

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Corso su
**La stima quantitativa del rischio tossicologico
per la salute**
Basi teoriche e metodologiche della valutazione
di esposizione ed effetti

A cura di G. A. Zapponi e A. R. Bucchi

Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia

In questo rapporto sono raccolti i contributi dei docenti al Corso su "La stima quantitativa del rischio tossicologico per la salute (basi teoriche e metodologiche della valutazione di esposizione ed effetti)" svolto a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il 27-28 maggio 1987.

Ad arricchire questo corso concorrono le relazioni di due esperti internazionali quali il Dr. Eric Giroult, Regional Officer for Environmental Health Planning and Management del Regional Office for Europe del World Health Organization, ed il Dr. John Kaldor del Unit of Biostatistics Research and Informatics dell'International Agency for Research on Cancer.

Per una maggiore omogeneità di discorso e facilità di lettura, le lezioni svolte dall'Ing. Zapponi e dai Dr. i Bucchi e Lupi sono state raccolte in un'unico lavoro che riassume gli aspetti rilevanti della stima quantitativa del rischio tossicologico per la salute.

Queste relazioni, unitamente alle altre qui di seguito presentate, aiuteranno il lettore ad approfondire alcuni punti essenziali per giungere ad una stima quantitativa del rischio tossicologico per la salute, come ad esempio i criteri per l'identificazione del rischio, le sorgenti di dati e criteri per la stima quantitativa di esposizione umana ed effetti, oltre naturalmente ad alcuni problemi legati all'uso del dato tossicologico (più in particolare il problema dell'estrapolazione animale-uomo dei risultati) ed alcune procedure pratiche di uso corrente nella stima quantitativa degli effetti.

La bibliografia citata dai singoli autori costituirà un buon punto di partenza per approfondire la conoscenza degli aspetti più specifici del "Quantitative Risk Assessment".

INDICE

G.A. Zapponi (ISS, Roma)		
Introduzione al Corso	pag.	1
E. Giroult (WHO/EURO, Copenhagen)		
Introduction to Environmental Health Risk Management	"	3
G.A. Zapponi, A.R. Bucchi & C. Lupi (ISS, Roma)		
La Stima del Rischio per la Salute	"	67
A. Sampaolo & A.R. Bucchi (ISS, Roma)		
Tipologia del Rischio	"	119
S. Caroli (ISS, Roma)		
Sorgenti di Dati per la Valutazione dell'Esposizione: Dati Fisico-Chimici	"	143
P. Comba (ISS, Roma)		
Epidemiologia Occupazionale ed Ambientale. Studi Descrittivi ed Indagini di Coorte (1)	"	155
G. Ronco (USL 1-23, Torino)		
Sorgenti di Dati e Criteri per la Valutazione degli Effetti. Il Ruolo dell'Epidemiologia (2)	"	171
R. Crebelli (ISS, Roma)		
L'Uso dei Test a Breve Termine nella Valutazione del Rischio Genotossico	"	185
R. Zito (Istituto "Regina Elena", Roma)		
Una Ipotesi di Stima del Rischio Cancerogeno	"	191
J. Kaldor (IARC, Lione)		
Cross-Species Comparison of Carcinogenic Potency. The Example of Anticancer Drugs	"	199

INTRODUZIONE AL CORSO

Nel normale processo di valutazione del rischio tossicologico per la salute, rischio determinato dall'esposizione umana a sostanze tossiche, si sente sempre più l'esigenza di andare oltre la semplice definizione qualitativa della tossicità, mutagenicità, cancerogenicità di una sostanza. Si sente soprattutto la necessità di esprimere in termini quantitativi l'effetto che la sostanza può indurre ad un determinato livello di esposizione, la dose corrispondente ad una definita incidenza dell'effetto o, dove possibile, la dose priva di effetto tossico.

Secondo le più recenti concezioni del WHO, il processo di valutazione del rischio, o processo del "risk assessment" presenta tre "componenti oggettive", tre momenti fondamentali:

- exposure assessment
- hazard identification (qualitative assessment)
- dose-exposure assessment (quantitative assessment)

La componente "dose-exposure assessment", il processo di valutazione della relazione esistente tra il livello di esposizione ad una sostanza e l'incidenza del danno alla salute, è un momento fondamentale del "quantitative risk assessment".

Questo Corso vuole essere un primo contributo all'analisi delle basi teoriche e metodologiche della valutazione quantitativa di esposizione ed effetti, che non sempre sono stati considerati adeguatamente in passato nel normale processo di valutazione del rischio.

Il Corso è stato possibile per la fattiva collaborazione di diversi Enti ed Esperti, internazionali e nazionali.

Si coglie l'occasione per esprimere la nostra gratitudine al World Health Organization, Regional Office for Europe, all'International Agency for Research on Cancer e naturalmente a tutti i Colleghi esterni ed interni all'Istituto Superiore di Sanità per aver reso possibile la realizzazione di questo Corso.

Il Direttore del Corso

Giovanni Alfredo Zapponi

INTRODUCTION TO ENVIRONMENTAL HEALTH RISK MANAGEMENT

Eric Giroult

Regional Office for Environmental Health Planning and Management
WHO/EURO, Copenhagen

1. Introduction and Definition

Risk assessment is the evaluation of data from sources such as toxicology and epidemiology to predict the effects of public exposure to environmental factors that pose a potential hazard to the health and well-being of a population. The process of risk assessment includes: identification of the source of the threat, be it a chemical in drinking water, ionizing radiation from a medical examination, or any other potential danger to health, and determination of the potential extent or magnitude of the threat and of the probability that the health effect will ensue from the exposure (quotation from Health Aspects of the Disposal of Waste Chemicals, edited by Joe W. Grisham and published by Pergamon).

Risk assessment is a *scientific process* and has to be dealt with by scientists. In contrast, risk management is a *managerial process* involving public perception of risk and public acceptance of risk, as well as policy decisions by responsible authorities based, of course, upon scientific data from the risk assessment process but also on numerous other factors.

The American National Academy of Sciences has defined the term *risk management* as the complex of judgement and analysis that uses the results of *risk assessment* to produce a decision about environmental action (quotation from Risk Assessment and Management - Framework for Decision-making [EPA

WHO/Europe has established a scheme for risk management of toxic chemicals in the environment at a consultation held in Ulm (Federal Republic of Germany) in November 1984. The outcome of the discussions at that consultation is given as Figure 1, also known as the "Ulm model".

This model was used in practice for the design of the new WHO Drinking Water Quality Guidelines followed by the new WHO Air Quality Guidelines. In this paper I shall review different approaches proposed in the literature for risk management, and shall then try to identify the main problems to be considered when making a policy decision related to risk management. Finally, I shall give some examples of the application of risk management procedures to the design of the new WHO Air (or Drinking Water) Quality Guidelines.

2. Basic Concept (extracted from a contribution by Dr Dinko Kello)

The policy-decision process to control the risk associated with exposures to hazardous agents is an extremely complex procedure still under development as a scientific discipline (Royal Society 1983). We can speak today about three main steps in the policy-decision process: first, research; second, risk assessment; and third, risk management (Figure 2). This three-step approach was endorsed recently by several international bodies as the most appropriate process to protect public health from hazardous exposures (U.S. EPA 1984; DHHS 1985; IARC 1986). However, some parts or intermediate steps of this complex process are widely recognized and frequently used in the policy-decision process. Research is a well-defined activity and there is no need to go into the detailed explanation of this first step. However, it is important to point out that the results of research are scientific facts, meaning that the obtained data are always reproducible. Risk assessment is in

