIH Publ n. 99-4493, 1999.
- 15) Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. Br Med J 1993; 137: 318-30.
- 16) Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA et al. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. Am J Epidemiol 1988; 128: 21-38.
- 17) Severson, R.K, Stevens, R.G, Kaune et al. Acute nonlymphocytic leukemia and residential exposure to power frequency magnetic fields. Am J Epidemiol; 1998; 128, 10-20.
- 18) Tynes T, Haldorsen T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. Am J Epidemiol 1997; 145: 219-226.
- 19) Verkasalo PK, Pukkula E, Hongisto MY et al. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. Br Med J 1993; 307: 895-899.
- 20) Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am J Epidemiol 1979; 109: 273-84.
- 21) The Swedish National board of Occupational Safety and health, National board of Housing, Building and planning, National Electricity safety board, National Board of Health and Welfare, Radiation Protection Institute. Low frequency electrical and magnetic fields. The precautionary principle for national authorities, guidance for decision makers. Stockholm, 1996

M. Grandolfo

## Normativa internazionale e nazionale per la limitazione delle esposizioni a campi elettromagnetici

Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Fisica - Roma

**RIASSUNTO.** Negli ultimi anni, la possibilità che esposizioni a campi elettromagnetici possano produrre effetti di rilevanza sanitaria è diventata un argomento di grande importanza, sia scientifica che politica ed economica. In risposta a questa situazione è stata avviata, sia a livello internazionale che nazionale, un'intensa attività di valutazione della letteratura scientifica sugli effetti biologici e di definizione degli effetti sanitari riconducibili all'esposizione dell'uomo a radiazione elettromagnetica non ionizzante. Le autorità sanitarie di un sempre maggior numero di paesi, inclusa l'Italia, sono state coinvolte nello sviluppo di raccomandazioni, regolamenti o documenti tecnici volti a limitare le esposizioni di lavoratori e popolazione, avendo per riferimento gli organismi internazionali, in particolare la Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP). Questo lavoro rappresenta il tentativo di un'analisi comparata fra gli standard esistenti e quelli in via di proposizione in Italia.

**Parole chiave:** campi elettromagnetici, normative, radioprotezione.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**INTERNATIONAL AND NATIONAL STANDARDS FOR LIMITING EXPOSURE TO ELECTROMAGNETIC FIELDS.** *Over recent years the possibility that adverse effects on health could result from exposure to electromagnetic fields has become one of considerable scientific, political and economic importance. In response to this, there has been intense activity, both at the international and national level, on the evaluation of biological effects literature and assessment of health hazards of human exposure to non-ionizing electromagnetic radiation. The health authorities of an increasing number of countries, including Italy, become involved in the development of recommendations, regulations or technical advice to limit the exposure of the workers and the general public and they are looking to the international organizations, particularly to the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP), for some guidance in this respect. In this paper an attempt will be made to present a comparative analysis of the existing or recently proposed standards.*

**Key words:** electromagnetic fields, standards, radiation protection.

Diverse organizzazioni internazionali di riconosciuto prestigio hanno emanato normative per la protezione della popolazione e dei lavoratori dai campi elettromagnetici. Al di là di alcune differenze nei valori numerici di alcuni limiti, e di qualche aspetto metodologico di un certo rilievo, queste normative presentano sostanziali identità dal punto di vista delle basi scientifiche e razionali. Un aspetto fondamentale comune è la struttura a due livelli: veri e propri limiti (detti limiti di base) vengono fissati in termini delle grandezze dosimetriche, mentre per le grandezze radiometriche vengono indicati dei livelli di riferimento, dedotti cautelativamente dai limiti di base ipotizzando le più sfavorevoli condizioni di esposizione. In particolare, un vasto consenso si è creato sulle linee guida prodotte (4) dall'International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP), tanto che già una ventina di paesi le hanno adottate a livello nazionale, come leggi o regolamenti.

L'idea alla base della filosofia di protezione dell'ICNIRP è che, se in un ambiente si misurano valori inferiori ai livelli di riferimento raccomandati, in nessuna circostanza l'esposizione determinerà il superamento dei limiti di base. Non è però categoricamente vero il contrario. Infatti, in molte situazioni espositive può accadere che, anche in presenza di valori di campo elettromagnetico superiori ai livelli di riferimento, i limiti di base non vengano, invece, superati. Nel caso di superamento dei livelli di riferimento sono, quindi, necessarie analisi più approfondite e complesse per verificare il rispetto, o meno, dei limiti di base che, come già detto, costituiscono i veri limiti di esposizione. I limiti proposti dall'ICNIRP sono basati su effetti acuti sperimentalmente accertati, quali la stimolazione di muscoli e nervi periferici, scosse ed ustioni derivanti dal contatto con conduttori ed un aumento della temperatura dei tessuti dovuto all'assorbimento d'energia.

I limiti raccomandati dall'ICNIRP sono legati a considerazioni svolte sugli effetti dell'esposizione a campi sinusoidali armonici (singola frequenza). Esistono però diverse situazioni in cui le esposizioni non sono prodotte da forme d'onda sinusoidali, ma sono caratterizzate da dipendenze temporali complesse, non sinusoidali, o ad impulsi. Per la gestione di queste situazioni, non trattate esplicitamente nelle linee guida del 1998, recentemente l'ICNIRP ha svolto un'analisi specifica i cui risultati principali sono stati recentemente pubblicati (5).

Le modalità e gli algoritmi individuati dall'ICNIRP per la gestione di forme d'onda complesse a frequenze inferiori a 100 kHz si basa sul modello elettrofisiologico di una cellula nervosa mielinata la cui curva di stimolazione corrisponda alla soglia di stimolazione calcolata mediante il cosiddetto modello non lineare di Reilly spazialmente esteso.

Anche la Commissione delle Comunità Europee ha seguito con interesse, fin dagli anni '70, la problematica della protezione dalle radiazioni non ionizzanti, intraprendendo a varie riprese azioni per giungere all'emanazione di raccomandazioni o direttive in questo settore.

Nel 1989, la Commissione ha avviato un programma per uno statuto dei diritti sociali fondamentali dei lavoratori, nel cui ambito ha incluso la presentazione di una proposta di direttiva per la sicurezza e la protezione sanitaria dei lavoratori dall'esposizione agli agenti fisici (2), cioè il rumore, le vibrazioni meccaniche e le radiazioni non ionizzanti (come è noto, le radiazioni ionizzanti sono già coperte da una diversa normativa comunitaria).

Per quanto riguarda i campi elettromagnetici, la Commissione decise di invitare un gruppo di esperti di tre istituzioni di altrettanti paesi dell'U-

nione europea (il Bundesamt für Strahlenschutz, in Germania, il National Radiological Protection Board, in Gran Bretagna, e l'Istituto Superiore di Sanità, in Italia) a formulare proposte per i limiti primari di esposizione. Il lavoro del gruppo di esperti si concluse con un rapporto che ha costituito la base per un allegato tecnico alla direttiva che, però, non ha mai concluso il suo iter. Dato l'interesse che l'iniziativa della Commissione aveva suscitato all'interno dell'Unione europea ed in campo internazionale, i contenuti di questo rapporto furono anche pubblicati, con l'autorizzazione della Commissione stessa, sotto forma di articolo scientifico (1).

Dal canto suo, il Consiglio dell'Unione Europea ha emanato nel 1999 (3), sulla base di varie considerazioni, una Raccomandazione agli stati membri per l'adozione di un quadro comune di normative. La Raccomandazione, che ha fatto proprie le indicazioni fornite dall'ICNIRP per la protezione della popolazione, è stata approvata dai paesi dell'Unione praticamente all'unanimità, avendo ricevuto il solo voto contrario dell'Italia. Nel nostro Paese, infatti, è stata adottata una politica di precauzione basata su un approccio completamente diverso che, per esempio, non prevede limiti di base. Le norme italiane, infatti, non contemplano affatto le grandezze dosimetriche, ma solo quelle radiometriche, per le quali vengono fissati tre distinti livelli.

Attualmente è in corso, a livello comunitario, una vasta azione tendente finalmente alla definizione, anche in ambiente di lavoro, di una Direttiva nei riguardi della limitazione delle esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici a frequenze comprese fra 0 Hz e 300 GHz. Questa bozza di Direttiva intende fornire i requisiti minimi per la protezione dei lavoratori da effetti a breve termine accertati, prodotti dall'induzione di correnti all'interno del corpo, dall'assorbimento d'energia e dalle correnti di contatto. La Direttiva non si riferisce a possibili effetti a lungo termine, inclusa la cancerogenicità dei campi elettromagnetici, in quanto viene ritenuta non conclusiva l'evidenza scientifica dell'esistenza di un rapporto causale. In termini numerici la bozza di Direttiva fa propri i valori proposti per i lavoratori dall'ICNIRP, ma individua le restrizioni di base con il termine di valori limite d'esposizione ed i livelli di riferimento con il termine valori d'azione.

Il 7 marzo del 2001 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale la "Legge quadro sulla protezione dalle esposizioni ai campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici", legge numero 36 del 22 febbraio 2001 (6). Questa legge è diretta ad assicurare la tutela della salute dei lavoratori e della popolazione, a promuovere la ricerca scientifica per la valutazione di effetti a lungo termine, ad attivare misure di cautela, ad assicurare la tutela dell'ambiente e del paesaggio e a promuovere l'innovazione tecnologica e le azioni di risanamento ritenute necessarie. L'ambito di questa legge comprende tutte le applicazioni civili e militari, con l'unica eccezione dell'esposizione intenzionale per scopi diagnostici o terapeutici.

Quali strumenti per realizzare le finalità della legge, vengono introdotte le tre grandezze *limite d'esposizione*, *valore d'attenzione* ed *obiettivo di qualità*, la cui determinazione numerica è attribuita allo Stato e demandata all'emanazione di una serie di decreti attuativi. Per definizione, il limite d'esposizione è il valore di campo elettrico, magnetico ed elettromagnetico, considerato come valore di immissione, definito ai fini di tutela della salute da effetti acuti, che non deve essere superato in alcuna condizione d'esposizione della popolazione e dei lavoratori; il valore d'attenzione è il valore di immissione che non deve essere superato negli ambienti abitativi, scolastici e nei luoghi adibiti a permanenze prolungate e costituisce la misura di cautela ai fini della protezione da possibili effetti a lungo termine, dovendo essere raggiunto nei tempi e nei modi previsti dalla legge; gli obiettivi di qualità sono i criteri localizzativi, standard urbanistici, prescrizioni e incentivazioni per l'utilizzo delle migliori tecnologie disponibili, indicati dalle leggi regionali, e valori dei campi definiti dallo Stato ai fini della progressiva minimizzazione dell'esposizione ai campi medesimi.

Il 21 febbraio 2003 il Consiglio dei Ministri ha approvato i primi due decreti attuativi della legge 36/2001. Questi decreti, ancora non pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale all'atto della stesura di questa nota, hanno per titolo, rispettivamente, "Fissazione dei limiti di esposizione, dei valori di attenzione e degli obiettivi di qualità per la protezione della popolazione dalle esposizioni ai campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete (50 Hz) generati dagli elettrodotti" e "Fissazione dei limiti di esposizione, dei valori di attenzione e degli obiettivi di qualità per la protezio-

ne della popolazione dalle esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici generati a frequenze comprese tra 100 kHz e 300 GHz". È chiaro dai titoli come i due decreti si riferiscano alla protezione della popolazione, essendo ancora in corso di definizione il decreto relativo alla protezione dei lavoratori.

I due decreti adottano, in alcune situazioni particolari, il principio di cautela. Si delinea, dunque, un quadro normativo italiano del tutto peculiare, una volta che questi decreti siano stati ratificati dal Consiglio di Stato e pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale.

Il primo dei due decreti, al di là di quanto espressamente indicato nel suo titolo, è volto in effetti a tutelare la popolazione dalle esposizioni a campi elettrici e magnetici a frequenze comprese fra 0 Hz (campi statici) e 100 kHz. In questo intervallo di frequenze il decreto attuativo indica che, per tutte le sorgenti non riconducibili agli elettrodotti, si applica l'insieme completo delle restrizioni stabilite nella Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea del 12 luglio 1999, in pratica i limiti di base ed i livelli di riferimento proposti nel 1998 dall'ICNIRP. Solo per i campi a 50 Hz generati da elettrodotti, e non da altre sorgenti, il decreto chiama in causa il principio di precauzione, introducendo, in aggiunta ai livelli di riferimento raccomandati a livello europeo (5 kV/m, 100 microtesla), nel decreto indicati come limiti d'esposizione, e per la sola componente magnetica, un valore d'attenzione pari a 10 microtesla ed un obiettivo di qualità pari a 3 microtesla. Il valore d'attenzione, inteso come mediana dei valori nell'arco delle ventiquattro ore nelle normali condizioni d'esercizio, deve intendersi applicato nelle aree gioco per l'infanzia, in ambienti abitativi, in ambienti scolastici e nei luoghi adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore giornaliere. L'obiettivo di qualità dovrà essere rispettato nella progettazione di nuovi elettrodotti, in corrispondenza di aree gioco per l'infanzia, di ambienti abitativi, di ambienti scolastici e dei luoghi adibiti a permanenze non inferiori a quattro ore giornaliere e nella progettazione dei nuovi insediamenti e delle nuove aree di cui sopra in prossimità di linee ed installazioni elettriche già presenti nel territorio.

Il secondo decreto distingue, all'interno dell'intervallo di frequenze cui si riferisce, fra sorgenti fisse per telecomunicazione e trasmissioni radiotelevisive e sorgenti non riconducibili a queste. Per la limitazione dei campi generati da sorgenti non riconducibili ai sistemi fissi delle telecomunicazioni e radiotelevisivi, si applica l'insieme completo delle restrizioni stabilite nella Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea del 12 luglio 1999, in sostanza quanto raccomandato a quelle frequenze nelle linee guida dell'ICNIRP. Nel caso di sorgenti fisse, il decreto invece individua i limiti d'esposizione, i valori d'attenzione e gli obiettivi di qualità facendo ampio riferimento al decreto 381/98, che verrebbe temporaneamente abrogato.

## Bibliografia

- 1) Allen SG, Bernhardt JH, Driscoll CMH, Grandolfo M, Mariutti GF, Matthes R, McKinlay AF, Steinmetz M, Vecchia P, Whillock M. Proposals for basic restrictions for protection against occupational exposure to electromagnetic non-ionizing radiations. Recommendations of an international Working Group set up under the auspices of the Commission of the European Communities. *Physica Medica* 1991; VII, n. 2, 77-89.
- 2) Commissione delle Comunità Europee. COM(89)568 final, action 10, 1989.
- 3) Consiglio dell'Unione Europea. Gazzetta ufficiale delle Comunità europee, pp. L199/59-L199/70, 30 luglio 1999.
- 4) International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP), Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics* 1998; 74: 494-509.
- 5) International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP), Guidance on determining compliance of exposure to pulsed and complex non-sinusoidal waveforms below 100 kHz with ICNIRP guidelines. *Health Physics* 2003; 84: 383-387.
- 6) Repubblica Italiana "Legge quadro sulla protezione dalle esposizioni ai campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici", legge numero 36 del 22 febbraio 2001. Gazzetta Ufficiale 7 marzo 2001.

A. Giovanazzi, F. Ottenga, N. L'Abbate, M. Bellia, A. Stanga

## Il punto di vista dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica: Proposta di Osservatorio italiano C.E.M.

A.I.R.M. Associazione Italiana di Radioprotezione Medica

**RIASSUNTO.** Basandosi sulle proposte di linee guida per la sorveglianza sanitaria sui lavoratori esposti a radiazioni non ionizzanti ed in particolare ad ELF ed a radiofrequenze un gruppo di lavoro dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica propone la costituzione di un osservatorio italiano per i campi elettromagnetici; esso opererà per un censimento delle esposizioni professionali e delle situazioni di rischio indebito; ed un'parallela azione di censimento dei lavoratori esposti a rischio suddivisi per livelli di esposizione e per le patologie o sintomatologie attribuibili ai campi elettromagnetici. Tale proposta è presentata agli interessati igienisti ambientali e medici del lavoro a livello nazionale.

**Parole chiave:** osservatorio italiano CEM, sorveglianza sanitaria lavoratori.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**THE AIRM PROPOSAL: AN ITALIAN NETWORK FOR ELECTROMAGNETIC FIELDS.** Taking in consideration the suggested guide-lines for the health-surveillance on workers exposed to N.I.R. and in particular to ELF and radio-frequency, a work-group of A.I.R.M. suggests the constitution of an italian network for electro-magnetic fields.

An observatory will be founded to value the professional exposures and the undue situations of risk, a parallel one will take the census of the workers subdivided into classes for exposure levels, pathologies or symptomatology imputable to electro-magnetic fields.

This suggestion is addressed to the national environmental hygienists and occupational physicians that are interested.

**Key words:** italian network for electro-magnetic fields, medical surveillance of workers.

### Introduzione

La definizione di linee guida per la sorveglianza sanitaria nella esposizione a campi elettromagnetici è stata oggetto di varie ed autorevoli proposte, negli ultimi anni.

Già nel XVII Congresso Nazionale AIRM svoltosi a Roma nel 2001 vennero presentate "raccomandazioni per la sorveglianza medica dei lavoratori per possibili effetti da esposizioni a ELF ed a radiazioni a radiofrequenza" ad opera di uno specifico gruppo di lavoro.

Nel successivo LXV° Congresso della SIMLII svoltosi a Giardini Naxos nel 2002 sono state presentate le "linee guida per la formazione continua e l'accreditamento per il medico del lavoro per gli esposti a radiazioni non ionizzanti e campi magnetici" con riferimento particolare alla sorveglianza sanitaria per gli effetti acuti o per i quali sussistano elementi scientifici di sufficiente e concorde evidenza.

Infine nell'ultimo Congresso dell'Associazione Italiana Radioprotezione Medica svoltosi a Riva del Garda nel giugno 2003 un gruppo di lavoro formato in seno all'AIRM ha elaborato e presentato una nuova proposta di "protocollo per la sorveglianza sanitaria nell'esposizione a campi elettromagnetici".

In quanto coordinatore di quest'ultimo gruppo di lavoro (M. Bellia, N. L'Abbate, F. Ottenga, A. Stanga, A. Giovanazzi) presento qui le linee essenziali di tale proposta aggiornata, anche in base alle conclusioni di tale manifestazione scientifica di Riva del Garda.

### Il programma di lavoro

Va premesso che un protocollo per la sorveglianza sanitaria nell'esposizione a campi elettromagnetici è esigenza nota specie per la correlazione con le responsabilità del medico addetto al controllo della salute dei lavoratori. Lo spettro elettromagnetico comprende alcune regioni spettrali definite in modo sufficientemente concorde, dal punto di vista scientifico, per l'entità e la tipologia del rischio professionale: ne sono esempi i campi statici, quelli della radiazione visibile e dell'ultravioletto. Vi è concordanza anche per gli effetti deterministici che conseguono ad esposizione ad alte dosi di ELF e di radiofrequenze. Non vi è invece concordanza scientifica circa le indicazioni di sorveglianza sanitaria per le esposizioni a basse dosi per le stesse ELF e radiofrequenze, per i possibili effetti, a lunga distanza di tempo, sulla salute dei lavoratori esposti.

Obiettivo della proposta di protocollo della Associazione Italiana di Radioprotezione Medica è quello di rispondere in via prioritaria ad un quesito: quale sia la modalità per un ruolo più attivo del medico nella ricerca e nella definizione delle patologie attribuibili alle esposizioni professionali ad ELF e a radiofrequenze.

Nel protocollo va successivamente data risposta alla necessità di fornire una definizione di livelli di esposizione a cui effettuare la sorveglianza medica.

È constatazione frequente che adducendo il pretesto delle incertezze scientifiche si diffonda l'inosservanza degli obblighi connessi alla valutazione del rischio con la conseguenza che i dati ambientali relativi alle esposizioni a campi magnetici risultano, almeno in Italia, disomogeneamente rilevati e non sempre aggiornati.

Il medico addetto alla sorveglianza contribuirà quindi innanzitutto alla valutazione dell'esposizione. Dall'esito della valutazione del rischio e quindi in rapporto all'entità del rischio e allo stato di salute del lavoratore dipenderanno anche le decisioni di sorveglianza medica. La sorveglianza sanitaria si esplicherà però anche tramite la partecipazione attiva al processo di ottimizzazione delle misure di prevenzione, in relazione in particolare a quanto tecnicamente fattibile per la minimizzazione del rischio.

Va peraltro tenuto presente che in Italia è vigente una normativa che ha stabilito limiti (valori di attenzione, obiettivi di qualità) per la tutela della popolazione generale nella esposizione a radiofrequenze e microonde. Analogo provvedimento normativo è stato annunciato come in corso di pubblicazione in gazzetta ufficiale per le ELF relativamente agli elettrodotti. E ciò può offrire riferimento per una proposta, seppur sperimentale, di valori di esposizione-guida per l'attuazione della sorveglianza medica.

Da quanto considerato, il gruppo di lavoro dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica ha concluso proponendo la costituzione di un **osservatorio italiano per i campi elettromagnetici** che metta in rete gli igienisti industriali ed i medici più interessati all'argomento e che permetta di:

- addivenire ad un censimento delle esposizioni professionali e delle situazioni di rischio indebito;
- effettuare un censimento dei lavoratori esposti a rischio suddivisibili per livello di esposizione e per patologie o sintomatologie attribuibili alle NIR.

Il metodo di lavoro seguito da questo osservatorio sarà impostato prima di tutto sulla raccolta dei risultati della sorveglianza sanitaria intesa come contributo del medico:

- 1 - nella valutazione del rischio tramite misure standardizzate dell'esposizione;
- 2 - in proposte di riduzione del rischio indebito per quanto tecnicamente fattibile;
- 3 - con conseguente censimento dell'esposizione;
- 4 - la sorveglianza medica, prevista dalla L.36/2001, anche se non ancora in presenza dei decreti attuativi, potrà essere effettuata in maniera mirata:
  - o su richiesta del lavoratore;
  - o in occasione di visite preventive;
  - o in occasione di accertamenti medici per altri rischi professionali.

La visita medica sarà anche effettuata per i lavoratori esposti a livelli che superano i limiti della popolazione (obiettivi di qualità, valori di attenzione), corretti moltiplicando per il fattore 5 (Fattore di correzione utilizzato per esempio nel rapporto fra limiti per la popolazione e quello per i lavoratori dall'IRPA/INIRC per gli effetti acuti).

Oggetto della visita medica saranno:

- l'indagine sui disturbi soggettivi a carico del sistema neuro-psichico;

- la rilevazione degli aspetti anamnestico-semeiologici che indirizzino verso il sospetto di possibile neoplasia;
- l'educazione sanitaria per la prevenzione e la diagnosi precoce delle neoplasie;
- l'indagine sistematica in merito ad effetti avverso sulla salute riproduttiva;
- gli accertamenti sanitari ad esposizione ad ELF comprenderanno prioritariamente il controllo dell'apparato emopoietico.

Il medico del lavoro competente-autorizzato, aggiornato continuamente sull'evoluzione delle conoscenze scientifiche per i campi elettromagnetici, svolge comunque per qualsiasi livello di esposizione, un ruolo attivo di sorveglianza e di ricerca sanitaria; per contribuire allo sviluppo delle conoscenze disponibili, rilevando eventuali altri effetti oltre a quelli a breve termine, anche collaborando a progetti di ricerca di istituzioni scientifiche, previa l'acquisizione del consenso informato dei lavoratori interessati. A conclusione di un periodo sperimentale di osservazione nazionale, sarà presentato un rapporto ed protocollo definitivo.

## Bibliografia

- 1) Associazione Italiana di Radioprotezione Medica: linee guida per la sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni a radiofrequenza. A cura di L'Abbate N., Righi E., Saia B., Terrana T. Pubblicazione n. 25/1997 edizioni S.E.Cu.P. Srl Roma 1997.
- 2) Giovanazzi A, L'Abbate N, Gobba FM, Ottenga F, Terrana T, Zanetti C. Raccomandazioni per la sorveglianza medica dei lavoratori per possibili effetti da esposizione a ELF ed a radiazioni a radiofrequenza. Atti XVII Congr. Naz. AIRM n. 35, PP. 165-2000.
- 3) Giovanazzi A, L'Abbate N, Ottenga F, Bellia M, Stanga A. Linee Guida per le Radiazioni Non Ionizzanti Atti 18° Congresso nazionale AIRM, Riva del Garda 4-7 giugno 2003, in corso di stampa.
- 4) International Agency for Research on Cancer (IARC): Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields (Vol. 80) (19-26 June 2001).
- 5) Lagorio S, Comba P, Iavarone I, Zapponi GA. Tumori e malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz. Rapporti ISTISAN 98/31.
- 6) Legge n. 36 del 22 febbraio 2001 - Legge quadro sulla protezione dalle esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 9 marzo 2001.
- 7) Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale Atti 65° Congresso Nazionale, Messina-Giardini Naxos 11-14 settembre 2002 Linee guida tematiche per l'attività dei medici del lavoro: RADIAZIONI NON IONIZZANTI, a cura di Ottenga F., Giovanazzi A., L'Abbate N., Righi E., Terrana T., Trenta G.

Pagina 380  
Bianca

## **SIMPOSI SATELLITI**

### **STATO ATTUALE DEL RISCHIO DA SILICE E DA AMIANTO**

M. Valentino, M. Amati, L. Santarelli, M. Governa

## Risposte biologiche con diverse forme polimorfe di silice

Clinica di Medicina del Lavoro, Università Politecnica delle Marche, Ancona

**RIASSUNTO.** In due sistemi sperimentali (clivaggio della quinta frazione del complemento con liberazione di C5a e colture in vitro di cellule endoteliali umane) con forme polimorfe di silice, cristalline e non, si sono ottenute risposte biologiche diverse.

**Parole chiave:** silice cristallina, reazione biologica, studio in vitro.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**BIOLOGICAL REACTIONS TO DIFFERENT POLYMORPHIC FORMS OF SILICA.** Under two different experimental conditions (cleavage of C5 complement fraction and human endothelial cells cultures), crystalline and amorphous silica samples were tested. Different biological reactions were achieved.

**Key words:** crystalline silica, biological reaction, in vitro study.

Negli ultimi 20 anni si è raccolta una ampia messe di lavori sperimentali i cui risultati tendono a sottolineare il ruolo cruciale del ferro nel mettere in gioco i siti attivi presenti sulla superficie delle particelle silicee. Questi siti attivi, venuti a contatto con biomolecole innescherebbero, attraverso reazioni tipo Fenton o Harber-Weiss, catalizzate appunto dal ferro, la generazioni di specie reattive dell'ossigeno, che sarebbero in definitiva responsabili dello sviluppo sia della fibrosi che di processi neoplastici: la fibrosi nodulare silicotica, quale risultato finale di una serie di fenomeni che si svolgono dapprima nelle cavità alveolari e, quindi, divenuta permeabile la parete alveolare, nell'interstizio, con il concorso di diversi tipi di cellule, principalmente macrofagi, granulociti, fibroblasti e cellule linfoidi; la neoplasia quale risultato finale dell'azione diretta dei radicali idrossile sul DNA delle cellule dell'epitelio alveolare.

È divenuto ormai chiaro che la estrema variabilità del potenziale patogeno di campioni di silice diversi tra loro è in gran parte dovuto al polimorfismo del minerale: accanto alla forma termodinamicamente stabile di silice, maggiormente rappresentata in natura, quale il quarzo alfa, vi sono più di 30 forme polimorfe di silice stabile o metastabile. (Haines et al. 2001).

Il presente contributo illustra dati sperimentali che da un lato sembrano confermare che forme polimorfe diverse inducono risposte biologiche diverse, ma dall'altro lato paiono porre in discussione l'importanza del ruolo attribuito al ferro nel causare queste risposte.

Abbiamo saggiato la capacità di attivazione della quinta frazione del complemento da parte di 6 campioni diversi di silice, cristallina o amorfa. Tenuto conto che il C5a è chemoattraente per i polimorfonucleati, abbiamo usato l'indice chemiotattico per valutare il C5a generato dal clivaggio del C5. Questo sistema sperimentale è già stato da noi utilizzato in precedenti lavori (Governa et al. 2000 e 2002).

Come si può osservare nella Tabella I la maggior attività chemiotattica è stata indotta dal quarzo, ma anche la silice pirogenica e la silice biogenica, forme non cristalline di silice, sono in grado di attivare il C5.

**Tabella I. Clivaggio della quinta frazione del complemento con liberazione di C5a indotta da particelle di silice (400cm<sup>2</sup>/ml): attività chemiotattica di polimorfonucleati**

TIPO DI SILICE					
QRZ	QRZ-800	QRZ-asc	CRIS-q	SILICE PIROGENICA	SILICE BIOGENICA
51.6 ± 4.1	28.6 ± 9.2	46.6 ± 8.8	34.0 ± 6.5	32.5 ± 7.2	41.6 ± 3.5

I dati sono la media ± SD di cinque esperimenti, ciascuno condotto in triplicato. I risultati sono espressi come percentuale dei valori del controllo (attività chemiotattica indotta dallo Zymosan) presi come 100%.

Con un pretrattamento con deferoxamina, quale chelante del ferro (Halliwell, 1989; Hardy e Aust, 1995) abbiamo notato una drastica riduzione del fenomeno, ma non la sua soppressione. D'altra parte, con la tecnica della risonanza magnetica con spin elettronico la quantità di addotti ([DMPO-OH]• misurati, in presenza di deferoxamina, dalle sospensioni delle polveri si riduce, ma non scompare.

Abbiamo saggiato la capacità di indurre apoptosi da parte di 3 campioni diversi di silice, cristallina o amorfa. Questo sistema sperimentale è già stato da noi utilizzato in un precedente lavoro (Santarelli et al. 2003).

Come si può osservare nella Tabella II la maggiore induzione di apoptosi è stata ottenuta con quarzo, ma anche la silice pirogenica e la silice biogenica, hanno indotto il fenomeno, sia pure in minor misura. La valutazione dell'apoptosi è stata effettuata tramite marcatura con annessina V- fluoresceinata (FITC) e propidio ioduro (PI) e successiva analisi in citometria a flusso.

**Tabella II. Percentuale di apoptosi delle cellule dopo 18 ore di incubazione di cellule endoteliali in presenza di particelle di silice (1cm<sup>2</sup>/ml)**

TIPI DI SILICE		
QUARZO	SILICE PIROGENICA	SILICE BIOGENICA
29.0 ± 4.1	9.0 ± 1.2	17.3 ± 3.5

I dati sono la media ± SD di cinque esperimenti, ciascuno condotto in triplicato.

Con un pretrattamento con desferoxamina abbiamo notato una riduzione del fenomeno, ma non la sua soppressione.

## Bibliografia

- Governa M, Amati M, Valentino M, Visonà I, Fubini B, Botta GC, Volpe AR, Carmignani M. In vitro cleavage by asbestos fibers of the fifth component of human complement through free-radical generation and kallikrein activation. *J Toxicol Environ Health* 2000; 59: 539-552.
- Governa M, Fenoglio I, Amati M, Valentino M, Bolognini L, Coloccini S, Volpe AR, Carmignani M, Fubini B. Cleavage of the fifth component of human complement and release of a split product with C5a-like activity by crystalline silica through free radical generation and kallikrein activation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179: 129-136.
- Haines J, Leger JM, Gorelli F, Hanfland M. Crystalline post-quartz phase in silica at high pressure. *Phys Rev Let* 2001; 87: 155503.1 - 15503-4.
- Halliwell B. Protection against tissue damage in vivo by deferoxamine: what is its mechanism of action? *Free Rad Biol Med* 1989; 7: 645-651.
- Hardy JA, Aust AE. Iron in asbestos chemistry and carcinogenicity. *Chem Rev* 1995; 95, 97-118.
- Santarelli L, Recchioni R, Moroni F, Marcheselli F, Pieri C, Governa M. Crystalline silica induces apoptosis in human endothelial cells in vitro. *Cell Biol Toxicol*. In stampa.

L. Di Lorenzo<sup>1</sup>, F. Cassano<sup>1,2</sup>

## La curva dose-risposta nello studio degli effetti dell'esposizione a silice cristallina

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e di Medicina Pubblica, Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Bari

<sup>2</sup> Centro di Igiene Ambientale, Fondazione S. Maugeri, Pavia

**RIASSUNTO.** L'esposizione cumulativa a silice cristallina (SiO<sub>2</sub>) prevede un rapporto lineare fra durata dell'esposizione e concentrazione di SiO<sub>2</sub>, non sempre adeguato alle situazioni lavorative degli ultimi decenni. Una più corretta definizione della curva dose-risposta deve attualmente considerare anche diverse caratteristiche della SiO<sub>2</sub>, quali: gli eventuali temporanei innalzamenti della sua concentrazione ambientali, le diverse proprietà mineralogiche e di superficie dei polimorfismi naturali del minerale, l'anzianità di frantumazione della SiO<sub>2</sub>, la presenza di contaminanti sulla superficie delle particelle di silice o comunque nella frazione respirabile della polvere, la concentrazione di polvere respirabile in cui la SiO<sub>2</sub> è diluita e le altre condizioni, anche proprie dell'ospite, capaci di rallentare la clearance alveolare e di allungare il tempo di permanenza delle particelle nel polmone. Molti modelli di definizione dell'esposizione cumulativa così concepiti sono stati proposti. È comunque verosimile che, per la definizione della soglia di rischio occupazionale di contrarre la silicosi e le altre patologie silice correlate, si continuerà a delineare non uno, ma più modelli di esposizione cumulativa, intesa come dose di SiO<sub>2</sub> biologicamente efficace, che tengano conto solo dei fattori specificamente presenti nelle diverse situazioni occupazionali.

**Parole chiave:** silice cristallina, curva dose risposta.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**DOSE-RESPONSE CURVE IN THE STUDY OF THE EFFECTS OF EXPOSURE TO CRYSTALLINE SILICA.** The cumulative exposure to crystalline silica (SiO<sub>2</sub>) implies a linear relation between duration of exposure and SiO<sub>2</sub> concentration, not always suitable to working situations of the last decades. A more correct definition of dose-response curve has currently to consider also different characteristics of SiO<sub>2</sub>, specifically: possible short-term increases in environmental SiO<sub>2</sub> concentration, different mineralogical and surface properties of natural silica polymorphs, age of SiO<sub>2</sub> particles, presence of contaminants on the surface of silica particles or even in the respirable fraction of total dust, respirable dust concentration in which SiO<sub>2</sub> is diluted and other conditions, also affecting the host, able to slow alveolar clearance and lengthen permanence time of particles in the lung. Many models of definition of cumulative exposure so conceived have been proposed. However, to define the occupational risk threshold to contract silicosis and other silica-related diseases a number of models of cumulative exposure, i.e. biologically effective dose of SiO<sub>2</sub>, are likely to be delineated that take into account only factors specifically present in different occupational situations.

**Key words:** crystalline silica, dose-response curve.

La curva dose-risposta "esprime la relazione fra la dose e la proporzione di individui in un gruppo (popolazione) che rispondono a questa con un certo effetto, classificato a seconda che sia di intensità superiore o inferiore a un valore soglia prestabilito. La risposta in questo caso è discontinua del tipo sì/no in funzione della soglia di discriminazione di effetto/non effetto prescelta" (1). In medicina del lavoro essa deve consentire innanzitutto la definizione della minima dose di agente tossico capace di determinare un'alterazione (effetto *adverse*) precoce e reversibile dello stato di salute, in modo da poter promuovere interventi di prevenzione che evitino una malattia manifesta e un possibile stato di invalidità (1).

