



SARCOMI
ED ESPOSIZIONE A SOSTANZE DIOSSINO-SIMILI
IN MANTOVA

Consensus Report

a cura di
ASL provincia di Mantova

Mantova, 19 dicembre 2007

Documento basato sul contributo di:

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

INDICE

1. Presentazione	p. 3
2. Indagini epidemiologiche e monitoraggio biologico nei siti inquinati	p. 4
3. Caratteristiche dell'area in studio	p. 6
4. Sintesi dei dati epidemiologici	p. 8
5. Sintesi dei dati ambientali	p. 9
6. Il monitoraggio biologico delle sostanze <i>diossino-simili</i> in un campione di popolazione mantovana	p. 11
7. Stima dell'esposizione pregressa a total-TEQ	p. 19
8. Il confronto con altre popolazioni di riferimento	p. 21
9. Considerazioni conclusive	p. 28
10. Bibliografia	p. 31

1. Presentazione

E' con molto piacere che mi accingo a redigere la presentazione di questo *Consensus Report*, avendo partecipato personalmente, in qualità di direttore sanitario, ai passaggi più salienti ed ai momenti più critici del percorso compiuto.

Se sotto un certo profilo le vicende sottese a questo documento potrebbero essere liquidate con l'aggettivo "tormentate", dall'altro appare opportuno saperne invece cogliere gli elementi fortemente positivi. Soprattutto quando il raggiungimento di ciò che giudico un ottimo risultato consente di rivisitare a ritroso le tappe più significative con maggiore distacco e serenità.

Che una comunità, con le sue istituzioni, le sue forze sociali, i suoi *media*, dibatta, discuta animatamente, anche al limite del conflitto, è un sintomo di grande vitalità, di partecipazione alla vita sociale, direi di democrazia. I nemici peggiori sono l'indifferenza e la delega in bianco.

Naturalmente tutti i processi, anche quelli più virtuosi devono essere governati per evitare pericolose derive. Ma questo è accaduto, e nel migliore dei modi possibili.

I ricercatori che hanno collaborato alla stesura di questo *Report*, e che sentitamente ringrazio insieme agli operatori dell'Osservatorio Epidemiologico della ASL, hanno saputo sollevarsi dalla mischia, confrontarsi, discutere a tutto campo ed anche raggiungere un accordo.

Un convenire che non annulla tutte le differenze, anzi le rispetta, perché consente di condividere un *nucleo essenziale*, un *minimo comun denominatore*, lasciando libero ciascuno di arricchire il commento senza però contraddire la valutazione comune.

Questo, al di là dei risultati specifici, che lascio al documento ed alla riflessione dei lettori, costituisce, a mio avviso, la cifra più apprezzabile del *Consensus Report* in questione.

In Italia, se si eccettua una esperienza più confinata relativa all'amianto, è la prima applicazione su ampia scala (Sito Inquinato di Interesse Nazionale) che sia stata menzionata come riferimento di eccellenza dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il mio ultimo pensiero va però alla memoria del grande prof. Lorenzo Tomatis che fino alla fine ci ha fornito il suo competente e appassionato contributo di scienziato.

**Il Direttore Generale f.f.
ASL Provincia di Mantova
Dott. Diego Padovani**

2. Indagini epidemiologiche e monitoraggio biologico nei siti inquinati

Negli ultimi anni nella letteratura scientifica internazionale e italiana sono stati pubblicati numerosi contributi sullo stato di salute della popolazione residente in prossimità di poli industriali ed energetici, siti di smaltimento di rifiuti pericolosi, inceneritori, cave e fabbriche di amianto ed altre aree contaminate che, nel loro complesso, possono essere definite genericamente “siti inquinati”.

La nozione di “sito inquinato”, nel nostro Paese, poggia su due principali riferimenti normativi: le aree ad elevato rischio di crisi ambientale, previste dalla legge 349 dell’8.7.1986 (che istituiva il Ministero dell’Ambiente), e i siti di interesse nazionale per le bonifiche identificati dalla legge 426/1998 e dal DM 471/1999, con riferimento alla contaminazione del suolo e alla presenza di rifiuti tossici.

In linea generale, l’identificazione di un sito inquinato poggia su una conoscenza *a priori* di tipo chimico-tossicologico, e l’accertamento di possibili danni alla salute della popolazione residente avviene in una fase successiva;^{1,2} in altri casi, tuttavia, l’osservazione epidemiologica che ha dimostrato un eccesso localizzato di patologia ad eziologia ambientale certa o altamente probabile ha preceduto l’individuazione e definizione del sito inquinato (Comba et al 2003, Amendola et al 2003).

Lo studio epidemiologico dei siti inquinati richiede l’esplicitazione di obiettivi specifici e verificabili, e può comportare l’adozione di una vasta gamma di approcci metodologici. Se caratterizzata da un disegno dello studio valido, l’indagine epidemiologica potrà fornire elementi di rilievo per individuare le priorità dell’intervento di risanamento ambientale. Il valore informativo di ogni indagine è commisurato alla qualità dei protocolli adottati; nelle situazioni meno investigate, anche uno studio relativamente semplice può fornire elementi di interesse.¹ Più in generale, nessuno studio epidemiologico da solo può esaurire la problematica della natura causale di un’associazione emersa dai dati, ma saranno necessari i risultati riproducibili di diversi studi indipendenti, integrati con i risultati di altri approcci disciplinari, per corroborare una particolare ipotesi eziologica fino al punto di fondare su di essa un razionale processo decisionale .

Particolare importanza in questo quadro va annessa ad una lettura integrata dei risultati degli studi epidemiologici e del monitoraggio biologico.

Il biomonitoraggio contribuisce alla valutazione dell’esposizione e allo studio della relazione dose-risposta, e viene utilizzato in misura crescente in epidemiologia ambientale, con particolare riferimento al contesto dei siti inquinati.¹ Attraverso il biomonitoraggio, in particolare, ci si propone di migliorare il quadro conoscitivo necessario per attribuire *outcome* specifici a particolari esposizioni, soprattutto nelle situazioni in cui coesistano diverse fonti di inquinamento.³

In Italia disponiamo di molti centri altamente specializzati sugli aspetti analitici del biomonitoraggio, ma risulta tuttora inadeguata la capacità di innestare i programmi di biomonitoraggio su un impianto epidemiologico adeguato. Si rende a questo fine necessario attivare gruppi di lavoro integrati con competenze ambientali e sanitarie, sviluppando così un approccio multidisciplinare / multifasico.⁴

In tale contesto, la valutazione integrata dei risultati dello studio epidemiologico e del monitoraggio biologico può fornire risultati di rilievo sul piano eziologico, non per provare una verità assoluta, ma per caratterizzare accuratamente lo stato dell'evidenza epidemiologica e quindi il suo grado di incertezza.⁵

Su queste basi potrà essere impostato un appropriato processo di comunicazione, basato sulla collaborazione fra diverse figure tecniche (epidemiologi, tossicologi, ecologi) ed esperti della comunicazione. Per essere efficace, tale processo dovrà seguire un percorso di tipo partecipativo, che preveda la comunicazione alla popolazione e agli amministratori di risultati anche parziali, con l'esplicitazione di margini di incertezza associati ai dati, e con una forte connotazione di trasparenza. Al proposito si rinvia ad una trattazione più adeguata.^{6,7,8,9}

Sarà così possibile creare un sostanziale consenso intorno all'interpretazione delle evidenze disponibili, ed alimentare un rapporto di fiducia fra cittadini ed istituzioni.

L'attività di valutazione di un insieme di evidenze scientifiche derivanti da studi epidemiologici, monitoraggio ambientale e monitoraggio biologico, richiede un gruppo di lavoro multidisciplinare che operi nella prospettiva di pervenire a un giudizio condiviso, in altre parole richiede un processo finalizzato al raggiungimento di un consenso collegiale.

La letteratura scientifica definisce le *Consensus Development Conferences*, o più semplicemente *Consensus Conferences*, come un lavoro consistente in una sequenza di affermazioni riassuntive che rappresentano i punti su cui attualmente concorda la maggior parte dei medici, dei ricercatori e di altri professionisti che si sono incontrati per trovare un accordo su un dato argomento (*Consensus Development Conference* (Pub Type, 1991).

Per tutte le questioni affrontate con la procedura della *Consensus Conference*, gli obiettivi realistici di definizione di un consenso appaiono necessariamente più limitati di quanto inizialmente si potrebbe sperare.¹⁰ Ciononostante, questa procedura viene usata in molti ambiti applicativi, dalla clinica¹¹ (Hochster et al 2006, Orens et al. 2006,), alla sanità pubblica (Ramseiser et al 2006, Marable et al 2002), alla valutazione del rischio.^{12, 13, 14}

La *Consensus Conference*, oltre che ad una tematica di tipo generale, può anche riferirsi a una problematica ben localizzata. Si veda ad esempio il *Consensus Report* relativo ai criteri della sorveglianza sanitaria per le popolazioni esposte a fibre di tremolite nel territorio dell'ASL 3 di

Lagonegro (Potenza), frutto del lavoro comune dell'Istituto Superiore di Sanità, della Regione Basilicata, dell'ASL 3 di Lagonegro e dell'Università di Bari.¹⁵ In questo quadro, il presente Rapporto esprime il consenso raggiunto dalle diverse istituzioni che hanno studiato lo stato di salute della popolazione residente in prossimità del polo industriale di Mantova in relazione alla contaminazione ambientale nell'area in esame: ASL di Mantova, Università di Milano, Istituto Tumori Milano e Istituto Superiore di Sanità.

Questo *Consensus Report* si propone di costituire un punto di partenza per la valutazione delle evidenze disponibili, e un riferimento per la comunicazione alla popolazione.

Si tratta di un documento aperto a tutti gli apporti che altri soggetti istituzionali vorranno fornire, uno strumento per costruire un linguaggio comune a tutti gli *stakeholder* coinvolti, un contributo iniziale per valutare alcuni aspetti della correlazione ambiente e salute nell'area di Mantova.

3. Caratteristiche dell'area in studio

Il comune di Mantova conta quasi 50.000 abitanti e fino alla metà degli anni '50 il proprio territorio riconosceva una destinazione d'uso sostanzialmente di tipo agricolo. Successivamente in prossimità della città antica, sulla riva opposta dei piccoli laghi formati dal Mincio, è sorta una zona industriale che si è incuneata in quartieri abitati, come Frassino e Virgiliana, e che ha avuto un notevole sviluppo negli ultimi decenni. Oltre al petrolchimico ex-Montedison (oggi suddiviso in varie società a diversa rappresentanza legale), il territorio è occupato da una raffineria di petrolio ex-ICIP (che ha subito poi altre denominazioni proprietarie), da una grossa azienda metalmeccanica ex-Belleli per la produzione di parti di impianti petroliferi e da una cartiera (ex Burgo) che ha mantenuto per molti anni il medesimo assetto societario. L'estensione della zona industriale è pari circa a quella della città antica. Fino al 1999 si trovavano anche due importanti depositi di GPL.