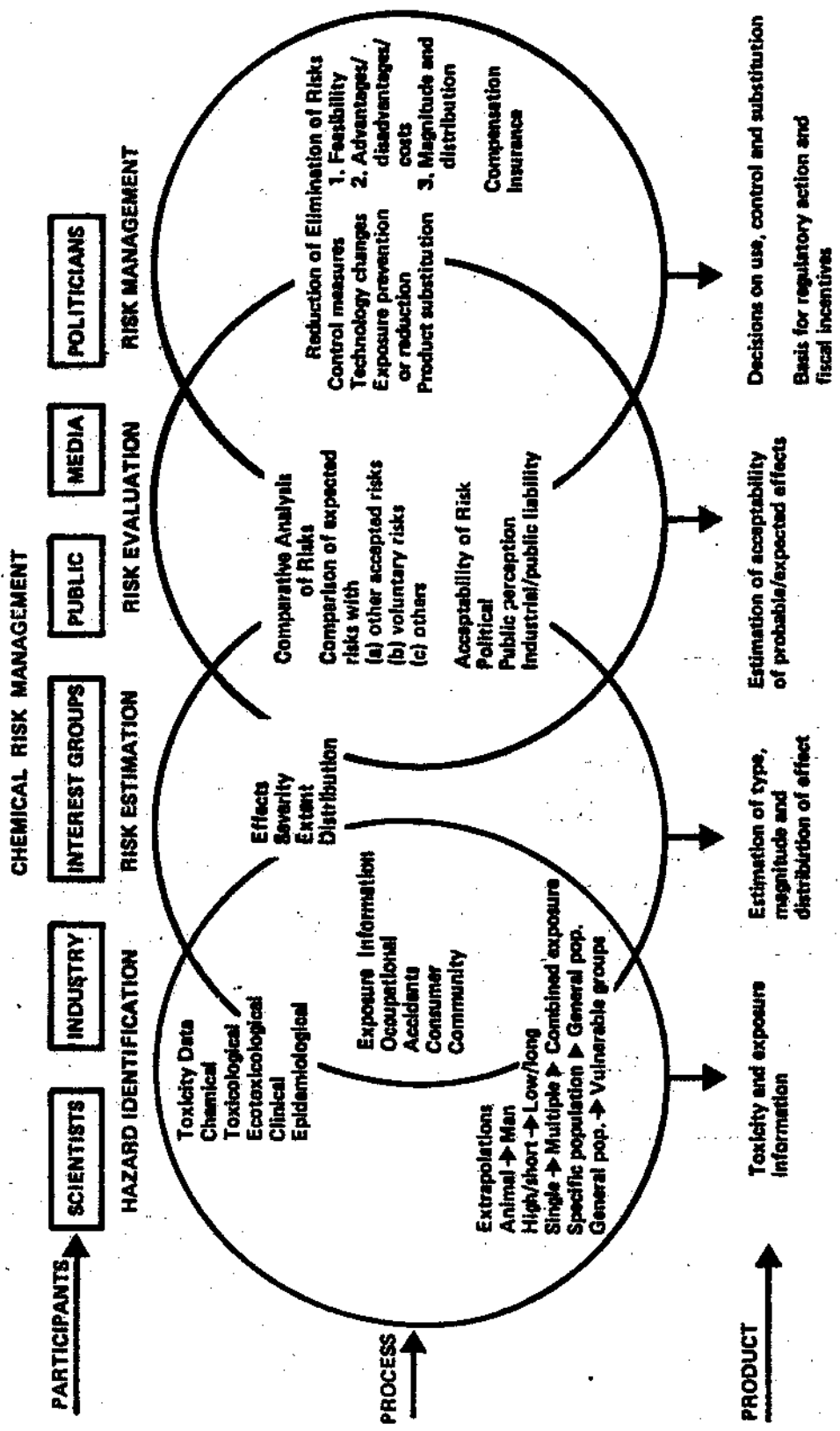


Figure 1. The "Ulm Model"
 (The Science of the Total Environment, 1986 vol. 51 - Special issue:
 Risk Management in Chemical Safety - Elsevier Science Publisher)

FIGURE 2. SEPARATION OF STEPS IN THE RISK MANAGEMENT PROCESS

	DOMAIN	RESULTS
RESEARCH	SCIENTISTS (RESEARCHERS)	SCIENTIFIC FACTS
RISK ASSESSMENT	SCIENTISTS (ASSESSORS)	SCIENTIFIC DECISION
RISK MANAGEMENT	RISK MANAGERS (POLITICIANS, REGULATORS)	POLITICAL DECISION

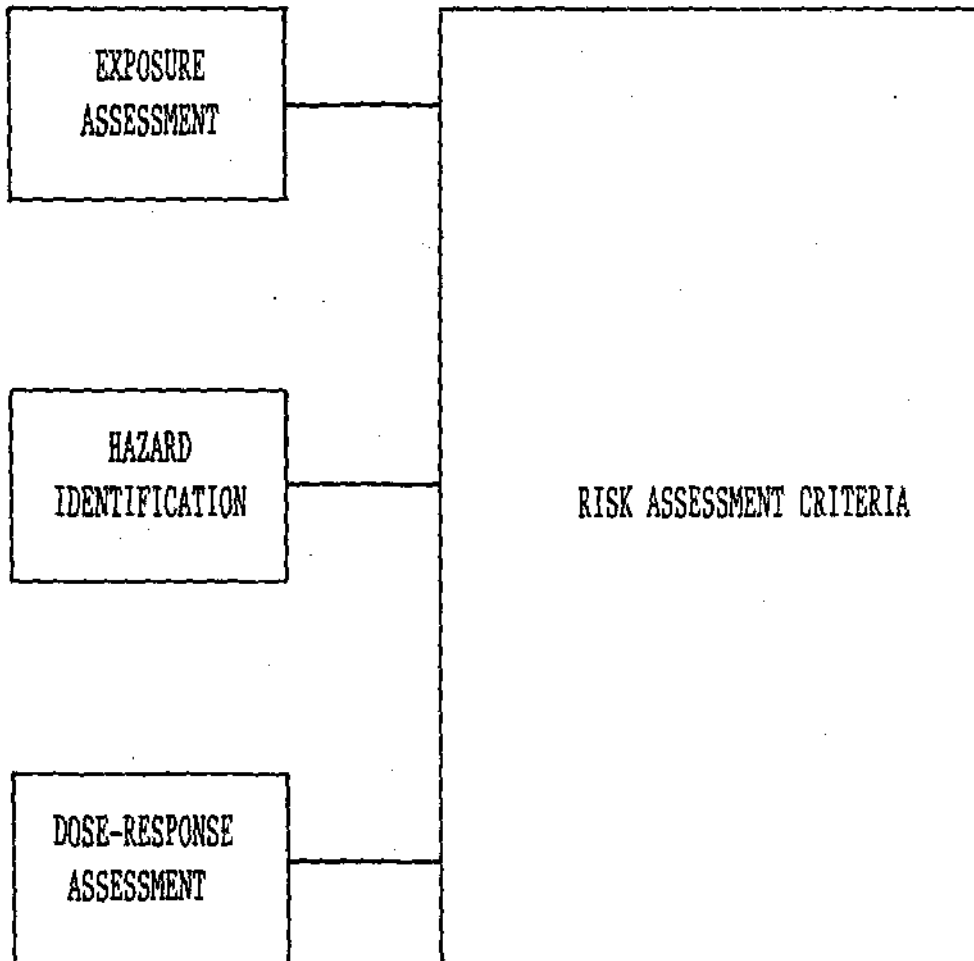
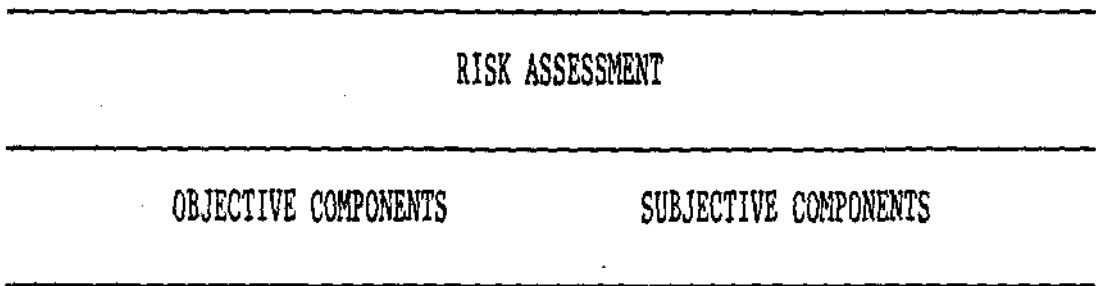
contrast to research a scientific decision based on the best scientific judgement, and derived from the scientific facts, assumptions, consensus and science policy decisions. Therefore, risk assessment does not possess the same level of certainty as does scientific research. Risk management is a political decision and as such it is the responsibility of the whole society represented by politicians and regulators. As will be explained later, recognition of these three separate steps and understanding of the basic principles are critical for further development of the decision-making process.

2.1 Risk Assessment

According to the newly developed concept (Figure 3), risk assessment is an organized approach giving two basic answers: How likely is an event to occur; and if it does, how bad could it be in quantitative terms. A similar approach has long been used to estimate risk associated with radioactive exposure and nuclear safety, and only recently it was used by some agencies to estimate risk associated with toxic chemical exposures. Risk assessment consists of one or more objective components such as exposure assessment, hazard identification (qualitative assessment) and dose-exposure assessment (quantitative assessment).

Exposure Assessment has essentially two aspects. First, the general evaluation of actual or anticipated exposure concerning the type, magnitude, time and duration. The second aspect involves the characterization of a population, the number of people exposed, a profile of particularly sensitive individuals, and other specific exposure data important for the quantitative estimate of risk for any particular population. This second aspect is usually a part of the risk management process when decision concerns a concrete population.