Nella pratica clinica, è necessario inoltre saper ricostruire, soprattutto retrospettivamente, anche la dose di tossico alla quale sono stati esposti nel tempo i lavoratori, al fine di definire la soglia a cui è prevedibile la comparsa di vere e proprie malattie professionali (1). Nel caso dell'esposizione a silice cristallina (SiO<sub>2</sub>) l'esposizione cumulativa (anni di esposizione x concentrazione di SiO<sub>2</sub>) è generalmente considerata il più affidabile indice predittivo di malattia, seguita dalla durata dell'esposizione e dall'esposizione media (2). La stima della dose interna di SiO<sub>2</sub> per ciascun lavoratore, derivante dall'esposizione cumulativa così calcolata, prevede un rapporto lineare fra durata dell'esposizione e concentrazione di silice e, pertanto, a questi due fattori si attribuisce generalmente lo stesso peso nel determinismo del rischio di malattia.

In realtà questo assioma era fondamentalmente accettabile quando la polverosità respirabile e, soprattutto, la silice cristallina in essa contenuta si mantenevano stabilmente elevate per tutta la durata dell'esposizione che, spesso, era interrotta per la comparsa clinica della silicosi.

Con il progredire delle conoscenze mediche e delle possibilità tecniche ed economiche, negli ultimi decenni nei Paesi sviluppati sono stati realizzati concreti interventi di prevenzione primaria, che hanno determinato una netta riduzione della concentrazione di silice cristallina (SiO<sub>2</sub>) negli ambienti di lavoro tradizionalmente a rischio per silicosi, con conseguente forte riduzione, ma non azzeramento dell'incidenza di questa pneumoconiosi (3, 4).

In queste condizioni, la durata dell'esposizione a basse concentrazioni ambientali di SiO<sub>2</sub> può essere molto lunga, fino ad estendersi a tutta la vita lavorativa, con valori di esposizione cumulativa ancora significativi, ma generalmente inferiori a quelli del passato e, talvolta, inferiori a 0,9 mg/m<sup>3</sup>-anni, limite considerato sicuro per evitare il rischio silicosi per i minatori d'oro del Sud Africa (5).

Ciononostante, nuovi casi di silicosi sono comunque possibili anche nei Paesi sviluppati, nei quali le concentrazioni ambientali medie della silice sono generalmente e mediamente inferiori a 0,05 mg/m<sup>3</sup>, TLV-TWA raccomandato da diversi anni dall'ACGIH (4).

Nel 1997, inoltre, la SiO<sub>2</sub> è stata inserita dalla IARC, pur con qualche non usuale puntualizzazione, tra i sicuri cancerogeni per il polmone umano (6) ed essa resta tuttora nel gruppo I delle sostanze cancerogene, nonostante la perplessità di parte della comunità scientifica internazionale (7). Vi sono inoltre segnalazioni sulla capacità della silice cristallina di determinare effetti tossici su altri organi quali il rene e il sistema immunitario (3).

La prolungata esposizione professionale a basse concentrazioni ambientali di SiO<sub>2</sub> pone pertanto una serie di problemi per la definizione del rischio per la salute degli esposti, problemi che non è possibile sintetizzare nella sola relazione lineare: anni di esposizione x concentrazione di silice (8).

Infatti è stato dimostrato che, per esposizioni cumulative di entità simile, brevi esposizioni ad alte dosi di  $\text{SiO}_2$  fanno aumentare di molte volte il rischio di silicosi. Ad esempio i  $2\text{mg}/\text{m}^3$  di  $\text{SiO}_2$  a cui sono stati accidentalmente esposti i minatori scozzesi negli anni '70 hanno determinato un rischio tre volte superiore di silicosi 2/1 rispetto a concentrazioni di livello inferiore (9). Utilizzando la classica formula dell'esposizione cumulativa non si riesce a cogliere questi pericolosi picchi di temporaneo incremento della esposizione a silice cristallina, con conseguente sottostima del rischio per la salute dei lavoratori esposti.

Inoltre le diverse proprietà mineralogiche dei molteplici polimorfismi della  $\text{SiO}_2$  presenti in natura (minerali con diversi arrangiamenti atomici, ma con la stessa composizione) possono contribuire a determinare la loro diversa tossicità. Struttura minerale e di superficie, carica di superficie, caratteristiche di adsorbimento e composizione della silice cristallina intervengono infatti nella citotossicità, nella lisi delle membrane cellulari, nella generazione di specie attive dell'ossigeno, nella produzione di citochine da parte delle cellule della flogosi (10). In particolare, le diverse caratteristiche di superficie della  $\text{SiO}_2$  sono ritenute corresponsabili nell'iniziazione del danno cellulare, che porta alle lesioni infiammatorie e fibrotiche del polmone. La tossicità del quarzo a livello cellulare può essere infatti causata o dall'interazione fra il legame idrogeno dei gruppi silanolicci ( $\text{Si-OH}$ ), presenti sulla superficie della silice cristallina, con alcuni componenti cellulari o attraverso la formazione di radicali liberi dell'ossigeno sulla stessa superficie della silice (11).

La formazione di tali radicali liberi dell'ossigeno è peraltro maggiore sulla superficie della  $\text{SiO}_2$  di più giovane frantumazione meccanica (12) e, pertanto, potrebbe aver senso considerare anche l'anzianità di produzione delle particelle nella definizione della curva dose-risposta.

La relazione fra tossicità e struttura della silice è solo in parte spiegata dalla variabile presenza e densità di siti donatori di protoni sulla sua superficie, come evidenziato dalla maggiore cancerogenicità sui topi del quarzo levo rispetto al destro-giro (13) e dalla inattività dell'opale rispetto ad altri polimorfismi, simili strutturalmente, ma ben cristallizzati come la tridimite e cristobalite. In base a dati sperimentali, sembra infatti che le forme di silice meno ben cristallizzate e la silice amorfa siano più facilmente/prontamente solubili nei fluidi biologici rispetto ai polimorfismi ben cristallizzati, anche se questi risultati aspettano conferma in condizioni fisiologiche (10). In definitiva la struttura cristallina e in particolare la struttura di superficie della silice sono importanti determinanti di attività biologica, per le interazioni fra la superficie del minerale con le macromolecole in soluzione nei fluidi biologici o con i recettori cellulari di superficie.

Anche la presenza di contaminanti sulla superficie delle particelle interferisce e influenza fortemente le proprietà di superficie della silice cristallina (14). Alcune sostanze possono ridurne la tossicità, come il poli(2)-vinilpiridina-N-ossido (2-PVPNO) capace di bloccare in vitro i gruppi silanolicci (11). Altre sostanze a noto effetto cancerogeno sul polmone umano, come il cadmio, l'arsenico e gli idrocarburi aromatici policiclici, se presenti nelle polveri miste a vario tenore di  $\text{SiO}_2$  o se adsorbite sulla superficie delle particelle di silice cristallina, possono influire in misura determinante sul rischio di cancro dei lavoratori esposti (15).

La definizione della curva dose-risposta nell'esposizione a silice dovrebbe inoltre considerare la diluizione della silice cristallina nella frazione respirabile che la contiene. Quando il volume della polvere inalata corrisponde al 6% del volume dei macrofagi alveolari è stato stimato che interviene un sovraccarico di polvere tale da rendere insufficiente la clearance alveolare (16). È stato calcolato che la concentrazione di particelle sferiche, di densità unitaria e di  $3\ \mu\text{m}$  di diametro, necessaria per raggiungere questo volume, è di  $0,8\ \text{mg}/\text{m}^3$ . Studi su animali da esperimento (16) e su popolazione umana (17) hanno confermato che esposizione a queste concentrazioni di polvere determinano allungamento del tempo di clearance polmonare, flogosi e proliferazione cellulare.

Quindi la valutazione dell'esposizione professionale a silice cristallina al fine di disegnare una curva dose-risposta non deve attualmente limitarsi alla definizione dell'esposizione cumulativa, ma deve tener conto di una serie di fattori quali:

- il verificarsi di periodi anche brevi di esposizione ad alte dosi di  $\text{SiO}_2$ , che incrementano nettamente il rischio di silicosi e che normalmente non sono valutati e valutabili con l'esposizione cumulativa;
- le diverse proprietà mineralogiche e di superficie dei molteplici polimorfismi naturali della silice: i gruppi silanolicci e i radicali liberi del-

l'ossigeno, presenti sulla superficie delle particelle minerali sono capaci di azione tossica sui componenti cellulari;

- l'età delle particelle di silice che, più sono giovani, più radicali liberi dell'ossigeno contengono sulla loro superficie;
- la presenza di contaminanti, tossici e non tossici, sulla superficie delle particelle di silice o comunque nella frazione respirabile della polvere;
- la relazione inversa fra stato di cristallizzazione dei diversi polimorfismi della  $\text{SiO}_2$  e loro solubilità nei fluidi biologici, che contribuisce alla prolungata permanenza in alveolo dei polimorfismi più cristallizzati, già dotati di elevata citotossicità per le loro caratteristiche intrinseche;
- la concentrazione di polvere respirabile in cui la  $\text{SiO}_2$  è diluita, in grado di eccedere le capacità della clearance alveolare e quindi di rallentare la depurazione polmonare anche della stessa silice;
- altri fattori legati all'ospite, capaci di rallentare la stessa clearance alveolare (fumo di tabacco, malattie, ecc.).

Questi fattori di rischio sono pertanto legati a: situazioni particolari intervenute durante le lavorazioni a rischio (a), caratteristiche mineralogiche delle particelle e della loro superficie in particolare (b, c, e), sostanze estranee alla  $\text{SiO}_2$ , ma capaci di influenzarne la tossicità (d), aumento del tempo di permanenza delle particelle di  $\text{SiO}_2$  negli alveoli, con conseguente aumento della loro dose interna (e, f, g).

Considerare in un unico modello la "classica" esposizione cumulativa corretta per tutti questi importanti fattori è francamente difficile e, probabilmente, non sempre necessario. Sono state proposte diverse modalità di valutazione dell'esposizione cumulativa a silice cristallina. Jahr, nel suo modello, ha considerato preminente il tempo di permanenza alveolare della  $\text{SiO}_2$ , inesistente la clearance alveolare della polvere depositata e stabile la tossicità della  $\text{SiO}_2$  per tutto il tempo che essa resta in alveolo (18). A proposito dell'importanza della depurazione macrofagica polmonare da particelle pneumoconioogene, uno studio eseguito mediante scintigrafia polmonare ha dimostrato che lavoratori portatori di asbestosi presentavano una netta riduzione della clearance polmonare (19). Vincent ha utilizzato un indicatore di esposizione cumulativa che considerava anche la tossicità della polvere depositata nel polmone (20). Recentemente Buchanan ha proposto un indice di esposizione generale a silice cristallina, ottenuto con parametri pesati, che modulano sia l'influenza del tempo di permanenza della polvere nel polmone sia la concentrazione ambientale di  $\text{SiO}_2$  (9). Questo modello è risultato capace di evidenziare l'eccesso di rischio di sviluppare silicosi causato da brevi esposizioni ad alte dosi di silice cristallina che, altrimenti, sarebbero rimaste misconosciute, diluite in un modello di esposizione cumulativa tradizionale.

Il modello di esposizione cumulativa equivalente proposto da Buchanan appare sufficientemente flessibile per adeguarsi alle diverse situazioni occupazionali possibili. È comunque verosimile che, per la definizione della soglia di rischio occupazionale di contrarre la silicosi e le altre patologie che possono intervenire in seguito a lavorazioni che espongono a silice cristallina, si continuerà a delineare non uno, ma più modelli di esposizione cumulativa, intesa come dose di  $\text{SiO}_2$  biologicamente efficace, che tengano conto solo dei fattori specificamente presenti nelle diverse situazioni occupazionali. A tal proposito si ricorda tra l'altro che la silice cristallina è considerata cancerogena dalla stessa IARC solo in particolari lavorazioni e non in altre e che la stessa silice cristallina, spesso presente come contaminante nella polvere di carbone, in relazione alla sua diversa concentrazione, ne determina il TLV-TWA e ne può determinare l'inserimento nel gruppo 3 piuttosto che nel gruppo 1 dei cancerogeni della IARC (8). In queste circostanze la definizione della dose sicura di  $\text{SiO}_2$  è assolutamente essenziale per valutare il rischio per la salute dei lavoratori, in chiave preventiva, assistenziale (sorveglianza sanitaria, registro degli esposti) e medico legale.

Il medico del lavoro competente deve pertanto conoscere bene tutte le sopracitate caratteristiche dell'esposizione e dei lavoratori esposti, al fine di contribuire alla prevenzione delle patologie silice-correlate, in collaborazione con i datori di lavoro, gli igienisti industriali, gli specialisti in mineralogia e, non ultimi, gli stessi lavoratori.

## Bibliografia

- Foà V, Colombi A. Tossicologia professionale. In Foà V, Ambrosi L: Trattato di Medicina del Lavoro 2<sup>a</sup> ed. 2003; 13: 143-165. UTET Torino.

- 2) Steenland K, Brown D. Silicosis among gold miners: exposure-response analysis and risk assessment. *Am J Public Health* 1995; 85: 1372-1377.
- 3) NIOSH Hazard Review. Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. DHHS-NIOSH publication 2002-129 Cincinnati, OH: National institute for Occupational safety and Health, 2002 .
- 4) INAIL Rapporto Annuale 2002. Roma: INAIL 2003.
- 5) Hnizdo E, Sluis-Cremer G. Risk of silicosis in a cohort of White South African gold miners. *Am J Ind Med* 1993; 24: 447-57.
- 6) IARC (International Agency for Research on Cancer). Working group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol. 68. Silica, some silicates, coal dust, and para-amid fibrils. Lyon: WHO.
- 7) Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS, Welp EAE, Demers PA, Hughes JM, Weill H. Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *Am J Epidemiol* 1997; 145(8): 680-88.
- 8) Cocco P. The long and winding road from silica exposure to silicosis and other health effects. *Occup Environ Med* 2003; 60: 157-158.
- 9) Buchanan D, Miller BG, Soutar CA. Quantitative relation between exposure to respirable quartz and risk of silicosis. *Occup Environ Med* 2003; 60: 159-164.
- 10) Guthrie GD Jr. Mineralogical Factors affect the Biological Activity of Crystalline silica. *Appl Occup Environ Hyg* 1995; 10(12): 1126-1131.
- 11) Mao Y, Daniel LN, Knapton AD, Shi X, Saffiotti U. Protective effects of Silanol Group Binding Agents on Quartz Toxicity to Rat Lung Alveolar Cells. *Appl Occup Environ Hyg* 1995;10(12): 1132-1137.
- 12) Fubini B, Bolis V, Giamello E. The Surface chemistry of Crushed Quartz Dust in Relation to Its Pathogenicity. *Inorg Chim Acta* 1987; 138: 193-197.
- 13) Ebbesen P. Chilarity of Quartz. Fibrosis and Tumor Development in Dust Inoculated Mice. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1(1): 39-41.
- 14) Fubini B, Bolis V, Cavenago A, Volante M. Physicochemical properties of crystalline silica dusts an their possible implication in various biological responses. *Scand J Work Environ Health* 1995; 2 (Suppl 21): 99-14.
- 15) Cocco P, Rice CH, Chen J, McCawlei M, McLaughlin J, Dosemeci M. Lung Cancer Risk, Silica Exposure, and Silicosis in Chinese Mines and Pottery Factories: The Modifying Role of Other Workplace Lung Carcinogens. *Am J Ind Med* 2001; 40: 674-682.
- 16) Oberdorster G. 1995 Lung Particle Overload: Implications for Occupational Exposure to Particles. *Reg Toxicol Pharmacol* 27: 123-135.
- 17) U.S. Department of Labor Occupational Safety and Health Administration. 1994. Title 29 code of Federal Regulations part 1910. Washington, DC: U.S.: Government Printing Office.
- 18) Berry G, Gilson JC, Holmes S, Lewinsohn HC, Roach SA. Asbestosis: a study of dose-response relationship in an asbestos textile factory. *Br J Ind Med* 1979; 36: 98-112.
- 19) Di Lorenzo L, Mele M, Pegorari MM, Fratello A, Zocchetti C, Capozzi D. Lung cinescintigraphy in the dynamic assessment of ventilation and mucociliary clearance of asbestos-cement workers. *Occup Environ Med* 1996; 53: 628-35.
- 20) Vincent JH, Donaldson K. A dosimetric approach for relating the biological response of the lung to the accumulation of inhaled mineral dust. *Br J Ind Med* 1990; 47: 302-7.

P. Carta<sup>1</sup>, G. Aru<sup>1</sup>, B. Billai<sup>1</sup>, C. Cadeddu<sup>1</sup>, P. Manca<sup>2</sup>

## Silice, silicosi e cancro del polmone: analisi della letteratura e studi di mortalità in minatori della Sardegna

<sup>1</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Cagliari

<sup>2</sup> Dipartimento di Prevenzione, ASL N° 6 di Sanluri

**RIASSUNTO.** Alla luce delle principali evidenze epidemiologiche della recente letteratura internazionale relative al rapporto tra l'esposizione a silice cristallina, la silicosi ed il cancro del polmone, vengono riportati i risultati di due studi di mortalità svolti in Sardegna. Il primo riguarda il follow-up di 20 anni di una coorte di 1741 minatori in attività di servizio al 1973 in due miniere metallifere della Sardegna. Il secondo studio riguarda 724 silicotici provenienti dal comparto estrattivo della Sardegna con prima diagnosi radiologica di silicosi avvenuta tra il 1964 ed il 1970 nel nostro Istituto e seguiti fino al dicembre del 1997. I risultati delle due indagini non mostrano alcuna consistente associazione tra la mortalità per cancro polmonare e la severità del quadro radiologico di silicosi o l'entità dell'esposizione cumulativa alla silice libera cristallina calcolata per ogni membro delle due coorti. Il fumo di sigaretta, l'ostruzione bronchiale e i livelli di esposizione ai discendenti del radon, per i minatori del sottosuolo, rappresentano le variabili maggiormente predittive per un incremento del rischio di neoplasie polmonari nelle due coorti studiate.

**Parole chiave:** silice, silicosi, mortalità, cancro del polmone.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**SILICA, SILICOSIS, AND LUNG CANCER: REVIEW OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES AND MORTALITY STUDIES OF SARDINIAN MINERS.** Starting from a short review of the recent epidemiological studies available in the international literature concerning the association between silica, silicosis and lung cancer, the results of two mortality studies performed in Sardinia are reported. The first study concerns a 20-year follow-up of 1741 miners employed in 1973 in two metalliferous Sardinian mines. In the second study the cause specific mortality of 724 patients with silicosis, firstly diagnosed by standard chest x-ray between 1964 and 1970 in our Institute, has been analysed by a cohort study extended to December 31, 1997. The findings indicate that the slight increased lung cancer mortality observed in these cohorts, more than to the severity of radiological silicosis or to the entity of the cumulative exposure to crystalline silica dust in itself, was significantly associated to other risk factors as cigarette smoking, airflow obstruction and radon-daughters exposure in underground mines.

**Key words:** silica, silicosis, mortality, lung cancer.

### Introduzione

Fino agli inizi degli anni ottanta la controversia sul rapporto tra silice, silicosi e cancro si era basata sulla contrapposizione di risultati positivi o negativi osservati in serie autoptiche. Successivamente, sulla spinta di numerosi studi epidemiologici e di studi sull'animale, la IARC classificò nel 1987 (1,2) la silice cristallina tra i probabili cancerogeni per l'uomo (gruppo IARC 2A). La modesta concordanza dei dati epidemiologici e la possibilità di effetti di confondimento legati al fumo di tabacco o ad altre concomitanti esposizioni occupazionali, come suggerito da vari autori (3-5), ponevano il dubbio su una reale relazione tra l'esposizione a silice e l'eccesso di neoplasie polmonari osservato in vari studi. Sulla base di ulteriori risultati positivi derivati da più recenti indagini epidemiologiche, nell'Ottobre del 1996 un gruppo di lavoro della IARC (6) con una decisione sofferta e presa a maggioranza, classifica la silice cristallina tra i cancerogeni per l'uomo (gruppo 1). Per altro nel preambolo alla valutazione complessiva veniva rimarcata che l'evidenza di cancerogenicità non è stata dimostrata in tutti i comparti lavorativi anche in dipendenza di fattori di variabilità relativi alla tossicità dei diversi polimorfismi della silice e a fattori differenzianti la reattività di superficie dei cristalli con le membrane cellulari. Le combinazioni spaziali sono numerose dando luogo a forme differenti di silice cristallina con struttura base tetraedrica (quarzo, tridimite, cristobalite) o ottaedrica (shistovite). Ciascun polimorfismo ha delle caratteristiche differenti morfologicamente e come reattività di superficie con differente potenzialità tossicologica sulle cellule. Oltre alla micromorfologia dei differenti polimorfismi, le principali caratteristiche che influiscono sulla reattività di superficie della silice cristallina sono rappresentate dai difetti di superficie legati per esempio a processi di fratturazione, con maggiore tossicità dei cristalli fratturati di fresco (attività di perforazione di rocce quarzifere o di abrasione con sabbie silicee), la presenza di contaminanti quali il ferro che provocherebbe una maggiore tossicità dei cristalli di silice e l'idrofilia di superficie che sarebbe alla base di una maggiore citotossicità. Queste condizioni darebbero luogo ad una maggior produzione di mediatori macrofagici ed in particolare di specie reattive dell'ossigeno di perossidi o idroperossidi che a loro volta, oltre all'induzione del processo silicotico, sarebbero alla base del danno delle cellule epiteliali, di processi di perossidazione dei lipidi, delle proteine e del DNA (7).

In una recente review (8) vengono discusse alcune delle principali incertezze scientifiche riguardo ai risultati epidemiologici positivi per una associazione tra il cancro del polmone e l'esposizione alla silice cristallina. In particolare non sembra ancora chiaro se l'associazione positiva descritta in diversi studi sia da imputare ad un'azione diretta della silice o ad un effetto secondario mediato dall'esistenza di alterazioni anatomo-patologiche di silicosi. Diversi dubbi permangono in rapporto anche ad altri fattori di potenziale rilevanza nei risultati riportati. Tra i questi, l'effetto di potenziali fattori di confondimento (altre esposizioni professionali, fumo di tabacco, differenze socio-economiche, inadeguata scelta della popolazione di riferimento, errori di selezione e di diagnosi nelle coorti di silicotici), la mancata evidenza in molti studi di una relazione dose-risposta, il problema della differente tossicità del quarzo rispetto alla cristobalite, rappresentano i quesiti più rilevanti ancora da chiarire.

Nel 2000 è stato pubblicato da Hessel *et al.* (9) un riesame estensivo della letteratura su questo argomento. Il lavoro si è basato sull'analisi di studi metodologicamente corretti, compresi alcuni non considerati dalla IARC, concernenti da una parte lavoratori esposti a silice cristallina e dall'altra lavoratori con diagnosi autoptica o radiologica di silicosi.

In contrasto con le decisioni della IARC, gli autori concludono che in realtà l'insieme della letteratura epidemiologica non dimostra con assoluta certezza la cancerogenicità della silice cristallina né un'associazione causale tra severità della silicosi e il cancro polmonare.

Come riportato nella monografia IARC (6), i risultati degli studi *in vitro* e quelli degli studi *in vivo* mostrano in generale una assai debole e non convincente evidenza di un diretto effetto genotossico del quarzo sulle cellule bersaglio. Gli studi sull'animale da esperimento mostrano nel complesso un chiaro effetto cancerogeno della silice cristallina nei soli ratti, sempre per altro associato a fibrosi polmonare diffusa, e un'azione di potenziamento sinergico degli effetti di altri cancerogeni somministrati contemporaneamente al quarzo, come il Benzo(a)pirene.

Vengono di seguito analizzati criticamente i dati epidemiologici relativi agli studi sui silicotici e sulla relazione esposizione-risposta tra rischio di neoplasie polmonari e livelli di esposizione cumulativa a silice cristallina. Le evidenze epidemiologiche basate sugli studi dei silicotici sono traibili dalla review di Steenland del 1996 (10) che mostra come, al di fuori di alcune indagini, l'RR per il cancro polmonare sia frequentemente superiore a 2. Peraltro, la maggior parte delle indagini, e in particolare quelle con RR più elevato, si basavano su liste di lavoratori indennizzati, con limiti evidenti relativamente all'accuratezza diagnostica e al potenziale rischio di confondimento insito in tali casistiche. Spesso, infatti, l'indennizzo, più che su un quadro radiologico probante per una silicosi, si basa sull'esistenza di un handicap respiratorio, che è principalmente legato alle broncopneumopatie cronico ostruttive (BPCO), in molti casi indipendente dalla severità della pneumoconiosi, ma sempre associate al fumo di sigaretta.

Considerando esclusivamente gli studi in cui l'accertamento di silicosi si basava su una diagnosi radiologica standardizzata o su una diagnosi anatomo-patologica, si osserva un accordo tra le diverse indagini relativamente modesto. A fronte di diversi studi che riportano una significativa associazione tra presenza di un quadro radiologico di silicosi e la successiva incidenza di cancro polmonare (11-16), altri, più numerosi, riportano risultati negativi o comunque non consistenti con tale ipotesi (17-24). D'altra parte, i principali studi autoptici sui minatori delle miniere d'oro del Sud-Africa, non mostrano alcuna relazione tra il cancro polmonare e la silicosi, dopo aver tenuto conto dell'effetto del fumo (25-27). Relativamente pochi studi hanno valutato il rischio di cancro polmonare in rapporto alla gravità del quadro radiologico di silicosi, definito sia all'inizio del follow-up che da serie di radiografie mostranti una progressione della nodulazione. L'accordo tra i principali studi analizzati non è buono: tre di questi riportano un trend significativo con le categorie ILO (13, 28, 29), mentre altri studi più recenti non mostrano alcuna relazione con la severità del quadro radiologico (17, 22, 24, 30). Questo è un punto rilevante del problema in quanto la severità del quadro radiologico di silicosi, in termini di profusione di noduli o di confluenza di masse fibroialine, è certamente nella maggior parte dei casi strettamente correlato all'entità della dose di silice inalata nel tempo, e quindi una maggior gravità del quadro silicotico può essere valutata come marker di elevata esposizione alla silice cristallina. La mancata concordanza di risultati per tale aspetto pone indirettamente in dubbio la relazione tra esposizione a silice cristallina e rischio di cancro polmonare. Anche i risultati degli studi autoptici mostrano l'assenza di una relazione tra il cancro polmonare e il grado anatomo-patologico di silicosi (27, 31, 32).

In particolare i due studi Giapponesi (31, 32) dimostrano una relazione inversa. Lo studio di Honma *et al.* (31), mostrava una prevalenza di neoplasie polmonari, a parità di età e di abitudine al fumo, significativamente inferiore nei casi con conglomerati nodulari di diametro superiore ai 5 cm, rispetto a quanto osservato nei soggetti con pneumoconiosi semplice, e questo sia nel caso di silicosi che nel caso di pneumoconiosi da polveri miste. Ancora più rilevanti sotto quest'ottica sono i risultati di uno studio clinico-patologico di 563 pazienti con pneumoconiosi non asbestosica, deceduti tra il 1985 ed il 1998, mirato all'analisi del rapporto tra cancro polmonare e categoria radiologica di silicosi e del potenziale effetto di lesioni interstiziali diffuse associate al quadro pneumoconiotico (32). Anche in questo studio la prevalenza di neoplasie polmonari risultava più elevata nei casi di pneumoconiosi semplice (32.3%) rispetto ai

casi con quadri radiologici di confluenza. Anche i quadri anatomo-patologici di fibrosi interstiziale diffusa erano più frequentemente associati alle forme nodulari semplici che ai quadri di confluenza. Lo studio mostra quindi, il ruolo fondamentale della fibrosi interstiziale diffusa associata alla nodulazione pneumoconiotica nell'eccesso delle neoplasie polmonari osservate nella casistica. La contemporanea presenza di fibrosi interstiziale diffusa può essere espressione di potenziale esposizione mista anche a silicati fibrosi, e/o di elevata esposizione a silice cristallina (forse a polimorfismi differenti dal quarzo), e/o di particolare reattività individuale a stimoli fibrogeni o al fumo di sigaretta che come noto si associa oltre che a displasia epiteliale anche a fibrosi bronchiolo-alveolare. I silicotici con tendenza a sviluppare anche una fibrosi interstiziale diffusa, dimostratisi associata a manifestazioni displasiche bronchiolo-alveolari, devono essere considerati quindi ad elevato rischio per neoplasie polmonari specie a localizzazione periferica. Sotto quest'ottica l'osservazione nei silicotici e/o negli esposti a silice cristallina anche di opacità irregolari o di trama bronco vasale a vetro smerigliato e di alterazioni funzionali del polmone profondo (alterazioni delle piccole vie aeree, riduzione del transfert del CO) potrebbe rappresentare indice rilevante di una concomitante fibrosi interstiziale diffusa.

È comunque di notevole interesse cercare di capire se sia l'insorgenza di una fibrosi silicotica la condizione necessaria perché si sviluppi una neoplasia polmonare negli esposti o se l'eccesso di neoplasie si possa osservare anche in assenza di chiara nodulazione silicotica, o se, infine, sia la silice di per sé il fattore che induce direttamente il cancro polmonare e contemporaneamente e indipendentemente il processo silicotico. Cioè, il cancro del polmone negli esposti a silice deve essere considerato associato all'esposizione solo in presenza di silicosi (radiologica o anatomo-patologica) o anche in assenza di tale quadro? Questo quesito è rilevante sia dal punto di vista preventivo, nel senso che riducendo l'esposizione a livelli sufficientemente protettivi per il rischio di silicosi si dovrebbe ridurre anche il rischio neoplastico, che dal punto di vista medico-legale: a seconda della risposta la neoplasia polmonare potrebbe essere riconosciuta come di origine occupazionale solo in presenza di silicosi accertata. Tale problematica è abbastanza simile a quella posta per la relazione tra cancro polmonare ed esposizione ad asbesto. Come riportato in una recente review di Weiss K *et al.* (33), l'asbestosi parenchimale sembrerebbe una condizione necessaria per spiegare l'eccesso di neoplasie polmonari negli esposti ad asbesto e sarebbe un fattore predittivo per cancro polmonare migliore dei valori di esposizione cumulativa derivati da misure di igiene industriale. Nell'insieme dei 38 studi presi in considerazione dall'autore della review, l'eccesso cumulativo di neoplasie polmonari, espresso come casi per mille, è risultato significativamente correlato con il tasso cumulativo di asbestosi parenchimale. Negli studi con assenza di decessi per asbestosi o in quelli in cui il tasso di mortalità per tale pneumoconiosi era assai modesto il rischio di cancro polmonare era decisamente poco rilevante. Viceversa la correlazione con l'esposizione ad asbesto indipendentemente dalla presenza di asbestosi parenchimale è assai modesta. Solo in due dei 6 studi considerati, il rischio relativo per cancro polmonare risultava correlato con livelli crescenti di esposizione cumulativa a fibre di asbesto.

Per quanto riguarda la silice, Checkoway e Franzblau nel 2000 (34) hanno pubblicato una review basata sui risultati di studi epidemiologici che analizzavano contemporaneamente nella stessa casistica la mortalità dei silicotici rispetto a quella dei non silicotici. Nella maggior parte degli studi l'RR per i silicotici era superiore a quanto osservato nei non silicotici per i quali spesso il rischio relativo non risultava differente dall'unità. Per altro solo in due studi su 5 si osserva un trend del rischio di cancro del polmone al crescere dell'esposizione cumulativa alla silice cristallina. Le conclusioni degli autori sono in sintonia con quanto riportato per l'asbesto. Infatti anche se è difficile separare gli effetti, la silicosi sarebbe necessaria per aumentare il rischio di cancro polmonare negli esposti a silice cristallina e/o forse la silicosi rappresenta un migliore marcatore di esposizione rispetto alle misure di igiene industriale, per cui una relazione esposizione-risposta la si osserva quasi esclusivamente nelle coorti di silicotici, in quanto esposti a dosi elevate. Sono conclusioni non definitive che mantengono aperta la controversia e suonano come invito ad ulteriori studi caratterizzati da migliorati livelli di accertamento della silicosi, da una valutazione quantitativa delle esposizioni e da un attento controllo dei fattori di confondimento. D'altra parte, anche un altro importante studio sui minatori d'oro Australiani (15), per altro non citato dalla rivista precedente, mostra come fosse l'insorgenza della silicosi il fattore

che aumentava il rischio di un successivo sviluppo di neoplasie polmonari negli esposti, mentre non si osservava alcuna evidenza che l'esposizione a silice di per sé potesse essere causa di neoplasie polmonari in assenza di silicosi. Sarebbe di capire che, stante la stretta relazione tra insorgenza di silicosi e l'esposizione cumulativa a silice cristallina respirabile, il rischio di neoplasia polmonare sarebbe rilevante solo nei casi in cui l'esposizione a silice comporta lo sviluppo di una silicosi. Considerando la potenziale cancerogenicità della silice, questa agirebbe, quindi, indirettamente tramite lo sviluppo della fibrosi nodulare silicotica, che, come detto avviene comunque per alte dosi di esposizione. Anche un recente e dettagliato studio caso-controllo condotto in Germania nell'industria dei lapidei silicei e nell'industria ceramica (35) conclude per una assenza di relazione tra esposizione a silice cristallina di per sé e incidenza di cancro polmonare in tali comparti. Gli OR, nel complesso non differenti dall'unità, non mostrano alcun trend del rischio di cancro del polmone sia considerando l'esposizione cumulativa a silice che categorie crescenti di concentrazione media ponderata.

La coorte di lavoratori di sabbie silicee studiata da McDonald (36) mostra un modesto incremento di rischio per cancro polmonare nel complesso dei casi, ma nessuna relazione significativa con la durata dell'esposizione. Per altro la distribuzione dei 90 casi di cancro polmonare rispetto a classi crescenti di esposizione cumulativa o di concentrazione media, mostra nell'analisi caso-controllo interna alla coorte pubblicata sullo stesso numero della rivista da Hughes e collaboratori (37), un trend significativo dei rischi relativi, per cui gli autori concludono per una relazione tra l'esposizione alla quarzo e la mortalità per cancro polmonare. Per valutare l'entità della relazione esposizione-risposta, nel 2001 un gruppo di autori, per lo più facenti parte del gruppo di lavoro della IARC del 1996, coordinati da Kyle Steenland, ha pubblicato i risultati dell'analisi congiunta di 10 coorti selezionate in base alla disponibilità di una adeguata valutazione dell'esposizione alla silice e di informazioni sul fumo (38). Non si tratta di una meta-analisi ma tutti i dati disponibili, ed altri recuperati anche dopo la pubblicazione dei singoli studi, sono stati trattati come appartenenti ad un'unica coorte di 65980 lavoratori esposti. La tabella mostra il valore degli SMR riportati nei singoli studi, per lo più non superiori a 2 e in diversi casi al limite delle significatività statistiche, e quello derivato dal complesso dei casi che mostra un modesto eccesso di mortalità per cancro polmonare che appare del 20% superiore all'atteso (tabella I). Gli autori commentano i loro risultati come significativi per una conferma dell'ipotesi IARC di cancerogenicità della silice cristallina nell'uomo. Lo studio è per altro metodologicamente complicato dal fatto che ci si trova di fronte a popolazioni lavorative differenti per razza, nazionalità, abitudini di vita, comparto produttivo, tipo di silice. In tale ottica gli studi di Checkoway et al. (39-40) sui lavoratori delle terre di diatomee, esposti a polveri respirabili ad elevata concentrazione di cristobalite, sono tra i pochi che mostrino una significativa relazione tra i livelli di esposizione cumulativa a silice cristallina e la mortalità per cancro polmonare. Inoltre, come riportato nella review di Steenland et al. (38), la silice cristallina appare avere una potenza cancerogena abbastanza modesta se confrontata con quanto osservato per altri fattori di rischio cancerogeno (cromo, nichel, arsenico e cadmio) a parità di valori di esposizione cumulativa.