Il petrolchimico, costruito con tecnologia Monsanto, si estende in un'area di 260 ettari ed è dotato di una darsena per i trasporti fluviali dove vengono movimentate circa 2 milioni di tonnellate di materie prime e prodotti finiti. L'impianto di Mantova, insieme con quello di Marghera, Ravenna e Ferrara costituisce il cosiddetto quadrilatero della chimica, fisicamente collegato da una *pipe-line* in cui scorrono prodotti di prima trasformazione, ed è leader della produzione dello stirene a partire dal benzene, impiegato per oltre 300.000 tonnellate/anno. Altri impianti per la produzione del cloro (clorosoda con cellule a mercurio), del dicloroetano e dell'anidride maleica sono stati funzionati fino all'inizio degli anni '90, mentre vita più breve ha avuto l'impianto del *cracking*.

Durante i primi anni '90 il petrolchimico è stato oggetto, su denunce dei Servizi di prevenzione della ASL, di 14 processi penali per reati di pericolo contro l'ambiente e la sicurezza del lavoro che

si sono conclusi con 13 condanne passate in giudicato, di cui alcune relative all'inceneritore di stabilimento. Contestualmente è iniziato un percorso di risanamento, a partire dalla costruzione di un depuratore per le acque di processo, ed un rinnovamento tecnologico degli impianti con recupero ed abbattimento delle emissioni degli idrocarburi in atmosfera. L'utilizzo dell'inceneritore di stabilimento nel 1991 è stato limitato ai soli rifiuti liquidi di origine interna non più contenenti prodotti clorurati.¹⁶ Nel 1999 il petrolchimico ha conseguito la certificazione EMAS. Più recentemente si è dotato di una centrale Turbogas alimentata a metano di 380 MegaWatt.

La raffineria occupa invece un'area di circa 83 ettari e riceve il greggio scaricato a Porto Marghera attraverso una pipe-line di circa 120 chilometri, analogamente a quanto accade per le materie prime utilizzate dal petrolchimico. La raffineria si serve di un parco serbatoi con una capacità di circa 460.000 metri cubi di prodotti e 196.000 di greggio.

La cartiera ex Burgo è leader della produzione di carta da giornale. A partire dagli anni '80 viene utilizzata carta riciclata grazie ad un impianto di disinchiostrazione dove viene impiegato cloro per lo sbiancamento. Dispone di due caldaie a metano e di un inceneritore per lo smaltimento dei fanghi residui del macero e per la produzione di energia elettrica e vapore.

A fini di documentazione dell'esposizione ambientale di interesse, e di seguito discussa, particolare rilievo viene conferito all'inceneritore del petrolchimico entro il cui raggio di 2 chilometri si trovano i quartieri di Frassino e Virgiliana (1300 abitanti) ed in quello di 4 chilometri tutti i rimanenti e più popolosi.

Questo inceneritore poteva trattare ogni giorno 1.000 Kg/h di rifiuti liquidi e 750 Kg/h di rifiuti solidi. La temperatura poteva raggiungere i 950° C. Il camino, alto 30 metri con un diametro di 1,20 metri, aveva un tasso di emissione di circa 30.000 m³/h. Nel periodo 1974-1991 sono stati trattati rifiuti, prevalentemente catalogati come tossici, provenienti per i due terzi del totale da altri stabilimenti chimici del nord-Italia, costituiti da acque di processo, catrami, peci, solventi e resine esauste, fanghi industriali, plastiche, carta, collanti, vernici, farmaci, prodotti veterinari, cosmetici, rifiuti ospedalieri, rifiuti dell'industria alimentare e dell'agricoltura.

Questo inceneritore data dal 1974, ma è circondato da alcune grosse caldaie costruite all'inizio degli anni '60 che hanno sistematicamente bruciato residui di lavorazione per la produzione di energia.

4. Sintesi dei dati epidemiologici

Nella popolazione residente nella *Zona industriale* del comune di Mantova è stato documentato da 3 osservazioni epidemiologiche e da una loro revisione un eccesso di rischio statisticamente significativo di sarcoma dei tessuti molli viscerali e non-viscerali.^{17, 18, 19, 20} Le prime due riportano valori di rischio calcolati assumendo come riferimento i tassi di incidenza della popolazione della provincia di Varese e quelli di un pool costituito da alcuni registri tumori italiani, la terza è costituita invece da uno studio caso-controllo di popolazione preceduto dalla ricostruzione dell'incidenza decennale (1989-1998) di sarcomi dei tessuti molli viscerali e non-viscerali della provincia di Mantova, cioè dell'intero ambito territoriale dove, in posizione baricentrica, si colloca il capoluogo con il proprio "Polo Chimico".

La misura di associazione adottata nei primi due studi è il *Rapporto Standardizzato di Incidenza* (SIR), che per i soggetti con residenza alla diagnosi nell'area comunale più prossima al Polo Chimico raggiunge un valore pari a 3.30 (95% CI, 1.34-3.47).

Quella utilizzata invece dallo studio caso-controllo (basato su 37 casi e 171 controlli) è la *Odds Ratio* (OR) risultata pari a 31.4 (95% CI, 5.6-176.1) per i casi di STM residenti al momento della prima diagnosi in un qualsiasi comune della provincia di Mantova durante il decennio 1989-1998, ma che tra il 1960 ed il 1990 avevano mantenuto la *residenza principale* -attribuita e georeferenziata in base all'indirizzo e numero civico del proprio periodo abitativo più lungo- in un'area compresa entro un raggio di 2 chilometri di distanza dall'inceneritore dell'azienda chimica di sintesi. La citata OR si basa su 5 casi esposti (escludendo 2 sarcomi di Kaposi) *versus* 1 controllo esposto.

Nel 2005 è stato condotto un nuovo studio²¹ che si proponeva di aggiornare l'incidenza degli STM (1999-2004), nonché di verificare se e quanti nuovi casi fossero insorti nell'area comunale in cui si era precedentemente evidenziata l'elevata Odds Ratio.

Si osserva che lo studio non ha preso in considerazione i sarcomi con sede viscerale (a differenza di quelli con cui ha inteso confrontarsi), non si è avvalso delle informazioni provenienti da anatomiche patologiche di presidi ospedalieri esterni al territorio provinciale che per i mantovani costituiscono importanti poli di attrazione della patologia neoplastica (in misura del 33% del totale dei ricoveri diagnostici per tumore maligno), non ha attribuito ai casi la residenza riferibile al periodo temporale di maggior rischio (1960-1990) ma unicamente quella alla diagnosi o comunque successiva al periodo di rischio in questione. Soltanto per 17 dei 26 casi identificati in ambito provinciale (60%) è stato possibile recuperare un referto istologico. Nonostante ciò, lo studio ha concluso che "L'assenza di nuovi casi ha in un certo senso ribaltato le conclusioni dello studio precedente[...]" (caso-controllo, *ndr*).

I dati di incidenza del Registro Tumori di Mantova,²² documentano invece nel biennio 1999-2000 l'insorgenza di un nuovo caso di STM (istologicamente documentato) nel quartiere di Frassino che corrisponde alla "residenza principale". Per tutti quelli insorti altrove nello stesso biennio di incidenza (n°=52) si sta provvedendo all'attribuzione della "residenza principale" per una corretta verifica del *trend* in studio.

5. Sintesi dei dati ambientali

Innanzitutto bisogna premettere che la concentrazione di un inquinante in una matrice ambientale, per quanto conforme alle regole di una corretta strategia di campionamento che ne garantisca l'effettiva rappresentatività, non può mai costituire *sic et simpliciter* una misura di esposizione della popolazione. Si tratta infatti non solo di considerare il tempo di decadimento naturale dell'inquinante nelle diverse matrici, ma anche di valutare l'eventualità di sue pregresse diluizioni, intervenute ad esempio per effetto del rimescolamento dei terreni conseguente alle più comuni attività antropiche. Nella migliore delle ipotesi si configura la disponibilità di un *proxy* dell'esposizione (il 'surrogato più simile'), perché altre variabili contribuiscono a costruirne la misura, quali la mobilità della popolazione rispetto alla fonte inquinante, l'accesso alle vie di penetrazione dell'organismo umano, oltre ai determinanti sociali ed individuali che possono intervenire invece come modulatori dell'esposizione biologicamente efficace.

Nello specifico per le sostanze diossino-simili, la possibilità di accedere alla catena alimentare risulta determinante per il raggiungimento dei valori di esposizione più significativi, in considerazione anche della proprietà di queste sostanze di accumularsi facilmente nei tessuti biologici. Quindi la discordanza più o meno evidente tra misura ambientale e misura di esposizione non costituisce di per sé una contraddizione, perché può verificarsi in alcune circostanze particolari.

In quest'ottica vanno letti i valori di concentrazione di Diossine, Furani e PCB riscontrati nei terreni e nei sedimenti interni al sito inquinato di interesse nazionale (SIN) e di seguito riportati. Sono tratti dal "Piano di caratterizzazione, aa. 2003/4/5" presentato dalla ditta maggiormente rappresentativa del già menzionato "Polo Chimico", nonché validati direttamente, su base campionaria, dal Dipartimento ARPA di Mantova.

Seguono altri dati -forniti dal Dipartimento ARPA di Mantova che ha condotto in collaborazione con lo ISS una prima indagine esplorativa esterna al petrolchimico²³ riportanti le concentrazioni di Diossine e PCB ottenute dall'analisi di terreni raccolti in prossimità del petrolchimico e di sedimenti prelevati dai laghi di Mantova.

Complessivamente l'insieme di tutti i dati disponibili documenta un apprezzabile inquinamento da Diossine e PCB sia nei terreni interni al Polo Chimico che nei sedimenti del Canale Sisma le cui

acque, dopo aver percorso un tratto interno al petrolchimico, confluiscono nel fiume Mincio. Proprio le acque del Sisma nel lontano passato rimanevano inquinate per effetto della dispersione dei residui dei processi di incenerimento. Nulla di rilevante si riscontra invece nei terreni esterni al petrolchimico, osservando tuttavia che il numero dei campionamenti esterni all'area produttiva (n=16) è di un ordine di grandezza inferiore a quello dei campionamenti 'interni' alla medesima area. In nessun caso ci si è avvalsi di tecniche radiometriche per datazioni stratigrafiche dei terreni che potessero escludere con metodi oggettivi loro rimescolamenti in epoca remota di 'interesse epidemiologico', ad esempio in anni centrali all'intervallo temporale di esposizione (1960-1990) considerato nel citato studio caso-controllo. Si tratta naturalmente di limiti intrinseci al carattere esplorativo dell'indagine esterna.