FIGURE 3. SEPARATION OF STEPS IN THE RISK MANAGEMENT PROCESS

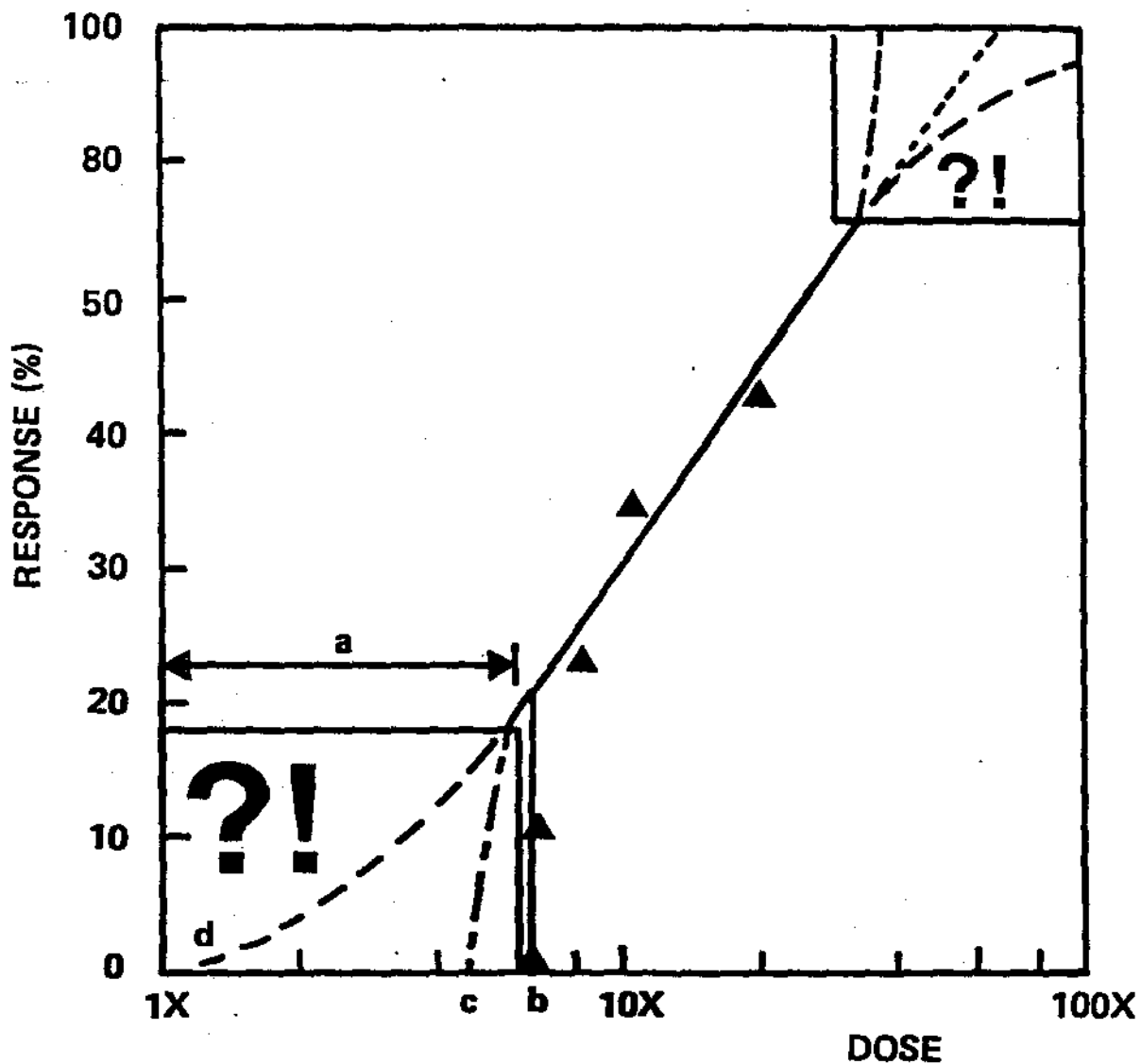


Hazard Identification is based on the evaluation of all available data to characterize the strength of evidence indicating that potential health effects might occur in an exposed human population.

Dose Response Assessment is the process of estimating relationship between the dose of a substance and the incidence of an adverse health effect, particularly in the conditions of low-level long-term exposure in the general population. In the absence of data describing the environmental low-dose-effects, two different approaches for dose-response characterization are most frequently used:

- one for "threshold" endpoint
- another for "non-threshold" endpoint.

For those agents that are causing effects by a "threshold" dose mechanism - meaning no significant health risks are likely to occur until a certain dose is reached - the safe levels are more frequently defined by applying safety factors to the lowest-observed-adverse-effect levels (LOAEL) in human or animal bioassay studies; human data are used whenever possible (Figure 4). For "non-threshold" effects (e.g., genotoxic carcinogenic effects), meaning that there may be some risks associated with any exposure, dose-response extrapolation models are used to estimate cancer risks associated with low dose exposure based on observed incidence in humans or animals exposed to high doses. The linear non-threshold concept is the most often used in the estimation of cancer risk, providing a plausible upper bound cancer risk estimate. The last step in the risk assessment process combines the exposure and effects assessment, describing in quantitative terms the nature and magnitude of risk along with the uncertainties associated with the entire process of risk assessment.



- a) ENVIRONMENTAL LOW-LEVEL EXPOSURES
- b) " THRESHOLD " DEFINED WITH OBTAINED DATA
- c) " THRESHOLD " CALCULATED FROM THE LOEL DATA
- d) " NO-THRESHOLD " CONCEPT, WHERE ONLY A ZERO EXPOSURE WILL RESULT IN A ZERO EFFECT

Figure 4. Dose-response extrapolation

Risk Assessment Policy

It is recognized that risk assessment, as practised today, must often rely upon insufficient or inadequate scientific data. Therefore, assumptions are frequently needed in each phase of the risk assessment process to fill the various gaps in the available scientific knowledge. However, in dealing with the uncertainties associated with the mixture of scientific facts and assumptions, it is of utmost importance to have a firm risk assessment policy in order to avoid inconsistencies in the final decisions, or to resolve points of current controversy in the scientific community. Naturally, these policy statements should be changed from time to time when new scientific evidence appears.

2.2 Risk Management

There is no generally agreed definition of risk management, but the term is used to indicate the decision-making process which combines the risk assessment results with the socioeconomic, technical, political and other considerations to reach a conclusion on how to control and manage exposure to suspected hazardous agents. As presented in Figure 5, risk management is composed of objective and subjective components. Objective components are risk assessment, cost impact and cost/benefit analysis.

Risk Assessment expressed as a risk value associated with the statistical measure of uncertainty is numerical information as a result of the risk assessment process.

Cost Impact establishes the cost of various options and determines differences among them.

FIGURE 5. COMPONENTS OF RISK MANAGEMENT

RISK ASSESSMENT	
OBJECTIVE COMPONENTS	SUBJECTIVE COMPONENTS
RISK ASSESSMENT	RISK PERCEPTION
COST IMPACT	POLITICAL AND SOCIAL CONSTRAINTS
COST/BENEFIT ANALYSIS	INTANGIBLE VALUES

The critical element of this process is the differential cost/benefit analysis, which starts from the determined health (or other) risks, and then, through the evaluation of associated economic costs with control measures and available technologies, and with the weighing alternatives, selects the most appropriate public health action.

The most common subjective components of the risk management process are risk perception, social and political constraints, and intangible values.

Risk Perception is the most serious obstacle of the risk management. A rational decision is usually biased by a risk perception, because in certain cases perceived risk by the public differs from the true risk estimated on the basis of the best available scientific knowledge. As a general rule, the public tends to overestimate low probability/high consequence events, such as nuclear power, and underestimate high probability/low consequence events, for instance smoking. Because cancer often appears many years after the smoker starts to smoke, and because the smoker is usually the only victim, smoking continues to be practised with little or no restriction. Contrary, despite its reasonable safety record (even with the Chernobyl accident insight), restrictions are imposed on nuclear industry by regulations, standards and costly intervention.

Social and Political Constraints are additional limitations placed on the objective risk management components. Cultural background, as well as interests of special groups are for the policy-makers of equal importance to the objective components.

Intangible Values are usually the most significant although the least quantifiable areas of the risk management. The clear view of a mountain peak, or the beauty of a natural forest are not quantifiable in economical terms, and neither are risks to life or limb of an unborn child or a 70-year old man or woman, and these values cannot be determined solely on the basis of cost/benefit analysis. Therefore, the importance of this value to society is a matter of opinion and must be determined by the particular community.

3. Other Conceptual Schemes Proposed for Risk Management

3.1 Conclusions and recommendations from the WHO consultation held in Ulm in November 1984 (quoted from Report on a Consultation on Risk Management in Chemical Safety, Ulm, 8 - 10 November 1984 [ICP/CEH 506/m01])

Conclusions

1. The risk management system for chemical control can be conceived as an interdisciplinary and intersectoral, adaptive control system comprised of four interacting sub-systems: hazard identification, risk estimation, risk evaluation, and risk management. The activities falling within each of these sub-systems are described in more detail in Figure 1.

2. Historically, estimates of future risks have been derived by extrapolation from past events. In the case of risks associated with chemicals, such extrapolation is not always feasible and the risk management process must be based on assumptions and estimates which are not fully tested.

3. The effectiveness of the total process is constrained by the following:
- limitations in both availability and quality of data needed at all stages of the process;
 - lack of scientific consensus on interpretation of certain types of data;
 - difficulties of communication between scientists, other specialists, decision-makers and the public; and
 - differences in interest and priority among the various groups involved.

The establishment of credibility rests essentially on the integrity of data used and the method employed to arrive at the risk estimate, rather than on high-precision quantification.

4. The integrity of data and their interpretation require the establishment of systematic arrangements for peer review and verification of input data.

5. The chemical industry has an important role in the generation and evaluation of data on chemical products, based, *inter alia*, on pre-manufacturing and pre-marketing tests. Procedures are needed for incorporating this information in the general data base, with appropriate safeguards for the commercial interests of individual companies.

6. It is frequently necessary for decisions to be arrived at rapidly when data are incomplete and uncertain in quality. It is important, in such cases, to ensure that new and/or better data be generated as quickly as possible to serve as a basis for reviewing preliminary decisions.
7. In determining acceptable levels of risk, the technical risk estimate, however presented, is only one of the factors to be considered. Public perception of risk and the distribution of disadvantages and benefits, together with economic appraisals of costs and benefits of various control options, must be given due weight in the decision-making process.
8. The tools of the social and behavioural sciences may have developed to the point that information about the public perception could contribute to this important aspect of risk management and form an input to decision-making processes.
9. The apparent lack of historical data about benefits and costs of past decisions can result in proposals for risk reduction measures without due consideration of their economic impact. The validity of the economic analysis will depend on the integrity and completeness of data used in risk estimation and is an important part of the system.
10. Regulation of risk involves cost burdens whose distribution depends on the options available for control. These options may include forms of self-regulation in response to incentives for internalizing the costs of control or other available methods, such as insurance.

11. Existing human and other resources are clearly inadequate to improve existing data bases, develop new ones and apply quality assurance throughout the risk management process. WHO may be able to help catalyse the establishment of co-ordinated activity to:

- educate active participants to orient their special skills or general interests towards the requirements of effective risk management;
- monitor the effectiveness of risk management in practice;
- provide information for public education; and
- analyse and improve the entire risk management process for chemical safety.

Recommendations

1. There is a pressing need to improve the scope and quality of information for use in all stages of the risk management process and to make them internationally compatible, including the results of toxicity studies conducted prior to manufacturing and marketing of products. In addition to the chemical, toxicological and other health-related data, information necessary for economic evaluation of policy options as well as for evaluation of public attitudes towards the various chemical risks, should be collected and made readily available.

Studies of the effectiveness and efficiency of past decisions related to chemical safety should be encouraged to provide the necessary feedback for decision-making.

To ensure the validity, credibility and acceptability of hazard and risk estimates for regulatory and other purposes, a peer review process should be instituted.