Considerando tre tra le principali recenti pubblicazioni sull'argomento, quella di Steenland et al. (38), che supporta le decisioni della IARC, la review di Soutar et al. (8), che suggerisce alcune incertezze scientifiche sull'evidenza epidemiologica di associazione tra silice, silicosi e cancro, e la review di Hessel et al. (9), che argomenta contro le conclusioni della IARC, i dati della letteratura non sembrano consistenti per una stretta associazione tra esposizione a silice ed il cancro polmonare in particolare in assenza di manifestazioni chiare, radiologiche e/o anatomo-patologiche, di silicosi polmonare.

**Tabella I. Steenland K et al.: Pooled exposure-response analyses of 10 cohorts**

Studies	year	N° of workers	Cumulative exposure (mg/m <sup>3</sup> -years)	Average exposure (mg/m <sup>3</sup> )	SMR (95%CI)
US granite	1988	5408	0.71	0.05	1.2 (1.0-1.4)
China pottery	1992	9017	6.07	0.22	1.1 (0.8-1.4)
China tin mines	1992	7858	5.27	0.19	2.1 (1.7-2.6)
China tungsten mines	1992	28481	8.56	0.32	0.6 (0.5-0.8)
Finnish granite	1993	1026	4.63	0.59	1.4 (1.0-2.0)
US gold mines	1993	3348	0.23	0.05	1.2 (1.0-1.4)
Australia gold mines	1993	2213	11.37	0.43	1.8 (1.5-2.1)
US diatomaceous	1997	2342	1.05	0.18	1.3 (1.0-1.6)
South Africa gold mines	1997	2260	4.23	0.19	na
US industrial sand	2000	4027	0.13	0.04	1.6 (1.2-1.9)
Total		65980			1.2 (1.1-1.3)

### Studi di mortalità nell'industria estrattiva della Sardegna

Vengono di seguito riportati i risultati di due studi di mortalità condotti rispettivamente, in una coorte di 1741 minatori di due miniere metallifere della Sardegna in attività di servizio seguiti dal 1973 al 1993 (44) e, in un gruppo di 724 pazienti con silicosi diagnosticata radiologicamente nel nostro Istituto nel periodo 1964-70 e seguiti fino al Dicembre 1997 (30). In entrambi gli studi è stato calcolato il Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR) per cause specifiche sulla base dei tassi regionali.

Per tutti i minatori della prima coorte (tabella II) erano disponibili informazioni sul fumo di sigaretta, la radiografia del torace secondo i criteri ILO 1980 (41), l'esame spirometrico reinterpretato secondo i criteri ATS del 1987 (42), e dettagliate stime sull'esposizione cumulativa a silice cristallina respirabile e sull'esposizione ai discendenti del radon.

**Tabella II. Caratteristiche della coorte di minatori di due miniere metallifere della Sardegna**

Lavoratori studiati			
N° 1741 in attività al 1973 (98.5% delle forza lavoro al 1973)			
Dati disponibili			
Fumo di tabacco (Fumatori 74%), Spirometria (revisione ATS 1987)			
Radiografia del torace (revisione ILO 80 tramite due lettori indipendenti)			
[ILO 1/1+: Miniera A (N° 5; 0.6%); Miniera B (N° 38; 4.6%)]			
Esposizione cumulativa a silice e ai discendenti del radon			
		Miniera A	Miniera B
Silice respirabile (%)	Range	0.2-5.0	6.5-29.0
Radon daughters (WLM per 25 anni)	Mediana	31	4
	Maxt	120	15

Nota:

Miniera A: basso rischio silicotigeno, intermedio per i discendenti del radon  
Miniera B: elevato rischio silicotigeno, basso rischio per i discendenti del radon

La mortalità per cancro polmonare è risultata superiore all'atteso, anche se in maniera non statisticamente significativa, nella miniera A (SMR 1.42, 30 casi) mentre nella miniera B l'SMR non si discostava dall'unità. In quest'ultimo comparto è risultata particolarmente elevata la mortalità per malattie respiratorie croniche non tumorali (tabella III).

**Tabella III. SMR per cause specifiche nelle due miniere**

	Miniera A (N° 906)			Miniera B (N° 835)		
	Oss	SMR	IC 95%	Oss	SMR	IC 95%
Tutte le cause	165	0.80	0.7-0.9°	135	0.87	0.7-1.0
Tutti i tumori	72	1.15	0.9-1.4	46	0.99	0.7-1.3
Cancro del polmone	30	1.42	0.9-2.0	15	0.95	0.5-1.6
MRCNT <sup>^</sup>	24	1.35	0.9-2.0	33	2.73°	1.9-3.8

° p < 0.05; ^ MRCNT: malattie respiratorie croniche non tumorali

Mentre gli SMR per malattie respiratorie croniche non tumorali erano correlati con trend statisticamente significativo coll'esposizione cumulativa a silice cristallina, per la mortalità per cancro polmonare non si è osservato alcun trend con l'aumentare dei livelli di esposizione cumulativa alla silice. Viceversa la mortalità per cancro polmonare è risultata correlata con i livelli crescenti di esposizione cumulativa ai discendenti del Radon.

Tra i minatori interni della miniera A, come detto caratterizzata da un'elevata esposizione al radon, si osserva come la presenza di una ostruzione bronchiale negli esami spirometrici del 1973 fosse associata con un incremento significativo della successiva mortalità per cancro polmonare (SMR pari a 2.49 per i soggetti con ostruzione bronchiale e a 1.25 per i lavoratori con spirometria normale). Nella miniera B, le differenze tra i due raggruppamenti sono decisamente meno importanti con valori di SMR in entrambi i casi non differenti dall'unità.

I risultati di tale studio mostrano come nei minatori metalliferi della Sardegna l'esposizione cumulativa alla silice non appaia di per sé associata ad un incremento significativo del rischio di cancro polmonare. I risultati dell'analisi multivariata sono fortemente suggestivi per un ruolo rilevante dell'esposizione ai discendenti del radon nel modesto incremento di mortalità per cancro polmonare osservato tra i minatori interni delle miniere metallifere del Sulcis-Iglesiente (Miniera A), anche se, nell'insieme della coorte, il fumo di sigaretta risulta il fattore di rischio più importante.

Questo studio ha inoltre mostrato un significativo ruolo dell'ostruzione bronchiale nell'incrementare il rischio di cancro polmonare, indipendentemente dall'effetto del fumo.

L'ostruzione delle vie aeree può essere considerata come espressione funzionale di una condizione di infiammazione persistente delle vie aeree con ridotto clearing bronchiolo-alveolare e conseguente aumento del tempo di permanenza di cancerogeni inalati (particelle  $\alpha$ , IPA, metalli) (43-45).

Secondo l'ipotesi di Cohen (46), l'associazione tra l'ostruzione bronchiale e cancro polmonare potrebbe anche essere espressione di una condizione individuale (genetica) di maggiore suscettibilità allo stress ossidativo provocato da broncoirritanti (fumo di sigaretta, polveri respirabili etc) con conseguente disturbo dei meccanismi di difesa deputati alla depurazione delle sostanze biologicamente attive con incremento del rischio sia per BPCO che per neoplasie polmonari (43)

Il secondo studio riguarda la mortalità di 724 casi incidenti di silicosi in Sardegna nel periodo 1964 - 1970 diagnosticati per la prima volta nel nostro Istituto.

I radiogrammi originali sono stati rivisti in cieco da due lettori esperti nel campo e classificati nelle categorie ILO (41). Per tutti i casi sono state raccolte dettagliate informazioni sul fumo di sigaretta e sull'attività lavorativa svolta completamente nelle miniere metallifere e carbonifere e nelle cave di granito della Sardegna, per le quali dettagliate misure di esposizione alle polveri silicee respirabili ed ai discendenti del radon erano disponibili per ciascun comparto lavorativo e per mansione, rispettivamente dal 1945 e dal 1972.

Per tutti i soggetti è stato quindi possibile stimare livelli individuali di esposizione cumulativa alla silice respirabile e categorizzare i pazienti in classi di esposizione crescente ai discendenti del radon.

La coorte comprendeva 154 casi classificati nella categoria ILO 1, 205 nella categoria 2 e 365 silicotici nella categoria 3 (tabella IV).

Mentre i valori medi di esposizione cumulativa alle polveri respirabili non differivano tra le categorie ILO, i livelli di esposizione cumula-

tiva alla silice cristallina mostravano un trend significativo con la severità del quadro radiologico. Pur essendo la prevalenza dei fumatori simile tra i gruppi a differente profusione di noduli, la frequenza di alterazioni spirometriche di tipo ostruttivo presentava un trend in ascesa con il crescere delle categorie ILO.

**Tabella IV. Caratteristiche dei 724 silicotici studiati**

	Categorie radiologiche ILO			
		1/0-1/2	2/1-2/3	3/2 +
Soggetti (N°)		154	205	365
Fumatori <sup>^</sup> (%)		68	70	64
Ostruzione bronchiale* (%)		40	46	52°
Esposizione cumulativa alla silice (gh/m <sup>3</sup> )		7.2	8.1	9.3°

<sup>^</sup> fumatori ed ex fumatori

\* VEMS/CV inferiore ai limiti di normalità (ERS 1983) (47)

° Trend significativo con l'aumentare delle categorie ILO

La mortalità per tutte le cause è risultata superiore all'atteso. Tra i 94 decessi per neoplasie maligne, 34 erano per cancro del polmone, con un SMR pari 1.37, ai limiti della significatività statistica.

Come atteso, è stato osservato un eccesso di mortalità per malattie croniche non tumorali dell'apparato respiratorio comprendenti la silicosi, le BPCO e la tubercolosi a conferma della ben conosciuta associazione tra l'esposizione a silice e queste patologie (tabella V).

**Tabella V. SMR per cause specifiche nel complesso dei 724 silicotici studiati**

	Osservati	Attesi	SMR	IC 95%
Tutte le cause	579	430	1.35	1.2-1.5°
Tutti i tumori	94	101	0.93	0.8-1.1
Cancro del polmone	34	25	1.37	1.0-1.9
MRCNT <sup>^</sup>	311	48	6.48	5.9-7.1°

° p < 0.05; ^ MRCNT: malattie respiratorie croniche non tumorali

La mortalità per MRCNT mostrava un trend in ascesa sia con la severità del quadro radiologico di silicosi che con l'esposizione cumulativa a silice respirabile, supportando la consistenza delle stime di esposizione cumulativa. Al contrario l'SMR per il cancro polmonare non presentava alcuna tendenza ad aumentare con l'aumento della gravità del quadro radiologico né con l'aumento dei livelli di esposizione cumulativa alla silice anche dopo aver tenuto in conto una latenza di 20 anni dalla prima diagnosi di silicosi.

Viceversa, come visibile nella tabella VI, la mortalità per cancro polmonare mostra un significativo trend in ascesa in rapporto ai livelli di

**Tabella VI. Mortalità per cancro polmonare in rapporto all'esposizione ai discendenti del radon**

	Osservati	SMR	IC 95%
Cave di granito della Gallura (non esposizione al radon)	5	0.89	0.4-2.1
Miniere metallifere dell'Arburese (esposizione bassa al radon: 0.1 WLM/anno)	14	1.20	0.7-2.0
Miniere di carbone del Sulcis-Iglesiente (esposizione intermedia al radon: 0.6 WLM/anno)	7	1.67	0.8-3.5
Miniere metallifere del Sulcis-Iglesiente (esposizione elevata al radon: 1.4 WLM/anno)	8	2.35	1.2-4.6°
$\chi^2$ trend: 3.9 (p < 0.05)			

° p < 0.05

esposizione al radon stimati per ciascun comparto lavorativo. Per i silicotici provenienti dalle miniere metallifere del Sulcis-Iglesiente, caratterizzate da relativamente elevati livelli di esposizione al radon, si osserva un eccesso significativo con un SMR di 2.35.

L'entità del fumo di sigarette e la presenza di un deficit spirografico di tipo ostruttivo erano significativamente correlati con la mortalità per cancro del polmone, con gradienti significativi combinando tra loro le due variabili (tabella VII).

**Tabella VII. Mortalità per cancro polmonare in rapporto al fumo di sigaretta e all'ostruzione bronchiale**

	Non fumatori			Fumatori ed ex fumatori		
	N°	OR	IC 95%	N°	OR	IC 95%
Tutti i casi con spirografia (N° 665)	6	0.82	(0.4-1.8)	28	0.82	(0.4-1.8)
VEMS/CV ≥ 85% predetto medio	3	0.68	(0.2-2.1)	5	1.15	(0.5-2.8)
VEMS/CV < 85% predetto medio	3	1.03	(0.3-3.2)	23	3.29	(2.2-4.8) <sup>o</sup>

<sup>o</sup> p < 0.05

Il modello di rischio proporzionale di Cox conferma tali risultati, indicando che, anche dopo aver considerato l'effetto del fumo, le uniche variabili significativamente associate con il rischio di cancro polmonare sono risultate la severità dell'ostruzione bronchiale, osservata all'inizio del follow-up, e l'esposizione cumulativa ai discendenti del radon. I rischi relativi associati all'esposizione cumulativa alla silice e alla severità del quadro radiologico di silicosi sono risultati non differenti dall'unità.

Quindi i nostri dati non mostrano alcuna consistente associazione tra la mortalità per cancro polmonare osservata in questa coorte e la severità del quadro radiologico di silicosi o, indipendentemente, l'esposizione cumulativa alla silice. Il fumo di sigaretta, l'ostruzione bronchiale e l'esposizione ai discendenti del radon, per i minatori del sottosuolo, rappresentano le variabili maggiormente predittive per un incremento del rischio neoplastico nei silicotici analizzati.

Le conclusioni sono nel complesso dell'esame della letteratura e dei nostri risultati difficili sia per un'ipotesi pro che contro la tesi della cancerogenicità della silice. Nell'ipotesi di sicura cancerogenicità della silice cristallina di per sé, saremmo di fronte ad un problema di notevole rilevanza, sia per i paesi industrializzati che per quelli in via di sviluppo, forse superiore al problema asbesto, per l'enorme potenziale massa di lavoratori a rischio. Certamente siamo di fronte, come per tutte le neoplasie, ad un problema di eziologia multifattoriale, dove il ruolo del fumo di sigaretta, di altri cancerogeni ambientali e occupazionali e dell'infiammazione dell'albero tracheo bronchiale, specie in presenza di un sovraccarico di polveri respirabili, ha una elevata rilevanza. L'evidenza di cancerogenicità della silice di per sé appare modesta in assenza di silicosi, mentre il ruolo della infiammazione e fibrosi diffusa, specialmente se associata a processi di fibrosi interstiziale diffusa, appare probabile nell'associazione con il cancro del polmone.

## Bibliografia

- 1) International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 42. Silica and some silicates. Lyon: IARC, 1987.
- 2) International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vols 1-42, suppl 7. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Lyon: IARC, 1987.
- 3) Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and carcinoma of the lung. Am J Ind Med 1985; 7: 285-294.
- 4) McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. Br J Ind Med 1989; 46: 289-291.
- 5) Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: A controversial issue. Eur Respir J 1991; 4: 730-744.

- 6) International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans, vol. 68. Silica, some silicates, coal dust and para-amid fibrils. Lyon: IARC, 1997.
- 7) Fubini B, Bolis V, Cavenago et al. Physicochemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological responses. Scand J Work Environ Health 1995; 21 suppl 2: 9-14.
- 8) Soutar CA, Robertson A, Miller BG et al. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. Annals of Occupational Hygiene 2000; 44: 3-14.
- 9) Hessel PA, Gamble JF, Gee JBJ et al. Silica, silicosis, and lung cancer: A response to a recent working group report. J Occup Environ Med 2000; 42: 704-720.
- 10) Steenland K, Loomis D, Shy C et al. Review of occupational lung carcinogens. Am J Ind Med 1996; 29: 474-490.
- 11) Amandus HE, Castellan RM, Shy C et al. Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. Am J Ind Med 1992; 22: 147-153
- 12) Cherry NM, Burgess G, McNamee R et al. Initial finding from a cohort mortality study of British pottery workers. Appl Occup Environ Hyg 1995; 10: 1042-1045.
- 13) Dong P, Xu G, Sun Y, Hua P. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. Scand J Work Environ Health 1995; 21(suppl 2): 69-72.
- 14) Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM. Mortality and lung cancer in ceramic workers in the Netherlands: preliminary results. Am J Ind Med 1996; 30: 26-30.
- 15) de Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in western Australian gold miners. Occup Environ Med 1998; 55: 243-248.
- 16) Finkelstein MM. Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario. Am J Ind Med 1998; 34: 244-251. Carta P, Cocco PL, Casula D. Mortality from lung cancer among Sardinian patients with silicosis. Br J Ind Med 1991; 48: 122-129.
- 17) Carta P, Cocco PL, Picchiri GF. Lung cancer mortality and airways obstruction among metal miners exposed to silica and low levels of radon daughters. Am J Ind Med 1991; 25: 489-506.
- 18) McLaughlin JK, Jing-Qiong C, Dosemeci M, et al. A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. Br J Ind Med 1992; 49: 167-171.
- 19) Hua F, Xueqi G, Xipeng J et al. Lung cancer among tin miners in Southeast China: silica exposure, silicosis, and cigarette smoking. Am J Ind Med 1994; 26: 373-381.
- 20) Hnzido E, Murray J, Klempman S. Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. Thorax 1997; 52: 271-275.
- 21) Cherry NM, Burgess GL, Turner S et al. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. Occup Environ Med 1998; 55: 779-785.
- 22) Chan CK, Leung CC, Tam CM et al. Lung cancer mortality among a cohort of men in a silicotic register. J Occup Environ Med 2000; 42: 69-75.
- 23) Cocco P, Rice CH, Chen JQ et al. Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens. Am J Ind Med 2001; 40: 674-682.
- 24) Chen W, Chen J. Nested case-control study of lung cancer in four Chinese tin mines. Occup Environ Med 2002; 59: 113-118.
- 25) Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnzido E. Case-control study of silicosis, silica exposure, and lung cancer in workers white South African gold miners. Am J Ind Med 1986; 10: 57-62.
- 26) Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnzido E. Silica exposure, silicosis and lung cancer: a necropsy study. Br J Ind Med 1990; 47: 4-9.
- 27) Hnzido E, Sluis-Cremer GK. Silica exposure, silicosis and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. Br J Ind Med 1991; 48: 53-60.
- 28) Ng TP, Chan SL, Lee J. Mortality of a cohort of men in a silicosis register: further evidence of an association with lung cancer. Am J Ind Med 1990; 17: 163-171.
- 29) Chia SE, Chia K, Phoon WH et al. Silicosis and lung cancer among Chinese granite workers. Scand J Work Environ Health 1991; 17: 170-174.

- 30) Carta P, Aru G, Manca P. Mortality from lung cancer among silicotic patients in Sardinia: an update study with 10 more years of follow up. *Occup Environ Med* 2001; 58: 786-793.
- 31) Honma K, Chyotani, Kimura K. Silicosis, mixed dust pneumoconiosis, and lung cancer. *Am J Ind Med* 1997; 32: 595-599.
- 32) Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K et al. Pneumoconiosis-related lung cancers: preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 295-300.
- 33) Weiss W. Asbestosis. A marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999; 115: 536-549.
- 34) Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37: 252-259.
- 35) Ulm K, Walschulzik B, Ehnes H et al. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 1999; 54: 347-351.
- 36) McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ et al. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 193-199.
- 37) Hughes JM, Weill H, Rando RJ, Shi R et al. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-referent analysis of lung cancer and silicosis deaths. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 201-207.
- 38) Steenland K, Mannetje A, Boffetta P et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers. An IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 773-784.
- 39) Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS, et al. Dose-response association of silica with non-malignant respiratory disease and lung cancer in the diatomaceous earth industry. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 680-688.
- 40) Checkoway H, Hughes JM, Weill H, et al. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999; 54: 56-59.
- 41) International Labour Office. Guidelines for the use of ILO International classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva: ILO, 1980. (Occupational Safety and Health series N° 22.)
- 42) American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-1298.
- 43) Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 512-518.
- 44) Kuller LH, Ockene J, Meilahn E et al. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 265-274.
- 45) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 307-311.
- 46) Cohen BH, Graves CG, Levy DA, et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977; ii: 523-526.
- 47) Quanjer PH. Standardized lung function testing. Report of working party on standardization of lung function tests of the European Community for Coal and Steel. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983; 19 (suppl 5): 1-94.

M. Musti

## Il registro mesoteliomi

Dipartimento Medicina Interna e Medicina Pubblica, Sezione Medicina del Lavoro, Università di Bari

**RIASSUNTO.** Obiettivi principali del Registro nazionale dei mesoteliomi sono la stima dell'incidenza dei casi di mesotelioma maligno in Italia, la raccolta di informazioni sulla pregressa esposizione ad amianto, la valutazione degli effetti dell'avvenuto uso industriale dell'amianto, la valutazione dell'impatto e della diffusione della patologia nella popolazione, il riconoscimento di inattese o misconosciute fonti di contaminazione e la promozione di progetti di ricerca sul rapporto tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma.

A titolo esemplificativo vengono presentati alcuni dati del Centro Operativo Regionale della Puglia. Sono inoltre evidenziate le possibilità di utilizzo del registro, quale sistema di sorveglianza epidemiologica, sia in termini di sanità pubblica che di ricerca scientifica.

**Parole chiave:** registro mesotelioma, amianto.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**THE MESOTHELIOMA REGISTRY.** *The National Mesothelioma Registry (RENAM) have as mains objectives: estimate of the incidence of malignant mesothelioma cases in Italy, collecting information on past exposure to asbestos, impact and spread of the disease among population, identification of unexpected or unknown sources of contamination and promotion of research on asbestos exposure and mesothelioma.*

*Some data of Puglia Regional Operating Centre are reported. Use of Renam as epidemiological surveillance system is underlined in respect to public health and scientific research.*

**Key words:** mesothelioma registry, asbestos.

### Introduzione

La frequenza di mesotelioma, in assenza di esposizione ad amianto è stimata minore o uguale ad 1, 2 casi per anno per milione di abitante (1, 2).

Il mesotelioma maligno è quindi considerato un evento sentinella, essendo quasi sempre associato ad una pregressa esposizione ad amianto. (3). Esposizioni di tipo ambientale evidenziano la presenza di fonti di contaminazione, a volte misconosciute, a cui la popolazione generale è stata esposta in passato e può ancora essere esposta.

In considerazione del grande utilizzo di amianto verificatosi negli anni 60/70 nei paesi dell'Europa occidentale, per il quale è stato calcolato che l'amianto abbia trovato 3000 diversi tipi di applicazione nei diversi settori industriali e non (4), Peto (5) ha stimato la diffusione del mesotelioma maligno, con un modello età/coorte di nascita, prevedendo che in Gran Bretagna, Francia, Italia, Germania, Olanda e Svizzera i decessi per MM negli uomini aumentino da 5000 nel 1998 a 9000 nel 2018 per poi iniziare a decrescere. Per l'Italia Peto stima un picco tra il 2015 e il 2019 con 940 casi per anno.

A partire dai primi casi di correlazione mesotelioma /amianto in Sudafrica, pubblicati da Wagner nel 1960, in molti Paesi sono stati avviati sia programmi di sorveglianza delle patologie occupazionali asbesto correlate sia adeguamenti legislativi in relazione all'evolversi delle conoscenze scientifiche. Registri Mesoteliomi sono stati istituiti in Gran Bretagna nel 1967, in Olanda nel 1969, in Australia dal 1980, in Germania nel 1987, in Nuova Zelanda dal 1992, in Francia nel 1998; nei paesi scandinavi e negli Stati Uniti i dati sui MM sono rilevati attraverso i registri Tumori di Popolazione (6).

In Italia il registro nazionale dei mesoteliomi, RENAM, origina dall'art.17 della direttiva Cee 83/477 che prescrive per gli stati membri l'obbligo di predisporre un registro dei casi accertati di asbestosi e di MM. Questa direttiva è stata recepita con il DL 277/91 che all'articolo 36 prevede che presso l'Ispesl sia istituito un registro dei casi accertati di asbestosi e di mesotelioma asbesto-correlati; il DPCM attuativo (n.308) è stato emanato il 10/12/2002.

### Obiettivi e metodi

Obiettivi principali del Renam sono la stima dell'incidenza dei casi di mesotelioma maligno in Italia, la raccolta di informazioni sulla pregressa esposizione ad amianto, la valutazione degli effetti dell'avvenuto uso industriale dell'amianto, la valutazione dell'impatto e della diffusione della patologia nella popolazione, il riconoscimento di inattese o misconosciute fonti di contaminazione e la promozione di progetti di ricerca sul rapporto tra esposizione ad amianto ed insorgenza di mesotelioma (7-9).

Il sistema informativo, per assicurare completezza e qualità delle informazioni rilevate, prevede in ogni regione un Centro Operativo Regionale (COR) con i seguenti compiti:

- acquisizione, implementazione e archiviazione delle informazioni su ogni singolo caso per valutare la diffusione della patologia tra i residenti;
- definizione diagnostica di ogni singolo caso;

- definizione dell'esposizione mediante somministrazione di un questionario standardizzato al soggetto o ai familiari, per la ricostruzione retrospettiva della storia espositiva (militare, lavorativa, familiare, ambientale, tempo libero) e la successiva classificazione dell'esposizione stessa in 10 classi: esposizione professionale certa, probabile, possibile, esposizione familiare-domestica, esposizione ambientale, esposizione nel tempo libero, esposizione improbabile, esposizione ignota, esposizione da definire, esposizione non classificabile;
  - istituzione di un archivio, cartaceo e informatico, che permetta l'accesso ai dati da parte di tutte le componenti della rete informativa regionale;
  - supporto operativo per gli aspetti medico-legali tesi al riconoscimento assicurativo dei casi di mesotelioma come M.P. secondo gli adempimenti previsti dalla normativa vigente (D.L. 277/91, D.P.R. 336 13-04-94)
  - trasmissione al Re.Na.M. delle schede di notifica dei singoli casi.
- Per garantire omogeneità nella raccolta, definizione e trasmissione dei casi, l'IspeI in collaborazione con i COR definisce specifiche Linee Guida.

## Risultati

In Italia la dimensione epidemiologica dei mesoteliomi da amianto è presumibilmente sottostimata (10), è pertanto fondamentale rilevare ogni nuovo caso certo o sospetto sottoponendolo ad approfondimento diagnostico ed anamnestico.

La situazione del Renam ad oggi: oltre ai 5 Cor storici (Piemonte, Liguria, Toscana, Emilia Romagna, Puglia) ed ai 6 di più recente attivazione (Lombardia, Veneto, Marche, Campania, Basilicata, Sicilia) risultano in fase di progettazione i Cor delle regioni: Friuli Venezia Giulia, Sardegna, Calabria, Val D'Aosta e Lazio.

I primi risultati sono stati pubblicati dal Renam nel 2001 (6) e sottolineano l'importanza di un sistema di sorveglianza epidemiologica, ovvero la raccolta sistematica e costante dei dati utili al controllo e monitoraggio dei fattori di rischio espositivo e degli effetti nocivi associati (11).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica dei casi nella nostra regione, si osserva una concentrazione di casi nelle province di Bari e Taranto.

Nel periodo 1980-2002, sono stati registrati 453 casi di mesotelioma maligno, 358 occorsi in soggetti di sesso maschile (79%) e 95 in soggetti di sesso femminile (21%).

È stata evidenziata una forte tendenza all'aumento dei casi ad eziologia extraprofessionale e quindi di probabile origine ambientale. Infatti una esposizione ad amianto è stata documentata nel 71% dei casi iscritti nel Registro, di queste il 56% risulta costituito da quelle professionali (26,5% certa, 16,7% probabile, 13,2% possibile); il 14% è invece costituito dalle esposizioni extraprofessionali (1,5% domestica, 9,7% ambientale, 2,8% nel tempo libero). Nel 29% dei casi, invece, non è stata messa in evidenza alcuna esposizione ad amianto, perché o ritenuta improbabile nel 13,3% o ignota nel 8,8% o non classificabile nel 7,7%.

## Prospettive

### Possibilità di utilizzo del registro e ricadute in sanità pubblica

L'attività di sorveglianza epidemiologica e di ricerca svolta dal Registro è oggi determinante per:

1. la valutazione della frequenza dell'andamento e delle cause dell'insorgenza dei casi di MM;
2. l'individuazione di cluster geografici di casi e delle relative sorgenti di esposizione ad amianto, (Decreto Ministeriale 101/2003 recante "regolamento per la realizzazione di una mappatura delle zone del territorio nazionale interessate dalla presenza di amianto ai sensi dell'articolo 20 legge 93/2001");
3. l'individuazione, la rimozione o messa in sicurezza delle fonti sconosciute o sottovalutate;
4. l'individuazione di cluster:
  - di casi composti da soggetti con età inferiore a 45 anni, la cui eziologia è riferibile a esposizioni infantili ad amianto negli ambienti di vita e ad eventuale predisposizione genetica o suscettibilità individuale, (12);

- di casi in gruppi familiari che consentano l'individuazione di eventuali fattori di suscettibilità genetica (12);
  - di casi con esposizioni extralavorative: per l'ampia diffusione di materiali contenenti amianto anche al di fuori degli insediamenti produttivi;
  - di casi con esposizione classificata "ignota" o "improbabile" occorsi nei diversi settori produttivi che forniscono indicazioni in termini di salute pubblica dovute alla possibilità di riconoscimento di esposizioni anche a basse concentrazioni e/o di breve durata che, per soggetti suscettibili, possono essere sufficienti a generare, dopo molti anni di latenza, un MM. I dati del Cor Puglia sui 103 casi con esposizione ignota o improbabile, sono risultati così distribuiti: il 30% in agricoltura, il 22% tra le casalinghe, il 17% nel settore della pubblica amministrazione, il 14% nel settore del commercio al minuto di prodotti vari ed il 6% in edilizia: è estremamente importante il confronto di simili risultati con quelli ottenuti dalle segnalazioni degli altri COR, per verificarne l'attendibilità e l'eventuale omogeneità con le altre realtà regionali;
  - di casi da esposizione ambientale, per l'inquinamento ambientale prodotto dagli insediamenti produttivi che hanno lavorato o movimentato l'amianto nel processo tecnologico (produzione c.a., cantieri navali, ecc.) (12-13);
5. l'individuazione di strategie e priorità per il risanamento ambientale dall'amianto (14), come evidenziato dalle situazioni di Casale Monferrato (15), Biancavilla, (16) Alta Val di Susa (17) e recentemente in Basilicata;
 

Inoltre, in prospettiva il RENAM potrà essere utile:
  6. per il monitoraggio delle conseguenze del divieto di estrazione, manifattura, commercio di amianto e prodotti che lo contengono (DL 257/92),
  7. come strumento per la verifica di innocuità dei prodotti sostitutivi dell'amianto (MMM) (6).

### Ricadute in termini di ricerca scientifica

L'attività del Registro promuove approfondimenti scientifici su:

- meccanismi biologici della carcinogenesi pleurica e peritoneale, SV40 (Progetto IspeI: COR Piemonte e COR Puglia)
- predisposizione individuale, alterazioni cromosomiche, studio casi familiari: COR Puglia ed istituendo COR Lazio
- efficacia dei protocolli diagnostici e terapeutici attraverso la stima della sopravvivenza, che può consentire di verificare se vi siano disuguaglianze sociali nella salute, (18)
- la realizzazione di banche dati.

## Conclusioni

Il Registro Mesoteliomi rappresenta un importante sistema di sorveglianza epidemiologica, inteso come raccolta sistematica e costante dei dati utili al controllo ed al monitoraggio dei fattori di rischio espositivo, tale da costituire uno strumento di prevenzione di fondamentale importanza per la messa a punto di efficaci politiche di sanità pubblica. È inoltre in grado di fornire una imponente mole di dati utili al progresso della ricerca scientifica in questo settore.

## Bibliografia:

- 1) Hillerdal G. Mesothelioma cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56(8): 505-13.
- 2) McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980; 146: 1650-6.
- 3) Mollo F, Bellis D. Implicazioni medico-legali della diagnosi di mesotelioma. In "L'amianto: dall'ambiente di lavoro all'ambiente di vita. Nuovi indicatori per futuri effetti". IRCCS 1997; 12: 253-260.
- 4) Verdel U, Iotti A, Castellet Y, Ballarà G. Mappa storica della esposizione all'amianto nell'industria italiana. *INAIL, Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*. 1997: 343-64.
- 5) Peto J, Recarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79(3/4): 666-672.

- 6) Nesti M, Marinaccio A, Silvestri S. Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi - I Rapporto Renam art.36 DL 277/91. Ispesl Monografico Fogli d'Informazione 2001.
- 7) Chellini E, Merler E, Bruno C, Comba P, Crosignani P, Magnani C, Nesti M, Scarselli R, Marconi M, Fattorini E, Toti G. 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 d'Informazione 1996, 1: 19-106.
- 8) Chellini E, Merler E, Bruno C, Comba P, Crosignani P, Magnani C, Nesti M, Scarselli R, Marconi M, Fattorini E, Toti G. 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. II Edizione, Ispesl Fogli d'Informazione 2003.
- 9) DPCM 308/2002 Gazzetta Ufficiale 7/2/2003, parte I, serie generale, 144, 31.
- 10) Maltoni C, Pinto C, Valenti D, Carnuccio R, Amaducci E. Il mesotelioma pleurico: fattori di rischio e scenario italiano. Un contributo casistico. *Eur J Oncol* 1997; 2: 101-6.
- 11) Marchi M, Bianchi F. Sorveglianza in Sanità Pubblica: problemi metodologici nell'identificazione di fattori di rischio. *Epid Prev* 1992; 53: 49-54.
- 12) Musti M, Cavone D, Aalto Y, Scattoni A, Serio G, Knuutila S. A cluster of familial malignant mesothelioma with del(9p) as the sole chromosomal anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 2002 Oct 1; 138(1): 73-6.
- 13) Bilancia M, Cavone D, Pollice A, Musti M. Valutazione del rischio di mesotelioma il caso di un insediamento per la produzione di cemento-amianto nella città di Bari. *Epidemiol Prev* 2003; in press.
- 14) Comba P, Magnani C, Botti C. L'individuazione delle priorità per il risanamento ambientale dell'amianto: aspetti etici. *Epidemiol Prev* 2000; 24: 85-86.
- 15) Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Botta M, Mancini A, Andron A. Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. *Occup Environ Med* 1995 Jun; 52(6): 362-7.
- 16) Manna P, Comba P. [Communicating with health authorities and the public about asbestos risk in Biancavilla (CT)]. *Epidemiol Prev* 2001 Jan-Feb; 25(1): 28-30.
- 17) Mirabelli D, Cadum E. [Mortality among patients with pleural and peritoneal tumors in Alta Valle di Susa]. *Epidemiol Prev* 2002 Nov-Dec; 26(6): 284-6.
- 18) Marinaccio A, Nesti M, and Regional Operational Centers. Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian register. *European Journal of Cancer*, 2003 in press.