La ricerca delle Diossine nei Laghi di Mantova, condotta anch'essa secondo una logica di valutazione preliminare, ha evidenziato concentrazioni che si attestano intorno ad un terzo del valore limite fissato per l'area verde/residenziale. Non è stato però calcolato il total-TEQ, allo scopo di considerare congiuntamente il contributo dei PCB diossino-simili, anche in considerazione del fatto che elevati valori di PCB totali sono stati riscontrati in alcuni campioni di pescato. I valori più elevati sono a carico del lago superiore collocato a monte ed in posizione più elevata di quello inferiore che riceve i reflui delle acque industriali di interesse, ma che, a differenza di quest'ultimo, presenta un fondale prevalentemente fangoso.²⁴

Interno sito produttivo

Tipo Inquinante	Valore limite Area industriale	Profondità campione	Concentrazioni (min – max)	n° “superi” valore limite
PCDD/F	100 ng/kg/ss	cm 0-10	110.27 – 2830 ng/kg/ss	27/175
PCDD/F	100 ng/kg/ss	cm 0-50	114.27 – 3720 ng/kg/ss	9/175
PCDD/F	100 ng/kg/ss	cm 50 - 100	368- 6150 ng/kg/ss	2/175
PCB	5 mg/kg/ss	cm 0-10	6.1 – 362 mg/kg/ss	32/181
PCB	5 mg/kg/ss	cm 10-50	5.2 – 40 mg/kg/ss	10/181
PCB	5 mg/kg/ss	cm 50-100	5.2 mg/kg/ss	1/181

Esterno Canale Sisma

Tipo inquinante	Valore limite Area verde / residenziale (DL.gs 152/06)	n° “superi”
PCDD/F	10/ng/kg/ss	26/113 (max 113.6)
PCB	60/ng/kg/ss	88/113 (max 2462)

NB. Sia per PCB che per PCDD/F le concentrazioni più elevate si collocano tra 50 e 200 centimetri di profondità

Esterno terreni limitrofi

Tipo inquinante	Valore limite Area verde / residenziale (DL.gs 152/06)	Profondità campione	n° “superi”
PCDD/F	10/ng/kg/ss	cm 0 - 10	0/16
PCB	60/ng/kg/ss	cm 0 – 10 (max 182)	2/32
PCB	60/ng/kg/ss	cm 10 - 50	0/32

Esterno sedimenti Laghi

Tipo inquinante	Lago	Valore limite Area verde / residenziale (DL.gs 152/06)	Sezione Inferiore	Sezione Superiore
PCDD/F	Superiore (Le Grazie)	10/ng/kg/ss	2,93	3,14
	Inferiore (Porto Catena)	10/ng/kg/ss	2,19	1,83
	Inferiore (Le Vallazze)	10/ng/kg/ss	3,49	2,95

6. Il monitoraggio biologico delle sostanze diossino-simili in un campione di popolazione mantovana

A seguito della presentazione pubblica dello studio caso-controllo avvenuta a Mantova nel giugno 2000, su richiesta della Regione Lombardia, fu istituita, con DM 31 agosto 2000, una *Commissione nazionale per lo studio della situazione igienico-ambientale in relazione al polo chimico di Mantova e per la individuazione di proposte operative di intervento*. La Commissione concluse i propri lavori nel febbraio 2003 tramite una relazione di valutazione e validazione delle diverse indagini condotte a livello locale, condividendo anche le raccomandazioni già ivi contenute di ulteriori approfondimenti, tra cui il monitoraggio biologico delle diossine in un campione di popolazione.

Per tale ragione la ASL di Mantova decise di redigere nel 2003 un progetto di ricerca, in collaborazione con alcuni autorevoli istituti scientifici, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità, per confrontare la concentrazione plasmatica di sostanze diossino-simili in un campione di popolazione della Zona industriale di Mantova, in cui il menzionato studio caso-controllo aveva evidenziato un elevata OR per gli STM, con un campione di popolazione della Zona del centro cittadino in cui invece non si era evidenziato un rischio di ammalare di STM (valori di OR intorno all'unità).

Con procedimento casuale sono stati estratti dall'anagrafe comunale 30 soggetti appaiati -per sesso, età e 'residenza principale' in Zona industriale di Mantova- ai casi di STM ivi attribuiti sempre sulla base della 'residenza principale'. Questi soggetti sono stati definiti come “esposti”.

Seguendo i medesimi criteri di casualità ed appaiamento sono stati estratti dall'anagrafe comunale altri 30 soggetti di confronto che si differenziavano dai precedenti soltanto rispetto alla 'residenza principale' attribuita invece alla Zona del centro cittadino. Questi soggetti sono stati considerati come "non esposti".

Allo scopo di valutare il ruolo giocato da determinanti diversi dalla storia abitativa è stato somministrato a ciascuno dei 60 soggetti campionati -in occasione dei prelievi di sangue effettuati nel 2005 e su cui sono state poi condotte le determinazioni analitiche di seguito riportate- un questionario per la raccolta di informazioni su storia di lavoro, ambiente di vita, stato di salute e abitudini alimentari. Queste informazioni non hanno evidenziato tuttavia importanti differenze tra i due gruppi di soggetti a confronto, né prospettato interpretazioni diverse rispetto a quelle suggerite dalla storia abitativa.

Presso il Laboratorio certificato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del *Center for Disease Control And Prevention* di Atlanta (CDC), per ciascuno dei 60 campioni di plasma di cui sopra è stata effettuata la misurazione di 57 composti: **27 diossino-simili** [7 PCDD (poli-cloro-para-dibenzo-diossine), 10 PCDF (poli-cloro-dibenzo-furani), 10 PCB (poli-cloro-bifenili) e di **30 composti non-diossino-simili** (30 altri PCB)]. I valori dei primi sono espressi in ppt (parti per trilione = picogrammi su grammi di lipidi), i valori dei secondi in ppb (parti per bilione = nanogrammi su grammi di lipidi). Entrambi i valori sono 'aggiustati' per contenuto lipidico del sangue del soggetto, cioè 'tengono conto' della diversa concentrazione individuale di grassi presenti nel plasma.

Sostanze diossino-simili

Le sostanze diossino-simili incluse sono:

- sette diossine 2,3,7,8-sostituite (cioè con quattro o più atomi di cloro nelle posizioni 2,3,7,8);
- dieci furani 2,3,7,8-sostituiti;
- quattro PCB non-orto sostituiti (spesso definiti anche coplanari o cPCB), indicati con i numeri 77, 81, 126, 169 nella nomenclatura IUPAC;
- otto PCB mono-orto sostituiti (mPCB): PCB 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167, 189.

Si tratta di una batteria di determinazioni analitiche ampiamente rappresentativa sotto il profilo tossicologico dei 319 congeneri di sostanze diossino e non-diossino-simili noti in letteratura.

Ciascun congenere *diossino-simile* è stato espresso in termini di tossicità equivalente a quello più tossico, cioè la 2,3,7,8 TCDD (tetra-cloro-para-dibenzo-diossina nota come “Diossina di Seveso”), che viene posto pari a 1.

I TEF (fattori di equivalenza tossica) utilizzati sono quelli stabiliti nel 1998 dalla OMS che vengono progressivamente aggiornati sulla base di eventuali nuove acquisizioni tossicologiche.

La sommatoria delle concentrazioni dei diversi congeneri, ponderati per i rispettivi TEF, fornisce il TEQ (tossicità equivalente), cioè la concentrazione totale di tutte le sostanze diossino-simili espressa come concentrazione tossicologicamente equivalente alla “Diossina di Seveso”.

TEQ, Toxic Equivalency o Equivalenza Tossica

La TEQ è calcolata come somma dei livelli di ogni sostanza, ponderati per i relativi TEF:

$$\text{TEQ} = \Sigma[(\text{PCDDi} \times \text{TEFi}) + (\text{PCDFi} \times \text{TEFi}) + (\text{cPCBi} \times \text{TEFi}) + (\text{mPCBi} \times \text{TEFi})]$$

dove *i* indica la sostanza *i*-esima.

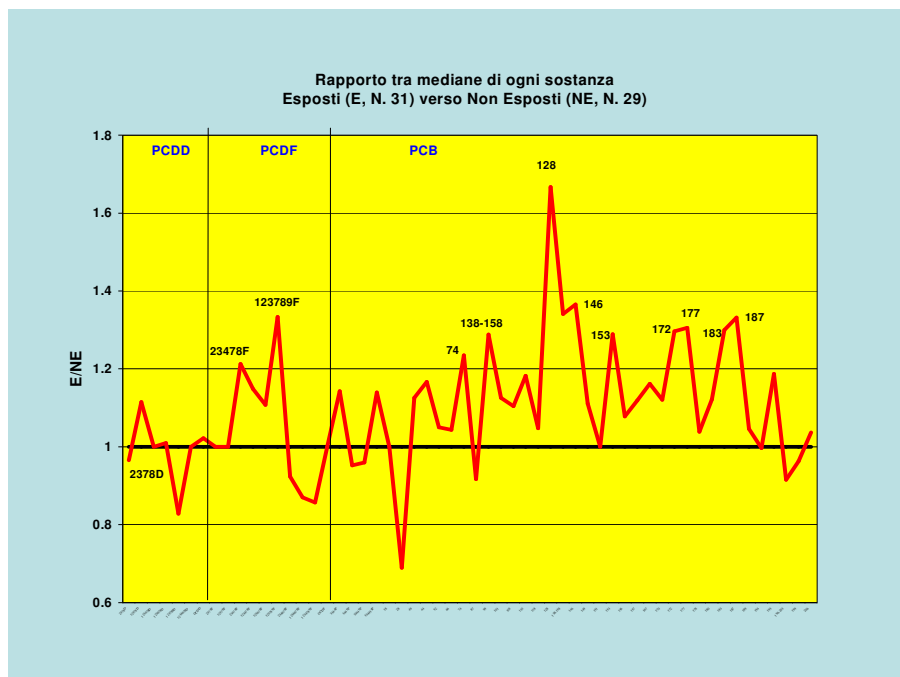
Il TEQ è quindi un ‘indicatore sintetico’ che consente di confrontare esposizioni sovrapponibili tra loro sotto il profilo tossicologico come somma pesata per la tossicità delle diverse componenti diossino-simili che hanno contribuito alla determinazione dell’indicatore sintetico medesimo.

Come da volontà della precedente Direzione Generale ASL, l’interpretazione dei risultati ottenuti dal CDC di Atlanta è stata affidata ad un gruppo di lavoro regionale (2005) che non comprendeva alcuno degli autori dell’originario progetto di ricerca.