2. The results of the hazard identification, risk estimation and evaluation processes should be presented in terms comprehensible to the decision-makers and to the public. For this purpose, the information may have to be expressed in different ways and transmitted by appropriate media to the various target audiences for whom the message is intended.

3. The risk evaluation process should be a matter of public record. The risk management process should be construed as an interdisciplinary and intersectoral activity in which the public should be permitted and encouraged to participate as early as feasible. The tools of social and behavioural sciences should be used to the extent possible to ascertain the public perceptions and attitudes related to chemical risks, including public propensity to accept the risks and costs associated with alternative risk management options.

4. Governments should be encouraged to establish appropriate mechanisms for review and synthesis of all the inputs into chemical risk management. These may consist, if and where appropriate, of formally established agencies or advisory boards dealing with specific aspects of the process, and should

include representatives of industry, the public, workers' organizations, insurers, and the scientific and professional disciplines involved in the process.

5. Control of a chemical should cover the full life cycle of production, use, storage, transport and waste disposal in a coherent way. Greater harmonization of control philosophies and decision criteria between different regulatory agencies is needed.

6. The chemical risk management process as depicted in Figure 1 should be systematized to improve its efficiency and effectiveness without, however, transforming it into a "cook-book" approach which would discourage the flexibility needed to adopt decisions relevant to particular circumstances and/or substances.

7. The incidence and prevalence of chemical risks and of the costs and benefits of controlling chemicals among the various sectors of society should be studied to provide the means for instituting appropriate fiscal and other incentive schemes in addition to the various regulatory procedures currently in use.

8. Activities aimed at improving the risk management process and its acceptability should be instituted both at national and international levels. These should include interdisciplinary seminars and courses directed towards decision-makers, workers' representatives, consumer groups and the public to permit them to participate more effectively in the decision-making on chemical safety.

9. WHO should consider establishing a collaborating centre on chemical risk management to serve as a focus of excellence and stimulate national institutions working on this subject to collaborate and share their knowledge and experience. In addition, the functions of the collaborating centre should include interdisciplinary training of personnel at various levels, collection and dissemination of information, and research on the methodology of chemical risk management.

3.2 The Views of the American Department of Health and Human Services (quoted from "Risk Assessment and Risk Management of Toxic Substances", Report to the Secretary, Department of Health and Human Services, from the Executive Committee, DHHS Committee to Coordinate Environmental and Related Programs (CCERP), April 1985).

A Philosophy of Risk

3.2.1 Introduction

The question of what should constitute a philosophy of risk is a difficult one. In answering this question, the definition of philosophy was selected from several possible definitions. This Report defines philosophy as "a set of motivating concepts or principles". Several concepts or principles were important in shaping the philosophy of risk given in Subsection 3.2.8. Six select concepts that contribute to formulating a philosophy of risk from toxic substances are discussed briefly in Subsections 3.2.2 - 3.2.7.

3.2.2 Statutory Concerns

In a previous Subsection, it is noted that the public expects the government to act to manage risks associated with toxic effects. At the national level, this expectation led Congress to enact laws to control risks to public health that authorize various Federal agencies to identify and control risks. Several State, and some local, governments have enacted similar laws. One consequence of this legislative approach to risk management is that the authorized Federal agencies must act within the limits imposed by the authorizing legislation. In some instances, the statutory language is precise, and DHHS actions are prescribed in the statute. For example, the Delaney Amendment requires the Food and Drug Administration to ban food additives that are carcinogens in humans or animals. Other statutes, such as the Occupational Safety and Health Act, authorize the Department to identify health risks, but the method of controlling the risks is not prescribed. Thus the Department's role in risk management is constrained by legislation enacted by Congress. Any DHHS philosophy of risk must be compatible with applicable legislation.

3.2.3 Acceptability of Risk

Some risk is inevitable in life; this concept is not new or unusual. Our ancestors had to contend with the risks to health posed by infectious diseases, poor sanitation, and adulterated food. Each of these risks has been markedly reduced in the United States, mainly in the 20th century. However, because of changes in such elements as industrial technology, socioeconomic factors, and lifestyle, other

risks have been identified. The kinds and degrees of risk that we are exposed to, and are willing to accept, have also changed. For example, now that vaccines and immunization programs are available to prevent many once-common diseases, the public is not readily willing to risk outbreaks from infectious agents, especially since outbreaks appear to be readily avoidable through a fairly simple control procedure.

Instead, the degree of risk posed by noninfectious disease and toxic substances is now a major concern. Also, as individuals, we seek a reasonable assurance that the environment surrounding us and the products we use will not cause adverse human health effects. On the other hand, the public may prefer to tolerate some avoidable risks compared to their practical alternatives. For instance, the carcinogenic risk of certain chemotherapeutic drugs is weighed against the risk of death from not treating the cancer. This concept of relative risk is especially important in risk management of drugs, but may be relevant for risk management of other substances (for instance, the risk of allowing contaminated mud to lie on a lake bottom versus the risks associated with dredging the mud). Two very different activities are, therefore, part of a risk-management decision:

- 1) measuring risk, an objective but probabilistic pursuit; and
- 2) judging the acceptability of that risk; a matter of judgment including scientific, legal, moral, and societal values.

Acceptability, or willingness to tolerate risk, is not a fixed quantity. What was acceptable in the past may not be acceptable today. As exposures alter, as mores change, as prevention and control techniques improve, as the laws evolve, as needs arise, as information on health hazards increases, as alternatives become available, acceptability changes. For DHHS, legal considerations are very

important in judging acceptability, however, the other factors listed above, working both on the law and the procedures that each agency has adopted to protect the public health, influence what risks are and are not acceptable at any point in time. Also, it should be realized that public acceptability may be different from acceptability to the units in DHHS, which should be taken into account when the risk is being discussed.

3.2.4 Estimation of Risk

The nature and precision of the data available, and the intended use of risk information, are important determinants of the public's perception of the nature of risk. How well the numerical value of risk can be specified is largely dependent on the availability of relevant data. Actuarial studies of overall life span in large populations can specify, with considerable accuracy, the risk of death from any cause, given a few basic characteristics of the individual, such as age and sex. The other extreme, the estimation of the risk of an event that has never occurred, such as the risk of "meltdown" in a nuclear power plant, is entirely theoretical and is made through the synthesis of risk estimates of the various steps in a hypothetical scenario leading up to the final event. In the case of many human health effects related to chemical toxicants, the data lie somewhere between the two extremes of the actuarial and the theoretical. Data are placed into a useful context by the use of inferences, which are based on assumptions. These assumptions may have differing degrees of validity, thus leading to uncertainty in the inferences, although the data used may be accurate. This uncertainty can influence public perception of risk.

Another determinant is the intended use for the data. Use of risk information falls principally into two categories. Economists, planners, and government agencies use risk information to make operational decisions about other activities that cannot be optimized without knowledge of risks (for example, the determination of premiums that should be charged for insurance). Health workers are chiefly concerned with developing or exercising options for the reduction of demonstrable risks that are susceptible to intervention. For either purpose, risk may at times be attributable to an individual, using a relatively large number of characteristics, such as personal medical history, weight, habits, etc., or to a population, group, or a business, using few characteristics. When a physician recommends that a middle-aged patient without immediate evidence of chronic disease lose weight, stop smoking, etc., the physician is intuitively synthesizing risk information derived from previous clinical research with his or her perceptions of the characteristics of the given individual that bear on risk estimates and advising modification of lifestyle for the purpose of reducing that risk. This can be termed personal risk, and most people are acquainted with and understand this type of risk. Many people transpose risks of all types to this immediate and personal type. Risks of toxic effects from substances are inferential by nature and are almost always applied to a population or an idealized "average" person.

3.2.5 Voluntary Aspects of Risk

Another important concept in developing a philosophy of risk is the voluntary nature of risk. People knowingly assume some risks, while other risks are imposed by conditions over which they have little or no

control. In a pragmatic sense, one may be able to distinguish between voluntary risks (those a person assumes by voluntary action) and involuntary risks. In the context of toxic substances, a voluntary risk would be one assumed by a person who used exposure to psoralen and ultraviolet light to treat psoriasis, while being fully aware of the risk of cancer formation associated with that treatment. An example of an involuntary risk would be one posed by an unrecognized chemical carcinogen in a community's food or drinking water. Sometimes, depending on the context, the distinction between voluntary and involuntary risks is unclear. For example, is the risk voluntary or involuntary when a person knowingly drinks polluted water because no other water is available? The voluntary nature is important in the perception of risk. In general, the public is less tolerant of involuntary risks, as shown by the legislation to control unwanted environmental risks from toxic substances.

3.2.6 Perception of Risk

People respond to the hazards they perceive. The effectiveness of risk-management efforts depends, in large part, on the public perception of risk. Several psychologists have studied the process by which people judge risk and how lay people and safety experts perceive risk. They concluded:

- Cognitive limitations, coupled with the anxieties generated by facing life as a gamble, cause uncertainty to be denied, risks to be distorted, and statements of fact to be believed with unwarranted confidence.

- Perceived risk is influenced (and sometimes biased) by the imaginability and memorability of the hazard. People may not, therefore, have valid perceptions even for familiar risks.
- The safety experts surveyed evidenced perceptions of risk that closely corresponded to statistical frequencies of death.
- Lay persons' risk perceptions were based only in part on statistical frequencies of death. Their risk perceptions also included qualitative aspects such as dread, the likelihood of a fatality, and the degree of catastrophic potential. Lay people also rated involuntary risks as being more threatening than voluntary ones.

Thus, the public's perception of risk may differ from that of trained experts. Government personnel must understand and act on these different perceptions in the course of risk management. For example, the risk management of a toxic dump site should take into account the public's perception of the hazards, if reports of hazards from waste dumps have recently appeared in the news media, they will color the public's imagination and noteworthiness of problems associated with any waste dump in their locale. Risk managers would need to factor this perception of the public into their risk-management actions (that is, they may need to educate the public rather than ban the substance).