R. Iachetta<sup>1</sup>, E. Pira<sup>2</sup>, M. Maroni<sup>3</sup>, D. Bosio<sup>2</sup>, M.L. Di Prisco<sup>3</sup>

## Indagine epidemiologica sulle patologie asbesto correlate nei lavoratori addetti ad attività di manutenzione nelle centrali di produzione di ENEL SpA

<sup>1</sup> Enel Divisione Produzione - Personale, Organizzazione e Servizi, Sicurezza e Salute dei Lavoratori - Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Torino

<sup>3</sup> Unità Operativa di Medicina del Lavoro - Ospedale Sacco Polo Universitario - Università degli Studi di Milano

**RIASSUNTO.** Negli anni passati è stata posta attenzione all'esposizione lavorativa ad amianto nelle centrali di produzione dell'energia elettrica ed alla possibile insorgenza di patologie asbesto-correlate in tale settore lavorativo. Nel 2000 è stato avviato uno studio sulla prevalenza di alterazioni polmonari compatibili con esposizione ad amianto negli operatori addetti alla manutenzione nelle centrali idroelettriche e termoelettriche sul territorio nazionale. Sono stati inclusi nello studio 3891 lavoratori, sottoposti ad esame radiografico del torace; tali radiogrammi sono stati letti in cieco da due diversi lettori; i radiogrammi discordanti alle prime due letture sono stati successivamente letti anche da un terzo gruppo indipendente di radiologi. I casi per i quali almeno due letture su tre hanno indicato la presenza di alterazioni polmonari compatibili con un quadro di sospetta pneumoconiosi, sono stati sottoposti ad un protocollo clinico di approfondimento che ha compreso l'esecuzione di HRCT torace. Il numero totale dei radiogrammi ad oggi disponibili per le elaborazioni previste nel disegno dello studio è di 3063 (78.7% sul campione globale). Il numero di radiogrammi positivo per lesioni polmonari compatibili con sospetta pneumoconiosi ad almeno due letture sulle tre eseguite, è stato complessivamente 122 (4%). In seguito all'esame clinico, che ha compreso anche una raccolta dettagliata dell'anamnesi lavorativa e patologica, è stata formulata la diagnosi di patologia professionale da asbesto in 41 casi (1.3% sul campione di 3063 soggetti). La prevalenza di alterazioni polmonari compatibili con pregressa esposizione ad amianto sul totale di 3063 manutentori è risultata dell'1.3%. Seppur in presenza di dati provvisori, si può concludere che, anche ipotizzando un'esposizione professionale ad amianto avvenuta solo nelle centrali idroelettriche e termoelettriche, e non in lavori precedenti, la prevalenza totale delle alterazioni polmonari risulta assai limitata. Questo indica che il livello complessivo di esposizione all'asbesto nelle operazioni di manutenzione è stato relativamente esiguo.

**Parole chiave:** alterazioni polmonari asbesto-correlate, manutentori di centrali termoelettriche e idroelettriche, criteri ILO/BIT 1980.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**PREVALENCE STUDY OF ASBESTOS-RELATED LUNG ABNORMALITIES IN ENEL SpA ELECTRICITY PRODUCTION PLANT MAINTENANCE WORKERS.** Since many years research programs have been set up to study the relationship between asbestos occupational exposure and development of asbestos-related lung diseases in electricity production plants workers. In the year 2000 a new study of asbestos-related lung abnormalities prevalence in Italian geothermal and hydrothermal power plant maintenance workers was planned. The cohort comprised 3891 subjects. To meet the criteria, only workers in service for at least six months before 1990 and still in service at power plants in May 2000 were included in the study; chest X-rays were taken and made anonymous. Independent reading of X-rays was made by two groups of specialists, and a third reading of selected discordant readings X-rays was made by another group of specialists. A further diagnostic protocol (including HRCT) was planned

when two out of three readings showed the presence of asbestos related lung abnormalities.

The analysis was made on 3063 subjects (78.7% of the cohort).

The number of asbestos-related abnormalities in two out of three X-ray readings was 122 (4%). The further diagnostic protocol, that included occupational and pathological anamnesis and HRCT, confirmed an asbestos-related occupational lung abnormalities in 41 cases (1.3% out of 3063 subjects).

The prevalence of asbestos-related lung abnormalities among 3063 power plant maintenance workers was 1.3%. If all the cases of lung abnormalities so far detected (data are still provisional) had developed only in the power plant environment, and not in previous working activities, the prevalence of lung abnormalities would be extremely low. These data support the evidence of limited exposure levels to asbestos in this working environment and bears witness to the success of preventive measures to control this specific risk.

**Key words:** asbestos-related lung abnormalities, geothermal and hydrothermal power plant maintenance workers, ILO/BIT 1980 criteria.

### Introduzione

Negli anni passati è stata posta attenzione all'esposizione lavorativa ad amianto nelle centrali di produzione dell'energia elettrica ed alla possibile insorgenza di patologie asbesto-correlate in tale settore lavorativo. La progressiva riduzione dei livelli di esposizione occupazionale ad amianto, ha portato alla pressoché totale scomparsa di quadri conclamati di asbestosi parenchimale, mentre permangono rilievi occasionali di pleuropatia benigna, suggestivi per una pregressa esposizione occupazionale ad asbesto. Nel 2000 è stato avviato uno studio sulla prevalenza di alterazioni polmonari compatibili con esposizione ad amianto negli operatori addetti alla manutenzione nelle centrali idroelettriche e termoelettriche sul territorio nazionale.

### Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio manutentori in attività per almeno 6 mesi prima del 1990 e ancora in servizio presso le centrali al maggio 2000. La coorte complessiva è risultata costituita da 3891 lavoratori. Nella prima fase sono stati eseguiti radiogrammi del torace in proiezione postero-anteriore ed obliqua. Una prima lettura dei radiogrammi è stata effettuata dai radiologi dei centri incaricati della loro esecuzione, al fine di individuare la presenza di lesioni polmonari meritevoli di approfondimenti urgenti. Ogni radiogramma è stato reso anonimo mediante l'utilizzo di codici alfanumerici e la corrispondenza tra codici e nominativi non è stata resa disponibile ai lettori. La seconda fase ha previsto letture indipendenti in cieco da parte di due gruppi di Medici Specialisti dell'Università di Torino e di Milano. La lettura dei radiogrammi è stata svolta secondo l'ultima revisione delle linee guida proposte dall'International Labour Organization nel 1980.

La terza fase è consistita nella lettura, da parte di un terzo gruppo indipendente di radiologi, dei casi risultati discordanti alle prime due letture. A tali radiogrammi è stato aggiunto un campione concordante positivo e negativo alle prime due letture per evitare condizionamenti nella classificazione.

L'ultima fase ha previsto l'accertamento diagnostico clinico. I casi per i quali almeno due letture su tre hanno indicato la presenza di alterazioni polmonari compatibili con un quadro di sospetta pneumoconiosi, sono stati sottoposti presso centri specialistici ad un protocollo clinico di approfondimento che ha compreso l'esecuzione di HRCT torace.

## Risultati

Il numero totale dei radiogrammi ad oggi disponibili per le elaborazioni previste nel disegno dello studio è di 3063 (78.7% sul campione globale). I radiogrammi risultati di qualità non accettabile ai fini della classificazione per lo screening di pneumoconiosi sono 151 (4.9%).

Le alterazioni radiografiche polmonari sono state classificate dal gruppo di lavoro dell'Università di Milano come positive per sospetta pneumoconiosi in 114 casi (3.7%), dal gruppo dell'Università di Torino in 109 casi (3.6%); sono state evidenziate dal gruppo di Milano alterazioni non compatibili per sospetta pneumoconiosi in 416 casi (13.6%), dal gruppo di Torino in 422 casi (13.8%); in 2385 radiogrammi (77.9%) il gruppo di Milano non ha rilevato alcuna alterazione e il gruppo di Torino ha classificato come normali 2382 radiogrammi (77.8%). Analizzando in dettaglio le alterazioni polmonari compatibili con sospetta pneumoconiosi, si rileva che il gruppo di Milano ha osservato in 30 casi (26.3%) alterazioni parenchimali, in 77 casi (67.5%) alterazioni pleuriche, ed in 7 casi (6.1%) alterazioni miste, parenchimali e pleuriche. Il gruppo di Torino ha rilevato in 33 casi (30.3%) alterazioni parenchimali, in 73 casi (67.0%) alterazioni pleuriche ed in 3 casi (2.8%) alterazioni miste.

Il numero di esami radiografici discordanti tra i 2 gruppi di lettori è stato complessivamente di 165 (5.4%).

Il terzo gruppo di lettori ha esaminato in totale 600 radiogrammi; 144 (24.0%) sono risultati positivi per sospetta pneumoconiosi, 72 (12.0%) positivi per alterazioni non compatibili per sospetta pneumoconiosi, mentre in 363 casi (60.5%) non è stata segnalata alcuna alterazione.

Il numero totale di radiogrammi positivo per lesioni polmonari compatibili con sospetta pneumoconiosi ad almeno due letture sulle tre eseguite, è stato complessivamente 122 (4%). Sono stati pertanto convocati ad ulteriori accertamenti clinico-diagnostici 122 lavoratori, e ad oggi sono disponibili i risultati per 94 soggetti (77.0%). L'esecuzione dell'HRCT ha confermato in 42 casi (34.4%) la presenza di alterazioni pleuriche ed

in 3 casi (2.4%) alterazioni pleuro-parenchimali. In seguito all'esame clinico, che ha compreso una raccolta dettagliata dell'anamnesi lavorativa e patologica e gli accertamenti diagnostici necessari, è stata formulata la diagnosi di patologia professionale da asbesto in 41 casi (1.3% sul campione di 3063 soggetti), di cui 38 con interessamento solo pleurico e 3 con interessamento pleuro-parenchimale.

## Discussione e conclusioni

La prevalenza di alterazioni polmonari legate ad esposizione professionale ad amianto è stata, fino ad oggi, poco studiata su ampie coorti di lavoratori; tuttavia, i dati esistenti in letteratura su alcuni gruppi di lavoratori professionalmente esposti, (ad esempio manutentori di istituti scolastici americani), indicano una prevalenza di alterazioni polmonari del 3%. Nel nostro studio, la prevalenza di alterazioni polmonari compatibili con pregressa esposizione ad amianto, in seguito alla lettura dei radiogrammi standard secondo i criteri proposti dall'ILO/BIT nel 1980, è stata del 3.9%. In seguito all'esecuzione degli accertamenti clinico-strutturali di 4° fase, la prevalenza sul totale di 3063 manutentori è risultata dell'1.3%. Le alterazioni evidenziate sono state quasi esclusivamente di natura pleurica, in accordo con quanto rilevato alla lettura dei radiogrammi standard. Seppur in presenza di dati provvisori, si può concludere che, anche ipotizzando un'esposizione professionale ad amianto avvenuta solo nelle centrali idroelettriche e termoelettriche, e non in lavori precedenti, la prevalenza totale delle alterazioni polmonari risulta assai limitata. Questo indica che il livello complessivo di esposizione all'asbesto nelle operazioni di manutenzione è stato relativamente esiguo, a conferma dell'efficacia delle campagne di bonifica ambientale condotte negli anni passati.

## Bibliografia

- 1) Anderson HA, Hanrahan LP, Higgins DN, Sarow PG. A radiographic survey of public school building maintenance and custodial employees. *Environ Res* 1992 Oct; 59(1): 159-66.
- 2) Magnani C, Mollo F, Paoletti L, Bellis D, Bernardi P, Betta P, Botta M, Falchi M, Ivaldi C, Pavesi M. Asbestos lung burden and asbestosis after occupational and environmental exposure in an asbestos cement manufacturing area: a necroscopy study. *Occup Environ Med* 1998 Dec; 55(12): 840-6.
- 3) Alexander DL. School employees: the forgotten municipal workers. *Occup Med*. 2001 Jan-Mar; 16(1): 65-78.

S. Silvestri, A. Seniori Costantini

## Rischio amianto: esposizioni pregresse ed esposizioni attuali

U.O Epidemiologia Ambientale-Occupazionale, CSPO Firenze

**RIASSUNTO.** L'esposizione professionale ad amianto ha interessato un grande numero di lavoratori durante l'ultimo secolo. In particolare, durante il periodo successivo alla seconda guerra mondiale, fino alla fine degli anni '80, esposizioni importanti si sono verificate in numerosi ambiti industriali. Un dato approssimativo può essere rappresentato dal numero di richieste di risarcimento in accordo alla legge n. 257/1992 che ha bandito l'amianto.

I Registri Nazionale e Regionali Mesotelioma raccolgono tutti i casi di questa malattia correlata all'amianto. Analizzando questi dati, gli ambiti industriali a rischio, considerando sia l'intensità che la quantità dell'esposizione, emergono con accresciuta accuratezza. L'uso dell'amianto nei nuovi prodotti è stato bandito in Italia dal 1992. La legislazione emessa durante gli anni '90 include le linee guida tecniche per il controllo del rischio da esposizione durante le operazioni sui prodotti contenenti amianto, che consistono principalmente nella manutenzione o nella rimozione dell'amianto. Conseguentemente, l'esposizione si è ridotta, sia in termini di intensità che in termini di numero di lavoratori esposti, anche se terminerà completamente solo quando l'amianto sarà completamente eliminato.

In questo lavoro, sono illustrati i dati riguardanti gli ambiti industriali a maggior rischio, derivati dai casi toscani, così come la lista delle mansioni dei lavoratori attualmente esposti ad amianto.

**Parole chiave:** esposizione ad amianto, Registro Mesotelioma.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**ASBESTOS RISK: PAST AND PRESENT EXPOSURE.** Occupational asbestos exposure affected a large number of workers during the last century. In particular, during the period following the second world war until the end of the eighties heavy exposures occurred in several industrial divisions. An approximate data can be represented by the number of requests for compensation according to the n. 257/1992 ban asbestos law.

The National and Regional Mesothelioma Registries collect all the cases of this asbestos related disease. Analysing these data, the industrial divisions at risk, considering both intensity and quality of exposure, emerge with increasing accuracy. The use of asbestos in new products has been banned in Italy since 1992.

The legislation issued during the nineties includes technical guidelines for exposure risk control during operations on asbestos containing products, mainly consisting in maintenance or asbestos removal. Consequently, the exposures decreased, both in terms of intensity and in terms of number of exposed workers but exposures will reach a complete end only when asbestos is completely cleared out.

In this paper, data about industrial divisions at major risk, derived from the tuscanian cases, as well as the list of the jobs of the present asbestos exposed workers are illustrated.

**Key words:** asbestos exposure, Mesothelioma Registry.

### Introduzione

L'esposizione professionale ad amianto ha riguardato un altissimo numero di lavoratori per buona parte del secolo scorso. In particolare dalla fine della seconda guerra mondiale a tutti gli anni '80 si sono avute esposizioni importanti in numerosi comparti produttivi. Un dato indicativo è rappresentato dal numero di richieste di benefici previdenziali all'INPS ex legge 257/92, che arriva intorno a 150.000. Il Registro Nazionale Mesoteliomi ed i Registri Regionali raccolgono la casistica della principale patologia asbesto correlata, casistica da cui emerge con crescente chiarezza quali siano i comparti produttivi a rischio, sia per l'intensità che per la qualità dell'esposizione. La legislazione attuale vieta l'utilizzo dell'amianto nei nuovi prodotti, e consente anche un controllo delle operazioni a rischio, che sono costituite soprattutto da lavori di manutenzione o di rimozione dell'amianto ancora in opera. Le esposizioni attuali all'amianto sono quindi diminuite rispetto al passato, sia per numero di esposti totali che per intensità, ma solo con la dismissione totale dell'uso di questo minerale e dei materiali che lo contengono potremo avere la certezza che siano cessate.

In questo contributo si presentano i dati relativi ai comparti a maggior rischio, ricavati dall'analisi della casistica toscana di mesoteliomi e quelli relativi agli attuali esposti ad amianto ricavati dalle relazioni annuali ex art. 9 legge 257.

### Materiali e metodi

Il Registro Nazionale Mesoteliomi ed i relativi Registri Regionali (COR) istituiti formalmente con DPCM nel dicembre 2002, hanno il compito di raccogliere tutti i casi di mesotelioma diagnosticati istologicamente, e di ricostruire, per ogni singolo caso, la storia di lavoro e di vita al fine di accertare un'eventuale esposizione ad amianto. La procedura di lavoro è unificata su tutto il territorio nazionale secondo le Linee Guida pubblicate dall'ISPESL. In particolare ad ogni soggetto viene somministrato un questionario che viene successivamente valutato per stabilire se e quando vi sia stata esposizione ad amianto. Gli archivi registrano e codificano i comparti lavorativi frequentati nonché le mansioni svolte; mediante la raccolta e l'analisi di questi dati è possibile risalire alle condizioni di esposizione del passato, e questo è un punto particolarmente importante, dato che la latenza media per i mesoteliomi è di circa 40 anni.

Esposizioni ad amianto si possono oggi verificare nei comparti - che ancora possono essere definiti "a rischio" - in cui si procede alla rimozione e allo smaltimento di materiali contenenti amianto e nelle aziende che tuttora lo utilizzano indirettamente nei processi produttivi. La legge 257/92 prevede, all'art. 9, che le aziende che operano nei comparti sopra menzionati inviino annualmente alle Regioni una relazione dettagliata contenente le informazioni sulle attività svolte, l'elenco nominativo degli addetti e le relative esposizioni ricavate dalla valutazione del rischio, così come prescritta dal DLgs 277/91. L'U.O di Epidemiologia del CSPO effettua per la Regione Toscana il controllo e l'archiviazione delle suddette relazioni costruendo in tal modo anche una lista nominativa di addetti. La protezione degli attuali

lavoratori dell'amianto dal rischio di inalazione di fibre è affidata a presidi di prevenzione collettiva ed individuale. Negli ultimi dieci anni la legislazione inerente il controllo di questo rischio si è arricchita di numerosi decreti tecnici che indicano precisi metodologie da attuare per un lavoro "sicuro". In particolare il Decreto del Ministero della Sanità del 20 agosto 1999 indica i criteri di scelta delle protezioni respiratorie individuali.

## Risultati

### Ex esposti

La Regione Toscana ha istituito il proprio registro mesoteliomi già nel 1988 e ad oggi ha archiviato 620 casi istologicamente diagnosticati insorti tra i residenti in Toscana dal 1970. Nella Tabella I viene sinteticamente riportata la casistica con la frazione per la quale è stata individuata esposizione ad amianto.

**Tabella I. Casistica Mesoteliomi data 1.1.1970 - 30.6.2003 COR Toscana**

Sesso	N° casi	Con esposizione	%
Maschi	503	407	80,8
Femmine	117	33	28,2
Totale	620	440	70,9

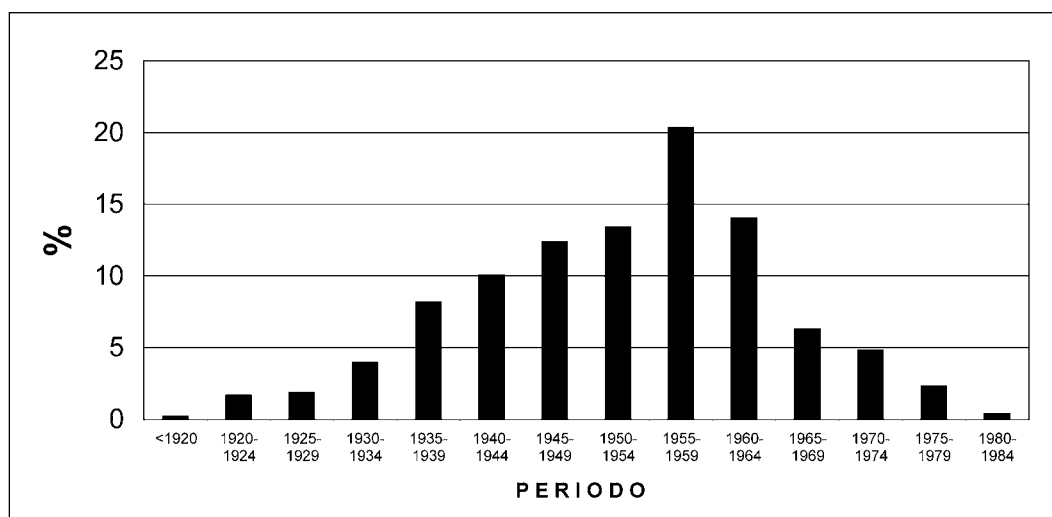
La Tabella II riporta invece la distribuzione dei casi nei singoli comparti produttivi sia della casistica toscana per gli anni 1970 - 2003 che di quella raccolta nei 5 COR (Piemonte, Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Puglia) del Registro Nazionale Mesoteliomi (Re.Na.M) negli anni 1993-1996).

Nel grafico 1 è riportata la distribuzione di frequenza del periodo di prima esposizione ad amianto della casistica toscana. Il dato è ricavato dalle anamnesi lavorative dei casi, come prima esposizione viene individuata quella cronologicamente più lontana dall'anno di diagnosi oppure quella a maggior livello di certezza, nel caso di esposizioni avvenute in più periodi lavorativi.

**Tabella II. Casistica Mesoteliomi 1970 - 2003 suddivisa per comparto COR Toscana e RE.na.m**

Comparto	N° casi Toscana	% COR Toscana	% RE.na.m
Edilizia e coibentazione	60	13,6	10,3
Cantieristica navale	57	13,0	20,6
Costruzione riparazione rotabili	41	9,3	4,9
Cernita stracci	37	8,4	2,8
Metalmeccanica	32	7,3	8,2
Trasporti marittimi	15	3,4	Nd*
Chimica	15	3,4	5,1
Tessile	22	5,0	0,8
Vetro	13	3,0	0,5
Zuccherifici e industria alimentare	12	2,7	2,6
Termoidraulica	11	2,5	2,1
Cemento amianto	11	2,5	6,2
Siderurgia	10	2,3	7,2
Produzione energia elettrica	13	3,0	2,1
Forze armate	10	2,3	Nd*
Portuali	9	2,0	4,6
Trasporti ferroviari	6	1,4	1,3
Concia	4	0,9	Nd*
Manutenzione acquedotti	4	0,9	Nd*
Impianti elettrici	3	0,7	1,5
Altri comparti	55	12,5	Nd*
<b>Totale</b>	<b>440</b>	<b>100,0</b>	<b>Nd*</b>

\* Nd = non determinabile per diversità di accorpamento di comparti produttivi



**Grafico 1. Distribuzione di frequenza del periodo di prima esposizione ad amianto - COR Toscana**

### Attuali esposti

Per quanto riguarda gli esposti attuali sono state registrate complessivamente 1282 relazioni inviate da 1152 ditte, dal 1988 a tutto il 1999. In totale la lista degli addetti comprende 4491 lavoratori. Nella tabella III si riporta la frequenza media sul totale delle relazioni dei comparti maggiormente rappresentativi.

Le relazioni non riportano dati quantitativi sull'esposizione, in quanto presuppongono che le protezioni collettive ed individuali siano sufficienti ad eliminare qualsiasi, anche se pur minimo, rischio di inalazione di fibre.

La letteratura fornisce stime quantitative sui livelli di contaminazione ambientale di fibre aerodisperse misurate in varie condizioni di lavoro.

ro e con operazioni svolte su materiali contenenti amianto di diversa natura, queste stime possono utilmente essere trasposte nella situazioni di interesse. In questo senso un utile riferimento per la stima di livelli di esposizione in assenza di dati ambientali misurati, può essere rappresentato dalla tabella IV (IVa e IVb) che associa intervalli quantitativi ad una scala nominale semi-quantitativa.

**Tabella III. Frequenza delle relazioni per comparto**

ATTIVITÀ	% sul totale delle relazioni
Impianti elettrici	3
Riparazione di rotabili	5
Produzione energia elettrica	5
Edilizia	46
Scoibentazione	22
Autotrasportatori	9
Smaltitori	6

**Tabella IVa. Contaminazioni dovute a fibre di amianto CRISOTILO**

CONCENTRAZIONE	LIVELLO
0 ÷ 2	AMBIENTALE
>2 ÷ 10	MOLTO BASSO
>10 ÷ 100	BASSO
>100 ÷ 600	MEDIO
>600 ÷ 2000	MEDIO ALTO
>2000 ÷ 10000	ALTO
> 10000	MOLTO ALTO

Valori in fibre/litro

**Tabella IVb. Contaminazioni ambientali dovute ad ANFIBOLI o miscela CRISOTILO/ANFIBOLI**

CONCENTRAZIONE	LIVELLO
0 ÷ 2	AMBIENTALE
>2 ÷ 10	MOLTO BASSO
>10 ÷ 100	BASSO
>100 ÷ 200	MEDIO
>200 ÷ 600	MEDIO-ALTO
>600 ÷ 3000	ALTO
> 3000	MOLTO ALTO

Valori in fibre/litro

## Discussione

### Gli esposti del passato

Gli archivi dei mesoteliomi rappresentano oggi un valido punto di osservazione delle esposizioni ad amianto avvenute in passato. Come risulta dalla tabella II vi è sufficiente sovrapposibilità tra il numero di casi osservati ed i comparti in cui l'amianto veniva diffusamente utilizzato. (1) Emergono infatti l'edilizia, la cantieristica navale e la costruzione e manutenzione dei rotabili ferroviari che, per quanto riguarda la frequenza dei casi, hanno un andamento parallelo tra la casistica toscana e quella nazionale. Per le difformità tra le due casistiche devono tenersi in con-

siderazione le diverse caratteristiche produttive delle singole aree e il fatto che la casistica nazionale considerata si riferisce soltanto a 5 regioni su 20, tanti sono i COR che hanno inviato i dati utilizzati nel primo report ISPEL (2). La cernita di stracci ed il tessile, ad esempio, sono caratteristiche della zona pratese, noto centro tessile di importanza nazionale. (3) Interessante risulta anche l'andamento della frequenza dei casi suddivisa per periodo di prima esposizione (Grafico 1) dalla quale possono ricavarsi importanti informazioni:

- 1) Il periodo a maggior frequenza, 1955-59, è sicuramente caratterizzato dalla forte ripresa produttiva del dopoguerra, ma anche dall'inizio dell'impiego di amianto per la coibentazione di rotabili ferroviari avvenuto nel 1956-57 con conseguente incremento del numero di lavoratori esposti.
- 2) Per le esposizioni avvenute nel periodo compreso tra le due guerre, quando verosimilmente le condizioni di lavoro erano pessime dal punto di vista igienico, è possibile ipotizzare che il numero di casi sia stato sicuramente più elevato di quello descritto, dato che fino a non molto tempo fa la definizione diagnostica era decisamente meno accurata, e dato che la registrazione puntuale dei casi è iniziata, con ragionevole precisione, soltanto dall'inizio degli anni '90, con la conseguenza che relativamente a queste esposizioni si sono osservati solo i casi con una latenza particolarmente lunga.

I dati epidemiologici iniziano a dare precise indicazioni anche sulla qualità dell'esposizione, intesa come esposizione a diverse varietà mineralogiche di amianto. In particolare, laddove sia possibile individuare come prevalente l'esposizione ad un solo tipo di amianto, si osserva che le esposizioni pregresse ad anfibioli risultano di gran lunga più pericolose che quelle avvenute prevalentemente a crisotilo. Da citare ad esempio lo studio di coorte sui vetrai della zona di Empoli (4) che non evidenzia nessun caso di mesotelioma nonostante la diffusa utilizzazione di, e conseguente esposizione a, amianto di tipo crisotilo. In questo comparto della medesima zona sono comunque presenti due casi di mesotelioma (uno pleurico ed un altro peritoneale) non descritti nella coorte in quanto non rientranti nei criteri di selezione della popolazione sotto studio. Da una stima degli addetti complessivi (D. Bartoli: comunicazione personale) che si attesta intorno a 7.000 unità per complessivi 200.000 anni/uomo risulta un tasso di mortalità per mesotelioma di 1/100.000, dato inferiore a quello regionale per la popolazione maschile (1,5/100.000). Per contro, in una coorte di addetti ad una industria metalmeccanica che faceva largo uso di lastre di cemento amianto con un contenuto di crocidolite intorno al 20%, si osservano 4 casi su 160 addetti per circa 6400 anni/uomo di osservazione dal 1960 ad oggi. In questo caso il tasso risulterebbe essere 62,5/100.000, ben 40 volte superiore a quello regionale. Nelle altre coorti toscane di ex esposti ad amianto l'incidenza dei casi di mesotelioma è particolarmente rilevante negli addetti alla costruzione di rotabili ferroviari (5) e nei cantieri navali. In entrambi i comparti veniva fatto largo uso di crocidolite. È importante osservare nel contempo che anche livelli contenuti di esposizione che non hanno comportato insorgenze di patologie correlate (asbestosi parenchimali) sono state comunque sufficienti a causare numerosi casi di mesotelioma.

Dai dati forniti dall'INAIL sulle richieste di benefici previdenziali ex legge 257/92 si ricava un numero intorno a 150.000 unità (marzo 2002). Coloro che hanno ottenuto il riconoscimento sono circa 60.000 con il 10% delle domande ancora da esaminare. È doveroso precisare che i riconoscimenti vengono assegnati a coloro che hanno avuto un'esposizione ponderata di 100 ff/1 per almeno 10 anni, criteri quindi molto diversi da quelli utilizzati in ambito RE. Na.M che considera esposti tutti coloro che hanno avuto una esposizione superiore, anche se di poco, a quella della popolazione generale. Il riconoscimento INAIL risulta comunque influenzato da fattori politico-sociali che possono comportare importanti misclassificazioni, tali da rendere difficilmente utilizzabili i dati per scopi scientifici.

### Gli esposti attuali

Non esistono al momento dati epidemiologici su patologie asbesto correlate per gli attuali esposti ad amianto. Si tratta in massima parte di lavoratori giovani che hanno iniziato l'attività circa dieci anni fa, da quando cioè è entrata in vigore la legge di messa al bando dell'amianto. Tuttavia nella lista toscana ricavata dalle relazioni ex art. 9 sono presenti anche i dipendenti delle ferrovie che prestano la loro opera nelle Officine delle ferrovie stesse. Per una non corretta interpretazione della legge molte aziende, che tuttora utilizzano indirettamente amianto nei processi

produttivi non inviano la relazione annuale. Risulta pertanto difficile avere una visione panoramica reale dell'attuale uso dell'amianto. Si tratta verosimilmente lavorazioni in grandi impianti chimici, petrolchimici, siderurgici e di opere di manutenzione navale su un naviglio vecchio che ancora presenta particolari meccanismi con coibentazioni in amianto.

L'altro problema, che riguarda principalmente gli addetti a rimozioni di amianto friabile, risulta essere quello di una scarsa diffusione tra le aziende di una metodologia corretta di valutazione del rischio. La stragrande maggioranza delle relazioni indica "uguale a zero" l'esposizione degli addetti, ma è ragionevole pensare che i cosiddetti "infortuni igienistici" comportino per questi lavoratori esposizioni, se pur minime, ad amianto. Malfunzionamento degli impianti di estrazione dell'aria, contaminazioni accidentali delle aree di cantiere frequentate da addetti senza le protezioni individuali, non corretta applicazione delle procedure di lavoro che si verificano spesso anche per la necessità di effettuare interventi in ambienti molto ostili con posizioni disagiate, sono le principali cause delle esposizioni accidentali.

Una osservazione che è doveroso rilevare riguarda l'adeguatezza delle protezioni respiratorie individuali utilizzate in queste operazioni. Il Decreto del Ministero della Sanità del 20 agosto 1999 indica i criteri di scelta delle protezioni respiratorie individuali calcolando il fattore di protezione, sia nominale che operativo per le varie tipologie di maschere, sul livello di azione del DLgs. 277/91 e cioè su 100 fibre/litro. Va da sé che è consentito utilizzare protezioni respiratorie per concentrazioni ambientali di una certa rilevanza, come di solito si verificano nei cantieri di scoibentazione, che possono "lasciar filtrare" nell'apparato respiratorio fino a 100 ff/litro. Questo risulta essere in palese contraddizione con i dettami del controllo del rischio ad agenti cancerogeni come ben esplicitato nel titolo VII del Decreto 626/94. Per questi motivi sopra elencati è ragionevole quindi assegnare a questi lavoratori una esposizione ad amianto complessivamente superiore a quella della popolazione generale.

## Conclusioni

In conclusione, gli strumenti oggi disponibili (COR regionali, ReNaM,) permettono di sviluppare un'attività di sorveglianza epidemiologica sugli esposti ad amianto sia per approfondire alcuni aspetti di ricerca che per favorire interventi di prevenzione.

In particolare la raccolta di coorti di ex-esposti ad amianto potrà permettere di fare stime di rischio per il mesotelioma (ed anche per il tumore polmonare) in relazione ai tempi di latenza, al tipo di fibra, alla durata dell'esposizione.

Per gli attuali addetti a lavorazioni su amianto è da rilevare una scarsa attenzione da parte delle aziende del settore alle corrette procedure per la valutazione del rischio. L'insistenza con la quale viene valutato "zero" il livello di esposizione potrebbe indurre a pensare, nel malaugurato caso in cui si verifichi una patologia asbesto correlata tra questi addetti, che anche soltanto la manipolazione senza inalazione delle fibre possa essere dannosa. Ma soprattutto questo atteggiamento risulta fuorviante per le attività di sorveglianza sanitaria affidate ai medici competenti.

L'identificazione degli attuali esposti ad amianto fornisce un'importante opportunità per sviluppare programmi di prevenzione primaria, sia per quanto riguarda il controllo sulle esposizioni lavorative da parte dell'Organo di Vigilanza, sia per quanto riguarda interventi mirati all'individuo (Es. interventi per la cessazione del fumo, per una corretta alimentazione).

Appare importante che a livello regionale siano individuate le strutture competenti per sviluppare tali interventi di studio e sorveglianza epidemiologica e di prevenzione primaria.

---

## Bibliografia

- 1) Gorini G et al. Archivio regionale Toscana dei Mesoteliomi Maligni - Rapporto sulla casistica 1988 - 2000. Collana "Ti Con Erre" Regione Toscana - Febbraio 2002.
- 2) Nesti M et al. Registro Nazionale Mesoteliomi - Primo Rapporto. Monografico di Fogli di Informazione ISPESL.
- 3) Paci E et al. Malignant Mesothelioma in non asbestos textile workers in Florence. *Am J Ind Med* 1987; 11: 249-254.
- 4) Bartoli D. Studio di coorte dei lavoratori del vetro artistico nel territorio Empolese. *La Medicina del Lavoro*. Vol 89 n° 5: 1998: 424-436.
- 5) Seniori Costantini A et al. Studio sulla mortalità degli addetti di un'azienda di produzione di rotabili ferroviari. *La Medicina del Lavoro* Vol 91, n° 1 Gen Feb 2000.
- 6) Silvestri S. Gli attuali esposti ad amianto. Atti Conferenza Nazionale Amianto Roma 1999.

D. Mirabelli<sup>1</sup>, C. Magnani<sup>1,2</sup>

## Interazione tra esposizione lavorativa ed ambientale ad amianto. Indagini epidemiologiche

<sup>1</sup> Unità di Epidemiologia dei Tumori, A.S.O. San Giovanni di Torino e CPO - Piemonte

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale

**RIASSUNTO.** La relazione passa in rassegna l'associazione tra esposizione ad amianto e mesotelioma, con particolare riguardo all'esposizione ambientale. A quasi 10 anni dalla cessazione dell'uso industriale di amianto in Italia, si osservano aree caratterizzate da elevata incidenza di mesotelioma, associato ad esposizione paraoccupazionale e da contaminazione ambientale di origine industriale.