In particolare, alla Clinica del Lavoro “Devoto” dell’Università di Milano è stata richiesta la stesura di una relazione, riportante la data 20 luglio 2006, successivamente fatta inserire sul sito web del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it/imgs/C17_pubblicazioni_535_allegato.pdf).

La relazione conclude “*Complessivamente, i risultati di questa indagine non hanno messo in luce differenze di rilievo nei livelli plasmatici di diossine, furani e PCB tra residenti vicino al petrolchimico e residenti nella zona centrale della città di Mantova.*”

Le medesime conclusioni osservavano tuttavia che “*Per quanto riguarda il profilo di esposizione complessivo, si è notata una tendenza per gli esposti ad avere livelli lievemente superiori di TEQ-PCDF, TEQ-cPCB (diossino-simili ndr), TEQ totale, PCB totali rispetto ai non esposti. Tali differenze sono tuttavia risultate lontane dalla significatività statistica. Questo potrebbe anche dipendere dalla bassa numerosità del campione (bassa potenza dello studio). Va anche considerato che l’inceneritore del petrolchimico ha di molto ridotto la sua attività dopo il 1991; quindi i livelli plasmatici rifletterebero il pregresso inquinamento per via aerea solo in modo parziale.*”



A p.8) della stessa relazione un grafico riporta con molta chiarezza il diverso profilo di esposizione tra soggetti residenti della *Zona Industriale* e residenti del *Centro città*. Si annota anche un elevazione del 20% del TEQ-PCDF, cioè dei furani, sostanze diossino-simili più di altre implicate nei processi di combustione.

Livelli mediani di TEQ e PCB totali negli Esposti (E) e nei Non Esposti (NE).

	NE	E	Rapporto E/NE	<i>p</i> MW	<i>p</i> RM
2,3,7,8-TCDD (ppt)	2.90	2.80	0.97	>0.50	>0.50
TEQ-PCDD (ppt)	11.64	11.80	1.01	>0.50	>0.50
TEQ-PCDF (ppt)	9.98	11.99	1.20	0.12	0.15
TEQ-cPCB (ppt)	9.60	9.78	1.02	>0.50	0.78
TEQ-mPCB (ppt)	16.68	16.96	1.02	0.46	0.25
TEQ Totale (ppt)	45.63	52.85	1.14	0.38	0.37
PCB Totali (ppb)	749.30	827.60	1.10	0.46	0.29

pMW: valore p al test di Mann-Whitney, E vs NE.
pRM: valore p, E vs NE, ottenuto da modello di regressione multipla contenente sesso ed età (continua) condotto su dati trasformati (log per TCDD, TEQ-PCDD, TEQ-PCDF; radice quadrata per cPCB, mPCB, TEQ, PCB)

Successivamente gli autori della citata relazione si sono confrontati con gli originari autori del progetto di ricerca. Il confronto che si è protratto per alcuni mesi ha consentito di condurre ulteriori analisi che hanno apportato alcune importanti novità, oggetto di presentazione al Convegno *Diossina e Rischi per la Salute*, Mantova 1^o dicembre 2006.

Va tuttavia sottolineato che le novità non provengono *ex-nihilo*, ma derivano dagli approfondimenti che si sono focalizzati su differenze di risultati tra i due campioni di popolazione e che già la citata relazione aveva evidenziato.

Innanzitutto, l'acquisizione della storia abitativa registrata presso l'anagrafe comunale ha suggerito lo spostamento della residenza di un soggetto, dal Centro storico alla Zona industriale.

Infatti, in considerazione delle piccole dimensioni dei due sottogruppi a confronto, si è privilegiata l'esigenza di disporre di un criterio di attribuzione dell'esposizione il più univoco possibile, per escludere che qualsiasi soggetto con residenza attribuita al Centro storico, definito come "non esposto" avesse abitato in Zona industriale anche per un breve periodo.

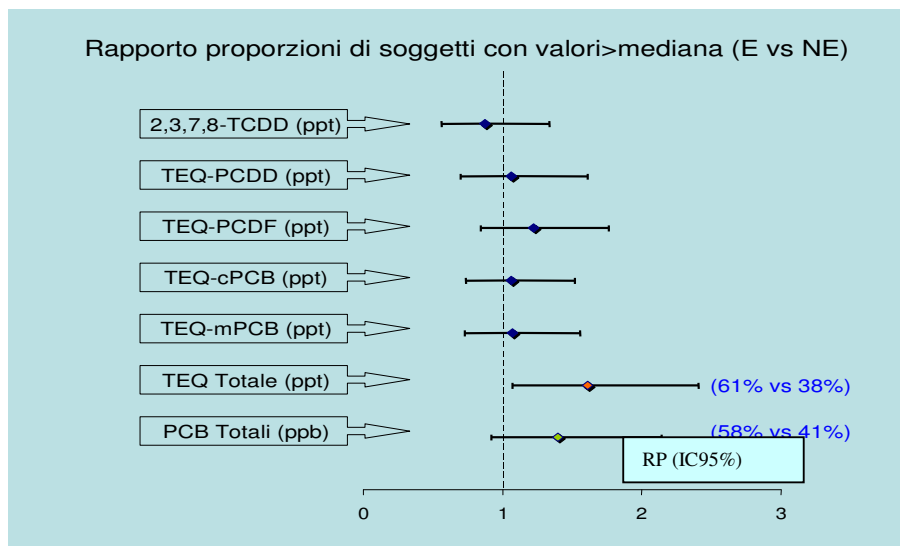
L'analisi statistica del *rapporto tra mediane e medie* delle determinazioni analitiche delle varie classi di congeneri -effettuata applicando il metodo univariato non parametrico con test di Mann-Whitney e regressione lineare multipla log-trasformata- ha fatto osservare differenze percentuali in eccesso nei residenti della Zona industriale rispetto a quelli del Centro città per TEQ-PCDF (+20%), per TEQ-PCB diossino-simili (+4%), per total-TEQ (+14%), per TEQ-PCDD (+1%) e per PCB totali (+10%).

Si sottolinea invece come per la “Diossina di Seveso” la concentrazione sia risultata inferiore nella Zona industriale (-3%), pur a fronte di un risultato complessivo che vede concentrazioni di sostanze diossino-simili più elevate in questa Zona.

Con questo primo metodo gli “eccessi” non risultano mai statisticamente significativi.

Lavorando su piccoli numeri, allo scopo di aumentare la potenza statistica dell’osservazione, si è deciso di associare anche l’analisi del *rapporto di proporzioni* tra soggetti con valori di total-TEQ sopra la mediana (calcolata sul totale dell’intero campione di popolazione) nei due sottogruppi a confronto. Questo secondo approccio, pur manifestando il limite intrinseco di non poter ‘tener conto’ del *quantum* il valore si discosti per eccesso o difetto dalla mediana, ha consentito tuttavia in questo specifico caso di aumentare il più possibile la potenza statistica del confronto, cioè di trarre la massima informazione possibile da due serie di dati poco numerose.

Con questo secondo metodo (modello di regressione di Poisson con varianza robusta) il rapporto tra proporzioni (RP), aggiustato per sesso ed età, di soggetti con valori di total-TEQ superiori alla mediana residenti in Zona industriale e residenti in Centro città, risulta 61% versus 38% (RP=1.61, IC95%: 1.07-2,41), una differenza statisticamente significativa.



I diversi risultati ottenuti non sono in contraddizione tra loro perché il secondo metodo evidenzia, come il risultato statisticamente non significativo ottenuto dal primo metodo possa in realtà dipendere proprio dalla bassa numerosità delle osservazioni disponibili (n=60). Una ipotesi contenuta per altro nelle sopra richiamate conclusioni della relazione redatta dalla Clinica del Lavoro di Milano.

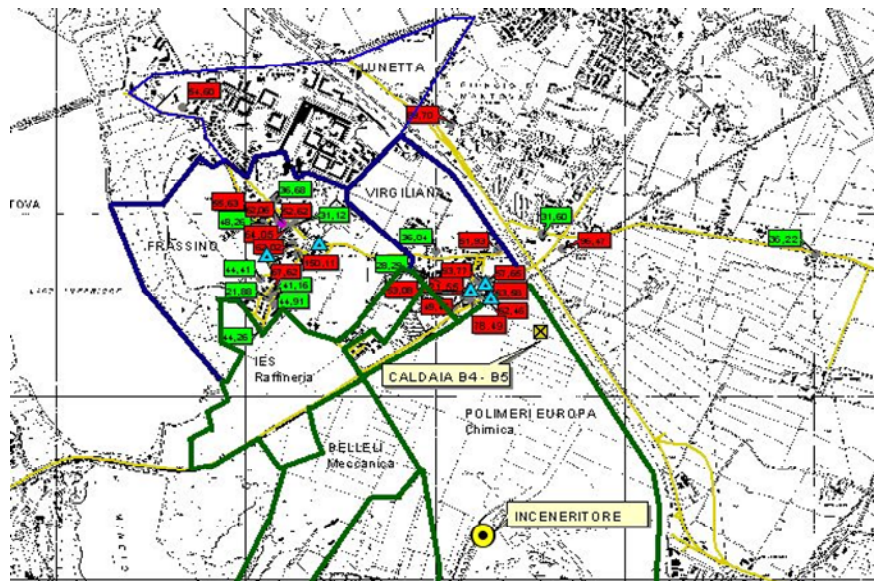
Un altro elemento di plausibilità del risultato è la forte dipendenza delle concentrazioni plasmatiche dall’età. Come si evince dalle tabelle sottostanti si ha un incremento medio di TEQ di 1,8 ppt per

ogni anno di età, con quasi un raddoppio dei valori di TEQ nel passare dalla classe <70 anni a quella 80+ anni.

età	n°	min.	p50	media	max.
<70	34.0	21.0	44.3	45.6	89.7
70-79	14.0	36.6	53.0	53.8	76.8
80+	12.0	44.2	81.0	83.4	150.1
Total	60.0	21.0	49.4	55.1	150.1

Questo costituisce l'esito del primo approfondimento prodotto dall'incontro dei due gruppi di lavoro.

La figura di seguito riportata evidenzia come la **distribuzione spaziale** dei soggetti con total-TEQ superiore alla mediana dell'intero gruppo tenda a concentrarsi soprattutto intorno ai sarcomi insorti nella popolazione di dei Quartieri della Zona industriale (Virgiliana).



- INFERIORE ALLA MEDIANA
- SUPERIORE ALLA MEDIANA
- ▲ CASI SARCOMI TESSUTI MOLLI

Questa distribuzione ha suggerito di disaggregare l'osservazione in tre Aree anziché due: Centro città, Frassinò e Virgiliana. Quest'ultime costituivano infatti la Zona industriale complessivamente studiata.