3.2.7 The Processes of Risk Assessment and Risk Management

The processes by which risks are identified, evaluated, and managed are described in other Sections, but brief comments are appropriate here.

Both the government and the public should recognize and understand that risk-assessment and risk-management analyses are probabilistic and uncertainties are associated with them; that the science of risk assessment will improve with time as scientific knowledge increases; that risk management will improve through experience; and that as risks are reduced, any additional costs (social and economic) should be communicated to the public. The central concept is the importance of educating the public about the nature of risk assessment and management.

3.2.8 DHHS Statement of a Philosophy of Risk

Information in this Report leads to a statement of a philosophy of risk that DHHS may be able to adopt as a generic concept. This philosophy could be amended by individual agencies where appropriate and necessary, for example, when statutory language dictates an agency-specific philosophy of risk.

Philosophy of risk - Individuals have always lived with risk, presently live with risk, and will continue to live with risk in the future. Some degree of risk of adverse health effects from toxic substances is inevitable, as a consequence of exposure to both naturally occurring and manmade toxicants. The public should be made aware of the nature of the risk. Public health risks that are not acceptable should be reduced or eliminated when feasible. Means to accomplish this goal should not pose additional significant risks.

The following actions should be considered in putting this philosophy into practice:

- a) Identify hazards that pose risks to public health and well-being.
- b) Manage risks associated with the identified hazards in a manner that is prudent and in concert with the public's need.
- c) Acknowledge the essential participation of the public.
- d) Communicate risks understandably to both experts and lay persons.
- e) Whenever possible, use information that makes it possible to arrive at an informed estimate of risk.
- f) Manage each significant risk through an approach that gives full consideration to alternative actions to control the hazard
- g) Advance the processes of risk assessment and risk management by research that reduces uncertainties.

3.3 The Views of the United States Environmental Protection Agency (quoted from Risk Assessment and Management: Framework for Decision Making [EPA 600/9-85-002])

3.3.1 Defining Risk Management

The NAS has defined the term risk management as the complex of judgment and analysis that use the results of risk assessment to produce a

decision about environmental action. The term was originally meant to distinguish the political, economic and social aspects of decision-making from the scientific exercise involved in the assessment of risk. It has come in the last year or so to stand for a wider and potentially more useful concept as the Agency has begun to implement the National Academy of Sciences definition.

This chapter is about the Agency's application of that wider meaning. It defines what we hope to gain from the risk management approach to environmental protection: what current problems we are addressing with it and what our goals are. It also describes some of the changes in Agency procedures, operations, or objectives that have developed over the past several years or more recently, as a result of adopting the risk management approach suggested by the NAS.

If we regard risk reduction as one of EPA's main reasons for being, then we can define risk management as determining and accomplishing those actions that will reduce risk to the greatest degree given any particular level of resources, meaning Agency resources and those of society in general. The resource consideration is vital here. One can argue about how much should be spent on environmental protection, but at some point everyone must accept that the commitment of resources for any social purpose has a finite limit. If the number of potential risk targets is very large in comparison to the number we can realistically pursue, which seems now to be the case, then some rational method of choosing which risks to reduce and deciding how far we should try to reduce them is indispensable.

It is important to keep in mind that while individual risk management decisions may be seen as balancing risk reduction against resources, the system as a whole is designed to balance risk against risk. In other words, it is essential that we address the worst and most controllable risks first; failure to do so means that the total amount of harm that we prevent is smaller than the amount we might have prevented. Making incorrect priority choices, saving one where we might have saved two, represents a profound failure of the Agency's basic protective mission.

In making such balances, the risk management approach regards risks of the same type (e.g., risks of a particular disease) as comparable regardless of the route through which people are exposed to them. This makes sense because we know that risk may be transferred around the environment and among environmental media by natural processes or by pollution control itself, and the idea is, of course, to reduce the total risk in the whole environment.

In practice, however, this is extremely difficult to do, as EPA operates under eight major statutes, each directed at a different form or locus of pollution. The statutes not only establish the values that the Agency must protect (and these naturally differ among the statutes), but in the case of risk to human health, they often appear to direct different approaches to risk reduction. Briefly, there are two broad groups of statutory mandates to which any risk management approach must be adapted. In the first (e.g., Toxic Substances Control Act), explicit balancing of risks against benefits or costs of control

is authorized or required. When applied in reference to programs under such laws, risk management is the analysis and exposition of the balancing considerations.

In the second group (e.g., the Clean Air Act), a standard that protects human health or some other value must be established or some particular level of technical control must be applied. Cost considerations may be specifically prohibited during the development of the protective standard. Here risk management means finding the most efficient way of achieving the standard, while at the same time assuring that policies designed to remove specific pollutants under these laws do not have perverse effects, such as transferring an equal or increased risk to another environmental medium.

Another difficulty arises because we are called upon by most of our statutes to protect a variety of environmental values, as well as human health. In general, it is more difficult to quantify risks to these environmental values (and reductions in such risks by regulatory action) than it is to come up with comparable estimates for human health risks. Protection of environmental values is of especially great importance in statutes such as the Clean Water Act. The special attention given to human health risk reduction in parts of this report is not intended to indicate any less concern for protection of environmental values, or any diminished intention to act to protect them; rather, it recognizes that risk assessment and the analytical approaches for risk management discussed here have progressed considerably further in their application to human health risk.

3.3.2 Elements of Risk Management: Setting Priorities and Making Choices

In operation within the Agency, the risk management approach has two major ends: setting priorities among the risks presented by pollution that are amenable to control by EPA; and choosing the appropriate reduction actions for the risks so selected. EPA's current risk management approach requires that these traditional activities be expressed, where feasible, in terms of risk reduction.

In the case of priority setting, this risk-based management ideally would enable us to insure that the Agency as a whole had an agenda of potential activities directed against the worst set of risks susceptible to its control. Priority-setting, in turn, is important because historically the Agency's agenda has been set less by systematic analysis than by direct public pressure in response to the environmental issues of the day, often embodied in court orders; diverse legislative mandates; or merely random action. To a certain degree, this reactive mode of behavior is inevitable. But it would be of tremendous advantage to the cause of real risk reduction if the Agency were able to make the case that its assemblage of proposed risk-reduction targets was a demonstrably more important one than any other set.

In choosing control actions, the Agency's discretion regarding the balancing of risks with other factors varies with the applicable statutes. Nevertheless, a certain amount of balancing goes on in virtually every important Agency control decision. Historically, this kind of judgment has taken place at many different levels and sections

of the Agency; when policies or regulations reached the final stages it was often impossible to establish in any meaningful way the nature of the judgments that had gone into them. In contrast, in the risk management approach it is of the essence that such judgments be made as early and as explicitly as possible, and that the whole array of considerations that establish an Agency decision about controlling some risk be presented in a comprehensible fashion to senior EPA management.

In general, the balancing that goes into such risk management decisions includes consideration of at least three major components. The first is the harmful effect of the pollutant(s) proposed for control. When the effect is on human health, this factor may be expressed as a numerical risk estimate, but EPA must control many harmful effects that cannot be so expressed. It is important to remember that the term "risk management" is used broadly enough to apply to these non-quantifiable effects as well.

Particularly difficult issues of value arise in connection with non-health effects. While we can quantify certain "benefits" that accrue when such effects are reduced (e.g., increased fishing days, reduced materials damage), clearly there are some values that defy this approach, yet are obviously important and, indeed, are built into the language of much of our legislation. The values include such considerations as the value of an unused aquifer or of the preservation of pristine wilderness areas. It is important to remember that risk management includes making judgments about values that do not involve human health risk and can not be quantified under the present state of the art.

The effects factor is therefore not a simple one. Besides the many complexities involved in assessing the extent of exposure and the severity of hazard (which have been discussed elsewhere in this report), the balancing decision should consider the distribution of the effect in terms of how many people it affects over how wide a geographic area, the reversibility or persistence of the effect, and the impact of the decision on the long-term health of ecological systems.

The second factor may be called "cost", although it is not simple either. It may include the cost of pollution controls, consideration of the effects of alternative practices, the relinquished benefits of using a pesticide or other toxic chemical, the danger of displacing private sector initiatives, or the impact of some control option on employment, firms, or communities.

The third factor is essentially a measure of confidence. The Agency almost always acts under conditions of uncertainty, but that uncertainty has an enormous range. Similar cost-effect relationships may look very different to the risk manager if they differ substantially in the weight of evidence tying pollutant to effect, or control strategy to reduction in risk.

Cost and effect as we have defined them are, of course, related; examination of that relationship is at the heart of risk management. Greater reductions in the harmful effect are usually associated with higher control costs, typically along a curve of declining efficiency. That is, the last increments of pollution control are far more

expensive than the first. We may find, for example, that it costs as much to get from 95 to 99 per cent removal of some toxicant as it did to get from zero to 95 per cent.

There are a number of analytic tools that are aimed at exploring this relationship, which may be briefly distinguished;

- Benefit/cost analysis

This approach weighs the costs of control, explicitly and directly, against the monetized benefits of control - the avoidance of disease and the attainment of other social goods (e.g., increased visibility, reduced soiling and materials damage, etc.). Optimal use of benefit/cost analysis occurs when all factors affected by a decision can be accurately represented in dollars. This is often difficult to do, since the Agency is frequently concerned with protecting such things as human life and the stability of ecosystems, social values for which there is no market price, or for which current procedures for finding "shadow prices" are bitterly controversial. In areas where this is not a constraint (cost of control vs. avoided crop or materials damage, for example) benefit/cost analysis provides a structured way to balance effects and costs directly.