**Parole chiave:** amianto, mesotelioma, esposizione ambientale.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

*INTERACTION BETWEEN OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO ASBESTOS. EPIDEMIOLOGICAL SURVEYS. In this short review we present the evidence of association of Malignant Mesothelioma and asbestos exposure in Italy, with focus on environmental exposure. After almost 10 years from the cessation of industrial use of asbestos, areas of high incidence attributable to environmental exposure are still observed.*

**Key words:** asbestos, mesothelioma, environmental exposure.

### Introduzione

A quasi 10 anni dalla cessazione dell'uso industriale di amianto in Italia, si osservano aree caratterizzate da elevata incidenza di mesotelioma, associato ad esposizione paraoccupazionale e da contaminazione ambientale di origine industriale.

È noto da tempo che l'amianto è un fattore di rischio per molte malattie e in particolare per le neoplasie dell'apparato respiratorio. Punti fermi sono gli studi del 1955 sul tumore del polmone condotti da R.Doll e del 1960 sul mesotelioma condotti da Wagner. Al 1973 data il riconoscimento dell'effetto cancerogeno fatto dalla IARC nel primo volume della serie delle monografie sui rischi cancerogeni per l'uomo. La legislazione europea e italiana hanno preso atto con un certo ritardo di queste evidenze scientifiche: la legge 257 del 1992 ha aggiunto l'Italia al novero dei paesi (essenzialmente paesi del nord Europa) che avevano scelto di bandire l'utilizzo dell'amianto e la più recente direttiva CEE ha esteso il divieto dell'uso degli anfibioli a tutti i tipi di amianto.

Nell'articolo di Wagner erano già descritti casi di mesotelioma maligno tra persone che non avevano lavorato nell'industria estrattiva sud africana né avevano preso parte ad attività collaterali a quelle dei minatori, quali la cernita dei materiali o il trasporto. Non era possibile tuttavia distinguere tra circostanze di esposizione strettamente ambientali, quali la ricaduta dalle emissioni in atmosfera dell'attività estrattiva, da quelle legate al reimpiego di materiali e scorie di lavorazione. Nell'articolo pubblicato nel 1965 dalla Newhouse sugli effetti della lavorazione dell'amianto a Londra erano nuovamente rappresentati casi di origine ambientale e questa volta c'era poco spazio per dubitare della rilevanza delle ricadute di emissioni in atmosfera.

Dato l'obiettivo generale di tutela della salute umana attraverso la riduzione dell'esposizione, possiamo definire le priorità attuali nell'individuazione della presenza di amianto in siti industriali, in aree industriali dismesse e via dicendo. Verso la fine degli anni '70 si usavano in Italia circa 170.000 tonnellate di amianto, di cui almeno il 10% anfibioli. Ancora nel '91-'92 secondo le stime della CEE si utilizzavano circa 20.000 tonnellate di fibra di amianto. Siamo nell'anno immediatamente precedente la decisione di abolire l'uso di questo materiale. Si tratta di enormi quantità di prodotti che sono adesso in edifici, in aree dismesse, in discariche e quindi l'attenzione principale dal punto di vista ambientale sta nell'individuare, nel rimuoverle, nello smaltirle. Aggiungerei anche, e vedremo un esempio proprio fornito dall'uso dei dati epidemiologici, la problematica dei siti che contengono naturalmente amianto e da cui vengono tuttora estratti materiali con svariati utilizzi, per esempio le pietre verdi, o che comunque vengono interessati da lavori, quali per esempio sbancamenti per opere stradali e ferroviarie o semplicemente per l'edificazione. Infine aggiungerei i problemi delle priorità di tipo sociale, cioè i criteri per le priorità del risanamento ambientale e l'indennizzo del danno ambientale.

Qual è l'associazione tra diversi tipi di amianto e malattie? È un argomento ancora dibattuto ma credo di poter concludere che esiste evidenza sufficiente di associazione causale per tutti i tipi di amianto con l'asbestosi, con i tumori del polmone e anche con i mesoteliomi, anche se la potenza cancerogena del crisotilo rispetto al mesotelioma è inferiore, come appare dai pochi studi di corte dei produttori di prodotti in solo crisotilo o dei minatori di crisotilo.

L'attenzione dell'epidemiologo quando si parla di esposizioni ambientali all'amianto si rivolge più verso il mesotelioma maligno che non verso le altre patologie. In particolare i mesoteliomi maligni possono essere considerati indicatori di esposizione all'amianto. Sono malattie rare per cui non si conoscono altre cause oltre all'amianto, a parte: (i) l'esposizione a alcuni tipi di fibre aventi caratteristiche simili all'amianto, come l'erionite; (ii) le radiazioni ionizzanti somministrate ad alte dosi, come in certi regimi di radioterapia. Nel caso dell'esposizione ad amianto è evidente che sono causalmente associate ai mesoteliomi maligni anche esposizioni a dosi modeste, purché sia passata una latenza adeguata (almeno di venti anni dall'inizio dell'esposizione).

### I sistemi di sorveglianza epidemiologica basati su dati di routine

I dati di mortalità per tumore maligno della pleura prodotti dall'ISTAT sono analizzati sistematicamente a livello comunale dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in termini di distribuzione geografica dei Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR). Sono inoltre analizzabili in termini di estimatori degli SMR con strumenti quali l'Atlante di Cislughi; quest'ultimo genere di analisi spaziali ha lo scopo di smussare gli effetti della estrema variabilità degli SMR che consegue alla rarità della malattia combinata alla piccola dimensione delle popolazioni comunali. Dati di incidenza dei mesoteliomi maligni sono prodotti dai registri tumori e dal registro nazionale dei mesoteliomi - ReNaM - attraverso i suoi centri operativi regionali.

Il ReNaM è stato costituito ai sensi dell'articolo 36 della legge 277 e ha l'obiettivo di censire i casi di mesotelioma maligno associati ad esposizione ad amianto. In Italia nel 1990, si sono osservati circa 800 casi di mesotelioma maligno, i tassi di mortalità corrispondenti sono di 1,7 per 100.000 e di 0,9 per 100.000 nei due sessi.

Per quanto riguarda invece i dati di incidenza forniti dai registri tumori osserviamo una grande variabilità tra i diversi registri, passando da meno di un caso per centomila nei registri di Latina o Ragusa fino a tassi di incidenza tra gli uomini di 5 o 6 per centomila per anno a Genova e Trieste, entrambe aree portuali e di cantieristica navale. Allo stesso modo tra le donne l'incidenza è più alta nelle aree di Trieste e di Genova arrivando fino a circa un caso per 100.000 per anno.

A livello di dati aggregati è evidentemente impossibile distinguere la proporzione di casi di origine professionale da quella spiegata da modalità non professionali ed in particolare ambientali di contatto con l'amianto.

### La valutazione di alcune aree epidemiche

La tabella I si riferisce al comune di Biancavilla, un comune di circa quindicimila abitanti in provincia di Catania, individuato tramite il sistema di valutazione della mortalità per tumore maligno della pleura dell'ISS. Negli anni dal 1980 al 1993 si erano osservati 9 casi quando al massimo 2 erano attesi e questo ha portato a una serie di studi coordinati

**Tabella I. Mortalità per tumori maligni della pleura, Biancavilla, 1980-1993**

Periodo ed età	Maschi			Femmine		
	Oss	SMR	IC 95%	Oss	SMR	IC 95%
1980-93 tutte età	4	255	69-652	5	676	219-1577
1980 - 87 tutte età	2	270	33-976	2	500	61-1806
1988-93 tutte età	2	244	30-881	3	909	188-2657
1980-93 < 65 anni	2	323	39-1165	3	1111	229-3247
1980 - 93 da 65 anni	2	211	26-761	2	417	51-1505

dal Dr. Pietro Comba dell'ISS con l'integrazione tra competenze diverse, l'anatomopatologo, l'epidemiologo, il mineralogista, il chimico. Ne è emerso che per decenni gli abitanti erano stati esposti a fibre, la cui esatta natura è tuttora oggetto di studio, presenti in un sito da cui venivano estratti i materiali di costruzione comunemente utilizzati nella zona. Il materiale sarebbe stato impiegato almeno in parte per la realizzazione di intonaci e stucchi per le abitazioni, in parte per pavimentazioni stradali, di cortili e così via.

Il secondo esempio (tabella II) è relativo ad esposizioni ambientali come conseguenza di utilizzo intenzionale di amianto in un processo produttivo e riguarda la frequenza di mesotelioma maligno pleurico tra persone che non hanno avuto esposizione lavorativa ad amianto nell'area di Casale Monferrato.

**Tabella II. Casi di mesotelioma maligno della pleura diagnosticati dal 1980 al 1989 in residenti nella USSL di Casale Monferrato per i quali non vi erano indicazioni di esposizione professionale o paraprofessionale ad amianto**

Sesso		USSL di Casale	Città di Casale	Città confinanti	Altre città nella USSL	Provincia di Varese
M	Casi	26	20	4	2	18
	Tasso (*)	4.2	8.2	3.4	0.6	1.0
F	Casi	18	16	0	2	7
	Tasso (*)	2.3	5.1	-	0.7	0.3

(\*) incidenza per 100.000 persone per anno, standardizzato sulla popolazione italiana 1981

Analoga a quella di Casale Monferrato sembra essere la situazione osservata nell'area di Broni in provincia di Pavia dove, negli anni dall'80 all'89 si sono verificati 20 casi incidenti di mesotelioma pleurico. Anche qui i tassi di incidenza erano nell'ordine di 10 volte l'atteso per gli uomini e di 10-12 volte tra le donne. A differenza di Casale Monferrato la situazione di Broni non è ancora stata studiata a sufficienza da permettere di distinguere la casistica dovuta all'attività lavorativa nel cemento amianto da quella dovuta all'esposizione ambientale.

Per indagare ulteriormente gli effetti dell'esposizione ambientale abbiamo condotto uno studio caso controllo multicentrico in alcune aree italiane, in Spagna ed in Svizzera che ha consentito di valutare il rischio conseguente ad esposizione ambientale ad amianto, tra i 53 casi di mesotelioma ed i 232 controlli che non avevano avuto esposizione lavorativa ad amianto (tabella III). I risultati di questo studio possono apparire sorprendenti, in quanto la forza dell'associazione appare sovrapponibile a quella comunemente stimata per le esposizioni professionali, dove il livello di dose è verosimilmente ordini di grandezza superiore. Occorre pertanto illustrare la metodologia con cui è stato condotto lo studio. Sono state raccolte informazioni dettagliate: (i) sulle storie lavorative, (ii) sulle storie residenziali, (iii) sull'ambiente di vita nei pressi dell'abitazione e nella zona di abitazione, (iv) sull'ambiente domestico, (v) sulle attività dei familiari e dei conviventi. Le informazioni sono state raccolte tramite intervista personale con que-

**Tabella III. Rischio relativo (RR) di mesotelioma maligno secondo il livello di esposizione ambientale ad amianto, calcolato su 53 casi e 232 controlli senza esposizione lavorativa. Studio caso controllo multicentrico europeo (Magnani et al, 2000)**

Livello	RR	IC 95%
Mai esposti	1	-
Basso	2.2	0.7-7.6
Intermedio	9.5	2.4-37.0
Alto	45.0	6.4-318.0

stonario standardizzato e sono state valutate in cieco rispetto allo stato caso o controllo da un igienista industriale in ogni centro partecipante, sulla base di un dettagliato protocollo di valutazione dell'esposizione. Per indagare l'effetto delle esposizioni ambientali sono stati esclusi dall'analisi tutti gli esposti ad amianto sul lavoro ed in ambiente domestico, cosicché i non-esposti ambientali sono anche non-esposti sul lavoro ed a casa. Si tratta dunque di persone che, sulla base delle numerose informazioni raccolte e di una valutazione particolarmente attenta delle stesse, non hanno avuto alcuna forma di esposizione ad amianto. Ciò contrasta con quanto è avvenuto comunemente in studi sugli effetti delle esposizioni professionali, dove non si sono indagate le esposizioni domestiche ed ambientali e dove pertanto i non-esposti professionali verosimilmente includevano esposti in seguito ad circostanze extra-professionali.

È stato condotto un ulteriore studio caso - controllo, in un periodo non sovrapposto a quello precedente, sui mesoteliomi maligni della pleura nella popolazione residente nella allora USSL di Casale Monferrato. La metodologia dello studio è stata la stessa precedentemente descritta. I risultati principali sono riportati in tabella IV e mostrano un chiaro gradiente spaziale nel rischio, legato alla distanza dallo stabilimento del cemento amianto. Da notare il brusco calo nell'andamento del rischio tra Casale Monferrato ed i comuni circostanti.

**Tabella IV. Rischio di mesotelioma maligno della pleura in funzione dell'esposizione residenziale ad amianto**

Categoria di esposizione	OR <sub>c</sub>	I.C. 95%
Occupazione nel cemento amianto	52.5	12.5-220.0
Non professionalmente esposti, residenti a:		
Casale, distanza da Eternit (m) <500	27.7	3.1-247.7
500-1499	22.0	6.3-76.5
1500-2499	21.0	4.9-91.8
>2500	11.1	1.8-67.2
Nei comuni limitrofi	8.3	2.1-32.6
Nessuna delle precedenti	1.0	

Negli studi epidemiologici potremmo, avendo a disposizione adeguate informazioni, valutare l'esposizione con stime retrospettive quantitative o semiquantitative. In molti casi tuttavia è stato necessario limitarsi a stime di tipo qualitativo o al massimo su scale ordinali. Infatti per generare stime quantitative o anche semiquantitative è necessario disporre di misure riferite o riferibili al passato, e spesso queste misure mancano. È importante tenere conto che le misure devono essere interpretabili non soltanto in termini di metodi analitici ma anche e soprattutto in termini di strategia del campionamento. Per l'epidemiologo sarebbe essenziale avere a disposizione misure effettuate secondo griglie di campionamento definite in modo da: (i) stimare l'esposizione nei diversi gruppi di lavoratori, (ii) garantire per quanto possibile l'assenza di vizi nella stima. Nei nostri studi siamo stati costretti a basarci su indicatori ordinali non quantitativi di esposizione, ma nonostante questo limite riteniamo di aver ottenuto chiare indicazioni dell'esistenza di una relazione dose - risposta che corrobora la tesi di una effettiva relazione causale tra esposizioni ambientali ad amianto e mesotelioma maligno della pleura.

## Implicazioni per la scelta di priorità di bonifica e per la compensazione del danno da esposizioni ambientali

In accordo con il lavoro portato avanti da Pietro Comba e altri, mi pare importante aggiungere ai criteri tecnici ed epidemiologici per la scelta di priorità nella bonifica una valutazione che tenga conto di criteri etici ed in particolare di compensazione delle disuguaglianze. Più che tutto è necessario che i criteri siano esplicitati e quindi possano, a livello sociale, essere discussi.

Infine desidero menzionare il problema del riconoscimento del danno ambientale, che è completamente aperto e riguarda in Italia soltanto per i mesoteliomi da esposizione ambientale ad amianto un numero di persone che potrebbe essere di duecento per anno.

## Bibliografia

- Comba P, Magnani C, Botti C. L'individuazione delle priorità per il risanamento ambientale dell'amianto: aspetti etici. *Epidemiol Prev* 2000; 24: 85-86.
- Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, Belli S, Grignoli M, Comba P, Nesti M. La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992. Rapporti ISTISAN 96/40.
- Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1955; 12: 81 - 86.
- Gardner MJ, Saracci R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. In: Bignon J, Peto J and Saracci R, editors. *Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres*. IARC Scientific Publications No. 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1989. p. 375-97.
- Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56: 505-513.
- IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 1 (Asbestos). Lyon, 1973.
- Magnani C, Agudo A, González CA, Andron A, Calleja A, Chellini E, Dalmaso P, Escolar P, Hernandez S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramirez J, Turuguet D, Usel M & Terracini B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Brit J Cancer* 2000; 83: 104-11.
- Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Botta M, Mancini A, Andron A. Pleural malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos in Casale, Italy. *Occup Environ Med* 1995; 52: 362-367.
- Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: A case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 915-919.
- Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A, Carboni M, Comba P, Fusco P, Grignoli M, Iavarone I, Martuzzi M, Nesti M, Trinca S, Uccelli R. La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani, 1988 - 1997. Rapporti ISTISAN 02/12.
- Newhouse ML, Thompson H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Brit J Ind Med* 1965; 22: 261 - 269.
- Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrantonio M, Nesti M, Comba P. Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of Eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Arch Environ Health* 2000; 55: 392 - 398.
- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Brit J Ind Med* 1960; 17: 260 - 271.

P. Comba, C. Bruno, R. Pasetto

## Indicazioni di sanità pubblica in aree con contaminazione naturale da fibre asbestiformi

Istituto Superiore di Sanità, Roma

**RIASSUNTO.** Effetti avversi sulla salute associati all'esposizione a fibre asbestiformi presenti naturalmente nell'ambiente sono stati segnalati a partire dagli anni settanta in diversi paesi. Nel presente contributo viene descritto il caso di Biancavilla, comune siciliano, nel quale la presenza di un particolare anfibolo, la fluoro-edenite, ha determinato un cluster di mesoteliomi pleurici. Inoltre sono discusse le indicazioni di sanità pubblica che è opportuno fornire in queste situazioni.

Il caso di Biancavilla ha evidenziato come l'avvio da parte della struttura pubblica di un ampio intervento di risanamento, faciliti la comunicazione con i cittadini tesa a modificare alcuni comportamenti individuali che possono determinare un'esposizione significativa. Per il migliore coinvolgimento della popolazione ed una maggiore efficacia delle raccomandazioni di sanità pubblica viene indicata la via del rinforzo dell'autonomia della comunità nel prendere decisioni, da promuovere soprattutto tramite la comunicazione, nei tempi e modi opportuni, delle conoscenze più significative acquisite sulla problematica locale.

**Parole chiave:** fibre asbestiformi, fluoro-edenite, mesotelioma pleurico.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**PUBLIC HEALTH RECOMMENDATIONS IN AREAS NATURALLY CONTAMINATED BY ASBESTIFORM FIBRES.** Adverse health effects of naturally occurring asbestiform fibres have been reported since the Seventies in various countries. The present paper describes the case of Biancavilla, a municipality located in Eastern Sicily, where the occurrence of the amphibolic fibre fluoro-edenite has been associated to a cluster of pleural mesotheliomas. The public health recommendations aimed at reducing exposure to fluoro-edenite are described. This case study shows the importance of public-driven remedial action, including interruption of activities of previously operating quarries and asphalt paving of roads, in influencing population's compliance to recommendations aimed at modifying individual behaviours. In order to pursue the goal of fostering community's autonomy in decision making, the optimal approach is ensuring timely and transparent information dissemination.

**Key words:** asbestiform fibres, fluoro-edenite, pleural mesotheliomas.

Effetti avversi sulla salute associati all'esposizione a fibre asbestiformi presenti naturalmente nell'ambiente sono stati segnalati a partire dagli anni settanta in diversi paesi mediterranei, Cina e Nuova Caledonia (Tabella I). I siti in esame sono generalmente località rurali, nelle quali per l'edilizia ci si avvale di materiali provenienti da cave locali, e con i residui dell'attività di cava si pavimentano le strade. In tutti i siti menzionati nella tabella I, studi epidemiologici, anche molto semplici, hanno documentato un'anomala incidenza del mesotelioma pleurico; in alcune situazioni sono inoltre stati segnalati altri effetti sanitari associati all'esposizione a fibre, ad esempio un'accresciuta prevalenza di soggetti con placche pleuriche. Per quanto riguarda gli amianti, la fibra più frequentemente riscontrata è la tremolite, ma sono stati descritti anche il crisotilo e la crocidolite. In alcuni casi, gli effetti sanitari identificati sono stati associati alla presenza di fibre diverse dagli amianti: in Anatolia si è individuata l'erionite (20) mentre nel Montana la winchite (19).

**Tabella I. Siti con cluster di mesoteliomi associati a contaminazione naturale da fibre**

SITO	PRINCIPALE TIPO DI FIBRA	REFERENZA*
Cina (Da-yaho)	Crocidolite	10
Turchia (Cappadocia)	Erionite	1
Corsica	Tremolite	18
Grecia (Macedonia)	Tremolite	17
Grecia (Metsovo)	Tremolite	16
Italia (Valle D'Aosta)	Tremolite	14
Nuova Caledonia	Tremolite	9
Turchia (Anatolia)	Tremolite	20
Cipro	Tremolite e crisotilo	13
Grecia del nord	Tremolite e crisotilo	4

\* È indicata l'ultima pubblicazione con dati relativi al cluster di mesoteliomi riferita ad ogni caso

Obiettivo del presente contributo è illustrare il caso di Biancavilla, località ubicata sul versante sud-occidentale dell'Etna, nella quale la presenza di un particolare anfibolo, è stata associata ad un cluster di mesoteliomi pleurici, e discutere le indicazioni di sanità pubblica che è opportuno fornire in queste situazioni.

L'elevata incidenza di mesoteliomi pleurici nel Comune di Biancavilla (Catania), causalmente associata alla presenza di fibre anfiboliche nella roccia lavica utilizzata per l'edilizia locale, è stata oggetto di relazioni alla Conferenza Nazionale sull'Amianto (2, 11) e al XV Incontro Scientifico dell'International Epidemiological Association (3), mentre un rapporto dettagliato sulla vicenda è stato pubblicato negli Archives of Environmental Health (15). Nel rinviare a tali fonti per una trattazione sistematica della problematica tecnico-scientifica, interessa in questa se-

de ricordare che il "cluster" di casi è stato inizialmente individuato attraverso l'esame dei dati di mortalità per tumore maligno della pleura a livello comunale (6), e che un'indagine sul campo svolta congiuntamente dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'ASL di Catania - Distretto di Adrano, ha confermato l'incremento dell'incidenza dei mesoteliomi ed ha escluso la presenza di significative fonti di esposizione ad amianto in ambito lavorativo per i casi in esame. Su suggerimento dei tecnici del comune, si è osservata la presenza di fibre anfiboliche in una cava di roccia lavica. La fibra si trova nelle fratture della lava, in un materiale friabile chiamato "azolo" ed utilizzato ampiamente nell'edilizia locale. La stessa fibra è stata trovata in numerosi campioni di intonaci e nel polmone di una paziente deceduta per mesotelioma pleurico (15). Tale fibra, identificata inizialmente come fase intermedia fra tremolite e actinolite, è risultata successivamente essere una nuova specie minerale, la fluoro-edenite, approvata dall'Associazione Internazionale di Mineralogia il 30.01.2001 con codice 2000-049: l'olotipo è depositato presso il Museo di Mineralogia, Dipartimento di Scienze della Terra, Università "La Sapienza" di Roma (7).

Le prime indicazioni di sanità pubblica relative al sito di Biancavilla sono state fornite già prima dell'identificazione della fluoro-edenite come agente causale. Il cluster di mesoteliomi pleurici inizialmente osservato a Biancavilla sulla base dei dati di mortalità, era infatti relativo al quinquennio 1988-'92 ed era emerso in un rapporto Istisan pubblicato nel 1996 (6). Tutto l'anno successivo fu dedicato agli approfondimenti e alle verifiche precedentemente menzionati e il 18 maggio 1998 il direttore dell'Istituto Superiore di Sanità firmò un parere ufficiale indirizzato al Comune e alla Regione nel quale si fornivano le seguenti indicazioni:

*"Sulla base dei risultati dell'indagine si raccomanda di:*

- *interrompere l'attività estrattiva e ogni altra attività produttiva nella cava di Monte Calvario e ricoprire (con inerti, manto erboso o altro) le aree attualmente occupate da depositi di sabbia e materiale sciolti presenti su Monte Calvario, sia sul versante della cava sia sul versante della circonvallazione;*
- *attuare provvedimenti atti ad abbattere la polverosità nel territorio comunale, anzitutto asfaltare le strade ed eliminare cumuli di sabbia residuati da attività edilizie;*
- *intraprendere un'azione volta ad ottenere, da parte dei cittadini, l'adozione di regole di comportamento atte a mantenere in sicurezza le fibre presenti negli edifici, in particolare: a) confinare con vernici ricoprenti o altro gli intonaci interni alle abitazioni; b) limitare al massimo la manomissione degli intonaci; c) in caso di interventi sugli intonaci adottare modalità che limitano la dispersione di polvere, come bagnare le pareti e i materiali; d) evitare l'uso di trapani e attrezzature abrasive sugli intonaci;*
- *in caso di interventi di una certa entità su edifici esistenti richiedere un piano di lavoro in cui siano specificati i provvedimenti che si intendono adottare per limitare la polverosità;*
- *fare una campagna contro il fumo rivolta in particolare ai giovani;*
- *attivare un sistema di sorveglianza dei nuovi casi di mesotelioma pleurico e peritoneale nella popolazione di Biancavilla, con il coinvolgimento delle strutture sanitarie locali, comprensivo di una rilevazione anamnestica condotta secondo le linee del Registro Nazionale Mesoteliomi e integrato dalla ricerca di fibre in campioni di tessuto polmonare".*

Nel triennio 1999-2001 questi concetti sono stati presentati in più sedi alle autorità sanitarie e ai responsabili delle politiche ambientali, con il risultato dell'inclusione del comune di Biancavilla fra i siti di interesse nazionale per le bonifiche dei suoli ai sensi della Legge 241/90 e successive modifiche ed integrazioni. La perimetrazione del sito di Biancavilla è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 2/10/2002.

Dal 2003 sono iniziati a Biancavilla gli interventi di risanamento ambientale, in particolare la messa in sicurezza dell'ex area di cava, destinata a luogo di conferimento dei materiali prodotti dai lavori in corso nel centro urbano, in particolare dalle opere di bitumatura e asfaltatura delle strade sterrate, e di rimozione dei cumuli di detriti giacenti presso i numerosi edifici tuttora in fase di realizzazione.

L'avvio da parte della struttura pubblica di un ampio intervento di risanamento rende ora più agevole la comunicazione con i cittadini tesa a modificare i comportamenti individuali, come nel caso dei lavori di manutenzione e ristrutturazione degli stabili (12). L'inizio dell'intervento di risanamento fornisce inoltre una nuova funzione all'indagine epidemiologica, che dopo aver svolto il ruolo iniziale di identificazione di un pe-

ricolo in termini qualitativi, deve ora contribuire alle fasi di valutazione del rischio, individuazione delle priorità degli interventi e, in prospettiva, valutazione dell'efficacia degli stessi.

Rientrano fra le indagini epidemiologiche di seconda generazione lo studio della mortalità per broncopneumopatia cronica ostruttiva nei comuni della fascia etnea e delle sue relazioni con la mortalità per mesotelioma pleurico (Biggeti et al., sottoposto per pubblicazione), lo studio della presenza di fibre di fluoro-edenite nell'espessorato di soggetti bronchitici (Putzu, comunicazione personale) e quello della loro presenza nel parenchima polmonare di pecore provenienti da un'area in prossimità del centro abitato di Biancavilla, con il fine di valutare la diffusione della fibra stessa (5).

È opinione degli scriventi che l'adesione della popolazione alle raccomandazioni formulate dalle autorità sanitarie è un fenomeno complesso al quale concorrono diversi meccanismi. Sicuramente una buona "compliance" richiede che vengano forniti messaggi chiari nei momenti opportuni (ad esempio nelle diverse fasi di acquisizione significativa di nuove conoscenze sulla problematica specifica) e che chi fornisce il messaggio sia giudicato affidabile dalla comunità. In questo quadro, l'avvio di un importante progetto di risanamento finanziato con fondi pubblici è un dato di fatto che rende credibili messaggi nei quali si chiede anche ai singoli di fare la loro parte, ad esempio adottando alcune precauzioni nella manutenzione degli edifici. Questo stesso quadro fornisce inoltre la costruzione di reti di supporto per la comunità, che coinvolgono medici di base, insegnanti, giornalisti e altre figure di riferimento per il loro ruolo spirituale, politico, culturale.

Rinforzare l'autonomia della comunità nel prendere decisioni alla luce dei dati rilevati (8) rappresenta la via maestra per rendere efficaci le raccomandazioni di sanità pubblica nei siti inquinati.

## Bibliografia

- 1) Baris Y, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987; 39: 10-17.
- 2) Comba P, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Giammanco G, Gianfagna L, Mastrantonio M, Nesti M, Paoletti L. Alta incidenza di mesoteliomi pleurici ed esposizione a tremolite nel comune di Biancavilla. Conferenza Nazionale sull'Amianto. Roma 1-5 marzo 1999. Riasunti delle comunicazioni orali e dei poster, p. 76.
- 3) Comba P, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Giammanco G, Gianfagna L, Mastrantonio M, Nesti M, Paoletti L. High incidence of pleural mesothelioma and exposure to tremolite in the town of Biancavilla, in Sicily. The XV International Scientific Meeting of the International Epidemiological Association. *Epidemiology for Sustainable Health*. Firenze 31 agosto - 4 settembre 1999. Oral sessions 1999 Vol. 1 p. 243.
- 4) Constantopoulos SH, Theodoropoulos P, Dascalopoulos G, Saratzis N, Sideris K. Metsovo lung outside Metsovo. *Chest* 1991; 99: 1158-61.
- 5) De Nardo P, Bruni B, Sirianni B, Paoletti L. Sheep as animal sentinel: a case-study in Biancavilla. *Atti della società italiana delle Scienze Veterinarie* 2002; LVI: 147-148.
- 6) Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, Belli S, Grignoli M, Comba P, Nesti M. La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992. Roma: Istituto Superiore di Sanità, *Rapporti ISTISAN* 1996; 96/40.
- 7) Gianfagna A, Oberti R Fluoro-edenite from Biancavilla (Catania, Sicily, Italy): Crystal chemistry of a new amphibole end-member. *Am Mineral* 2001; 86: 1489-1493.
- 8) Lambert TW, Soskolne CL, Bergum V, Howell J, Dossetor JB. Ethical perspectives for public and environment health: fostering autonomy and the right to know. *Environ Health Res* 2003; 111: 133-137.
- 9) Luce D, Bugel I, Goldberg P, Goldberg M, Salomon C, Billon-Galland MA, Nicolau J, Quénel P, Fevotte J, Brochard P. Environmental exposure to tremolite and respiratory cancer in New Caledonia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 259-265.
- 10) Luo S, Liu X, Tsai SP, Wen CP. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* 2003; 60: 35-42.

- 11) Manna P. Rischio amianto a Biancavilla. Conferenza Nazionale sull'Amianto. Roma 1-5 marzo 1999. Riassunti delle comunicazioni orali e dei poster, p. 159.
- 12) Manna P, Comba P. Comunicazione con le autorità sanitarie e con il pubblico sui rischi da amianto a Biancavilla (CT). *Epidemiol Prev* 2001; 25: 28-30.
- 13) McConnochie K, Simonato L, Mavrides P, Christofides P, Mitha R, Griffiths DM, Wagner JC. Mesothelioma in Cyprus. *IARC Sci Publ* 1989; 90: 411-419.
- 14) Mirabelli D, Cadum E. Mortality from pleural and peritoneal malignancies in the Upper Susa Valley. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 284-286.
- 15) Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrantonio M, Nesti M, Comba P. Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Arch Environ Health*, 2000; 55: 392-398.
- 16) Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID, Constantopoulos SH. Malignant pleural mesothelioma from non-occupational asbestos exposure in Metsovo (north-west Greece): slow end of an epidemic?. *Eur Respir J* 1996; 9: 1206-1210.
- 17) Sichletidis I, Daskalopoulou E, Tsarou V, Pnevmatikos I, Chloros D, Vamvalis C. Five cases of pleural mesothelioma with endemic pleural calcifications in a rural area in Greece. *Med Lav* 1992; 83: 326-29.
- 18) Viallat JR, Boutin C, Steinbauer J, Gaudichet A, Dufour G. Pleural effects of environmental asbestos pollution in Corsica. *Ann NY Acad Sci* 1991; 643: 438-43.
- 19) Wylie AG, Verkouteren JR. Amphibole asbestos from Libby, Montana: aspects of nomenclature. *Am Mineral* 2000; 85: 1540-1542.
- 20) Zeren EH, Gümürdülü D, Roggli VL, Tuncer I, Zorludemir S, Erkişi M. Environmental malignant mesothelioma in southern Anatolia: a study of fifty cases. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1047-50.

P. Bernardini<sup>1</sup>, B. Schettino<sup>2</sup>, B. Sperduto<sup>1</sup>, F. Giannandrea<sup>1</sup>, F. Burrigato<sup>3</sup>, N. Castellino<sup>1</sup>

## Tre casi di mesotelioma pleurico ed inquinamento ambientale da rocce affioranti di tremolite in Lucania

<sup>1</sup> Università Cattolica del S. Cuore - Roma - Istituto di Medicina del Lavoro

<sup>2</sup> Dipartimento di prevenzione della Azienda Sanitaria Locale 3 di Lagonegro (PZ)

<sup>3</sup> Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze della Terra

**RIASSUNTO.** In una circoscritta zona rurale della Lucania sono stati identificati 3 casi di mesotelioma pleurico: due uomini di 83 e 52 anni ed una donna di 78 anni, che avevano in comune il fatto aver esercitato la pastorizia in quella zona. Si sono ricercate possibili fonti di inquinamento da asbesto: si è subito escluso un inquinamento da manufatti in amianto, ma si è evidenziata la presenza di "pietre verdi", da sempre conosciute dagli abitanti della zona, che in tre successive campagne di prelievo e di indagine chimico-mineralogica, sono risultate in parte costituite da amianto anfibolo classificato come tremolite. Sono in atto da parte di organi istituzionali una serie di iniziative per verificare l'ipotesi di un rapporto di causalità tra la presenza di tremolite e i casi di mesotelioma, affiancate ad iniziative di carattere preventivo mirate alla riduzione della esposizione e alla sorveglianza sanitaria. La vicenda presenta notevoli analogie con casi simili segnalati in Turchia, Grecia, Corsica, Nuova Caledonia e recentemente nella Sicilia orientale.

**Parole chiave:** mesotelioma pleurico, tremolite, inquinamento ambientale.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**THREE CASES OF PLEURAL MESOTHELIOMA AND ENVIRONMENTAL POLLUTION FROM TREMOLITE OUTCROPS IN LUCANIA (ITALY).** In a circumscribed rural area of Lucania (Italy) three cases of pleural mesothelioma have been identified: two men, 83 and 52 years old and a 78 year-old woman, who all had in common the fact of being shepherds in that area. Possible asbestos pollution sources have been sought: we have immediately excluded an asbestos manufactured articles pollution, however we have highlighted the presence of "green stones", which had always been known to the local inhabitants and which, in three subsequent campaigns of collecting and chemical-mineralogical investigations, have resulted partly constituted by amphibole asbestos, classified as tremolite. Official institutions are organising a series of initiatives to verify the hypothesis of a causal relationship between the presence of tremolite and the cases of pleural mesothelioma, and preventive initiatives aimed at reducing exposure and to a sanitary surveillance. Similar problems had been identified in Turkey, Greece, Corsica, New Caledonia and recently in eastern Sicily.