Analizzando sempre con il primo metodo di cui sopra (confronto tra mediane) i rapporti tra Frassinò (F) e Centro città (NE), nonché Virgiliana (V) e Centro città (NE) si conferma come la "Dioossina di Seveso" (2,3,7,8-TCDD) sia inferiore rispetto al Centro città, anzi come tale differenza negativa si incrementa (-5%) nel confronto Centro città *versus* Virgiliana, cioè il quartiere della Zona industriale più vicino alla fonte inquinante.

Si evidenzia altresì per tutti gli altri congeneri la presenza di un trend positivo rispetto a questo stesso quartiere che per i TEQ-PCDF (Furani) risulta anche statisticamente significativo (+58%, $p=0.03$).

	NE	F	V	Rapporto F/NE	Rapporto V/NE	<i>p-trend RM</i>
2,3,7,8-TCDD (ppt)	2.90	2.80	2.75	0.97	0.95	>0.5
<i>pMW, pRM</i>				>0.5, >0.5	>0.5, >0.5	
TEQ-PCDD (ppt)	11.64	12.16	10.66	1.04	0.92	>0.5
<i>pMW, pRM</i>				>0.5, >0.5	>0.5, >0.5	
TEQ-PCDF (ppt)	9.98	10.33	15.80	1.04	1.58	0.03
<i>pMW, pRM</i>				0.47, >0.5	0.06, 0.01	
TEQ-cPCB (ppt)	9.60	9.40	11.03	0.98	1.15	>0.5
<i>pMW, pRM</i>				>0.5, >0.5	>0.5, >0.5	
TEQ-mPCB (ppt)	16.68	16.96	17.77	1.02	1.07	0.17
<i>pMW, pRM</i>				>0.5, >0.5	0.42, 0.17	
TEQ Totale (ppt)	45.63	52.62	55.37	1.15	1.21	0.22
<i>pMW, pRM</i>				>0.5, >0.5	0.34, 0.20	
PCB Totali (ppb)	749.30	827.6	829.9	1.10	1.11	0.19
<i>pMW, pRM</i>				>0.5, >0.5	0.36, 0.19	

pMW: valore *p* al test di Mann-Whitney (F e V verso NE)

pRM: valore *p*, F e V verso NE, da modello di regressione lineare multipla contenente sesso ed età (continua) condotto su dati trasformati (log per TCDD, PCDD, PCDF; radice quadrata per cPCB, mPCB, TEQ, PCB)

p-trendRM: valore *p* al test *t* per il trend delle medie da modello di regressione lineare multipla contenente sesso ed età (continua) condotto su dati trasformati (log per TCDD, PCDD, PCDF; radice quadrata per cPCB, mPCB, TEQ, PCB)

Questo risultato è spiegato da un valore aumentato per un singolo Furano (2,3,4,7,8-PentaCDF).

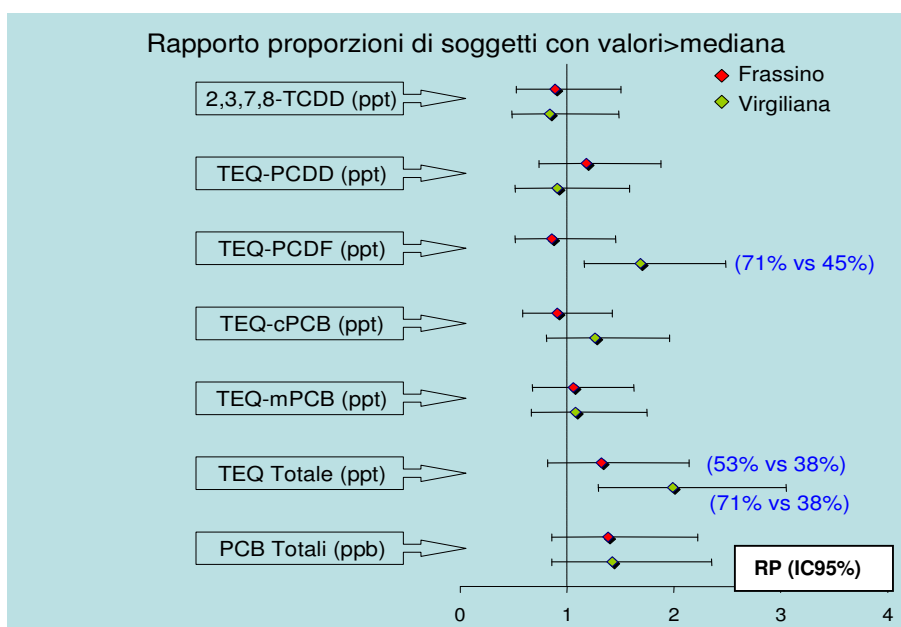
Si tratta di un composto che:

- è quantitativamente più rappresentato degli altri congeneri;
- è dotato di una tossicità più elevata (TEF=0.5);
- possiede una più lunga emivita, cioè persiste più a lungo nell'organismo.

Per tale ragione questo specifico furano, oltre ad essere il maggior responsabile della tossicità specifica del proprio gruppo (TEQ-PCDF), costituisce anche il congenere che più di altri

contribuisce complessivamente ad elevare la tossicità *diossino-simile* espressa come total-TEQ e misurata nel plasma dei due gruppi considerati.

Il rapporto di proporzione sotto evidenziato dimostra infatti che sia la concentrazione di furani, espressa come TEQ-PCDF, che quella delle sostanze *diossino-simili*, tradotta in Total-TEQ, risultano entrambe più elevate in modo statisticamente significativo non solo nel confronto dicotomico tra Centro città (non-esposti) e Zona industriale (esposti), ma anche nel confronto interno tra i due quartieri che costituiscono la Zona industriale, configurando un gradiente positivo rispetto alla distanza dei soggetti dalla fonte inquinante in studio.



Ciò costituisce l'esito del secondo approfondimento prodotto dall'incontro dei due gruppi di lavoro.

7. Stima dell'esposizione progressa a total-TEQ

Il terzo 'guadagno speculativo' ottenuto dalla collaborazione tra ricercatori è costituito dal tentativo di fornire risposta all'ipotesi che l'**inquinamento progresso** da sostanze diossino-simili avesse potuto comportare in passato concentrazioni plasmatiche di congeneri o classi di congeneri maggiori di quelli attuali.

Le sostanze diossino-simili possiedono la proprietà di mantenersi in concentrazioni apprezzabili nel sangue (frazione plasmatica), anche per intervalli di tempo dell'ordine di anni successivi alla cessazione dell'esposizione.

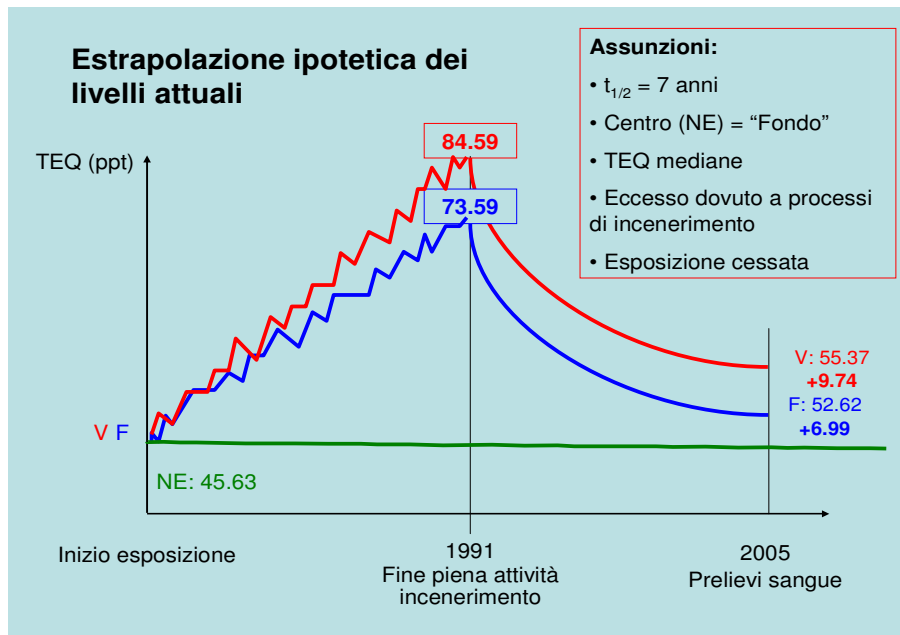
Si tratta di una conseguenza del potere di tali sostanze di accumularsi nei tessuti biologici adiposi. Questi funzionando come una sorta di ‘deposito’ continuano a cedere l’inquinante alla massa sanguigna, con cui rimangono in equilibrio, mentre lentamente la stessa viene sottoposta a processi spontanei di depurazione metabolica.

Il risultato è che il tempo necessario per dimezzare la concentrazione nel sangue (frazione plasmatica) di tali sostanze, definita emivita, è particolarmente lungo.

Questo meccanismo potrebbe giustificare l’osservazione che proprio il furano a più lunga emivita (2,3,4,7,8-PentaCDF) si sia ritrovato in concentrazione più elevata nei soggetti con residenza principale nel quartiere di Virgiliana, cioè in quello più vicino al petrolchimico, nonché luogo dell’addensamento spazio-temporale di STM.

Se le sostanze diossino-simili più resistenti in termini di ‘sopravvivenza’ nel plasma risultano più rappresentate, è ragionevole ritenere che i livelli di contaminazione attuali rappresentino la coda di un fenomeno in decrescita, tanto più che la principale fonte inquinante ambientale in questione è stata radicalmente ridimensionata nel 1991. Quali valori di total-TEQ potevano quindi sussistere in passato?

Le approssimazioni sono inevitabili perché le variabili in gioco sono veramente numerose, però assumendo come riferimento gli studi di Flesch-Janys (1996), che attribuiscono mediamente alle sostanze diossino-simili una emivita di 7 anni, è possibile, moltiplicando per 2 emivite (pari a 14 anni) la differenza dei valori mediani di total-TEQ -ottenuta sottraendo al valore di Frassino e poi di Virgiliana quello del Centro città- stimare grossolanamente che nel 1991 la mediana total-TEQ di Frassino si attestasse su 73.59 ppt (invece degli attuali 52,62 ppt) e quella di Virgiliana su 84.59 ppt (invece degli attuali 55,37 ppt).



Si tratta di una ipotesi che presenta un importante elemento di sottostima conservativa dell'esposizione:

- assunzione che la mediana della concentrazione di total-TEQ calcolata tra i soggetti del Centro città esprima un inquinamento di fondo, cioè indipendente da ogni significativo contributo fornito dalla Zona industriale, pur collocata a breve distanza dal Centro città (3-4 chilometri) ed in posizione sotto vento prevalente,

bilanciato da due elementi di sovrastima dell'esposizione medesima:

- assumere come vera la cessazione di ogni esposizione successivamente al 1991, mentre questa potrebbe essersi protratta oltre tale data attraverso la catena alimentare in grado di attingere dal sedimento di aerodispersioni inquinanti pregresse;
- assumere come emivita di riferimento una emivita molto più breve di quella del Furano (2,3,4,7,8-PentaCDF) responsabile dell'innalzamento del total-TEQ.