- Risk-benefit analysis

Risk-benefit analysis balances the economic benefits of a polluting activity against the associated risks to health and the environment. For example, the benefits of using a pesticide (e.g., the value of

the increased crop yield minus the application cost) are explicitly weighed against the risks generated by the pesticide's use. Note that benefits do not refer to the benefits from regulation, but rather to the benefits from the use of the chemical. Because risks are not reduced to commensurate units (dollars), risk-benefit analysis is most appropriate when the Agency must balance one or two types of risk against the economic benefits of an economic activity.

- Cost-effective analysis

Unlike the other two approaches, cost-effectiveness analysis begins by accepting the desirability of a particular control action. It does not weigh risks against benefits, or monetize benefits; it only looks for the least-cost path to achieve a given goal, such as the achievement of a protective standard. For example, if a number of controls are available to remove some pollutant from the atmosphere down to a certain pre-determined level, the cost-effective solution is the one that does this most cheaply.

Cost-effectiveness analysis is at present the most frequently used risk management tool at EPA, since so much of the Agency's work is involved with implementing pollution standards. It is straightforward in application: in a simplified version, for example, one calculates the cost-per-ton removed associated with the available options and, all other things being equal, picks the lowest. But cost-effectiveness analysis can also be used to compare different ways of obtaining some specified degree of risk reduction. An integrated method for doing this is summarized later in the chapter.

While these types of analysis could be part of any particular risk management exercise, it is important to note that risk management does not, as some critics have implied, demand the inappropriate monetization of the social values the Agency is charged with protecting. Risk management in the EPA sense is the expression of the value of the social and governmental expenditure represented by an environmental control action. The value expressed could be relatively easy to quantify (e.g., reduction in materials damage or cases of particular diseases) or difficult - protection of sensitive ecosystems or future groundwater use. Risk management is a way of explaining the logical connections between a body of research, the application of certain economic, political and social values, and the achievement of some environmental result.

Inherent in risk management is the idea of comparability. The Agency has a number of goals, some of which may conflict. For example, deep ocean dumping of sewage sludge may reduce human health risk in comparison with incineration or land spreading, but may have adverse effects on marine ecosystems, which are valued in their own right, and on the human food chain. Assigning resources on the basis of the varying importance attached to the attainment of different goals, and coordinating efforts that are driven by apparently conflicting goals, are both susceptible to a risk management approach. Indeed, it is hard to see how they could effectively be done otherwise.

Also inherent in risk management is the principle of consistency. Since pollution control (and hence risk reduction) is an incremental process, with the later increments typically costing more to achieve

than the earlier ones, the Agency may be faced with a number of potential actions with widely differing marginal costs for the same or similar risk reduction. It does not make sense to buy dear what you can get cheap.

Marginal cost consistency, however, may conflict with another sort of consistency of result. We may want to place an absolute limit on the risk experienced by any particular individual from environmental contaminants, or, in cases where residual risks are unavoidable, we may want to achieve a consistent level of post-regulatory risk in all control actions.

But proposals to establish absolute regulatory levels, however attractive they may be in terms of rational management, are constrained by a sense of the limits of quantification methods. Some important things cannot be quantified, but are nonetheless real. The Agency will not be allowed to undertake risk management if the public does not trust our response to their perceived concerns. Strictly quantitative models usually do not make allowances for such imponderables as public confidence; this is why risk management at EPA is not just numbers. And, of course, we will always be limited by the uncertain nature of environmental research and economic data, and we wish to take care not to read into such numbers more precision than their origins warrant.

Although we feel that the movement toward greater quantification of environmental decision variables is a good trend, the limitations noted above make it unwise to establish formal trigger points for Agency actions. It is not appropriate, for example, to settle on a single

level of risk that would be required before we would consider regulatory action. Measures of consistency of result, such as marginal cost per case avoided, are useful guides; they should not be made into rigid grooves that might deprive the Agency of the flexibility it needs to carry out its complex missions.

On the other hand, consistency of approach in making decisions based on risk, cost, and uncertainty is essential. The management of EPA needs to know how the actions of the various programs actually work *all together* to reduce the harm done by pollutants. Management should also have the opportunity to compare the relative impact of the programs.

In order to determine current risk management approaches the Toxics Integration Task Force carried out a study of how the various considerations that make up risk management were used in 27 recent Agency regulatory actions. The study showed significant variations across programs in the way risk management was actually carried out. As mentioned earlier, risk management implies some balancing of values; the statutes differ in the way they direct us to balance values, particularly in the extent to which control costs may be considered in establishing allowable or "safe" levels of a pollutant.

Part of the difficulty in comparing risk management across programs arises because risk reduction does not even appear as an explicit concept in several of the Agency's statutes. Thus, when applied to a program that protects mainly environmental values via technology-based standards, such as the Effluent Guidelines Program, risk management

means something different from what it means in connection with a program (like the Hazardous Air Pollutants Program) focused on human health protection. Similarly, it is easier to present risk management decisions in the case of a national program to control a single substance than when, as in the Solid Waste Program and Superfund, we control complex waste streams. Further, programs responsible for cleaning up wastes (e.g., Superfund) or for controlling useful substances that are poisonous (pesticides and toxic industrial chemicals) have ways of expressing risk management information that are different from those used by programs that impose pollution controls in the usual sense.

Differences in mandate and program structure, however, do not excuse the Agency from developing consistent approaches in the areas of risk management to which the statutes are silent. The retrospective study found that the Agency as a whole had no generally accepted way of expressing the degree of confidence in the pollutant-effect connection or of dealing with intermedia transfer of risk. Moreover, despite their historic differences in approach, EPA programs are part of a single national effort embodied in a single Agency. The Agency in turn must respond to a basic requirement of good public policy: *to establish the connection between some expenditure and some recognized public good.* Most regulations cost something, whether expressed in dollars spent by industry or in terms of the consequences of doing without a useful product. All regulations use up Agency resources. Agency management needs to assure that the total of Agency and societal resources devoted to the prevention of harm to human health and the environment is being applied efficiently.

- 3.4 Another Meaning of Risk Assessment (quoted from Assessing the Assessors: Toward "Risk Aware" Courts, by Paul Schaffman [Environmental Impact Assessment Review No. 24, Elsevier, 1986])

3.4.1 Assessing the Risk of an Industrial Accident - the Science of Risk Assessment

A risk assessment must contain two distinct parts. First, a quantitative measure of risk is estimated. Then the significance of risk is evaluated. The estimation is undertaken by technical experts, while the evaluation is done by generalist policy makers. The distinction between these roles is critical. Scientists quantify risks through hazard identification and estimation. Policy makers evaluate risks considering social, economic, legal, and moral factors. Both are crucial to adequately characterizing a risk situation.

Risk Estimation

The estimation of risk requires separate determination of the probability and consequences of an event. The probability of a given occurrence is determined by summing the individual probabilities of events leading to that occurrence. All causative events that can lead to that occurrence must be identified, along with the pathways that lead to it. This process is known as "fault tree" analysis, and may be conducted in a direction either flowing from causative events, or causing specific consequences.

Accurate risk estimates are difficult for even simple events. Problems arise in constructing the fault tree (each and every pathway must be identified) and assigning accurate probabilities to every event in the tree. For catastrophic events, these problems are magnified because of:

- incomplete knowledge of all possible events;
 - incomplete knowledge of pathways leading to known events;
 - lack of historical data upon which to base estimates;
 - the effect of human error on estimates;
 - interdependence of events leading to catastrophe;
 - inability to predict consequences because of ecological complexity;
- and
- limitation of science to predict human effects from small doses of toxic substances.

Subjective assumptions must be incorporated into risk estimates. Decisions concerning the allocation of funds, the way in which data are presented, statistical methods selected and the choice of words all reflect the subjective bias of the risk estimator. Despite such subjectivity, the quantification of risk is presumed to be a scientific enterprise. The estimator is expected to document subjective inputs, assumptions, and uncertainty, along with their causes and effects, so

that estimates are reproducible by other scientists and, more importantly, that they alert decision makers to the subjective components of the estimate.

Risk Evaluation

Risk evaluation requires that all factors related to the risk be identified and explained. This allows the decision maker to place the quantitative estimate in perspective. A number of questions relative to risk evaluation must be addressed before a full evaluation can be completed:

- Are risks voluntary?
- Are risks controllable? (Can impacts be mitigated?)
- Are risks equitably distributed?
- Are risks particularly dreaded (as are genetic effects)?
- Are risks of a knowable magnitude?
- Do thresholds exist?
- Do alternatives exist?

- Is the activity familiar or new?

- Is the action an emergency?

An agency conducting a risk assessment must weigh all of these questions in the evaluation stage.

Separating Two Phases of Risk Assessment

A risk assessment becomes "blurred" when the estimates and the evaluation are not conducted separately. When this happens, a decision maker will rely on a quantitative estimate to make a safety decision (for example, deciding that an action is safe because it has a low probability of occurrence) or will ignore the estimated risk and make a decision based on policy considerations alone. In either case, a complete picture of risk has not been part of the decision. Where catastrophic risks are of concern, the estimation phase of the assessment often dominates federal decision making. Because of the time and expense required to regulate catastrophic risks, an agency may find it easy to focus on the low probability of harm, rather than on the other considerations listed above. This tendency is especially characteristic of agencies having statutory mandates to promote activities that can generate catastrophic risks.

The closeness between the estimators and evaluators within regulatory frameworks can further blur an assessment. Complexity and scientific uncertainty associated with risk estimates allow the estimator to tacitly incorporate policy considerations into the estimation. Also,

the controversial nature of decisions based upon risk assessment may cause policy makers to overvalue quantitative estimates in support of decisions. By pointing to existing "science", policy makers are relieved of responsibility for difficult decisions.

Related to the problem of blurring is the credibility of the risk estimate. Agency bias is often revealed by choices to over- or underestimate risk. An agency with goals other than the protection of health may underestimate the probability or consequences of events if the discovery of risks might jeopardize a project. Alternatively, risks may be exaggerated by agencies that have public safety goals.