**Key words:** pleural mesothelioma, tremolite, environmental pollution.

### Introduzione

Il presente lavoro si riferisce ad un'esperienza recente riguardante un ristretto territorio della Lucania sito all'interno dei comuni di Lauria e di Castelluccio Superiore, in cui sono stati diagnosticati tre casi di mesotelioma pleurico (MP) nel quinquennio 1998-2002. Su iniziativa di uno degli autori (B.Sc.), dirigente medico del Dipartimento di Prevenzione territorialmente competente, si sono ricercate cause di inquinamento ambientale da amianto che potessero giustificare tale inattesa evidenza. È stata subito esclusa un'origine professionale legata ad attività industriali a rischio, assenti nella zona, o a manufatti potenzialmente inquinanti; si sono pertanto ricercate cause naturali di inquinamento facendo riferimento ad un tipo particolare di rocce presenti nella zona, da sempre note agli abitanti della zona, come "pietre verdi" o "ofioliti" di colore bianco con venature verdognole che, secondo Plinio, le faceva assomigliare alla pelle di un serpente. Si tratta di rocce basiche ed ultrabasiche, effusive ed intrusive. Un'iniziale campagna di campionamenti (maggio 2002) su queste rocce portò ad un esito negativo per un difetto nelle selezione dei prelievi: l'esame microscopico dei materiali, effettuato presso l'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma, non portò infatti all'evidenza di fibre di amianto. Una seconda campagna (maggio 2002), mirata alle rocce della zona in cui avevano vissuto e lavorato le persone affette da MP, portò all'evidenza di asbesto anfibolo mineralogicamente inquadrato come tremolite, presente in 4 dei 12 campioni prelevati. Tale evidenza, non segnalata nelle mappe geologiche della zona, ha posto indicazione ad una ulteriore campionatura (Luglio 2002), effettuata con la piena consapevolezza del problema e con specifica competenza mineralogico-ambientale: la nuova indagine ha confermato la presenza di tremolite in tutte le zone di prelievo site nel territorio in cui avevano vissuto le persone affette da MP.

L'evidenza epidemiologica qui segnalata si ricollega a situazioni simili, segnalate nella letteratura recente, di zone rurali in varie parti del mondo, in cui si è evidenziato un inquinamento naturale da fibre di amianto, derivato da minerali presenti nella zona e talvolta usato come materia prima per impieghi in edilizia civile.

Nel 1978 Baris e coll. segnarono 36 casi di MP diagnosticati in 7 anni a Karain, un villaggio di 600 abitanti dell'Anatolia centrale, con un'incidenza annuale di MP superiore ad 8,7 casi per 1000 abitanti. La causa di tali neoplasie fu identificata nell'inquinamento da erionite, un silicato fibroso della famiglia delle zeoliti, simile all'amianto, presente nei minerali della zona (1).

Nel 1987 McConochie e coll. presentarono l'esperienza di Cipro, in cui furono evidenziati vari casi di MP attribuiti inizialmente ad un'importante miniera di crisotilo, successivamente ascritti ad un diffuso inquinamento da tremolite (2).

Nel 1987 Langer e coll. segnarono un inquinamento ambientale da tremolite in 4 villaggi del Metsovo (Nord Est della Grecia), in cui il MP aveva costituito, tra il 1981 e il 1985, l'1% delle cause di morte. L'inquinamento era dovuto all'intonaco utilizzato per tingeggiare di bianco le case, che conteneva tremolite in concentrazioni elevate. La tremolite proveniva da rocce della zona (3).

Nel 1991 Goldberg e coll. segnarono 12 casi di MP in Nuova Caledonia (territorio francese del Pacifico meridionale) in una popolazione

di 145.000 abitanti studiati in un periodo di 10 anni; i casi risultarono correlati alla tremolite, anche in questo caso utilizzata come intonaco bianco usato per l'edilizia; la tremolite derivava da rocce affioranti presenti nella zona. Il dato fu confermato in una ricerca successiva, in cui furono misurati i livelli di inquinamento su campioni di aria raccolti durante la preparazione dell'intonaco e all'interno delle case così intonacate, mentre si effettuavano le pulizie: furono rilevati valori di inquinamento rispettivamente fino a 558 e 78000 fibre/litro (4).

Analogamente Sichletidis e coll. nel 1992 segnalano 5 casi di MP in una popolazione rurale della Macedonia (Grecia) legati ad inquinamento ambientale da tremolite presente nell'intonaco con cui venivano trattate le case di 7 villaggi. Sino al 1935 si era utilizzato un intonaco contenente fino al 90% in volume di amianto (crisotilo e tremolite, con leggera prevalenza del crisotilo). All'interno delle case era stato evidenziato inquinamento da amianto in concentrazioni di 10 fibre/litro (5).

Nel 1993 Rey e coll. segnalano 14 casi di MP in una popolazione che viveva nel nord est della Corsica esposta ad un inquinamento ambientale da tremolite, derivata da una miniera di amianto della zona. L'incidenza del MP nella zona fu stimata in 10 casi per 100.000 persone per anno (6).

Nel 2000 Paoletti e coll. hanno pubblicato i dati relativi a 13 casi di MP a Biancavilla, un comune di 22.000 abitanti della Sicilia occidentale, in cui si è evidenziata la presenza di amianto anfibolo (tremolite e fluoroedenite) in cave di roccia site in una collina vulcanica nelle vicinanze del paese (7). Tale evidenza epidemiologica è stata recentemente approfondita ed ampliata (8).

## Materiali e metodi

I casi di mesotelioma sono stati individuati per informazione diretta del dirigente medico del Dipartimento di Prevenzione tramite il nucleo epidemiologico aziendale della ASL e per notifica al Centro Operativo Regionale della Regione Lucania del Registro Nazionale dei Mesoteliomi.

La presente indagine si riferisce alla provincia di Potenza, in un circoscritto territorio di confine tra i comuni di Lauria e Castelluccio Superiore, in particolare nella zona "Seluci". La popolazione dei due paesi è di 2114 abitanti.

In quest'area sono state effettuate tre campagne di prelievi, coordinate da uno degli autori (B.Sc.), due nei mesi di maggio 2002 ed una nel luglio 2002. Alla terza campagna di prelievi hanno partecipato due degli autori (B.Sp. e F.B.) con competenza geomineralogica e geo-chimica.

Le analisi chimico-mineralogiche sono state eseguite presso il Centro di Igiene Industriale dell'Istituto di Medicina del Lavoro della Università Cattolica di Roma e presso il Dipartimento di Scienze della Terra della Università di Roma "La Sapienza".

Le analisi sono state effettuate tramite microscopia ottica a contrasto di fase e microscopia elettronica a scansione (SEM) con analizzatore di raggi X a dispersione di energia e diffrattometria a raggi X.

## Risultati

### a) Analisi dei casi

#### Caso n. 1

Si tratta di un uomo nato nel Comune di Castelluccio Superiore (PZ) e deceduto nell'anno 2000 all'età di 83 anni nel Comune di Castelluccio Inferiore (PZ), in conseguenza di MP. Egli aveva sempre lavorato nella zona come allevatore di ovini ed aveva a lungo praticato la pastorizia nelle zone oggetto della presente indagine.

#### Caso n. 2

Si tratta di un uomo nato e vissuto nella Contrada Seluci di Lauria, deceduto nel maggio 2001, all'età di 52 anni, per un MP diagnosticato 5 mesi prima. Egli aveva lavorato come manovale-muratore dall'età di 20 a 50 anni e contemporaneamente aveva svolto l'attività di pastore di ovini, la cui stalla era stata costruita in muratura utilizzando anche le "pietre verdi" della zona. Ricoverato presso l'Ospedale di Lagonegro (PZ) per febricola, marcata astenia e dolore all'emitorace destro, fu evidenziato versamento pleurico destro risultato di natura siero-ematica, con istologia sostanzialmente negativa. La TAC evidenziò, a livello del cuscinetto adiposo paracardiacico destro, un processo espansivo multinodulare adeso al pericardio e alla pleura diaframmatica anteriore, di densità solida, poco vascolarizzato, del diametro di circa 8 cm. La pleura restante era interessata da multipli ispessimenti nodulari diffusi. La pleura di sinistra appariva diffusamente ispessita. L'esame toracoscopico evidenziò un diffuso e irregolare ispessimento della pleura parietale dorsale, con estese nodulazioni di varie dimensioni, in parte confluenti e di aspetto francamente eteroplastico. L'esame istologico portò alla diagnosi di mesotelioma pleuropericardico di tipo epiteloide, con positività di Ck pool e Ag-mesoteliale, negatività per CEA.

#### Caso n. 3.

Si tratta di una donna deceduta nel maggio 2002 per MP all'età di 78 anni, che aveva lavorato come casalinga e spesso come addetta alla pastorizia di un piccolo gregge di ovini di sua proprietà. La donna viveva nella Contrada Seluci. Ricoverata nel febbraio 2002 per versamento pleurico sinistro risultato di natura sieroematica. Dopo poche settimane il versamento si riformò e fu più volte evacuato. Fu poi effettuato un talcaggio a scopo pleurodesico che contribuì ad un notevole miglioramento della sintomatologia nelle settimane seguenti. La reazione di Mantoux era negativa. L'Rx evidenziò a sinistra una placca calcifica tra campo polmonare superiore e medio e la TC spirale, a livello della doccia costovertebrale posterolaterale sinistra, un grossolano ispessimento mammellonato della pleura parietale, esteso fino al tratto posterolaterale della pleura costale in corrispondenza della placca calcifica evidenziata alla radiografia. L'ispessimento pleurico coinvolgeva il pilastro diaframmatico e verosimilmente i muscoli intercostali. Nel tessuto polmonare adiacente erano presenti addensamenti parenchimali fibrodisventilatori. La biopsia pleurica evidenziava il seguente quadro immunomorfologico: positività di Ck pool, calreatina e Ag mesotelio; negativi CEA e TTF. Il quadro risultava compatibile con mesotelioma epiteloide.

Tabella I. Casi di mesotelioma di origine ambientale riportati in letteratura

Zona	Tipo di fibre coinvolte	Incidenza di mesotelioma	Tipo di esposizione	Anno (Bibliografia)
Corsica	Tremolite	10 casi /100000/anno	Inquinamento ambientale	1993 (6)
Cipro	Tremolite	Alta	Inquinamento ambientale	1987 (2)
Grecia (Metsovo)	Tremolite	Alta	Da intonaco di abitazioni	1987 (3)
Italia (Sicilia, Biancavilla)	Tremolite e fluoro-edenite	13 casi/22.000 abitanti/13 anni	Inquinamento ambientale	2000 (7)
Grecia (Macedonia)	Crisotilo e tremolite	Alta	Da intonaco di abitazioni	1992 (5)
Nuova Caledonia	Tremolite	12 casi/145000 abitanti/10 anni	Da intonaco di abitazioni	1991 (4)
Turchia	Erionite e Tremolite	36 casi/600/ 7 anni	Inquinamento ambientale	1981 (1)

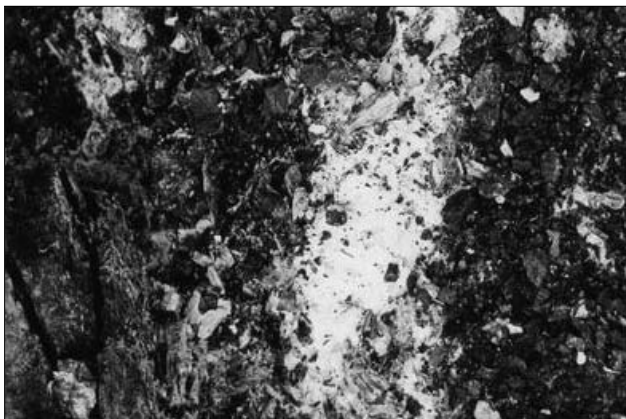
### b) Indagini mineralogiche e microscopiche

Nella quasi totalità di campioni prelevati nella zona interessata nella terza campagna di prelievi di rocce sono state rilevate fibre di anfibolo mineralogicamente inquadrato come tremolite.

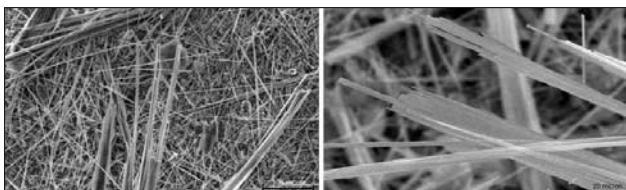
Nella Fig. 1 è indicato un tipico affioramento di pietre verdi, ricoperto da un sottile strato di terra piuttosto spoglio di vegetazione in quanto la presenza di elevate concentrazioni di magnesio del terreno ne inibisce lo sviluppo. Di fatto buona parte del territorio è costituito da rocce di tremolite ricoperte da un sottile strato di terra. Nella Fig. 2 viene mostrato un particolare delle fibre di tremolite affioranti su zone di pascolo della contrada Seluci. Nella Fig. 3 grande e piccola si evidenzia l'immagine al microscopio elettronico a scansione (SEM) di fibre di tremolite provenienti dalla zona.



**Figura 1. Tipico affioramento di "pietre verdi" di tremolite tra le zone di pascolo della contrada Seluci**



**Figura 2. Fibre di tremolite affioranti su zone di pascolo della contrada Seluci**



**Figura 3. Esame con microscopia elettronica a scansione (SEM) dei campioni di tremolite prelevati dalla zona**

### Discussione

L'inquinamento naturale da tremolite, individuato nella presente indagine, costituisce un fattore di rischio per la salute delle persone che vivono nella zona o vi lavorano come addetti alla pastorizia o in altre attività quali agricoltura ed edilizia.

Per chi lavora come pastore si tratta di un vero e proprio rischio professionale di origine naturale, particolarmente elevato per il fatto che la tremolite costituisce lo strato roccioso immediatamente sottostante ad una sottile cotica di terra: il movimento del gregge facilita la movimentazione della polvere contenente l'anfibolo. La secchezza del territorio ed il fatto che si tratti di una zona molto ventilata accrescono il rischio.

Va anche aggiunto che le rocce di amianto, per la loro elevata concentrazione in magnesio, ostacolano lo sviluppo di una florida vegetazione che possa compattare lo strato superficiale di terra. Come intervento preventivo per evitare l'esposizione nella zona in esame, i Sindaci dei due paesi, in accordo con le autorità regionali, hanno vietato la pastorizia, l'agricoltura intensiva e la movimentazione di terra ed insieme hanno richiesto al Dipartimento di Scienze della Terra dell'Università di Roma una mappa dettagliata degli affioramenti per un'area di 10-15 Km quadrati. La mappa potrà costituire il presupposto per eventuali interventi di ricopertura.

Sono anche in atto una serie di iniziative coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Regione Basilicata con i seguenti obiettivi.

- Valutare l'esposizione mediante indagini ambientali mirate a definire la dimensione e l'estensione del fenomeno.
- Valutare se esiste realmente un rapporto di causalità tra esposizione ambientale ed il cluster di casi di MP qui riportati (in uno dei tre casi l'esposizione potrebbe anche essere legata al lavoro ed edilizia), rapporto che al momento appare fortemente verosimile ma non accertato. Lo scopo potrà essere raggiunto con indagini epidemiologiche sistematiche per identificare retrospettivamente e prospettivamente casi di MP ed altre eventuali patologie respiratorie (placche pleuriche, tumori polmonari, fibrosi, broncopneumopatie croniche ostruttive) correlabili con l'esposizione.
- Mettere a punto un programma di sorveglianza sanitaria nelle zone a rischio di inquinamento naturale, mirato alla diagnosi precoce di patologie amianto-correlate, sapendo che per il MP gli screening hanno un valore limitato, mentre risultano molto più vantaggiosi per le patologie polmonari amianto correlate, in quanto possono permettere la completa eradicazione di neoplasie diagnosticate in fase precoce. D'altra parte gli screening non sono scevri dal rischio di identificare falsi positivi (che creano indebita angoscia nelle persone in cui viene sospettata e non confermata una malattia grave) e falsi negativi che possono ritardare il riscontro della malattia.

Per vari motivi la sorveglianza sanitaria di una popolazione esposta a rischio ambientale sembra avere punti di contatto con la sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto: in comune c'è la necessità di protrarre a lungo la sorveglianza, mentre diversa è la qualità dell'esposizione, in genere meno intensa di quella professionale, ma più protratta in quanto va molto al di là delle 8 ore al giorno per cinque giorni alla settimana.

È stato dunque predisposto un programma di sorveglianza sanitaria a carattere periodico su tutta la popolazione interessata, che comprende visita medica con anamnesi guidata da un questionario predisposto per circoscrivere l'esposizione, esame funzionale respiratorio con studio della diffusione del CO, radiografia del torace, eventuale valutazione pneumologica con TC a spirale.

Inoltre, alla luce della letteratura più recente, si potrebbe proporre anche l'utilizzo di biomarcatori sierologici (proteina p53, anticorpi anti-p53, proteine hnRNP A2B1, ecc.) utilizzati nella sorveglianza sanitaria di ex esposti ad asbesto, che potrebbero portare, una volta validati clinicamente, ad una precoce identificazione di casi di neoplasie asbesto-correlate (9-12).

La vicenda presentata appare di grande interesse dal punto di vista della prevenzione e dell'epidemiologia: è consolante per la Medicina del Lavoro che sia venuta alla luce per l'impegno di uno specialista, allora specializzando, in Medicina del Lavoro, sensibilizzato al problema durante il corso di specializzazione.

Probabilmente il Medico del Lavoro è l'unico specialista, tra quelli che operano sul territorio, che possiede competenze di clinica, di oncologia, di igiene industriale ed ambientale, di epidemiologia, di scienza della prevenzione, che sono necessarie per portare allo scoperto una vicenda quale quella qui presentata, e poi gestire e coordinare tutte le conseguenti strategie di prevenzione.

---

## Bibliografia

- 1) Baris YI, Saracci R, Simonato L, Skidmore JW, Artvinli M. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in central Turkey. *Lancet* 1981; II: 984-987.
- 2) McConnochie K, Simonato L, Mavrides P, Christofides P, Pooley FD, Wagner JC. Mesothelioma in Cyprus: the role of tremolite. *Thorax* 1987; 42: 342-7.
- 3) Langer AM, Costantopoulos SH, Nolan RP, Moutsopoulos HM. Association of Metsovo lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *Lancet* 1987; 25: 965-7.
- 4) Goldberg P, Goldberg M, Marne MJ, Hirsch A, Tredaniel J. Incidence of pleural mesothelioma in New Caledonia: a 10-year survey (1978-1987). *Arch Environ Health* 1991; 46: 306-09.
- 5) Sichletidis L, Daskalopoulou E, Tsarou V, Pnevmatikos I, Chloros D, Vamvali C. Five cases of pleural mesothelioma with endemic pleural calcifications in a rural area in Greece. *Med Lavoro* 1992; 83, 4: 326-329.
- 6) Rey F, Boutin C, Steinbauer J, et al. Environmental pleural plaques in an asbestos exposed population of Northeast Corsica. *Eur Respir J* 1993; 6: 978-82.
- 7) Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrantonio M, Nesti M, Comba P. *Arch Environ Health* 2000; 55(6): 392-398.
- 8) Proietti L, Rapisarda V, Giarrusso S, D'Antona C, Valentino M, Duscio D. Mortalità per mesotelioma pleurico nel periodo 1988-1998 nei residenti di un comune etneo: studio epidemiologico. Atti del 65° Congresso SIMLII. Messina-Naxos. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25: 2
- 9) Field JK, Brambilla C et al. Consensus statements from the Second International Lung Cancer Molecular Biomarkers Workshop: A European strategy for developing lung cancer molecular diagnostic in high risk populations. *Int J Onc* 2002. 21: 369-373.
- 10) Brambilla C et al. Early detection of lung cancer: role of biomarkers. *Eur Resir J Suppl.* 2003; 39: 36s-44s.
- 11) Lutz W et al. Gene p53 mutations, protein p53, and anti-p53 antibodies as biomarkers of cancer process. *Int J Occup Med Environ Health* 2002; 15(3): 209-18.
- 12) Qiao YL et al. A case-cohort study of an early biomarker of lung cancer in a screening cohort of Yunnan tin miners in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(11): 893-900.

Pagina 412  
Bianca

## **SIMPOSI SATELLITI**

### **APPLICAZIONI DELL'EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE**

G. Trenta

## Epidemiologia dei tumori radioinducibili

AIRM, Roma

**RIASSUNTO.** L'oncogenesi da radiazioni è un tema che ha trovato ormai una sua chiara collocazione nosologica attraverso la medicina basata sull'evidenza che si fonda su solide basi scientifiche e mediche. La Radiobiologia e la Radioepidemiologia sono le due branche: scientifica e medica, che hanno consentito di raggiungere tale scopo. Il grandissimo numero di dati raccolti ed analizzati da numerosi organismi internazionali e nazionali (RERF, NIH, BEIR, ICRP, IARC, UNSCEAR) (1-9) consentono di individuare gli organi e tessuti maggiormente suscettibili di induzione oncogena e di valutarne la entità attraverso il rischio relativo in funzione principalmente della dose, ma anche di altri parametri relativi all'esposizione. Così è ora possibile classificare tessuti e organi con riferimento a questa loro suscettibilità. L'autore sulla base dei dati di letteratura propone una scala in cui i tessuti ed organi suscettibili vengono suddivisi in una scala con grado: "molto alto", "alto", "medio", e "basso" di oncoinducibilità da radiazioni. Lo scopo è quello di fornire una ausilio indicativo ai medici che svolgono la sorveglianza medica degli esposti a radiazioni ionizzanti.

**Parole chiave:** esposizione a radiazioni, oncogenesi, sorveglianza medica.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**EPIDEMIOLOGY OF IONISING RADIATION INDUCED CANCERS.** *The radiation oncogenesis is a theme well defined from the nosological point of view by the "Evidence Based Medicine" (EBM) founded on sound scientific and on sound medical evidences. Radiobiology and radioepidemiology are the scientific and medical branches for this purpose. The very huge number of collected data analysed by numerous international and national scientific organisms (RERF, NIH, BEIR, ICRP, IARC, UNSCEAR) (1-9) can individuate the more susceptible organs and tissues to radiation cancer and the extent of their susceptibility by the evaluation of the relative risk related mainly to dose but also to other exposition parameters. So it is now possible to categorize many organs and tissues bearing in mind their specific susceptibility to cancer induction by ionising radiation. The author on the basis of the literature data propose a scale to categorize the interested organs and tissues in "very high", "high", "medium" and "low" steps of susceptibility to radiation cancer. The aim of this is to give an indicative aid to the occupational physicians actuating the medical surveillance on the radiation exposed workers.*

**Key words:** radiation exposure, radiation oncogenesis, medical surveillance.

### Le basi valutative

Le valutazioni di oncogenicità di una sostanza e le conseguenti valutazione di rischio individuale devono essere saldamente ancorate alla "medicina basata sull'evidenza", cioè a un tipo di valutazione sanitaria basata su due solidi pilastri:

- **Solida evidenza scientifica**  
intesa come insieme di osservazioni, scoperte o conclusioni statisticamente ed epidemiologicamente validi, statisticamente significativi, riproducibili e che hanno superato una revisione tra pari (peer review);
- **Solida evidenza medica**  
intesa come insieme di osservazioni, scoperte o conclusioni coerenti con le correnti conoscenze mediche e talmente ragionevoli e logiche da costituire la base della gestione di una situazione medica.  
Seguendo questo criterio, le basi più importanti per lo studio degli effetti oncogeni, e quindi per la radioprotezione, sono la radiobiologia e la radioepidemiologia.

### La radioepidemiologia

Pertanto, sulla base della sperimentazione radiologica su animali (radiobiologia) ed analizzando i dati provenienti dai vari studi sugli esposti alle radiazioni per varie ragioni a dosi medio-alte, molti organismi scientifici (RERF, NIH, BEIR, ICRP, IARC) (1-8) si sono impegnati nella valutazione del rischio oncogeno radioindotto producendo numerosi documenti. Recentemente l'UNSCEAR, Organismo scientifico delle Nazioni Unite per lo studio degli effetti delle radiazioni, ha prodotto per l'Assemblea un suo rapporto sul tema (9), nel quale ha preso in esame le numerose serie epidemiologiche, che ormai si sono proposte come oggetto di valutazione e di analisi (85 studi su esposti a radiazioni di basso LET e 48 su esposti a radiazioni di alto LET).

Analizzando i rapporti degli organismi citati è possibile stralciare gli elementi significativi, riportando i siti per i quali vengono rilevati dei valori numerici indicativi di un eccesso di rischio, come indicato nella tabella I.

### La categorizzazione

Sulla base della tabella I e delle indicazioni numeriche del rischio oncogeno valutati nei rapporti indicati, appare ragionevole suddividere organi e tessuti in quattro classi di suscettibilità oncogena alle radiazioni, secondo la scala riportata in tabella II.

La scala indicata, senza pretendere di essere una acquisizione definitiva e di universale accettazione, rappresenta alla luce di quante esposto un concreto strumento con cui confrontarsi in tutte quelle valutazioni sanitarie nelle quali le radiazioni, per dirla con lo IARC, sono chiamate in causa come "agenti cancerogeni per l'uomo".

**Tabella I. Organi per i quali è valutato un eccesso di rischio relativo**

Organo/ tessuto/apparato	ICRP 26 (Mortalità)	NIH (Incidenza)	BEIR V (Mortalità)	ICRP 26 (Mortalità)	RERF 88 (Mortalità)	Rad.Res.94 (Incidenza)	UNSCEAR 2000 (Incidenza)
<b>Apparato digerente</b>			x				
Colon		x		x	x	x	x
Esofago		x		x	x	x	x
Fegato		x		x	x	x	x
Stomaco		x		x	x	x	x
Pancreas		x					
Paratiroidi		x					
<b>Apparato respiratorio</b>			x				
Cavità orale e faringe						x	
Laringe					x		
Polmone	x	x		x	x	x	x
Mammella	x	x	x	x	x	x	
Ovaio				x	x	x	x
Utero						x	
Prostata					-	x	x
Tiroide	x	x		x	x	x	x
Leucemia	x	x	x	x	x	x	x
Mieloma					x		x
Linfoma NH							x
Linfoma H							x
Osso compatto	x	x		x	x		x
Pelle				x	x	x	x
Reni e Vescica		x		x	x	x	x
SNC (escluso cervello)				x	x	x	
Altre sedi	x		x				
Organi rimanenti				x			

**Tabella II. Radioinducibilità oncogena**

Molto alta	Alta	Media	Bassa
<i>Leucemia</i>	<i>Colon</i>	<i>Ovaio</i>	<i>Pancreas</i>
<i>Mammella</i>	<i>Stomaco</i>	<i>Mieloma</i>	<i>Cavità orale e faringe</i>
<i>Tiroide</i>	<i>Pelle</i>	<i>SNC</i>	<i>Laringe</i>
<i>Polmone</i>	<i>Reni vesc.</i>	<i>Prostata</i>	<i>Paratiroidi</i>
	<i>Esofago</i>		<i>Utero</i>
	<i>Fegato</i>		<i>Linfoma NH</i>
	<i>Osso</i>		<i>Linfoma di H</i>

**Bibliografia**

- World Health Organization - International Agency for Research on Cancer - IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans: "Ionizing Radiation, Part 1" e "Ionizing radiation, Part 2" - Vol. 75 e 76, Lyon, 2000.
- National Research Council - Advisory Committee on The Biological effects of Ionizing Radiation - The effects on populations of exposure o low levels of ionizing radiations (BEIR III). Washington, D.C, National Academy of Sciences. (1980).

- International Commission on Radiological Protection - Recommendation of the International Commission on Radiological Protection - Publication 26 - Pergamon Press, Oxford 1977.
- Report of the National Institutes of Health ad hoc working group to develop radioepidemiological tables - NIH Publication n° 85-2748 Washington DC 1985.
- Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Life span study report II. Part 2. Cancer mortality in the years 1950-85 base on the recently revised doses (DS86) - RERF-TR 5-88, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima 1988.
- National Academy of Sciences - National Research Council: Health effects of Exposure to Low Levels of Ionising Radiation - Commission on the Biological Effects of Ionising Radiation BEIR V Report - National Academy Press Washington DC (1989).
- International Commission on Radiological Protection - Recommendation of the International Commission on Radiological Protection - Publication 60 - Pergamon Press, Oxford 1991.
- Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Cancer incidence in Atomic Bomb Survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. Radiation Research Vol. 137, n° 2 February 1994.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) - Sources and Effects of Ionising Radiation - UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I and II - United Nations, New York 2000.

I. Figà-Talamanca, F. Giordano

## Applicazioni dell'epidemiologia per la tutela della salute riproduttiva

Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo - Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

**RIASSUNTO.** La relazione discute di alcune tematiche che riguardano l'uso del metodo epidemiologico per la tutela della salute dei lavoratori focalizzando in particolare l'uso della epidemiologia nella identificazione dei rischi e nella prevenzione dei danni alla salute riproduttiva.

Una prima osservazione è che non sempre occorre acquisire nuovi dati per individuare un rischio e indirizzare la prevenzione: talvolta basta saper "leggere" i dati che ci pervengono da studi e da statistiche disponibili.

La ricerca epidemiologica deve invece maggiormente contribuire a svelare il ruolo e i meccanismi di azione di agenti ambientali e lavorativi poco noti. Questo necessita di studi, che permettono di quantificare le esposizioni nel modo più preciso possibile (per esempio attraverso dati di monitoraggio biologico) e nello stesso tempo esaminano i danni sul sistema complesso come quello endocrino, sul processo riproduttivo femminile e maschile oltre che su un organismo in fase di rapido sviluppo. Un campo dove attualmente regna molta incertezza, è quello del rischio dagli EDCs e i loro effetti sulla salute riproduttiva umana. Sia l'evidenze da studi su animali che i risultati di alcuni recenti studi confermano l'ipotesi di effetti negativi sulla riproduzione umana da EDCs presenti negli ambienti di vita e del lavoro.

Un'altra importante applicazione dell'epidemiologia in questo campo, è quella della valutazione delle misure di prevenzione e la definizione dei limiti di esposizione per la popolazione generale e per i professionalmente esposti (NOEL, TLV ecc.) Negli ultimi decenni le ricerche epidemiologiche hanno messo in evidenza il fatto che tali limiti non sempre tutelano sufficientemente la salute riproduttiva, e hanno dettato norme per la riduzione dell'esposizione.

L'interpretazione dei risultati degli studi epidemiologici presenta spesso difficoltà trattandosi di studi che difficilmente danno risposte certe. Sorge quindi un problema deontologico, specialmente rispetto alla comunicazione del rischio agli interessati. Il problema è particolarmente sentito nel campo della salute riproduttiva, dove la responsabilità del singolo coinvolge anche le generazioni future.

**Parole chiave:** epidemiologia della riproduzione, fattori ambientali, rischi professionali, Endocrine Disrupting Chemicals.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**APPLICATIONS OF EPIDEMIOLOGY IN PREVENTING REPRODUCTIVE RISKS.** The paper discusses the use of epidemiologic research for the prevention of occupational exposures focusing the hazards to the reproductive health of workers. For reproductive risks already documented in previous studies and in the available data, what is now needed is to identify better strategies to prevention rather than undertake further studies. Research is still needed however to identify risks previously not known and to

*investigate their mechanisms of action. This can be achieved by undertaking studies that measure with more accuracy the exposure of workers and examine the complex interaction of these exposures on the male and female endocrine system and on the fetus. One area of particular recent interest is that of the effects of the EDCs on human reproductive health, with results that confirm the interference of these chemicals on various reproductive outcomes in experimental animals and in humans. Other uses of epidemiologic research on human reproduction are related to establishing and updating the limits of environmental and occupational exposures and in providing reliable and unbiased information to workers and the public.*

**Key words:** reproductive epidemiology, environmental and occupational factors, EDCs, prevention.

### Introduzione

Tra i ricercatori delle scienze biomediche, gli epidemiologi sono probabilmente quelli che maggiormente si sottopongono a continui autotriche e attacchi esterni. A che serve l'epidemiologia? Quali sono i suoi limiti? Come possono essere superati? Come possiamo usare i risultati di ricerche epidemiologiche per la prevenzione quando mancano le certezze?

In questa presentazione cercheremo di discutere alcuni di questi problemi, focalizzando un particolare tipo di ricerca epidemiologica: quella che tratta il problema dei rischi ambientali e lavorativi per la salute riproduttiva femminile e maschile.

### 1. L'uso dei dati epidemiologici disponibili

Un primo punto che si deve rilevare è che per conoscere i problemi e per intervenire con misure di prevenzione, non sempre è necessario eseguire nuovi studi epidemiologici. Ci sono dei rischi per i quali abbiamo sufficienti conoscenze, al punto che non è più necessario fare studi epidemiologici, ma è necessario fare prevenzione. Infatti i dati per alcune condizioni note, sono alla portata di tutti. Un dato proveniente dall'indagine multiscopo ISTAT (2000) per esempio, mette in luce che il 25,2% delle donne che lavorano in Italia sono addette a mansioni pesanti o nocive. Durante la gravidanza soltanto il 22,8% di esse sono trasferite ad una mansione più adeguata e tra queste si osserva un maggior rischio di abortività. Anche per quanto riguarda l'abitudine al fumo durante la gravidanza risulta che in Italia tra le fumatrici (25%), solo il 63,4% smette di fumare nel periodo gestazionale.

Non va poi dimenticato, che l'aumento dell'abitudine al fumo nelle donne sta portando ad una lenta ma sicura epidemia di tumore polmonare, man mano che le coorti delle fumatrici arrivano alla maturità.

## 2. Approfondimento su rischi non accertati e superamento dei problemi metodologici

Gli studi epidemiologici sono invece molto importanti, anzi urgenti, per quei rischi non ancora valutati adeguatamente, (per es. EFWs). Ci sono però numerosi problemi di ordine metodologico da superare. Infatti, spesso gli studi si basano su esposizioni pregresse, riferite dai soggetti e non verificabili obiettivamente. Per arrivare a conclusioni più certe in questi casi bisognerebbe effettuare studi dove l'esposizione è valutata, anzi misurata accuratamente. Questo approccio è raro negli studi di epidemiologia occupazionale. Nel migliore dei casi, si hanno delle notizie di archivio sulle esposizioni ambientali, ma molto raramente sono disponibili dati di monitoraggio biologico. Tuttavia, negli studi su esposizioni in gravidanza, non solo è necessario seguire i casi e i controlli dal concepimento, ma è anche necessario che la misurazione dell'indicatore biologico (es. Pb nel sangue) sia eseguita nei casi e nei controlli nello stesso momento della gestazione. Questo perché la gestazione stessa può modificare l'indicatore biologico.

Un altro problema, è che negli studi che si occupano di esposizioni in gravidanza, i soggetti in esame sono tre (non uno come nell'epidemiologia dei tumori): la madre, il padre ed il concepito. Quindi, anche quando troviamo, per esempio, che l'abortività è più alta tra donne con maggiore esposizione a Pb (misurato nel sangue), non è detto che l'aborto sia dovuto al Pb presente nel corpo materno. Potrebbe essere un effetto mediato attraverso il padre (anch'egli è esposto all'inquinamento cittadino, sul luogo di lavoro ecc.), che ha provocato per esempio un danno cromosomico preconfezionale a livello spermatico. Questo impone la necessità di approfondire lo studio dei meccanismi d'azione dei tossici, sia per il sistema riproduttivo femminile che maschile.