In definitiva, il percorso di approfondimento condotto congiuntamente dai due gruppi di ricerca ha contribuito a chiarire l'apprezzabilità di una differenza attuale e remota che ad una prima analisi poteva apparire abbastanza trascurabile, e sul cui significato si discuterà nelle conclusioni.

8. Il confronto con altre popolazioni di riferimento

La valutazione del contributo fornito dallo studio di monitoraggio biologico all'indagine epidemiologica sui sarcomi dei tessuti molli nei quartieri a ridosso del polo industriale di Mantova richiede che ci si soffermi su alcune questioni.

Come esplicitato nel capitolo 5) del presente rapporto, l'ipotesi saggiata dall'indagine di biomonitoraggio è stata quella di *“confrontare la concentrazione plasmatica di sostanze diossinossimili in un campione di popolazione della Zona industriale di Mantova, in cui il menzionato studio caso-controllo¹⁹ aveva evidenziato un' elevata OR per gli STM, con un campione di popolazione della Zona del centro cittadino in cui invece non si era evidenziato un rischio di ammalare di STM (valori di OR intorno all'unità)”*.

La categorizzazione *a-priori* dell'esposizione nello studio di biomonitoraggio si basa quindi esclusivamente su una valutazione dei risultati dello studio caso-controllo e sull'ipotesi generale *maggior distanza dal sito di emissione = minor esposizione*. Occorre a tal riguardo fare due considerazioni: **1)** i dati di monitoraggio ambientale disponibili non consentono di avvalorare la categorizzazione a priori di esposti e non esposti (vedi capitolo 4) del presente rapporto); **2)** sebbene i soggetti inclusi nello studio di biomonitoraggio non siano i soggetti dello studio caso-controllo, la scelta degli esposti è stata effettuata scegliendo: *“30 soggetti appaiati -per sesso, età e ‘residenza principale’ in Zona industriale di Mantova- ai casi di STM ivi attribuiti sempre sulla base della ‘residenza principale’. Questi soggetti sono stati definiti come “esposti”*. I non esposti sono stati appaiati agli esposti definiti come sopra.

Dunque la classificazione dei gruppi a potenziale diversa esposizione nello studio di biomonitoraggio parte esclusivamente dal fatto che i soggetti più vicini all'area industriale sono più esposti “per prossimità residenziale” alle sorgenti di emissione (e queste sono le stesse considerazioni utilizzate per corroborare l'ipotesi di causalità dell'associazione a fronte dei risultati dello studio caso-controllo).

In conclusione, può essere fuorviante concentrare la discussione dei risultati dell'indagine di biomonitoraggio sulla base delle categorizzazioni *a-priori* di “esposti” e “non esposti”, anche perché la differenza tra i soggetti delle diverse zone non sono molto marcate, e possono essere evidenziate solo con un approccio non parametrico basato sul confronto delle proporzioni di soggetti con valori superiori alla mediana della distribuzione. Va inoltre sempre tenuto presente che la concentrazione di 2,3,7,8-TCDD (“Diossina di Seveso”) è risultata in media più elevata fra gli abitanti del centro storico rispetto a quelli della zona industriale.

Il panorama internazionale

Alla luce di quanto sopra, va notato che mentre il confronto con altre realtà può risultare utile in generale per valutare come si colloca Mantova nel panorama italiano e internazionale, questo approccio non è invece appropriato se l'obiettivo è quello di valutare l'impatto di una singola fonte inquinante (in questo caso il petrolchimico), perché differenze nei livelli plasmatici delle sostanze diossino-simili in diverse popolazioni sono imputabili a molteplici fonti di esposizione.

Inoltre, nel condurre questi confronti, occorre tenere conto dei principali determinanti dei valori di TEQ, vale a dire l'età dei soggetti e il periodo di calendario in studio.

Per quanto riguarda l'età, lo studio di monitoraggio biologico delle sostanze diossino-simili non si è basato su un campione rappresentativo della popolazione mantovana; al contrario, è stato progettato per rispondere ad un quesito specifico e per questo i soggetti di entrambe le zone sono stati appaiati per età e sesso ai casi di sarcoma; si tratta quindi di soggetti in maggioranza femmine (80%) con una età media piuttosto avanzata (da 60 a 85 anni, media 69,4). Mentre sul sesso non ci sono dati univoci, l'età è stata accertata in molti studi come uno dei più forti determinanti delle concentrazioni plasmatiche di queste sostanze. Ad esempio, come più sopra mostrato, a Mantova si è notato quasi un raddoppio dei valori di TEQ nel passare dalla classe <70 anni a quella 80+ anni, con un incremento medio di TEQ di 1,8 ppt per ogni anno di età. Su casistiche di più ampie dimensioni (circa 600 soggetti esaminati in quattro stati degli USA) è stato mostrato un incremento di 6 volte della TEQ (PCDD, PCDF e cPCB) dalla classe 15-29 anni (6,4 ppt) a quella 60+ anni (36,1 ppt).²⁵ Questa relazione con l'età dipende principalmente dall'età anagrafica del soggetto all'epoca in cui l'inquinamento da sostanze diossino-simili era maggiore, per gli USA gli anni '40-'70.²⁶

Riguardo al periodo in studio, è stato più volte documentato che i livelli di queste sostanze sono drasticamente diminuiti negli ultimi decenni. Ad esempio in Germania valori di TEQ-PCDD/PCDF in soggetti di età media tra i 40-45 anni sono passati da oltre 40 ppt nel 1989 a circa 20 ppt nel 1998²⁷

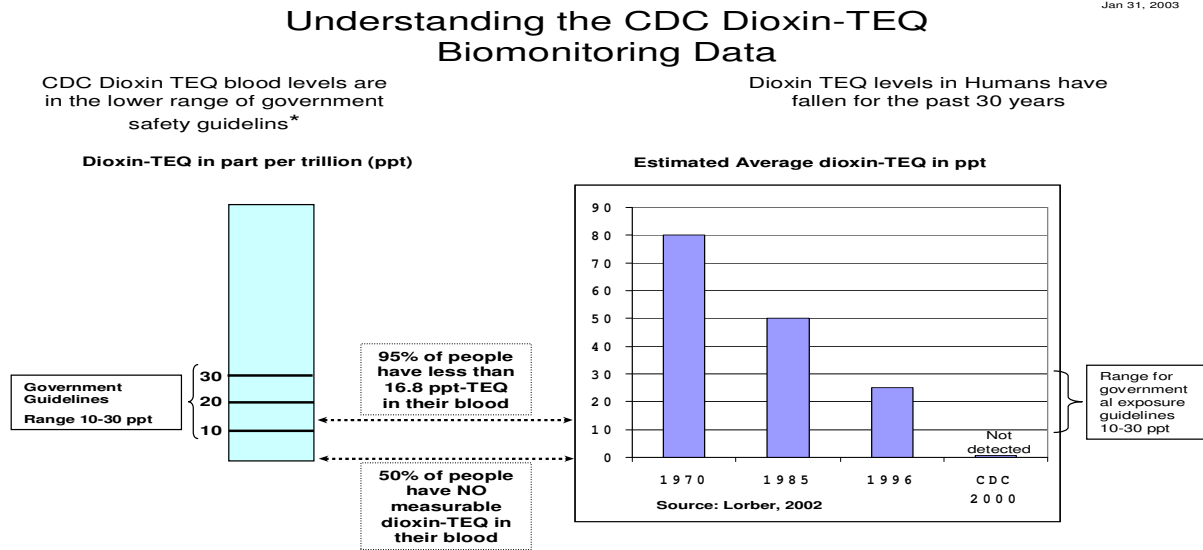
Negli USA i valori più elevati di TEQ (PCDD/PCDF) sono stati registrati negli anni '70 (50-80 ppt), seguiti da decrementi negli anni '80 (30-50 ppt), e negli anni '90 (10-20 ppt).²⁶

Queste stime appaiono nel grafico sotto riportato.

(http://dioxinfacts.org/dioxin_health/dioxin_food/dioxinTEQgraphic.pdf, pag.1), in cui vengono indicati anche i valori di TEQ misurati nel 1999-2000 dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta, e più precisamente: mediana sotto i limiti di rilevabilità (limits of detection, LOD) e 95% percentile pari a 16,8 ppt.

Va precisato che questi dati sono ottimistici: assegnando (come spesso viene fatto) ai valori al di sotto dei LOD un valore pari alla metà dei LOD stessi si otterrebbe una mediana di circa 8-9 (http://dioxinfacts.org/dioxin_health/dioxin_food/dioxinTEQgraphic.pdf, pag.3).

A riprova di ciò, il successivo rapporto dei CDC del 2005 sullo studio condotto nel 2001-02 riporta per i vari composti valori un po' più elevati di quelli misurati del 2000, principalmente a causa del miglioramento delle tecniche di analisi (vedi oltre).