3.4.2 Case Study

The adequacy of a Department of Transportation risk assessment to determine the dangers resulting from the transport of radioactive waste was the central issue in a series of cases issued by the Second Circuit in 1983. In the *City of New York v. DOT* the district court (Judge Sofaer) ruled that the Department had not adequately evaluated the risk involved in transporting radioactive waste through New York City. The appeals court, in an opinion bearing the same name, determined that the lower court had exceeded its review authority and that the agency risk assessment was acceptable. In February 1984, the Supreme Court refused to review the appeals court decision.

Background

The transport of radioactive waste clearly poses the potential for a catastrophic accident. Public concern for the dangers of radioactive material transport has heightened, as witnessed by the increased number of local bans and referenda. The City of New York amended its Health Code in January 1976 to prohibit the transport of large quantities of radioactive materials within its borders. This prevented Brookhaven National Laboratories from shipping spent nuclear fuel through the city, and affected a commercial power plant that was scheduled to begin operation.

The Hazardous Materials Transportation Act empowers DOT to regulate the transport of dangerous materials. In August of 1978, DOT initiated a rulemaking effort. The final rule was promulgated in January 1981. Throughout the rulemaking, DOT made it clear that it was concerned specifically about the New York ban. The pertinent section of the rule is Appendix A to 40CFR Part 177, which has the effect of preempting all state and local bans unless rigorous requirements can be met for an exception. The rulemaking considered only highway transport; other modes (e.g., barging) were not analyzed. DOT's stated rationale for the rule was that:

....the public risk in transporting these materials by highway are too low to justify the unilateral imposition by local governments of bans and other severe restrictions on the highway modes of transport. Other modes of transport generally do not appear to offer alternatives which clearly lower public risks....

NEPA significance, under Section 102(c), is the central issue in these cases. An agency action not meeting the significance definition will not require a full Environmental Impact Statement. DOT did not prepare an Environmental Impact Statement for the rulemaking. Instead, relying on a less intensive environmental risk assessment, the department concluded that the risks posed by the rule were not of a significance to trigger the 102(c) threshold. Both decisions turned on the perceived adequacy of the assessment.

Risk Estimation: Probability of an Accident

Relying on several government studies, DOT concluded that it was "very unlikely" that a worst case accident would occur. This conclusion was supported by both courts, which gave detailed consideration to the probability estimate. However, the lower court review found DOT's tendency to underestimate probability and ignore uncertainty to be indicative of a bias that permeated the assessment. The appeals court decision deferred to agency expertise and found no flaws with the estimate.

The number of shipments per year is the initiating variable to the calculus. Future projections of this number are subject to great uncertainty, as acknowledged in the studies upon which DOT relied. There is uncertainty concerning the amount of waste that will be generated and the future prospects of plutonium recycling. The district court faulted the department for choosing the lower of the two available estimates without stating a reason, and not acknowledging the uncertainty inherent in the estimate. The appeals court did not

mention the uncertainty, nor did it require the department to discuss "the relatively minor differences among experts ... in predicting shipment levels".

To determine an accident rate, DOT relied on historical data. This is troublesome for catastrophic assessments because the events have never occurred. Also, the data used was highly unreliable, because only a small percentage of accidents are reported. Plaintiffs alleged that DOT had suppressed unfavorable data to support a view of "safe" travel. Although DOT acknowledged uncertainty, the district court required them on remand to further document the claims. The appeals court characterized the use of historical data as proper "double check estimates derived through independent means".

Human error can have synergistic effects that increase the probability of accidents. Although one study alluded to the potential effects of human error in causing accidents, DOT did not include human error in its estimates of probability. The district court insisted that human error be included in deliberations. The court recognized the difficulty in estimating the effects of such errors, but did not require quantification of all variables. It stated "NEPA does not require ... technical ... analysis of each element in a probability evaluation, ... [T]he agency [must] study, discuss and take into account matters that may affect any statistical estimates ...". This criticism was found to be unjustified by the appeals court. Although the DOT acknowledged that human errors "compromise cask integrity in a ... small fraction of shipments," the lower court's criticism was not considered reasonable. According to the appeals court, for a source of risk that insignificant, implicit consideration was adequate.

Acts of sabotage may be the most likely cause of an accident during transportation; such actions are not quantifiable. DOT did not include the effect of sabotage in its estimate. Instead, the Department relied on the fact that the Nuclear Regulatory Commission regulates the physical security of radioactive materials during shipment. The district court found this omission to be the most serious in DOT's probability estimate. Like the problem of human error, one study upon which the agency relied found sabotage to have significant potential. Because of this, Sofaer required the Department to "show that it is aware of this additional uncertainty".

The divergent treatment of the probability estimates by the two courts shows how DOT was able to manipulate the assessment. Unlike the district court, the appeals court exhibited a highly deferential scope of review, and allowed the agency to ignore or discount factors related to probability. The district court opinion exposed underlying agency tendencies to skew the estimate. Because of the remote possibility of accident, such tendencies were not considered arbitrary by either court. The district opinion required DOT to address these concerns in the remand.

The blurring effect of the DOT assessment is also seen here. For acts of sabotage or human error, the Department made policy judgments not to include their effects in the estimate. However, both events were determined credible by studies relied on by the agency. This resulted in the agency neither estimating nor evaluating these events. They were evaluated as being remotely possible. Other factors, such as the public perception of risk, were not considered.

Risk Assessment: Consequences of Accident

There were several studies estimating the results of a worst case accident. Costs of such an event were placed as high as nine billion dollars. Estimates of latent cancer fatalities ranged from as low as one million to as high as 23 million. DOT characterized the impacts of such an accident as "extremely serious". Two distinct categories of social impacts exist: 1) actual impacts should the event occur, and 2) the impacts that risk itself may generate. The first type of social cost of a catastrophic nuclear accident includes psychological impacts, disruption of business and social activities, and increased political concern over other nuclear activities. These events were not addressed by the Department.

DOT focused on the second type of social impact, including changes in property values and physical disease arising from the fear of a major accident. The Department dismissed such concerns as "irrational". The district court disagreed, stating that "fear - for whatever reason - does affect human health and well being." The court was correct in finding DOT at fault. However, the Supreme Court has ruled that fears generated by risks need not be considered in environmental impact statements. The appeals court, relying on the Supreme Court decision, found DOT's estimate of social consequences to be adequate.

Risk Evaluation

The Council on Environmental Quality (CEQ) rules require separate evaluations of probability and consequences. As defined in CEQ

regulations, risk significance is determined by the degree to which a proposed action affects health and safety, the controversy surrounding it and the degree to which the possible effects are uncertain or "involve unique or unknown risks." As stated above, other factors necessary to evaluate risk include the voluntary nature of risk, the available alternatives, the dread nature of consequences, the distribution of risk, and the newness of the technology, among others.

However, DOT blurred the assessment by avoiding consideration of these factors. Instead of evaluating the significance of these issues separately, the department merely stated that the probability was low. DOT based its entire evaluation of risk on probability alone, and ignored factors of imminent importance to a safety decision.

For these reasons, the district court found the assessment arbitrary: "Each time the agency addressed the issues of impacts, it ... reiterated that the likelihood of a severe accident was too low to warrant limiting highway transport ...". In Sofaer's words: "Where risk is credible and grave, low probability is only one of several factors that should be considered". The district court did not allow DOT to avoid evaluating the consequences by focusing on low probability alone.

However, the appeals court found no problems with DOT's evaluation of risk, and overruled the lower court. The opinion reveals a lack of understanding of the science of risk assessment, upon which Sofaer based his decision. Newman was unable to comprehend the lower court's insistence that DOT evaluate the risk. He found that by *estimating* the risk DOT had fulfilled its obligation under NEPA. Instead of

analyzing Sofaer's critique of the evaluation, the appeals court attacked his rationale from alternative viewpoints. In so doing, the appeals court avoided scrutinizing the substantive shortcomings of the evaluation.

First, the appeals court believed that Sofaer's criticism was directed toward the methodology chosen by the Department: "Judge Sofaer could have meant that DOT was required to use some other form of risk assessment ...". Should that have been the case, the court argued that if an "Agency's choice of methodology is justifiable in light of current scientific thought, a reviewing court must accept [it]". However, the court misapprehended Sofaer's position; in fact, he was attacking incorrect use of the methodology, not the methodology itself.

The second interpretation offered by the appeals courts was that "Sofaer might have meant that DOT was wrong to conclude [the rule] would have no significant impact on the environment once the department had conceded the infinitesimal probability [of a catastrophe]". The view that Sofaer substituted his own policy judgments for those of the agency, is also mistaken. In fact, his opinion is based on DOT's refusal to evaluate significance based on factors required by CEQ regulations and accepted scientific practice.

4. Main Aspects to be Considered in the Risk Management Process

I shall quote Dr A. Moghissi from the Office of Research and Development of the U.S. Environmental Protection Agency:

Risk assessment has been used in many segments of industry and commerce for some time. Insurance companies use statistical evaluation of various parameters to rationalize differences in insurance premiums. It is well known, for instance, that male teenage automobile drivers have a comparatively higher accident rate than other drivers; therefore, they have higher insurance rates. Similarly, cigarette smokers have a high lung-cancer rate, thus life insurance companies levy higher premiums on them.

The application of risk assessment to the field of engineering is not a new practice. As far back as the nineteenth century, the reliability of boilers was evaluated by mechanical engineers. Boiler codes were developed as a result of a qualitative and semi-quantitative risk assessment in an effort to reduce the rate and severity of boiler-related accidents.

Probably the first formal risk assessment conducted for a major industry was for nuclear power plants. It has become a model for other industrial risk assessments. Subsequently, its results have been hotly contested because of the societal implications; however, the methodology used in the original reactor safety study has not been questioned.