## 3. L'esempio degli EDCs (Endocrine Disrupting Chemicals)

Un altro campo di grande incertezza sono gli Endocrine Disruptors: un eterogeneo gruppo di sostanze che la UE e altri organismi indicano come priorità di ricerca. Essi hanno in comune il potenziale di interferire attraverso diversi meccanismi (recettore-mediati, metabolici), con il funzionamento del sistema endocrino, soprattutto con l'omeostasi degli steroidi sessuali e della tiroide. Gli EDCs si trovano in diversi prodotti impiegati negli ambienti di lavoro e come contaminanti ambientali (PCBs, antiparassitari ecc.).

Nuovi dati, che provengono dai paesi in via di sviluppo, confermano le interferenze di questi prodotti con la salute riproduttiva. Per esempio, in Messico, una valutazione del profilo spermatico di uomini sani con elevate concentrazioni di DDE nei lipidi sierici (il valore medio era di 78 mg/Kg, cioè 350 volte più alto di quello di cittadini canadesi), ha evidenziato che i parametri spermatici erano correlati con la concentrazione di DDE. Questi uomini non erano intossicati, non presentavano nessun sintomo, ma probabilmente dal punto di vista collettivo, avrebbero potuto manifestare a lungo termine una riduzione di fertilità.

Gli EDCs, inoltre, hanno dato prova di produrre malformazioni dell'apparato genitale negli anfibi in habitat naturale e nei mammiferi in laboratorio. Ora simili osservazioni risultano dai primi studi che documentano questi effetti nell'uomo. Negli ultimi anni, tutti i dati raccolti convergono verso una conferma di un'associazione tra esposizioni ad antiparassitari, erbicidi, rodenticidi e difetti congeniti. Persino per le diossine, solo recentemente si è potuto constatare un chiaro effetto negativo sul concepito di sesso maschile, manifestato a livello epidemiologico attraverso l'alterazione del sex-ratio.

## 4. Applicazione dell'epidemiologia per valutare le misure di prevenzione

Le ricerche epidemiologiche, sono state spesso usate per fissare dei limiti di tossicità (TLV, NOEL ecc) degli inquinanti, abbassandoli sempre più, via via che si sono rese disponibili tecniche diagnostiche più sensibili. Un classico esempio è quello del mercurio. Si parte dall'episodio della baia di Minamata (negli anni '50), dove nacquero bambini con gravi problemi neurologici, da madri esposte ad alimenti ittici contaminati da metilmercurio. In questo caso come spesso succede, il limite di esposizione fu fissato molti anni dopo, in seguito ad un altro episodio di contaminazione di massa, quello avvenuto in Iraq, quando un elevato numero di donne irachene avevano consumato pane contaminato da un fungicida contenente mercurio. Il NOEL di allora era di 34 µg/Kg/day, mentre oggi il limite di DAILY INTAKE per L'EPA è inferiore a 0.1µg/Kg/day.

Anche per gli inquinanti ben più noti come il piombo, la ricerca epidemiologica più recente ci porta a sfidare le nostre certezze e a riesaminare i limiti. Il piombo presente nell'aria urbana, come risulta da uno studio condotto in Mexico City, comporta un incremento del rischio per infertilità femminile e maschile.

## 5. Divulgazione dei risultati degli studi epidemiologici

Il compito dell'epidemiologo si fa molto arduo quando deve comunicare i risultati incerti di una ricerca. La strada da seguire, è quella di eseguire un'attenta valutazione dell'evidenza complessiva attraverso una accurata metanalisi. È necessario inoltre, collegare l'evidenza epidemiologica con quella proveniente da altre discipline, per poter: a) ipotizzare un nesso causale; b) attuare misure di prevenzione; c) intraprendere altri studi. Comunque sia, il principio di precauzione è tuttora l'unica guida che ci permette di dare indicazioni sulla gestione del rischio.

L'epidemiologo deve agire invece con estrema cautela nelle comunicazioni al pubblico esposto, al fine di non destare facili allarmismi e inutili preoccupazioni.

## Bibliografia

- 1) Hertz-Picciotto I. The Evidence that Lead Increases the Risk for Spontaneous Abortion. *American Journal of Industrial Medicine* 2000; 38: 300-309.
- 2) Ayotte P, Giroux S, Dewailly E, Hernandez Avila M, Farias P, Danis R, Villanueva Diaz C. DDT Spraying for Malaria Control and Reproductive Function in Mexican Men. *Epidemiology*, May 2001; Vol. 12 No. 5: 366-367.
- 3) Mantovani A. Esposizione umana a sostanze chimiche con effetti endocrini e salute riproduttiva. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, Dicembre 2001; Vol. 14, n. 12: 3-10.
- 4) Skakkebaek NE. Endocrine Disruptors and Testicular Dysgenesis Syndrome. *Hormone Research* 2002; 57 (suppl 2): 43.
- 5) Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In Harm's way: Toxic Threats to Child Development. *Developmental and Behavioral Pediatrics (JDBP)*, February 2002; Vol. 23, No. 1S: S16-S17.
- 6) Bonde JP. Occupational risk to male reproduction. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia* 2002; 24:2, 112-117.

P. Erba<sup>1</sup>, A. Lo Izzo<sup>2</sup>, F. Longo<sup>3</sup>, R. Attimonelli<sup>4</sup>, G. Assennato<sup>2</sup>

## L'analisi degli infortuni sul lavoro attraverso "i nuovi flussi" informativi per la prevenzione nei luoghi di lavoro

<sup>1</sup> ISPEL - Dip.to Medicina del Lavoro

<sup>2</sup> DI.M.I.M.P. - Sezione di Medicina del Lavoro - Università di Bari

<sup>3</sup> Direttore SPESAL Ausl BA/5

<sup>4</sup> INAIL di Bari

**RIASSUNTO.** In Italia il fenomeno infortunistico costituisce tuttora un serio problema medico, sociale ed economico, nonostante il miglioramento delle condizioni di lavoro, lo sviluppo di organismi istituzionali di controllo e l'aumentata attenzione alle problematiche della sicurezza occupazionale sia da parte del legislatore che del datore di lavoro.

In Puglia abbiamo sperimentato l'utilizzo dei nuovi flussi informativi dell'INAIL, relativamente agli infortuni sul lavoro avvenuti nel 2000 e definiti entro l'anno successivo.

Rispetto al vecchio tracciato record, i nuovi flussi informativi rappresentano un enorme progresso nell'ottica di una sorveglianza epidemiologica. Esistono tuttavia ancora dei limiti per un'analisi statistica che sia confrontabile anche a livello internazionale. Tuttavia prossimamente tale data base conterrà già la codifica secondo il nuovo Sistema europeo "ESAW/3" di registrazione delle modalità di accadimento degli infortuni sul lavoro adottato dall'INAIL dal 1 gennaio 2002.

*Parole chiave:* infortuni sul lavoro, flussi informativi, ATECO, ESAW, INAIL, ISPEL.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**OCCUPATIONAL INJURIES ANALYSIS USING THE NEW DATA BASE DEVELOPED FOR PREVENTION IN THE WORKPLACE.** In Italy occupational injuries still represent a serious medical, social, and economic issue in spite of the improvement in working conditions, and an improved attention to occupational safety from both legislators and employers.

In Apulia we have evaluated the new data record by INAIL (National Institute for Insurance against Occupational Injuries) reporting the occupational injuries occurred in 2000 and compensated within the following year.

The new data record represents a remarkable improvement, from the epidemiological point of view, compared to the old one. However, the statistical analysis is still not completely comparable to the international epidemiological indicators. Nevertheless, the coming data base will contain the first data codified in conformity with the new European recording system "ESAW/3" adopted by INAIL since January 1<sup>st</sup> 2002.

*Key words:* occupational injuries, data flow, ATECO, ESAW, INAIL, ISPEL.

### Introduzione

In Italia il fenomeno infortunistico costituisce tuttora un serio problema medico, sociale ed economico, nonostante il miglioramento delle condizioni di lavoro, lo sviluppo di organismi istituzionali di controllo e l'aumentata attenzione alle problematiche della sicurezza occupazionale sia da parte del legislatore che del datore di lavoro.

Già la legge n. 833 del 1978 introduceva importanti novità sul ruolo e sulle funzioni delle Istituzioni in materia di prevenzione nei luoghi di lavoro, senza però dar luogo ad un adeguato Sistema informativo nazionale per la prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali. Un importante progresso fu fatto con l'emanazione del D.P.C.M. 9.1.1986 che stabiliva, tra l'altro, i contenuti e le modalità dei flussi informativi prodotti dall'I.N.A.I.L. al Ministero della Salute, e da questo alle Regioni ed alle singole A.S.L.

Questo indirizzo è stato ripreso dallo stesso D.lgs. 626/94, che prevede, all'art. 29, lo scambio di dati relativi ad infortuni e malattie professionali tra l'INAIL e l'ISPEL, in stretta relazione con il più efficace funzionamento dei Dipartimenti di prevenzione delle ASL.

Tuttavia, in oltre 15 anni, l'utilizzo di tali dati è stato molto limitato in tutto il Paese, in quanto difficilmente gestibili dalle ASL per forma e contenuti, se non dopo ulteriori complesse elaborazioni, mostrando comunque una serie di limiti invalicabili, quali la scarsa sovrapposibilità dei territori di competenza delle sedi dell'INAIL rispetto ai singoli territori delle ASL, la collocazione dei dati per singolo lavoratore nella sede INAIL relativa alla sede abitativa e non a quella lavorativa, l'assenza dei riferimenti e dati anagrafici di lavoratori ed imprese, la difficoltà di rapportare dati di natura meramente amministrativa ad adeguati "denominatori" (numero di lavoratori addetti, numero di ore lavorate, professione dei lavoratori, tipologia del rapporto di lavoro, ecc.), utilizzati per fini preventivi.

La necessità di un adeguato sistema di sorveglianza epidemiologica degli infortuni sul lavoro ha spinto alcuni Osservatori epidemiologici regionali, Istituti di ricerca, ma anche l'INAIL e l'ISPEL a produrre studi monografici, atlanti e data base interrogabili via web. Tuttavia il dettaglio delle informazioni prodotte non si è mai spinto oltre la dimensione territoriale provinciale, limitando, ad esempio, l'utilizzo di questi dati da parte delle singole ASL, per interventi mirati alla prevenzione degli infortuni nel proprio territorio di competenza. Inoltre l'impossibilità di produrre indicatori di rischio attendibili e confrontabili in tutte le realtà territoriali ha ridotto ancor più l'impatto di una pur enorme mole di dati nella Sanità pubblica.

Tra la fine dello scorso anno e l'inizio dell'anno in corso, è iniziata la distribuzione dei cosiddetti "Nuovi flussi" informativi dell'INAIL, nati dalla attivazione di un Gruppo di lavoro di cui fanno anche parte l'ISPEL e il Coordinamento delle Regioni, con particolare attenzione alla fruibilità delle informazioni contenute, per fini, questa volta, esplicitamente preventivi.

In Puglia abbiamo sperimentato l'utilizzo della nuova base dati INAIL, relativamente agli infortuni sul lavoro avvenuti nel 2000 e definiti entro l'anno successivo, confrontando i risultati con quelli ottenuti attraverso l'analisi degli infortuni avvenuti l'anno precedente, utilizzando la vecchia banca dati INAIL (anni 1999-2000).

## Materiali e metodi

La nuova base di dati distribuita alle Regioni contiene informazioni relative a due popolazioni statistiche distinte:

- gli archivi delle aziende e unità produttive (integrati tra INAIL ed ISPESL);
- gli archivi degli eventi (infortuni e malattie professionali, tabellate e non) (eventi denunciati nel 2000 e nel 2001 e definiti entro la fine del 2001).

Rispetto ai dati forniti alle singole ASL (relativamente al proprio territorio) non contiene le indicazioni anagrafiche identificative dei lavoratori interessati e delle aziende in cui gli eventi sono avvenuti.

L'intera gestione e la elaborazione statistica dei dati avvengono mediante l'utilizzo del software "Epi Info 2000", interrogato attraverso lo specifico applicativo "Epi Work".

## Risultati

L'archivio delle aziende, rispetto a quello del vecchio tracciato record (di esclusiva provenienza INAIL), contiene un'area comune di aziende derivante dal record linkage degli archivi originari (INAIL e ISPESL) con due "code" abbastanza consistenti comprendenti le imprese che, presenti nel primo o nel secondo archivio, non hanno trovato le informazioni corrispettive nell'altro. Non va, a riguardo, dimenticato che l'archivio INAIL comprende le aziende assicurate dall'ente, mentre l'archivio ISPESL è già a sua volta il risultato dell'incrocio dei rispettivi archivi INPS e INFOCAMERE.

Di grande utilità risulta la classificazione per attività economica secondo la nomenclatura "ATECO 91", già utilizzata dall'ISTAT e compatibile con la nomenclatura europea NACE e con molte altre internazionali, risultato dalla disaggregazione per attività (secondo la ATECO91) della vecchia suddivisione per "Tariffa dei premi" e voci relative, e articolazione in circa 30 settori.

"Epi Work", oltre al calcolo del numero di infortuni denunciati e/o indennizzati, ripartiti per Gruppi Ateco91 e quindi per Regione, Provincia e ASL, consente anche il calcolo dei cosiddetti **indicatori statistici sintetici**. Un esempio è dato dagli "Addetti INAIL" che rappresenta una evoluzione del vecchio indicatore "operai-anno" (calcolato dal rapporto tra massa salariale e retribuzione media giornaliera percepita dagli infortunati nei quindici giorni precedenti l'evento lesivo) opportunamente integrato in modo da tener conto anche dei lavoratori autonomi e che rappresenta un surrogato delle "ore lavorate". Tale indicatore viene usato quindi dal software come denominatore nel calcolo dei "Tassi grezzi degli infortuni indennizzati", misure utili per avere una prima idea del rischio infortunistico, ma inevitabilmente affetti da una serie di effetti distorsivi. Tuttavia, l'applicativo "Epi Work" consente, mediante l'uso diretto di Epi Info, di calcolare i tassi standardizzati, usando come popolazione standard quella italiana o quella regionale, a seconda del livello di analisi. Vengono anche forniti alcuni indicatori di gravità, come la "dura-

ta media dell'inabilità temporanea" ed il rapporto "indennizzati gravi (inabilità o menomazioni permanenti + casi mortali) / totale dei casi indennizzati". Vi è inoltre la possibilità di ottenere informazioni statistiche sugli infortuni stradali (sul lavoro ed in itinere) e sugli infortuni mortali.

## Conclusioni

Rispetto al vecchio tracciato record che abbiamo utilizzato per l'analisi degli infortuni sul lavoro avvenuti nell'anno precedente, i nuovi flussi informativi rappresentano un considerevole progresso nell'ottica di una sorveglianza epidemiologica da mettere in atto in ogni Regione, possibilmente a livello di singola ASL. Esistono tuttavia ancora dei limiti per un'analisi statistica che sia confrontabile anche a livello internazionale, come l'utilizzo di denominatori "propriari" dell'ente assicuratore italiano e che quindi danno luogo a indicatori inutilizzabili al di fuori dei confini nazionali.

## Prospettive

Un aspetto evolutivo è quello collegato a **ESAW/3**, il nuovo Sistema europeo di registrazione delle modalità di accadimento degli infortuni sul lavoro adottato dall'INAIL dal 1 gennaio 2002, nell'ambito del processo di normalizzazione delle statistiche infortunistiche di EUROSTAT, che consentirà di confrontare tra loro le situazioni di rischio espresse dalle diverse realtà nazionali. In tale contesto sono state percorse le prime due fasi del percorso progettuale e attualmente si sta affrontando la terza, quella riguardante la dinamica degli infortuni.

## Bibliografia

- Weil D. Valuing the Economic Consequences of Work Injury and Illness: A Comparison of Methods and Findings. *Am J Ind Med* 2001; 40: 418-437.
- Keller SD. Quantifying Social Consequences of Occupational Injuries and Illnesses: State of the Art and Research Agenda. *Am J Ind Med* 2001; 40: 438-451.
- Krause N, Frank JW, Dasinger LK, Sullivan TJ, Sinclair SJ. Determinants of Duration of Disability and Return-to-Work After Work-Related Injury and Illness: Challenges for Future Research. *Am J Ind Med* 2001; 40: 464-484.
- INAIL: Rapporto Annuale 2000 INAIL 2000.
- ISPESL-Regioni Progetto S.I.PRE. Secondo Atlante Nazionale degli Infortuni sul Lavoro, Monografico di Fogli d'Informazione. ISPESL 2000.
- Melinder KA, Andersson R. The Impact of Structural Factors on the Injury Rate in Different European Countries. *Eur J Public Health* 2001; 11(3): 301-307.

P. Cocco

## Stima retrospettiva dell'esposizione professionale a solventi. Metodologia utilizzata nello studio Epilymph

Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Cagliari

**RIASSUNTO.** La stima retrospettiva dell'esposizione professionale a solventi per lo studio EPILYMPH si avvale delle valutazioni di esperti in ogni Paese partecipante, basate sulla dettagliata descrizione delle mansioni svolte da parte degli intervistati, e di matrici mansione-esposizione elaborate a priori. La raccolta delle informazioni sulla storia lavorativa è inclusa nel questionario generale. Ogni qualvolta ricorra un'attività per la quale esiste la possibilità, a priori o su indicazione dell'intervistato, dell'esposizione ad uno dei fattori professionali di rischio per linfoma considerati nello studio, viene somministrato anche il questionario corrispondente in un set di 15 questionari speciali. Per quanto riguarda l'esposizione a solventi, sono state create a priori, sulla base dei codici occupazionali ISCO dell'Organizzazione Internazionale del Lavoro del 1968, e dei codici industriali NACE della CEE del 1996, delle matrici mansione-esposizione per 3 categorie di solventi (solventi in generale, idrocarburi alifatici clorurati e la combinazione benzene-toluene-xylene), e 10 composti chimici individuali. La matrice attribuisce a ciascuna combinazione NACE/ISCO un unico score per la probabilità e l'intensità di esposizione ad ogni composto o categoria di solventi. Tutte le attività, di durata superiore o uguale ad un anno, nella storia lavorativa dei soggetti partecipanti allo studio, sono quindi codificate con gli stessi sistemi. Un igienista industriale in ogni area dello studio esamina i questionari generali e quelli speciali ed attribuisce tre indici di esposizione per ciascun fattore di rischio indagato: **confidenza**, che rappresenta il suo grado di sicurezza sul fatto che il lavoratore sia stato esposto a quel fattore di rischio nel corso di quell'attività; **frequenza**, espressa in una scala a 4 livelli, in rapporto alla proporzione dell'orario lavorativo che comportava contatto con il fattore di rischio; ed **intensità**, anch'essa espressa con una scala, definita da valori quantitativi, ad esempio TLV se disponibili, o da attività tipo (benchmarks) se non disponibili. La matrice mansione esposizione contribuisce ad integrare il lavoro dell'igienista industriale, quando il suo livello di confidenza nei confronti della stima elaborata è basso. Tale procedura è concettualmente analoga a quella comunemente utilizzata in Statistica per l'attribuzione di valori stimati alle osservazioni mancanti in una serie di valori.

**Parole chiave:** studi retrospettivi, esposizione a solventi, matrici mansione-esposizione.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**RETROSPECTIVE ASSEMENT OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO SOLVENTS. A NEW APPROACH IN THE EPILYMPH STUDY.** To assess occupational exposure to solvents in the EPILYMPH multicentre case-control study on lymphoma, we combined experts assessment, based on detailed description of work tasks from questionnaires, with the use of job-exposure matrices (jem). Whenever occupations and/or industries conveying exposure to occupational risk factors for lymphoma occur in their work history, the interviewer selects the respective questionnaire in a set of 15 special questionnaires and applies it to the study

*subject. All jobs lasting one year or more in the work histories are coded using the 1968 ILO ISCO, and the 1996 EEC Classification of Economic activities (NACE). A priori jems for 3 categories of solvents (solvents in general, chlorinated aliphatic hydrocarbons and benzene-toluene-xylene combination) and 10 individual agents have been constructed based on the same coding systems, by which each occupation/ industry combination receives a unique score for confidence and intensity of exposure to each agent and group of solvents. Trained industrial hygienists (IH's) in each participating country examine the general and special questionnaires and classify three indices of exposure for each agent under scrutiny: **confidence**, which represents the IH degree of certainty that the worker has been exposed to the agent; **frequency**, which is expressed in a 4-step scale according to the proportion of working time involving contact with the agent; and **intensity**, which is also expressed in a scale, defined by quantitative cut-points, when available, or benchmark occupations, when no quantitative information is available from the questionnaires. The IH finally notes his degree of reliance on his own exposure estimate. The IH supports his exposure assessment with confidence and intensity scores provided by the jem when questionnaire information is so poor that it does not provide any clue about exposure, or he relies poorly on his own exposure estimate. Such a procedure is conceptually alike to statistical procedures to fill missing data in a given series.*

**Key words:** retrospective studies, exposure to solvents, job-exposure matrices.

### Introduzione

Lo studio EPILYMPH è uno studio caso-controllo multicentrico Europeo sull'eziologia dei linfomi. Una parte importante dello studio riguarda l'indagine sui fattori di rischio ambientali ed occupazionali. Per attribuire l'esposizione professionale a solventi nello studio EPILYMPH, ci si è avvalsi della valutazione da parte di esperti della dettagliata descrizione delle attività riportate sui questionari, con il sostegno di matrici mansione-esposizione.

### Materiali e Metodi

Dapprima, la storia lavorativa individuale viene raccolta sul questionario generale. Essa consiste in:

1. una lista cronologica di tutte le attività lavorative svolte dal soggetto per la durata di almeno un anno;
2. per ogni attività, viene richiesto il numero di ore lavorative settimanali, il nome, la sede, ed il tipo di attività della ditta, il numero di dipendenti, l'ambiente (all'aperto o al chiuso) di lavoro ed una breve descrizione delle mansioni;

3. nel caso di corrispondenza dell'attività lavorativa ad una delle 15 considerate mediante questionari speciali, viene indicato quale questionario speciale deve essere compilato tra i seguenti: lavanderie a secco; contadini, giardinieri; lavoratori tessili; macellai; industria chimica; verniciatori/pittori; parrucchieri; falegnami; tipografi; conciatori/industrie di pellami; insegnanti/vigilatrici d'infanzia; sgrassaggio metalli; professioni sanitarie; mugnai e fornai; lavoro a turni. Nel questionario generale, segue una lista di esposizioni, indipendentemente dall'attività lavorativa svolta. In caso di risposta affermativa sulla presenza di una delle esposizioni d'interesse ai fini dello studio in quell'attività, è richiesto di indicare le circostanze e la frequenza dell'esposizione, e quale questionario speciale debba essere compilato;
4. l'intervista occupazionale si conclude con la compilazione del/dei questionario/i speciale/i indicato/i nella prima parte dell'intervista.

Tutte le attività svolte sono codificate mediante il codice occupazionale ISCO 1968 dell'Ufficio Internazionale del Lavoro, e la Classificazione delle Attività Economiche (NACE) della Comunità Economica Europea del 1996. I codici sono riportati in un data base Access<sup>®</sup>, appositamente disegnato per questo studio.

In ogni area dello studio, un igienista industriale, addestrato attraverso la partecipazione a periodiche esercitazioni insieme ai colleghi, esamina il questionario generale e quelli speciali, e valuta tre indici di esposizione:

- **intensità** espressa in una scala semi-quantitativa a 4 livelli (0=non esposti; 1 = bassa; 2 = media; 3 = elevata), definiti, quando è disponibile l'informazione, sulla base dei TLV attuali: 1 = <50% TLV; 2 = 50-150% TLV; 3 = >150% TLV. Quando non siano disponibili riferimenti quantitativi, questi vengono sostituiti da occupazioni presumibilmente indicative, per le circostanze in cui si svolgono, dei vari livelli di esposizione.
- **frequenza**, espressa in una scala semi-quantitativa a 4 livelli, in rapporto alla proporzione dell'orario lavorativo che comporta contatto con il fattore di rischio analizzato (0 = non esposto; 1 = 1-5% dell'orario lavorativo; 2 = 5-30% dell'orario lavorativo; 3 = >30% dell'orario lavorativo); e
- **confidenza**, che rappresenta il livello di sicurezza dell'igienista industriale nel definire l'esposizione da parte del soggetto partecipante al-

lo studio. La categorizzazione di questo indice è di tipo qualitativo, e può essere interpretata in due modi: 1. Sulla base di una valutazione approssimativa della probabilità dell'esposizione data (1= possibile, ma non probabile; 2 = probabile; and 3 = certa); e 2. Sulla base della proporzione di lavoratori esposti in quell'attività (1 = <40%; 2 = 40-90%; 3 = >90%).

Tali indici di esposizione vengono elaborati per le seguenti categorie di solventi ed i seguenti composti chimici individuali: solventi organici; BTX; benzene; toluene; xylene; idrocarburi alifatici clorurati; tricloroetilene; tetracloroetilene; tetracloruro di carbonio; diclorometano; distillati del petrolio (eccetto benzina); benzina; stirene.

Sulla base di precedenti esperienze, l'autore ha costruito a priori delle matrici mansione-esposizione, in cui ognuno dei codici NACE ed ISCO è associato ad un valore di intensità e confidenza di esposizione a ciascuna delle tre categorie di solventi ed ognuno dei 10 composti chimici individuali sopra elencati. Le matrici mansione-esposizione sono accessibili all'igienista industriale all'interno dello stesso data base Access<sup>®</sup> sul quale egli segnala le proprie valutazioni. Nel caso in cui il suo grado di confidenza sia nullo o basso, egli può accedere alla matrice per correggere od integrare la propria stima di esposizione.

---

## Conclusioni

La metodologia di valutazione retrospettiva dell'esposizione professionale a solventi, adottata per lo studio EPILYMPH, costituisce un progresso nelle procedure di ricostruzione retrospettive delle storie espositive a fini epidemiologici, in quanto integra l'esperienza e le conoscenze degli igienisti industriali con le valutazioni a priori prodotte dalle matrici mansione-esposizione. Soprattutto negli studi multicentrici internazionali, il ricorso alle valutazioni da parte di igienisti industriali locali delle informazioni dettagliate riportate dai partecipanti allo studio appare insostituibile. Tuttavia, nei non rari casi in cui l'informazione fornita è scarsa o addirittura nulla, il ricorso all'integrazione di quelle valutazioni con le valutazioni aprioristiche prodotte dalle matrici mansione-esposizione è in grado di apportare un ulteriore guadagno informativo. Tale procedura è concettualmente analoga a quella comunemente utilizzata in Statistica per l'attribuzione di stime puntuali alle osservazioni mancanti in una serie di valori.

M.A. Vigotti<sup>1</sup>, L. Bisceglia<sup>3</sup>, V. Muggeo<sup>2</sup>, G. Assennato<sup>3</sup>

## Inquinamento ambientale ed effetti a breve termine sulla salute umana in aree urbane industrializzate

<sup>1</sup> Università degli Studi di Pisa - Epidemiologia Ambientale, Dipartimento di Scienze dell'Uomo e dell'Ambiente

<sup>2</sup> Gruppo GRASPA

<sup>3</sup> Università degli Studi di Bari - Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Sezione di Medicina del Lavoro

**RIASSUNTO.** I ben noti episodi di inquinamento severo verificatisi in Europa (Meuse Valley, 1930 e Londra, 1952) e in Nord America (Donora, 1948) hanno mostrato che elevati livelli di inquinamento ambientale sono responsabili di importanti effetti a breve termine sulla salute umana. Le politiche di controllo e contenimento attuate in seguito, attraverso la predisposizione di standard di qualità dell'aria, hanno condotto a sostanziali riduzioni dei livelli di inquinamento in queste aree.

A partire dagli anni '80, tuttavia, diversi studi hanno mostrato che livelli di inquinamento urbano prossimi o inferiori agli standard sono associati all'insorgenza di effetti avversi per la salute umana nell'arco di pochi giorni. In questo contesto appare pertanto ancor più rilevante sviluppare e approfondire le conoscenze circa gli effetti sulla salute umana che si realizzano in aree urbane prossime ad insediamenti industriali, per ricavarne indicazioni mirate circa possibili interventi di controllo.

Un modello paradigmatico è offerto dallo studio di Pope nella Utah Valley, nel periodo compreso tra il 1985 e il 1988. Tale intervallo di tempo corrisponde alla chiusura e alla riapertura della locale acciaieria, fonte principale di PM<sub>10</sub>. All'incremento dell'inquinante considerato è stato evidenziato un decremento della funzionalità respiratoria, un aumento dell'incidenza di sintomi respiratori, dell'assenteismo scolastico, dei ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie, nonché della mortalità per cause respiratorie e cardiovascolari (Pope CA, 1989 e 1996). L'associazione tra PM<sub>10</sub> e salute respiratoria di un gruppo di adulti residenti nei pressi di un impianto siderurgico è stata valutata con l'approccio delle serie storiche, mostrando una significativa riduzione del peak expiratory flow (PEF), (Dusseldorp A et al., 1995). Gli effetti avversi sulla salute respiratoria dei bambini, in termini di riduzione della funzionalità ventilatoria e di incremento di sintomatologia quale tosse, espettorazione, episodi di dispnea è stata indagata nell'area industriale di Puchuncavi, in Cile, in relazione ai livelli di SO<sub>2</sub> (Sanchez J et al., 1999).

I numerosi studi esistenti in letteratura e l'interesse generale dell'opinione pubblica dovuto ad un'elevata percezione del rischio in prossimità di impianti ritenuti inquinanti giustificano la necessità di corrispondere ad un'esigenza di informazione circa le eventuali conseguenze sulla salute della popolazione residente nelle aree limitrofe.

La città di Taranto è stata definita dal WHO "area ad elevato rischio di crisi ambientale" in quanto ospita uno dei più grandi complessi siderurgici di Europa e altri diversi insediamenti industriali e in considerazione degli elevati tassi di mortalità per tumori dell'apparato respiratorio. Nell'ambito dei Piani di disinquinamento della Regione Puglia, è stato avviato uno studio della durata quinquennale circa la correlazione tra inquinamento atmosferico ed effetti a breve termine sulla salute della popolazione del Comune di Taranto.

Scopo dello studio è di costruire delle serie temporali giornaliere di dati sui livelli di inquinamento atmosferico nell'area di Taranto e sul numero di decessi per cause naturali

e dei ricoveri ospedalieri per cause selezionate occorsi nella popolazione residente nella stessa area, in modo da impostare un'analisi sulla eventuale correlazione tra inquinamento atmosferico e effetti a breve termine sulla salute della popolazione residente nella stessa area.

La rilevazione delle concentrazioni nell'aria degli inquinanti e delle variabili meteorologiche, avviata nel 1998, interessa l'area urbana della città di Taranto.

La popolazione in studio è rappresentata da tutti i soggetti residenti nella città di Taranto e i dati sanitari vengono ricavati dagli archivi della mortalità e delle SDO dell'Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia. Le concentrazioni degli inquinanti nell'aria sono registrate da una rete di centraline per conto del Comune di Taranto. Gli inquinanti riportati sono quelli il cui monitoraggio è previsto dalla legislazione vigente: biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>), biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), monossido di carbonio (CO), ozono (O<sub>3</sub>), polveri totali sospese (PTS), benzene, idrocarburi policiclici aromatici (IPA) totali, Idrocarburi non metanici (NMHC). A partire dal 2003 è stata implementata la misurazione del particolato sospeso del diametro inferiore a 2,5 μm (PM<sub>2,5</sub>) che recenti studi epidemiologici hanno identificato come frazione di polvere più rilevante in termini di effetti sulla salute umana.

Le variabili meteorologiche sono rilevate dall'Osservatorio Meteorico e Geodinamico di Talsano (Taranto). Parte di questi dati verranno esaminati all'interno del secondo studio MISA-2, una metanalisi nazionale sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico, che includerà diverse città italiane.

Al termine dello studio è prevista anche una valutazione su eventuali miglioramenti nei livelli di inquinamento atmosferico e negli effetti sulla salute in seguito alla recente chiusura imposta dalla Magistratura di alcune delle batterie della cokeria dell'ILVA di Taranto.

**Parole chiave:** inquinamento ambientale, effetti a breve termine.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

Several studies investigating the adverse short-term effects of air pollution indicate that even concentrations of air pollutants close to or lower than air quality standards could negatively affect respiratory and cardiovascular health. Therefore, it seems crucial to develop knowledge about health adverse effects in industrialized urban areas. A time-series study on the association between air pollution levels and daily mortality and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases is currently carried out in the town of Taranto, "area at high environmental risk" according to WHO because of the presence of several heavy industries and elevated rates for all-causes and all cancer mortality, higher than regional mortality rates, especially for lung cancer.

**Key words:** air pollution, short-term effects.

---

## Bibliografia

- 1) Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Pub Health* 1994; 15: 107-132.
- 2) APHEA Project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidem Comm Health* 1996; 50 (Suppl 1): S1-S80.
- 3) Biggeri A et al. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001; 25(2 Suppl): 1-71.
- 4) Dusseldorp A et al. Associations of PM10 and airborne iron with respiratory health in adults living near a steel factory. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt 1): 1932-1939.
- 5) Katsouyanni K et al. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *BMJ* 1997; 314: 1658-1666.
- 6) Katsouyanni K et al. Counfounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European Cities within the APHEA2 Project *Epidemiology* 2001; 12 (5): 521-531.
- 7) Pope CA III. Respiratory disease associated with community air pollution. *Am J Public Health* 1989; 79(5): 623-8.
- 8) Pope CA III. Particulate pollution and health: a review of the Utah Valley experience. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996; 6(1): 23-34.
- 9) Sanchez J et al. Acute effects of the breathing of industrial waste and of sulfur dioxide on the respiratory health of children living in the industrial area of Puchuncavi, Chile. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 6 (6): 384-391.
- 10) Vigotti MA. Short-term effects of exposure to urban air pollution on human health in Europe. The APHEA Projects (Air Pollution and Health: a European Approach. *Epidemiol Prev* 1999; 23(4): 408-15.

A. Baccarelli<sup>1,2</sup>, P.A. Bertazzi<sup>2</sup>, M.T. Landi<sup>1</sup>

## L'epidemiologia molecolare per lo studio dell'interazione ambiente-genoma

<sup>1</sup> Genetic Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, DHHS, Bethesda, USA

<sup>2</sup> Centro Ricerche EPOCA, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Università degli Studi e Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

**RIASSUNTO.** I primi geni considerati nello studio dell'interazione tra ambiente e genoma sono stati quelli codificanti per enzimi coinvolti nel metabolismo di agenti cancerogeni. I polimorfismi genetici potrebbero ricoprire un ruolo primario nella variabilità della risposta individuale e, se accuratamente definiti nella loro relazione con l'esposizione e la patologia d'interesse, essere utilizzati come marcatori di suscettibilità individuale. L'epidemiologia molecolare utilizza bio-marcatori per misurare fattori di rischio, indicatori di effetto, confondenti e/o modificatori, con particolare attenzione all'influenza di polimorfismi di geni metabolici o preposti alla riparazione del DNA su indicatori biologici di rischio genotossico di esposizioni occupazionali ed ambientali. Se da un lato i bio-marcatori offrono nuove possibilità per superare alcuni dei limiti della epidemiologia tradizionale, dall'altro la reale portata della loro novità deve essere ancora pienamente valutata.

**Parole chiave:** epidemiologia molecolare, biomarcatori, polimorfismi genetici, cancro.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**MOLECULAR EPIDEMIOLOGY STUDY OF GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS.** The study of the gene-environment interaction considered initially genes involved in the biotransformation of carcinogenic agents. Genetic polymorphisms are useful markers of individual susceptibility, provided that their association with the exposure and the outcome of interest are clearly understood. The availability of biochemical and molecular markers in epidemiology research has been greeted as a major step forward from the traditional "black box" epidemiology, and certainly represents a real advancement in knowledge. Yet, the advancement in research made possible by the adoption of molecular biomarkers in epidemiological studies still needs to be evaluated as a relevant and effective tool for a more adequate prevention of the adverse effects caused by environmental agents.