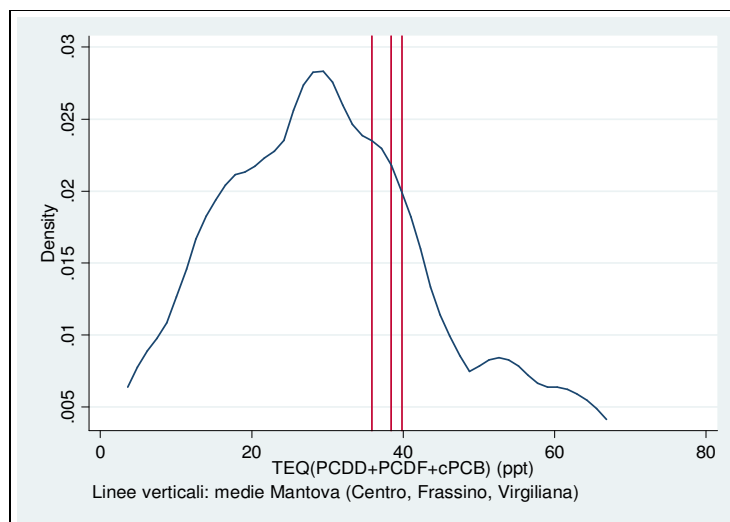
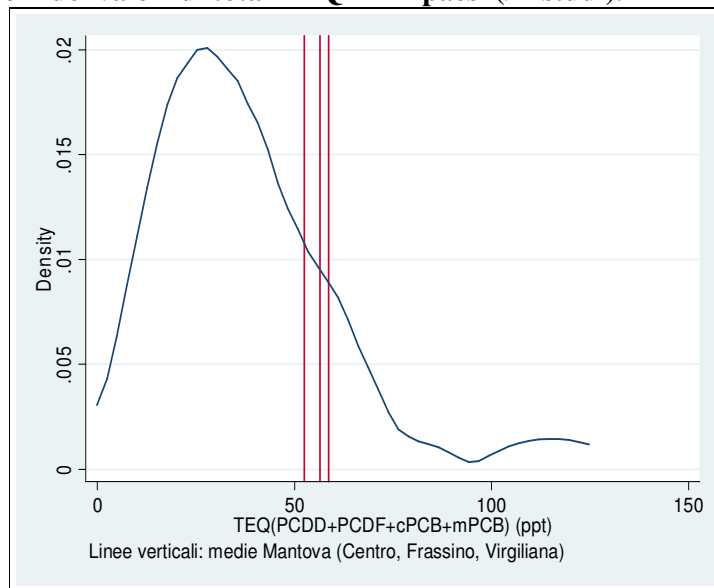
Date queste premesse, per offrire alle Istituzioni che l'avevano richiesto un parere tecnico circa il confronto di Mantova con altre realtà, la Clinica del Lavoro di Milano ha prodotto una rassegna della letteratura sui valori di TEQ nel sangue riscontrati in varie popolazioni in Italia e nel mondo, diffusa sul sito [www.sanita.regione.lombardia.it/Rassegna TEQ Letteratura 24Ott2006.pdf](http://www.sanita.regione.lombardia.it/Rassegna_TEQ_Letteratura_24Ott2006.pdf). La relazione riporta i livelli ematici di "fondo" misurati in vari studi in diversi paesi: si tratta in maggioranza di dati ottenuti da campioni di soggetti arruolati come soggetti di controllo (cioè non esposti) in studi di popolazioni esposte a fonti inquinanti; solo in rari casi si tratta di valori rappresentativi dell'intera popolazione di un paese. Date le caratteristiche dello studio di Mantova per condurre il confronto sono stati selezionati, ove possibile, i dati relativi a donne di età elevata.

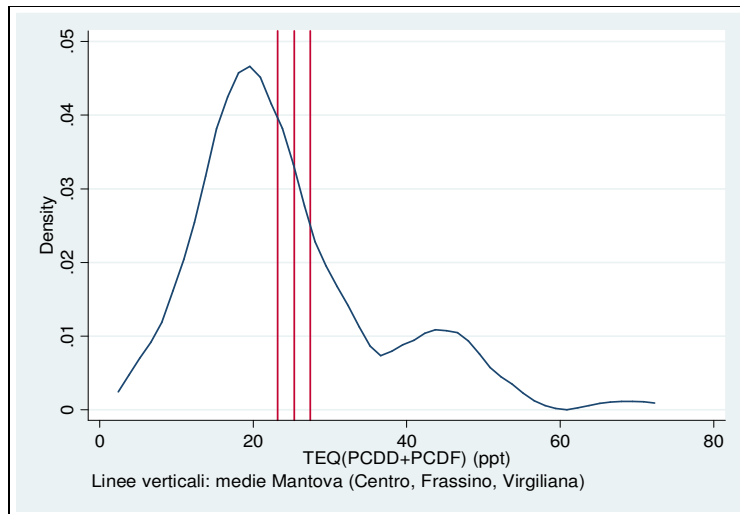
All'interno di questa rassegna, nonostante siano stati correttamente selezionati unicamente i valori dei soggetti utilizzati come riferimento, si possono reperire tuttavia situazioni che susciterebbero quanto meno delle perplessità qualora dovessero essere assunte come una sorta di parametri *assoluti* in grado di esprimere *universalmente* il valore di fondo di uno specifico tipo d'inquinamento.. La verifica di un gradiente di concentrazione tra soggetti ritenuti rispettivamente "esposti" e "non-esposti" si traduce in realtà nell'accertamento di una differenza di concentrazione tra soggetti "più-

esposti” e “meno-esposti”. Ne consegue che il termine “non-esposto” assume significato solo *relativamente* al proprio gruppo di confronto e quindi non possiede un valore assoluto in sè, cioè estensibile all’universo delle situazioni. Può accadere cioè che il “non-esposto” appartenente ad una specifica area geografica costituisca, per storia ed entità di esposizione, un “esposto” rispetto ad un diverso gruppo di confronto identificato da altro studio. Il calcolo della media (o della mediana) di tutte le distribuzioni di dati disponibili compensa soltanto parzialmente la loro disomogeneità.

Nonostante questo limite intrinseco, la rassegna di letteratura si presta a posizionare la città di Mantova all’interno di un panorama internazionale fatto di realtà anche simili alla propria e quindi, in quanto tali, non realisticamente assumibili come “fondo”, ma certamente meritevoli di confronto, se al termine “non contaminato” conferiamo il significato più restrittivo di realtà che non hanno subito eventi incidentali rilevanti.

Seguono distribuzioni dei valori di total-TEQ in 22 paesi (97 studi).





Il panorama italiano

Riguardo al panorama italiano, va notato che i dati disponibili sono molto scarsi e non rappresentativi: riguardano in Lombardia le zone non inquinate dell'area Seveso ("zona non-ABR"), Brescia centro ("zona D", considerata non inquinata); altri dati derivano da studi condotti nel Lazio e in Toscana. Nessuno di questi rappresenta un confronto ottimale per i vari motivi sotto esposti.

Nel caso dell'area Seveso (Figura 1), i livelli di TEQ a Mantova sono risultati più bassi di quelli riscontrati in un campione di donne di pari età della zona non contaminata (TEQ-PCDD/PCDF/cPCB: 56,6 ppt,²⁸ ma più elevati di quelli riscontrati nel 1999 in un altro campione della suddetta zona (TEQ totale: 24,2 ppt)²⁹ il confronto è reso problematico dal fatto che nel primo caso si tratta di in un periodo (1993-94) molto diverso e nel secondo caso di donne di giovane età (<40 anni in media).

Riguardo a Brescia (Figura 1), i livelli di TEQ registrati a Mantova erano simili a quelli riscontrati nel centro di Brescia (TEQ totale: 54 ppt),³⁰ ma in questo caso vi è discussione sul fatto che tale zona costituisca effettivamente una zona non interessata dall'inquinamento provocato dall'azienda produttrice di PCB.^{31, 32, 33}

Riguardo ai livelli riscontrati nel 2001 nel Lazio (TEQ totale=17,65 ppt)³⁴ notevolmente più bassi (circa un terzo) di quelli di Mantova, si trattava un piccolo numero di donne intorno ai 30 anni.

Infine, due studi non pubblicati (Focardi 2005 e 2006, www.wwf.it/ambiente/dossier/) effettuati su un piccolo numero di volontari in due anni consecutivi, hanno fornito risultati molto contrastanti e non assumibili neppure in termini di riferimento relativo.

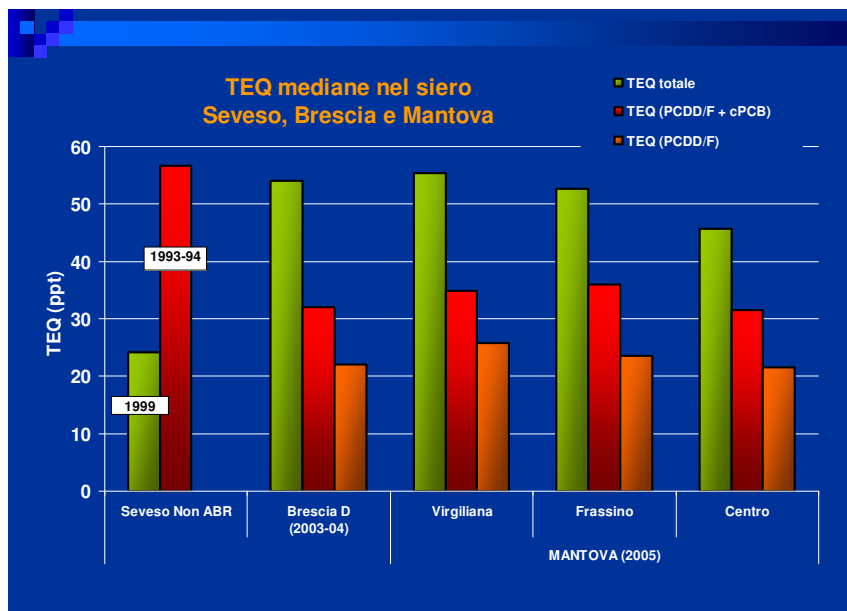


Figura 1 - Valori di TEQ negli studi condotti in Lombardia.

Studi di popolazioni

Solo in pochi paesi sono stati effettuati studi miranti a caratterizzare il profilo espositivo dell'intera popolazione attraverso la selezione di campioni rappresentativi e di elevata numerosità. Ad esempio, in Australia per 1000 donne di età media 65 anni è stata misurata una TEQ totale pari a 20,9 ppt.³⁵ In Nuova Zelanda, nel 1997, su quasi 300 donne di età 65 anni, la TEQ totale è risultata pari a 29.9 ppt.³⁶ Negli Stati Uniti, nel 2005 sono stati pubblicati i risultati delle analisi effettuate nel periodo 2001-02 dai CDC di Atlanta.³⁷

Il rapporto non riporta la TEQ totale, ma utilizzando i valori mediani dei singoli composti, e assumendo per i valori inferiori al LOD un valore pari alla metà del LOD stesso, sono state ricalcolati a cura della Clinica del Lavoro i seguenti valori relativi a più di 600 donne di età >20 anni¹:

- TEQ totale= 15,71 ppt;
- TEQ-PCDD/PCDF/cPCB= 12,27 ppt;
- TEQ-PCDD/PCDF: 9,51 ppt

Come sopra accennato, questi recenti valori sono risultati più elevati di quelli misurati nello studio precedente (1999-2000), a causa del miglioramento delle tecniche analitiche.

In definitiva, rispetto al panorama internazionale e nazionale, rappresentato pur con tutti i limiti oggettivi riferiti, le concentrazioni plasmatiche di sostanze diossina-simili misurate nel

¹Nella citata rassegna della letteratura sono stati erroneamente calcolati valori più elevati, rispettivamente 24,54, 17,66 e 14,90.

campione di popolazione anziana residente nel Centro Storico di Mantova, quindi verosimilmente sottoposta in passato a condizioni ambientali più sfavorevoli, si collocano in un range medio-alto nel confronto con analoghe popolazioni che non hanno subito incidenti rilevanti con coinvolgimento di questa categoria di sostanze tossiche. La media e la mediana delle concentrazioni riscontrate invece nella popolazione anziana dei quartieri della Zona Industriale di Mantova risultano statisticamente più elevate delle prime ma ricadono sempre all'interno del medesimo ordine di grandezza.

9. Considerazioni conclusive

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

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

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

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

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

confrontano i livelli di esposizione osservati a Mantova con quelli di altre popolazioni maggiormente esposte ma nelle quali l'incremento dei sarcomi non è stato così marcato.

Questo risultato può essere posto in relazione con una serie di limiti dello studio di monitoraggio biologico, in particolare il lungo intervallo temporale che lo separa dal periodo storico rilevante in termini eziologici e le modeste dimensioni numeriche che lo caratterizzano. Occorre inoltre puntualizzare che il biomonitoraggio dei composti organo-alogenati persistenti fornisce una misura del carico corporeo di inquinanti integrata sul tempo. Per questo motivo tale misura non consente di per se l'identificazione e la collocazione temporale di esposizioni rilevanti da un punto di vista epidemiologico. La caratterizzazione dell'esposizione dovrebbe essere invece realizzata integrando il dato di biomonitoraggio con adeguate informazioni raccolte su base individuale (alimentazione, attività lavorativa, storia residenziale etc.), con dati provenienti da un accurato monitoraggio ambientale e con affidabili informazioni relative alle sorgenti di emissione corredate da dati storici sulla produzione/emissione degli impianti di interesse. Si tratta di condizioni che difficilmente possono realizzarsi sempre compiutamente.

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

In definitiva, la natura causale dell'associazione fra sarcomi dei tessuti molli ed esposizione a sostanze diossino-simili osservata intorno al polo industriale di Mantova appare credibile, nonostante le prove dell'esclusività causale di queste sostanze non risultino del tutto convincenti -soprattutto per la discrepanza sussistente tra un rischio di sarcoma particolarmente elevato ($OR=31.4$) e la non altrettanto elevata esposizione a sostanze diossino-simili- ma orientano piuttosto per una probabile *con-causalità* da parte di altri inquinanti sempre comunque di origine industriale.

Vi è, d'altra parte, generale consenso sul fatto che il singolo studio epidemiologico svolto in un sito inquinato, a causa dell'insieme dei limiti ai quali è inevitabilmente sottoposto, raramente consente di dimostrare una specifica ipotesi eziologica, ma piuttosto contribuisce a un processo di caratterizzazione epidemiologica che porta a una progressiva riduzione degli elementi di incertezza. La consapevolezza di queste problematiche non mette assolutamente in discussione il perseguimento del piano di risanamento ambientale in atto, anzi. E' opportuno al proposito distinguere il piano della ricerca scientifica che riconosce sempre la necessità di approfondire ulteriormente le conoscenze, ed il piano della sanità pubblica che invece ha bisogno di ancorare le proprie scelte e decisioni operative a riferimenti affidabili e ragionevolmente tempestivi.

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

- ricostruire la coorte storica dei residenti della Zona industriale di Mantova nel periodo 1960-1990 e studiarne la mortalità per tutte le cause rispetto ad una adeguata popolazione di confronto, eventualmente insieme ad altri indicatori disponibili sullo stato di salute (incidenza tumori, malformazioni congenite, altre patologie);
- valutare l’opportunità di effettuare una nuova indagine di monitoraggio biologico per le sostanze diossino-simili su un campione di soggetti rappresentativo della popolazione generale residente nelle aree inquinate e su un gruppo di controllo residente in una zona extra-cittadina circostante Mantova. Sarebbe tuttavia auspicabile che una simile indagine si iscrivesse, come per altri Paesi dell’Unione Europea, nel quadro più generale di un progetto nazionale avente per obiettivo la determinazione ed il monitoraggio, in un campione rappresentativo della popolazione italiana, di inquinanti in grado di produrre fenomeni di bio-accumulazione, tra cui le sostanze diossino-simili;
- proseguire nell’azione di monitoraggio delle matrici alimentari ed ambientali per accertarne l’eventuale stato di contaminazione, orientando opportunamente il Piano di monitoraggio per le sostanze diossino-simili previsto dalla Regione Lombardia;
- favorire politiche di “compensazione” ambientale.

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

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

10. Bibliografia

1. Bianchi F. *Biomonitoraggio in epidemiologia ambientale* in “Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità”. F. Bianchi F, Comba P (a c.d.). Rapporti ISTISAN 06/19 2006;51-67.
2. Bianchi F, Franchini M, Linzalone L. *Salute in cenere?* in “Dossier Inceneritori”, Rivista SNOP 2006 67(21):20-24.
3. Bianchi F, Comba P, (a c.di) *Disegno dello studio epidemiologico nei siti inquinati: aspetti di validità, fattibilità.* in “Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità”. Rapporti ISTISAN 06/19 2006;51-67.
4. Bianchi F, Comba P, *Valutazione dell'esposizione ad inquinanti ambientali* in “Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità”. Rapporti ISTISAN 06/19 2006;51-67.
5. Savitz Da, *Interpretation epidemiologic evidence : strategies for study design and analysis.* Oxford, New York. Oxford University Press 2003
6. Schwab, Michael & SL Syme. *On paradigms, community participation and the future of public health.* American Journal of Public Health. 1997, 87(12):2049.
7. Peters RG, Covello VT, Mc Callum. *The determinants of trust and credibility in environmental risk communication: an empirical study.* Risk analysis 1997;17:3-54.
8. Leung MW, Yen IH, Minkler M. *Community-based participatory research: a promising approach for increasing epidemiology's relevance in the 21st century.* Int J Epidemiol 2004; 33:499-506.
9. Calnan M. *The people know best. Commentary.* Int J epidemiol 2004; 33:506-7.
10. Health Investigations Communications Work Group *Communicating results to community residents. Lessons from recent ATSDR health investigations.* Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology (2004) 14, 484-491.
11. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanma K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T, European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults:* European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report. J Allergy Clin. Immunology 2006; 118(1): 152-169.
12. ILSI Risk Science Institute. *The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report.* ILSI Risk Science Institute Workshop Participants. Inhal Toxicol 2000; 12(1-2): 1-17.
13. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Consensus report. International Agency for Research on Cancer. Mechanisms of fibre carcinogenesis.* IARC Sci. Publ. 1996; 140: 1-9.
14. International Agency for Research on Cancer (IARC). *The use of short-and-medium-term tests for carcinogens and data on genetic effects in carcinogenic hazard evaluation.* Consensus report. IARC Sci. Publ. 1999; 146: 1-18.
15. Musti M, Bruno C, Cassano F, Caputo A, Cauzillo G, Cavone D, Convertini L, De Blasio A, De Mei B, Marra M, Montagano G, Schettino B, Zona A, Comba P, *Consensus conference; sorveglianza sanitaria delle popolazioni esposte a fibre di tremolite nel territorio della ASL 3 – Lagonegro (PZ).* Annali ISS 2006 Vol. 42, fasc. 4 (in stampa).
16. Ricci P, *La storia della chimica come emblema di crisi ambientale.* SNOP, 55:56: 2000.

17. Costani G, *Segnalazione di un' incidenza anomala di sarcomi dei tessuti molli*. Epidemiol Prev. 1998;22,1
18. Costani G, Rabitti P, Mambriani A, Bai E, Berrino F. *Soft tissue sarcomas in the general population living near a chemical plant in northern Italy*. Tumori,86:375-377, 2000.
19. Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. *Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes*. Occupational and Environmental Medicine 2003; 60: 1-4.
20. Rapporto conclusivo Commissione Ministero Sanità DM 31 agosto 2000 "Commissione nazionale per lo studio della situazione igienico-ambientale in relazione al polo chimico di Mantova e per la individuazione di proposte operative di intervento."
21. Marchetti C, Anghinoni E, Bellomi A. *Nuovo studio epidemiologico statistico sui Sarcomi dei tessuti molli a Mantova: stima dell'incidenza in prossimità del Polo chimico industriale* in "1° Rapporto sulla situazione sanitaria e ambientale della Provincia di Mantova" – ASL Mantova, 2005
22. *I Registri Tumori nel nuovo millennio*, Convegno, Brescia 9 novembre 2007
23. Viviano G, Mazzoli P, Settimo G (a c.di). *Microinquinanti organici e inorganici nell'area di Mantova: studio dei livelli ambientali*. Rapporti ISTISAN 06/43, 2006.
24. *Diossina e Rischi per la Salute*, Convegno, Mantova 1^dicembre 2006.
25. Patterson DG, Patterson D, Canady R, Wong L-Y, Lee R, Turner W, Caudill S, Needham L, Henderson A. *Age specific dioxin TEQ reference range*. Organohalogen Compounds. 2004;66:2878-2883.
26. Lorber M. *A pharmacokinetic model for estimating exposure of Americans to dioxin-like compounds in the past, present, and future*. Sci Tot Environ 2002;288:81-95.
27. Wittsiepe J, Schrey P, Ewers U, Selenka F, Wilhelm M. *Decrease of PCDD/PCDF levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998)*. Chemosphere 2000;40:1103-1109.
28. Landi MT, Consonni D, Patterson DG, et al. *2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident*. Environ Health Perspect 1998;106:273-277 (TEQ per donne >65 anni calcolata su dati originali, non riportata in articolo).
29. Warner M, Eskenazi B, Patterson DG, Clark G, Turner WE, Bonsignore L, Mocarelli P, Gerthoux PM. *Dioxin-Like TEQ of women from the Seveso, Italy area by ID-HRGC/HRMS and CALUX*. J Expo Anal Environ Epidemiol 2005;15:310-318
30. La Rocca C, Alivernini S, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, Scarcella C, Turrio-Baldassarri L. *PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city*. Organohalogen Compounds 2005;67:1537-1539 (modificato in base a comunicazione personale di Turrio-Baldassarri).
31. Panizza C, Ricci P. *PCB contamination: Brescia (Northern Italy) is more polluted than Seveso*. Epidemiol Prev. 2002 May-Jun;26(3):145-53.
32. Panizza C, Ricci P. *Exposure to PCB/dioxine in Brescia: comments to the Local Health Unit's Report*. Epidemiol Prev. 2004 Jul-Oct;28(4-5):211-4.
33. Panizza C, Ricci P. *Caffaro pollution, the affaire approaches the end*. Epidemiol Prev. 2005 Sep-Dec;29(5-6):237-8.
34. De Felip E, Porpora MG, di Domenico A, Ingelido AM, Cardelli M, Cosmi EV, Donnez J. *Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age*. Toxicol Lett 2004;150:203-209
35. Australian Government. Dept. Environment and Heritage. National Dioxins Program. Technical Report 2003;n.9: 1-119.

36. Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DJ Jr, Turner WE, Russell DG. *Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population*. *Chemosphere* 2004;54:1431-1443.
37. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. NCEH Pub 2005;No. 05-0570