**Key words:** molecular epidemiology, biomarkers, genetic polymorphisms, cancer, occupation.

Il Medical Subject Headings (MESH) della National Library of Medicine (Bethesda, USA) definisce l'epidemiologia molecolare come "l'applicazione della biologia molecolare alla risposta di quesiti epidemiologici" (1). L'epidemiologia molecolare è stata definita anche come la combinazione della biologia molecolare con l'epidemiologia per chiarire il ruolo eziologico di fattori genetici ed ambientali (1). Esempi comuni di epidemiologia molecolare sono "l'esame di patterns di mutazioni del DNA implicati nel metabolismo di particolari cancerogeni e l'uso di markers molecolari per prevedere quali individui sono a particolare rischio di malattia" (1).

Nel 1968 MacMahon ha suggerito che, se il rischio di sviluppare una malattia può essere influenzato da fattori ambientali in grado di produrre una mutazione genetica, allo stesso tempo meccanismi genetici possono modificare l'impatto dei fattori ambientali (2).

Recentemente, un nuovo campo di ricerca si è sviluppato intorno allo studio delle interazioni genoma-ambiente. L'interazione tra geni e ambiente può essere definita come una compartecipazione in uno stesso meccanismo causale che porta alla malattia (2). Sono state spesso studiate differenze genetiche comuni e di per sé non in grado di modificare drasticamente il rischio di malattia, ma che, di concerto con esposizioni ambientali, potrebbero assumere un ruolo di rilievo nella patogenesi di molti stati di malattia. Nella ricerca sul cancro, i geni per primi considerati nello studio della interazione tra ambiente e genoma sono stati quelli codificanti per enzimi coinvolti nel metabolismo di agenti cancerogeni (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Molti agenti chimici cancerogeni sono infatti in grado di legarsi al DNA solo dopo attivazione metabolica. Polimorfismi di questi geni attivanti o detossificanti sono presenti nella popolazione generale e sono talvolta associati ad alterazioni del metabolismo in grado di influenzare la dose interna di mutageni. Inoltre, varianti dei geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA potrebbero rivestire un ruolo di rilievo nella modulazione dell'efficacia della rimozione di alterazioni causate da agenti genotossici. Proprio perché molte di queste varianti genetiche sono comuni, l'interazione con dei fattori ambientali può avere un marcato impatto sul rischio attribuibile della malattia nella popolazione (16). I polimorfismi genetici potrebbero ricoprire un ruolo primario nella variabilità di risposta individuale ad agenti cancerogeni e, se accuratamente definiti nella loro relazione con l'esposizione e la patologia d'interesse, essere utilizzati come marcatori di suscettibilità individuale. A questo proposito, la misurazione nell'ambito di studi di monitoraggio biologico di marcatori associati al rischio di genotossicità può fornire importanti conoscenze. Gli indicatori biologici di rischio genotossico sono rappresentati da indicatori di dose interna (concentrazione urinaria di una sostanza o dei suoi metabolici; misurazione della mutagenesi urinaria), di dose biologica efficace (addotti delle proteine e del DNA) e di effetto biologico precoce (aberrazioni cromosomiche, sister chromatid exchanges, micronuclei, COMET assay, *HPRT* mutants).

Abbiamo effettuato una revisione della letteratura riguardante l'influenza di polimorfismi di geni metabolici o preposti alla riparazione del DNA su indicatori biologici di rischio genotossico di esposizioni occupazionali ed ambientali. L'evidenza disponibile dalla letteratura dimostra come l'uso dei genotipi in studi di monitoraggio biologico possa fornire importanti informazioni su aspetti funzionali dei polimorfismi e sul loro ruolo nei meccanismi che collegano l'esposizione allo sviluppo del-

la malattia. Tuttavia, molti degli studi su interazioni genoma-ambiente sono stati condotti su campioni con numerosità relativamente limitata, hanno analizzato uno o pochi geni ed hanno complessivamente ottenuto risultati inferiori alle aspettative iniziali (16). La valutazione in ampi studi collaborativi di numerosi polimorfismi in geni differenti, ma responsabili per una specifica funzione biologica, può dare un contributo fondamentale allo studio delle complesse relazioni tra cancerogeni ambientali e caratteristiche genetiche individuali. Un possibile problema in tali studi deriva dalla necessaria presenza di molteplici test statistici. In alcuni casi potrebbe essere impossibile distinguere i risultati realmente positivi da inevitabili falsi positivi dovuti al caso. Recentemente, differenti soluzioni sono state prospettate, quali l'uso di correzioni per il livello di significatività prodotte tramite il metodo di Bonferroni o il controllo della proporzione di falsi positivi (False Discovery Rate, FDR), la conferma dei risultati dello studio su una parte del campione dello studio e l'implementazione di tecniche Bayesiane che permettano di incorporare i risultati di studi precedenti (20, 16, 17). Lo sviluppo di questi aspetti metodologici riveste particolare importanza nella sfida rappresentata dalla interpretazione delle grandi quantità di dati che possono essere generati tramite l'uso di tecnologie ad "high throughput". La necessità di lavorare su datasets complessi e di articolare risultati precedentemente riportati nella letteratura con quelli di studi su molteplici esposizioni e polimorfismi di differenti geni ha contribuito al recente e rapido sviluppo della bioinformatica. Questa area necessita di un'ulteriore potenziamento al fine di permettere la comprensione dei risultati dei futuri studi di epidemiologia molecolare.

Da quanto detto si può comprendere come sia necessario situare gli studi sulla interazione gene-ambiente all'interno della struttura generale degli studi epidemiologici. L'epidemiologia cerca di identificare i determinanti delle malattie (siano essi fattori di rischio o fattori protettivi) e di quantificare il loro ruolo. Questo scopo è raggiungibile soltanto se si tengono in considerazione contemporaneamente le sorgenti di errori casuali o sistematici (bias e confondenti), così come quei fattori potenzialmente in grado di modificare l'effetto del determinante studiato (modificatori di effetto). Sostanzialmente gli studi di epidemiologia molecolare condividono questa stessa struttura: sono studi epidemiologici in cui i fattori di rischio, gli indicatori di effetto, i confondenti e/o i modificatori di effetto sono misurati attraverso l'uso di biomarcatori. Se da un lato i biomarcatori offrono nuove possibilità per superare alcuni dei limiti della epidemiologia tradizionale, dall'altro la reale portata della loro novità deve essere ancora attentamente valutata. I diversi biomarcatori richiedono un accurato processo di validazione e l'attenzione verso le sorgenti di errore o confondimento negli studi epidemiologici molecolari deve essere uguale a quella usata negli altri studi di epidemiologia. È stato recentemente notato che la situazione preferibile per la dimostrazione di una interazione gene-ambiente è quella di uno studio in cui misure tradizionali dell'esposizione sono utilizzate insieme a biomarcatori, ed in particolare a marcatori di dose biologica efficace, in presenza della determinazione del genotipo ed alla appropriata caratterizzazione della malattia di interesse (16). È stato infatti dimostrato come l'errore della misurazione dei biomarcatori può causare la comparsa di una interazione apparente che non riflette la presenza di una reale interazione biologica (23). In aggiunta, gli altri aspetti metodologici dello studio (es. la determinazione delle dimensioni del campione, l'analisi statistica, la raccolta e l'interpretazione dei risultati) devono essere affrontati con lo stesso rigore usato nell'epidemiologia in generale. Una delle esemplificazioni di tali aspetti di metodo può essere ritrovato nel Seveso Molecular Epidemiology Project (24), condotto sulla popolazione esposta a diossina in seguito all'incidente di Seveso, nel quale sono state messe a frutto molte lezioni fornite dalla esperienza epidemiologica in campo occupazionale.

## Bibliografia

- 1) Disponibile on-line all'URL: [http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2002/MB\\_cgi](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2002/MB_cgi)
- 2) Khoury MJ. Genetic epidemiology. In: Rothman KJ, Greenland S. eds. *Modern Epidemiology* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998; 609-22.
- 3) MacMahon B. Gene-environment interactions in human disease. *J Psychiatr Res* 1968; 6 (Suppl. 7): 393-402.
- 4) Greenland S, Rothman KJ. Concepts of Interaction. In: Rothman KJ, Greenland S. eds. *Modern Epidemiology* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998; 329-42.
- 5) Vineis P, Bartsch H, Caporaso N, et al. Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low-level environmental exposure to carcinogens. *Nature* 1994; 369: 154-6.
- 6) Hein DW, Doll MA, Rustan TD, et al. Metabolic activation and deactivation of arylamine carcinogens by recombinant human NAT1 and polymorphic NAT2 acetyl transferases. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1633-8.
- 7) Grant DM, Hughes NC, Janezic SA, et al. Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutat Res* 1997; 376: 61-70.
- 8) Wormhoudt LW, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 59-124.
- 9) Kawajiri K. CYP1A1, Chapter 15. IARC Sci Publications. 148: 159-72, 1999.
- 10) Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells. *Rev Perspectives Carcinogenesis (Lond)* 1998; 19: 1-27.
- 11) Shimada T, Hayes CL, Yamazaki H, et al. Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P-450 1B1. *Cancer Res* 1996; 56: 1979-84.
- 12) Hanna IH, Dawling S, Roodi N, Guengerich FP, Parl FF. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) pharmacogenetics: association of polymorphisms with functional differences in estrogen hydroxylation activity. *Cancer Res* 2000; 60: 3440-4.
- 13) Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multi-genetic study on cancer susceptibility. *Cancer Res* 1999; 59: 4870-5.
- 14) Spurdle AB, Hopper JL, Dite GS, et al. CYP17 promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age forty years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1674-81.
- 15) Kristensen VN, Harada N, Yoshimura N, et al. Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk. *Oncogene* 2000; 19: 1329-33.
- 16) Strange RC, Fryer AA. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility, Chapter 19. IARC Sci Publications 1999; 148: 231-49.
- 17) Lafuente A, Maristany M, Arias C, et al. Glutathione and Glutathione S-transferases in human squamous cell carcinomas of the larynx and GSTM1 dependent risk. *Anticancer Res* 1998; 18: 107-11.
- 18) Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 7293-7.
- 19) Mucci LA, Wedren S, Tamimi RM, Trichopoulos D, Adami HO. The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast. *J Intern Med* 2001; 249: 477-493.
- 20) Brennan P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis* 2002; 23: 381-387.
- 21) Reiner A, Yekutieli D, Benjamini Y. Identifying differentially expressed genes using false discovery rate controlling procedures. *Bioinformatics* 2003; 19: 368-75.
- 22) Rothman N, Wacholder S, Caporaso NE, et al. The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471: C1-10.
- 23) Rundle A, Schwartz S. Issues in the epidemiological analysis and interpretation of intermediate biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 491-6.
- 24) Landi MT, Bertazzi PA, Baccarelli A, Consonni D, Masten S, Lucier G, Mocarelli P, Needham L, Caporaso, Grassman J. TCDD-mediated alterations in the Ahr-dependent pathway in Seveso, Italy 20 years after the accident. *Carcinogenesis* 2003; 24: 673-680.

M. Ferrario<sup>1,2</sup>, S. Porati<sup>2</sup>, P. Chiodini<sup>4</sup>, S. Taborelli<sup>3</sup>, C. Toso<sup>3</sup>, R. Borchini<sup>1</sup>, A. Maretti<sup>1</sup>, G. Cesana<sup>4</sup>

## Differenze del rischio di mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari tra classi occupazionali in uomini residenti nel Nord Italia

<sup>1</sup> Medicina del Lavoro e Preventiva, Università degli studi dell'Insubria e Ospedale di Circolo - Fondazioni Macchi, Varese

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione di Medicina del Lavoro, Università degli studi dell'Insubria, Varese

<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione di Medicina del Lavoro, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza

<sup>4</sup> Centro Studi e Ricerche Patologia Cronico-degenerativa, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza

**RIASSUNTO.** Per esplorare le differenze tra classi occupazionali del rischio di morte in 8 anni per tutte le cause e per le malattie cardiovascolari, cinque coorti, quattro su base di popolazione e una lavorativa del terziario, reclutate dal 1986 al 1995, sono state incluse nello studio, per un totale di n. 4.339 uomini di età compresa tra i 35-74 residenti nel Nord Italia. I fattori di rischio cardiovascolare sono stati misurati con i metodi standardizzati del Progetto MONICA. Sono state costruite cinque classi socio-occupazionali (SO), secondo il metodo proposto da Erikson, Golthorpe e Portocarero. Lo studio conferma l'associazione inversa tra classi SO e rischio di morte per tutte le cause e per tumori. Invece, il rischio di morte per malattie cardiovascolari è risultato maggiore tra i dirigenti e professionisti e potrebbe essere attribuito ad un più elevato livello di stress lavorativo.

**Parole chiave:** mortalità cardiovascolare, rischio cardiovascolare.

**ABSTRACT.** [www.gimle.fsm.it](http://www.gimle.fsm.it)

**SOCIO-OCCUPATIONAL CLASS DIFFERENCES OF ALL-CAUSE AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN NORTH ITALIAN MEN.** To assess socio-occupational (SO) class differences in 8-year risk of all-cause and cardiovascular (CVD) death in an North Italian prospective epidemiological study, five cohorts (four population-based and one factory-based) were investigated at baseline from 1986 to 1995. Follow-up procedures allow to censor 4339 35-74 years old men up to the end of 1998 for all-cause and cardiovascular deaths. Coronary risk factors were measured according to the standardised methods of MONICA Project. Five SO classes were identified according to the method proposed by Erikson, Golthorpe e Portocarero. Results shows an inverse associations between SO classes and death risk for all-cause and cancer. The higher SO classes showed higher risk of cardiovascular death risk. Possible explanations include high level of job stress among employed managers and professionals.

**Key words:** cardiovascular mortality, cardiovascular risk.

La classe di occupazione permane in Europa l'indicatore preferenziale di classe sociale. Costante è il riscontro di una associazione inversa tra classe socio-occupazionale e mortalità per tutte le cause, mentre non univoca è l'associazione con la mortalità cardiovascolare (1, 2). Diversi studi in Italia hanno considerato le relazioni tra classi sociali e malattia cardiovascolare (3-6). Il presente contributo desidera esplorare le differenze tra classi occupazionali del rischio di morte in 8 anni per tutte le cause e per le malattie cardiovascolari, utilizzando un pool di coorti maschili raccolte del Nord Italia.

### Metodi

Cinque coorti, quattro su base di popolazione e una lavorativa del terziario, reclutate originariamente tramite screening dei fattori di rischio cardiovascolare dal 1986 al 1995, sono state incluse nello studio, per un totale di n. 4.339 uomini di età compresa tra i 35-74. I fattori di rischio cardiovascolare rilevati alla visita basale sono stati: pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, fumo di sigaretta, indice di massa corporea (IMC) e consumo di alcool. Alla visita basale i fattori di rischio cardiovascolare sono stati misurati con i metodi standardizzati del Progetto MONICA. In base alle informazioni sulla condizione occupazionale, sulla mansione svolta per gli occupati e su quella prevalente per i pensionati o disoccupati, sono state costruite cinque classi socio-occupazionali (SO), secondo il metodo proposto da Erikson, Golthorpe e Portocarero: amministratori e professionisti di alto e medio livello, lavoratori non manuali, lavoratori manuali specializzati, lavoratori manuali non specializzati, lavoratori in proprio. Il follow-up, esteso al 1998, per tutte le coorti ha utilizzato procedure standardizzate con reperimento delle informazioni sullo stato in vita fino a tutto il territorio nazionale. Sono stati notificati n. 191 decessi complessivi e n. 53 decessi per cause cardiovascolari e n. 105 decessi per tumori con un follow-up mediano di 8 anni. Il modello dei rischi proporzionali di Cox è stato utilizzato per il calcolo degli Hazard Ratio (HR).

### Risultati

Il rischio proporzionale di morte per tutte le cause, aggiustato per età, ha mostrato un'evidente associazione negativa con la classe SO, come nella maggioranza degli analoghi studi internazionali (7). In particolare, come riportato in Tabella I, rispetto alle professioni di amministratori e professionisti, gli HR dei lavoratori manuali specializzati e non specializzati e dei lavoratori in proprio sono risultati più elevati, per le ultime due categorie in modo statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ). Il rischio di morte aggiustato per età per malattie cardiovascolari evidenzia una inattesa (8) distribuzione a J, con un rischio minore, statisticamente significativo, per gli operai specializzati e per le altre categorie professionali, a confronto con la classe SO più elevata. Aggiustamenti degli HR per i maggiori confondenti, quali pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale, fumo di sigarette, consumo di alcool e IMC non modificano sostanzialmente i risultati. Inoltre, la restrizione ai soggetti con età compresa tra i 35-64 anni e la sostituzione della classe SO con il livello di educazione, hanno prodotto risultati consistenti. Il rischio di mortalità per tumore è risultato maggiore tra i lavoratori manuali, specializzati o non.

**Tabella I. Rapporti proporzionali di morte per differenti categorie occupazionali**

Classi SO	Tutte le cause		Cardiovascolare		Tumori	
	HR	IC95%	HR	IC95%	HR	IC95%
Amministratori e professionisti	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Lavoratori non manuali	1,01	0,59-1,73	0,66	0,66-0,28	0,94	1,53-0,94
Lavoratori manuali specializzati	1,27	0,78-2,05	0,31	0,31-0,12	2,09	0,82-2,09
Lavoratori manuali non specializzati	1,95	1,20-3,19	0,68	0,68-0,29	3,01	1,64-3,01
Lavoratori in proprio	1,62	1,02-2,57	0,70	0,70-0,33	1,94	1,51-1,94

## Conclusioni

Lo studio prospettico di mortalità condotto su un ampio gruppo di uomini adulti del Nord Italia conferma l'associazione inversa tra classi SO e rischio di morte per tutte le cause e per tumori. Invece, il rischio di morte per malattie cardiovascolari è risultato maggiore tra i dirigenti e professionisti. Una possibile spiegazione di quest'ultimo risultato inatteso, ma non insolito in popolazioni mediterranee, include un più elevato livello di stress lavorativo (9), che merita di essere ulteriormente indagato.

## Bibliografia

- 1) Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88: 1973-1998.
- 2) Marmot M, Siegrist J, Cesana GC, Appels A, Bosma H: Socio-economic variation in cardiovascular disease in Europe: the impact of work environment and lifestyle (The HEART AT WORK NETWORK). London, International Centre for Health and Society, 1997.
- 3) Ferrario M, Cesana GC. Stato socio-economico e coronaropatia. Teorie, metodi di indagine, evidenze epidemiologiche e risultati di studi italiani. *Med Lavoro* 1993; 84: 18-30.
- 4) Cesana GC, Ferrario M, Sega R, et al. Socio-occupational differences in acute myocardial infarction case fatality and coronary care in a northern Italian population. *International J Epidemiol* 2001; 30: S53-S58.
- 5) Ferrario M, Sega R, Chatenoud L, et al. Time trends of major coronary risk factors in a northern Italian population (1986-1994). How remarkable are socio-economic differences in an industrialised low CHD incidence country? *International J Epidemiology* 2001; 30: 285-291.
- 6) Ferrario M, Sega R, Bravi C, et al. Coronary risk, aging and socio-economic status in a Northern Italian Area. In: Proceedings of "Aging and work - International Scientific Symposium on Aging and Work" Haikko/Finland, 1992; 39-47.
- 7) Pappas G, Queen S, Hadden W, Fisher G. The increasing disparity in mortality between socioeconomic groups in the United States, 1960 and 1986. *N Engl J Med* 1993; 329: 103-109.
- 8) Liao Y, Cooper RS, Cao G, Kaufman JS, Long AE, McGee DL. Mortality from coronary heart disease and cardiovascular disease among adult US Hispanics: Findings from the National Health Interview Survey (1986-1991). *JACC* 1997; 30: 1200-1205.
- 9) Karasek R, Theorell T. *Healthy Work: Stress, productivity and the Reconstruction of working life*. Basic Books, New York 1990.

**LE PUBBLICAZIONI  
DELLA  
FONDAZIONE “S. MAUGERI”**

**1. I “Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa”** con i quali si propone di rendere disponibile in forma organica argomenti e problemi attuali in Medicina del Lavoro e Riabilitazione, di presentare elaborazioni di materiale informativo e didattico riguardante i vari settori di attività della Fondazione.

Volumi pubblicati:

1. G. Pezzagno: Rischio da Benzene. 1989
2. G. Franco: Attività umane e rischio per la salute. 1990
3. M. Imbriani, S. Ghittori, G. Pezzagno, E. Capodaglio: Esposizione professionale ad anestetici per inalazione. 1990
4. F. Franchignoni: Aggiornamenti in Riabilitazione 2. 1990
5. E. Capodaglio, L. Manzo: Esposizione a Stirene. 1990
6. G. Pezzagno, E. Capodaglio: Criteri di valutazione energetica delle attività fisiche. 1991
7. G. Franco: Acidi biliari e xenobiotici. 1991
8. S. Cerutti, G. Minuco: Spectral Analysis of Heart Rate Variability Signal. Methodological and Clinical Aspects. 1991
9. F. Franchignoni: Aggiornamenti in Riabilitazione 3. 1991
10. M. Imbriani, A. Di Nucci: Effetti della interazione tra etanolo e solventi. 1991
11. F. Cupella, R. Turpini: La riabilitazione in gastroenterologia. 1991
12. L. Manzo, M. Imbriani, L.G. Costa: Current Issues in Alcoholism. 1992
13. C. Rampulla, N. Ambrosino: Muscoli respiratori e patologia: valutazione e trattamento. 1992
14. S. Della Sala, M. Laiacona: Laboratorio di Neuropsicologia. 1992
15. F. Franchignoni: Aggiornamenti in Riabilitazione 4. 1992
16. E. De Rosa, G.B. Bartolucci, V. Cocheo: Atti 11° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1992
17. B. Carù, R. Tramarin: New trends in cardiac rehabilitation. 1992
18. L. Manzo, D.F. Weetman: Toxicology of combustion products. 1992
19. C. Minoia, E. Sabbioni, P. Apostoli, A. Cavalleri: Valori di riferimento di elementi in traccia in tessuti umani. 1992
20. D. Cottica, G.F. Peruzzo: Atti 12° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1993
21. G. Pezzagno: Strategie di campionamento ambientale. Alcune applicazioni statistiche per lo studio degli inquinanti ambientali. 1993
22. M. Casacchia, R. Casale, E. Ferrari, C. Setacci: Stress. Riunione operativa sottoprogetto stress - Progetto finalizzato CNR - FATMA. 1993
23. G. Moscato: Asma professionale. 1993
24. A. Cavalleri, G. Catenacci: Obbligo di referto e malattie professionali. 1993
25. G. Bazzini: Nuovi approcci alla riabilitazione industriale. 1993
26. P. Pinelli, G. Minuco: Il controllo motorio della mano e della parola: teoria e applicazioni. 1993
27. F. Candura, G. Sardo: L'Ispettorato Medico Centrale del Lavoro in Italia: storia e prospettive. 1994
28. G. Bertolotti, E. Sanavio, G. Vidotto, A.M. Zotti: Un modello di valutazione psicologica in Medicina Riabilitativa. 1994
29. D. Cottica, M. Imbriani: Atti 13° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1994
30. S. Della Sala, A.M. Zotti: Psicologia dell'invecchiamento ed epidemiologia della demenza: uno studio di popolazione. 1994
31. A. Cavalleri: Lavanderie a secco: rivalutazione del rischio da solventi. 1994
32. G.D. Pinna, R. Maestri: Spectral analysis of cardiovascular variability signals. 1995
33. R. Casale, A. Tango: Le algodistrofie. Dalla diagnosi alla prevenzione. 1995
34. D. Cottica, V. Prodi, M. Imbriani: Atti 14° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1995
35. C. Rampulla, A. Patessio, A. Rizzo, F. Iodice: Valutazione funzionale del danno respiratorio. 1995
36. R.F.E. Pedretti, P. Della Bella: Le Tachiaritmie Ventricolari Maligne dopo Infarto Miocardico. 1995
37. K. Foglio: La ventiloterapia domiciliare nei pazienti broncopneumatici con insufficienza respiratoria cronica. 1996
38. L. Riboldi, C. Ravalli: Lo stress nel mondo del lavoro: quali soluzioni per un problema in espansione. 1996
39. A. Molfese: Piattaforme Petrolifere. Igiene, Sanità e Sicurezza a bordo. 1996
40. R. Gibellini, A. Ferrari Bardile, M. Zambelli, M. Fanello: La riabilitazione in angiologia. 1996
41. S. Binaschi: Medicina del Lavoro. 1997

**2. I “Documenti”** della Fondazione Salvatore Maugeri, nei quali vengono pubblicati gli Atti di Convegni di particolare interesse organizzati dagli Istituti della Fondazione.

Volumi pubblicati:

1. C. Passerino: La nuova riforma sanitaria. 1995
2. Serials with an Institute for Scientific Information (ISI). Impact Factor. 1995
3. F. Candura: Atti del Convegno: Metodologia di indagine sul danno ambientale. Inquinamento atmosferico e acustico nel territorio di Pavia. 1995

4. N. Ambrosino, G. Bazzini, F. Cobelli, F. Franchignoni, P. Giannuzzi, C. Rampulla, M. Vitacca: Percorsi valutativi e terapeutici in Medicina Riabilitativa. 1995
5. G. Franco: Rischi lavorativi in ambiente sanitario: patologia da guanti. 1996
6. G.B. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani: Atti 15° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1996
7. E. Capodaglio, C. Passerino: Atti del Convegno: Sistemi classificativi dei pazienti in degenza riabilitativa. 1996
8. A. Borgo: L'analisi in componenti principali come studio di correlazioni. 1996
9. F. Pisano: Valutazione e trattamento delle compromissioni motorie centrali: stato dell'arte e recenti acquisizioni. 1996
10. G. Vittadini, I. Giorgi: Dalla cibernetica dell'io all'approccio ecologico: alcolismo e servizi nell'ottica sistemica. 1996
11. N. Ambrosino, G. Bazzini, F. Cobelli, F. Franchignoni, P. Giannuzzi, C. Rampulla, M. Vitacca: Percorsi valutativi e terapeutici in Medicina Riabilitativa. 1997
12. C. Minoia, G. Scansetti, G. Piolatto, A. Massola: L'amianto: dall'ambiente di lavoro all'ambiente di vita. Nuovi indicatori per futuri effetti. 1997
13. A.M. Ciria, G. Catenacci: Organizzazione dell'emergenza sanitaria e del primo soccorso nei luoghi di lavoro. 1997
14. G.B. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani, D. Sordelli: Atti 16° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1997
15. G. Catenacci, G.B. Bartolucci, P. Apostoli: III Congresso Nazionale di Medicina Preventiva dei Lavoratori della Sanità. 1998
16. D. Cottica, G.B. Bartolucci, M. Imbriani, E. Grignani, D. Sordelli: Atti 17° Congresso Nazionale A.I.D.I.I. 1998

**3. "Advances in Occupational Medicine & Rehabilitation" "Aggiornamenti in Medicina Occupazionale e Riabilitazione"**, rivista quadrimestrale.

Volumi pubblicati:

1. G. Bazzini: Efficacia e qualità in riabilitazione motoria. 1995
2. M. Imbriani, S. Ghittori, G. Pezzagno E. Capodaglio: Update on Benzene. 1995
3. M.R. Strada, G. Bernardo: Interventi riabilitativi in Oncologia. 1996
4. J. Nilsson, M. Panizza, F. Grandori: Advances in Magnetic Stimulation. 1996
5. S. Della Sala, C. Marchetti, O.H. Turnbull: An interdisciplinary approach to the rehabilitation of the neurological patient: A cognitive perspective. 1996
6. P. Capodaglio, G. Bazzini: L'attività motoria degli arti superiori: aspetti in medicina occupazionale e riabilitativa. 1997
7. G. Pezzagno, M. Imbriani: Cinetica e Monitoraggio Biologico dei Solventi Industriali. 1997
8. L. Manzo, J. Descotes, J. Hoskins: Volatile Organic Compounds in the Environment. Risk Assessment and Neurotoxicity. 1997
9. P. Capodaglio, M.V. Narici: Muscle Atrophy: Disuse and Disease. 1998
10. G. Moscato: Allergia respiratoria. 1998
11. G. Miscio, P. Pinelli: Prefrontal cortex, Working memory and Delayed reactions: from the theory to the clinical application. 1998

**4. "Advances in Rehabilitation" "Aggiornamenti in Medicina Riabilitativa"**.

Volumi pubblicati:

1. F.M. Cossa, L. Mazzini: Assistenza clinica e ricerca scientifica: validità dell'approccio multidisciplinare al traumatizzato cranico. 1999
2. P. Capodaglio, M.V. Narici: Physical Activity in the Elderly. 1999
3. G. Miscio, F. Pisano: Spasticity: mechanisms, treatment and rehabilitation. 1999
4. M. Buonocore, C. Bonezzi: Il dolore neurogeno: dalla definizione alla terapia. 1999
5. A. Salvadeo: Insufficienza renale acuta. 1999
6. P. Pinelli, R. Colombo, S. Onorato: Analisi dell'attenzione protratta nelle reazioni verbali. *Sistema prefrontale e Processi riverberanti. Le reazioni dilazionate in Neuropsichiatria* (with an English Outline). 1999
7. N. Ambrosino, C.F. Donner, C. Rampulla: Topics in Pulmonary Rehabilitation. 1999
8. A.M. Zotti, G. Bertolotti, P. Michielin, E. Sanavio, G. Vidotto: Linee guida per lo screening di tratti di personalità, cognizioni e comportamenti avversi alla salute. *Manuale d'uso per il CBA Forma Hospital*. 2000
9. P. Capodaglio, M.V. Narici: The ageing motor system and its adaptations to training. 2000
10. F. Rengo, R. O. Bonow, M. Gheorghide: Heart Failure in the Elderly. *Implication for Rehabilitation*. 2000
11. G. Megna, S. Calabrese: Riabilitazione neuromotoria 2000. 2000
12. P. Pinelli & Coll.: Freud in a Psychophysiological Framework or About Unconscious and Soul. 2001
13. F. Rengo, R.O. Bonow, M. Gheorghide: Chronic Heart Failure In The Elderly. The Evolution Of Chronic Heart Failure. 2002
14. G. Bazzini: Il Day-Hospital Riabilitativo. 2003

## **5. “Advances in Occupational Medicine” “Aggiornamenti in Medicina Occupazionale”.**

Volumi pubblicati:

1. *L. Alessio, P.A. Bertazzi, A. Forni, G. Gallus, M. Imbriani*: Il monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a tossici industriali. *Aggiornamenti e sviluppi*. 2000
2. *L. Ambrosi, L. Soleo, S. Ghittori, L. Maestri, M. Imbriani*: Mercapturic Acids as Biomarkers of Exposure to Industrial Chemicals. 2000
3. *C. Meloni, M.T. Quercioli, S. Verdirosi, M. Imbriani*: Aggiornamenti in Scienze Infermieristiche. 2002

## **6. “Symposia” “I Congressi della Fondazione Maugeri”.**

Volumi pubblicati:

1. *D. Cottica, F. Benvenuti, E. Grignani, M. Casciani, M. Imbriani*: Il rischio microbiologico negli ambienti di lavoro: approccio, valutazione, interventi. Convegno AIDII - ISPESL, Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 29 ottobre 1998. 1999
2. *L. Soleo, P. Apostoli, D. Cavallo, D. Cottica, G. Nano, L. Ambrosi*: Il Congresso Europeo di Igiene Industriale - I Congresso Mediterraneo di Igiene Industriale - Convegno AIDII, Centro Internazionale Congressi. Bari, 30 giugno - 3 luglio 1999. 2000
3. *M. Buonocore, C. Bonezzi*: La gestione del paziente con dolore neuropatico: indicazioni diagnostiche e terapeutiche. Il incontro sul dolore neurogeno. Pavia, 12 maggio 2000. 2000
4. *D. Cottica, G.B. Bartolucci, G. Nano, M. Imbriani*: Atti 18° Congresso Nazionale AIDII. Trento, 21-24 giugno 2000. 2000
5. *C. Minoia, R. Turci, G.B. Bartolucci, S. Signorini, P. Apostoli*: Progressi nella valutazione del rischio espositivo da chemioterapici antitumorali. Convegno Nazionale, Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 14-15 ottobre 1999. 2000
6. *C. Bonezzi, M. Buonocore*: Dolore radicolare e pseudoradicolare: indicazioni diagnostiche e terapeutiche. Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 4 maggio 2001. 2001
7. *M. Buonocore, C. Bonezzi*: Sindromi algodistrofiche: dall'inquadramento diagnostico al trattamento riabilitativo. Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 17 maggio 2002. 2002
8. *Simposio in occasione dell'80° compleanno del Prof. Paolo Pinelli*: Funzioni nervose e processi mentali. Centro Congressi Fondazione Salvatore Maugeri. Pavia, 16 dicembre 2001. 2003

## **7. “I Manuali della Fondazione Maugeri”.**

Volumi pubblicati:

1. *L. Bianchi, S. Nava, E. Zampogna*: Manuale dei Metodi e delle Procedure Fisioterapiche in Riabilitazione Respiratoria. 2002
2. *E. Banco, B. Cattani, G. Fugazza*: I disturbi di deglutizione. *Opuscolo informativo per pazienti e familiari*. 2002
3. *M. Schmid, S. Compiano*: Degenerazione maculare: nuove strategie. *Informazioni utili a persone anziane con degenerazione maculare*. 2002

**8. “Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale”**, rivista quadrimestrale che pubblica articoli che contribuiscano allo sviluppo delle conoscenze teoriche ed al progresso della prassi clinica in psicoterapia cognitiva e comportamentale.

**9. “Monaldi Archives for Chest Disease”**, Rivista scientifica internazionale di Medicina Cardiopolmonare e Riabilitazione.

**10. “Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia”**, Rivista trimestrale di Prevenzione, Patologia, Ergonomia e Riabilitazione.

**11. “Cyanus”**, periodico di Igiene Ambientale e Industriale.

## **MODULO PER ABBONAMENTO**

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA

Per il 2003, l'abbonamento per l'intero anno ammonta a € 41,31 per quattro numeri.

Vogliate registrare il mio abbonamento

Per l'anno 2003

Allego un assegno non trasferibile per l'importo di \_\_\_\_\_  
Pagabile alla Tipografia PI-ME Editrice S.r.l. - Via Vigentina 136 - 27100 PAVIA, ITALIA

o

Pagamento dell'importo di \_\_\_\_\_  
per mezzo di bonifico bancario sul nostro conto numero 10/1532 presso l'ISTITUTO BANCARIO  
SAN PAOLO - IMI, Filiale 2, C.so Garibaldi 52, Pavia - ABI 1025 - CAB 11304

Si prega di trascrivere con cura l'indirizzo a cui si desidera ricevere la rivista ed eventuale corrispondenza.

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Titolo professionale e qualifica \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Codice Postale \_\_\_\_\_ Città \_\_\_\_\_

Inviare il seguente modulo di richiesta all'indirizzo:

**Tipografia PI-ME Editrice Srl**  
**Via Vigentina 136 - 27100 PAVIA**  
**Tel. 0382/572169 - Fax 0382/572102**  
**E-mail: pime@mbox.systemy.it**