Due to the interdisciplinary nature of risk assessment, it has been difficult to develop a uniform terminology. Recently, several organizations have attempted to reach a consensus on the objectives, the process, and the terms used in risk assessment. The National Academy of Sciences in the United States and the Royal Society in the United Kingdom are two such organizations. This paper uses the definitions developed by the National Academy of Sciences and describes some additional terms.

As used in this article, the term *risk analysis* includes both risk assessment and risk management. The National Academy of Sciences has not provided a term to describe the entire process of scientific evaluation up to the final societal decision. However, there appears to be a consensus on this term indicated by the formation of the Society for Risk Analysis. Several bills in the U.S. Congress rely upon the words *risk analysis* as defined in this paper.

4.1.1 Risk Assessment

The scientific process of assigning the probability of an adverse effect to an action or a situation is termed *risk assessment*.

Ideally, risk assessment is as objective as an engineering design. However, there are certain areas of risk assessment which, at least as practiced today, require judgment. In its generalized form, risk assessment consists of one or more of the following components:

Engineering Failure Assessment. Engineering failure assessment consists of evaluating the reliability of specific segments of a plant operation. The previously mentioned reactor study used a fault-tree

analysis to determine equipment failure and its consequences. As currently applied, engineering failure assessment is the only component of risk assessment that gives probabilistic results. The results provide the necessary data for a consequence analysis. These data are often referred to as source terms or loading factors.

Exposure Assessment. An exposure assessment connects the source terms to a potential effect. In the case of release of toxicants, exposure is expressed as a concentration in air, water, or food. On occasion, exposure is also used to indicate the prevalence of certain factors in automobile accidents. In the case of human health, the exposure assessment requires the prediction and/or measurement of specific toxicants in air, water, and food, as well as the establishment of the duration of the exposure and the population exposed.

Effects Assessment. This assessment is conducted in two steps: The first step identifies a hazard. For example, a chemical compound is determined to be a carcinogen. (Note that hazard identification is a deterministic process). The second step is the dose-response assessment, which relates a given dose to an effect. The example of ionizing radiation can be used to show the process of effects assessment. First, it is determined that ionizing radiation is causatively related to the induction of several forms of cancer such as leukemia. Second, the effect is quantified. The National Academy of Sciences, in its report on "The Effects on Populations of Exposure to

Low Levels of Ionizing Radiation: 1980" provides a dose-response function for leukemia,

$$R = 0.9892D + 0.008508D^2$$

where, R = the excess risk and D = the radiation dose in rads for gamma and beta radiation.

Risk Characterization. The last step in risk assessment is risk characterization which combines the engineering failure assessment, exposure assessment, and effects assessment to describe the nature and magnitude of risk along with the uncertainties associated with the entire process of risk assessment.

Risk Assessment Policy. Risk assessment as practiced today must rely upon inadequate scientific information. In certain cases the scientific basis for the assessment is known but the necessary data are unavailable. The engineering failure assessment falls under this category. The traditional use of plant repair data to predict engineering failure has limited usefulness for new equipment. For example, the reliability of an improved pump might be assessed on the basis of the reliability of an older version. However, this approach can be faulty. The new pump may be considerably more reliable or added features may offer new areas for failure. In the first case, the old information may overpredict the failure and in the second case it might underpredict failure.

In contrast to the engineering failure assessment, the effects assessment often lacks a solid scientific basis for the evaluation. In an article describing cancer risk assessment, which appeared in the November 1984 issue of Mechanical Engineering, the authors show that an effects assessment for cancer lacks a fundamental understanding of how the results from an animal experiment relate to humans, where there is ample evidence that various species of animals have differing sensitivities for induction of cancer. Interspecies extrapolation remains a serious and unresolved problem. Similar problems exist in the extrapolation from the high dosage levels used in animal experiments to the levels found under environmental conditions. Because experiments using low levels of toxicants would require a large number of animals, often exceeding millions, investigators use a smaller number of animals, typically several hundred and increase the dose proportionally. Unfortunately, this approach may result in blocking a number of biological defense mechanisms and provide false information.

These examples show that risk assessment as practiced today, cannot be based on purely objective data. Traditionally, risk assessors have chosen a conservative approach. For example, the information from older pumps was used if there was a reasonable certainty that the risk would be overestimated. Similarly, prudence was used in the assessment of cancer risk using upper limit risks for various carcinogens. The underlying assumption was that as long as the risk was small, a conservative approach had little or no impact on the final decision. Furthermore, risk assessment was often used to evaluate various options

rather than determine final values. It was hoped that, although the final risk information was inaccurate in its absolute value, the inaccuracies would be unimportant in a comparison of options. The use of these subjective assumptions led the National Academy of Sciences to urge a uniform policy for risk assessment. This policy would be based on scientific judgment with no societal implications. Fortunately, advances in risk assessment are being made that reduce the necessity for an overall scientifically based policy.

4.1.2 Risk Management

Once the results of risk assessments are available, the societal implications of the risk must be evaluated. This process is referred to as risk management. Whereas there is a general agreement on the components of risk assessment, the views on risk management vary widely. As in the case of risk assessment, there are objective and subjective components in risk management. In risk management the objective component must be judged in the context of the social sciences which, by nature, often use semi-quantitative information or information containing a high degree of uncertainty.

Risk Value. The risk value is the numeric information resulting from risk assessment. This information is expressed in various forms. For example, the generation of one GW(e)y of electricity from a nuclear power generator may be associated with a certain health risk. Similarly, exposure to 1 ug of benzene per m³ of air over a 70-year lifetime has an upper boundary of added risk of death by 7×10^{-6} .

Uncertainty of Risk Value. This phrase refers to the statistical adequacy of the risk value. A rational decision would favor reliance upon higher certainty. Unfortunately, this field is not highly developed and in most cases, the upper limit of risk is given with the tacit understanding that the lower limit might be zero. However, there is no scientific reason to accept that the upper limit is the statistical limit of the "true" value. William D. Ruckelshaus, present Administrator of the U.S. Environmental Protection Agency, in a speech presented at the National Academy of Sciences, recognized this weakness and has emphasized the need for improving the scientific basis for determination of uncertainties of risk data. In the past it was argued that provisions for upper limits of risk were adequate for selecting one option among several. The validity of this approach remains unproven because the biological dose-response function may not be linear in the region of concern, and because the dose-response functions for various compounds may be significantly different.

Cost Impact. Cost impact establishes the costs of various options and determines differences among them. The imposition of control technologies with an associated cost must be justified with an associated cost must be justified on the basis of a commensurate risk reduction.

Cost/Benefit Analysis. This final step in the objective area of risk management combines the three steps discussed above. In this step the costs of a decision are optimized in terms of benefits derived from the reduction in risk.

The subjective aspects of risk management fall into three categories:

Risk Perception. Risk perception is the most serious obstacle in risk analysis. It prevents a rational decision because the perception is, in certain cases, different from the true risk estimated on the basis of the best available scientific information. As a general rule, the public tends to overestimate low probability/high consequence events and underestimate high probability/low consequence events. Accordingly, policy makers are forced to be too restrictive on the former and too lenient on the latter.

A typical example of a high probability/low consequence risk event is smoking. It is known that a high percentage of lung cancer in the United States is caused by smoking. However, because the cancer often appears many years after the smoker starts to smoke, and because the smoker is usually the only victim, smoking continues to be practiced with little or no restriction.

Conversely, nuclear power is an example of a low probability/high consequence risk event. Despite its reasonable safety record, restrictions are imposed on that industry by regulations, standards, actions of public interest groups and costly interventions.

Political and Legal Constraints. These place additional limitations on an objective risk management process. Although these constraints are often the result of other factors such as cost/benefit analysis and risk perception, on occasion, they are dictated by local mores, interests of a special group, or resource availability.

Intangible Values. These are probably the most significant and least quantifiable areas of risk management. The beauty of a natural forest, a clear view of a mountain peak, and the unclouded waters of a fresh stream are not quantifiable in monetary or any other term known to risk managers. The importance of these values to society is a matter of opinion and cannot be determined solely on the basis of cost/benefit analysis. This is the only subjective area in the risk analysis which, in a free society, must be determined by a consensus.

4.1.3 Risk and Public Policy

Risk analysis is the factual approach to public policy decisions. Although in its infancy, it provides a way of separating the scientific/technical process from value judgments. In order for risk analysis to function properly several advances must be made in the scientific techniques on which it is based. Risk analysis is a complex and logical process and, like any other branch of science and engineering, must be refined by the devotion of time, effort, and resources.

William Ruckelshaus has advocated the use of risk analysis as a major regulatory tool. He has outlined its prerequisites and its limitations. He has emphasized that risk assessment is the domain of the scientific community, while risk management is the province of the decision maker. Ruckelshaus implies that the scientific community possesses no more qualifications to make societal value judgments than any other segment of the society. He has also pointed out the problem

of uncertainty in risk assessment as it relates to risk management. According to Ruckelshaus, the upper limit of risk must be supplemented by a value describing the most likely value of risk.

The implementation of these suggestions could lead to the elimination of risk assessment policy based on arbitrary decisions. The separation of risk assessment from risk management will undoubtedly necessitate a reevaluation of the risk assessment process as practiced today. It will rule out decisions made according to societal considerations. Risk assessment must attempt to provide scientific information essentially free from societal considerations and it is the responsibility of the risk managers to apply prudence in their decisions.

The key to the acceptance of risk assessment as a regulatory tool is public education. Public policy must be based on the idea of reducing adverse effects of various insults, such as pollutants, on the population. The scientific process of identification and quantification of potential harm is called risk assessment. Therefore, risk assessment must become an integral part of the public policy. This policy must be based on true risk and not perceived risk. If the public's perception leads to wrong decisions, the solution is not to eliminate the public participation, but to educate the public so that correct decisions are made.

Figures 6a and 6b summarize the content of the above chapter.

FIGURE 6a. SUMMARY OF MAIN ASPECTS TO BE CONSIDERED IN THE RISK ASSESSMENT PROCESS

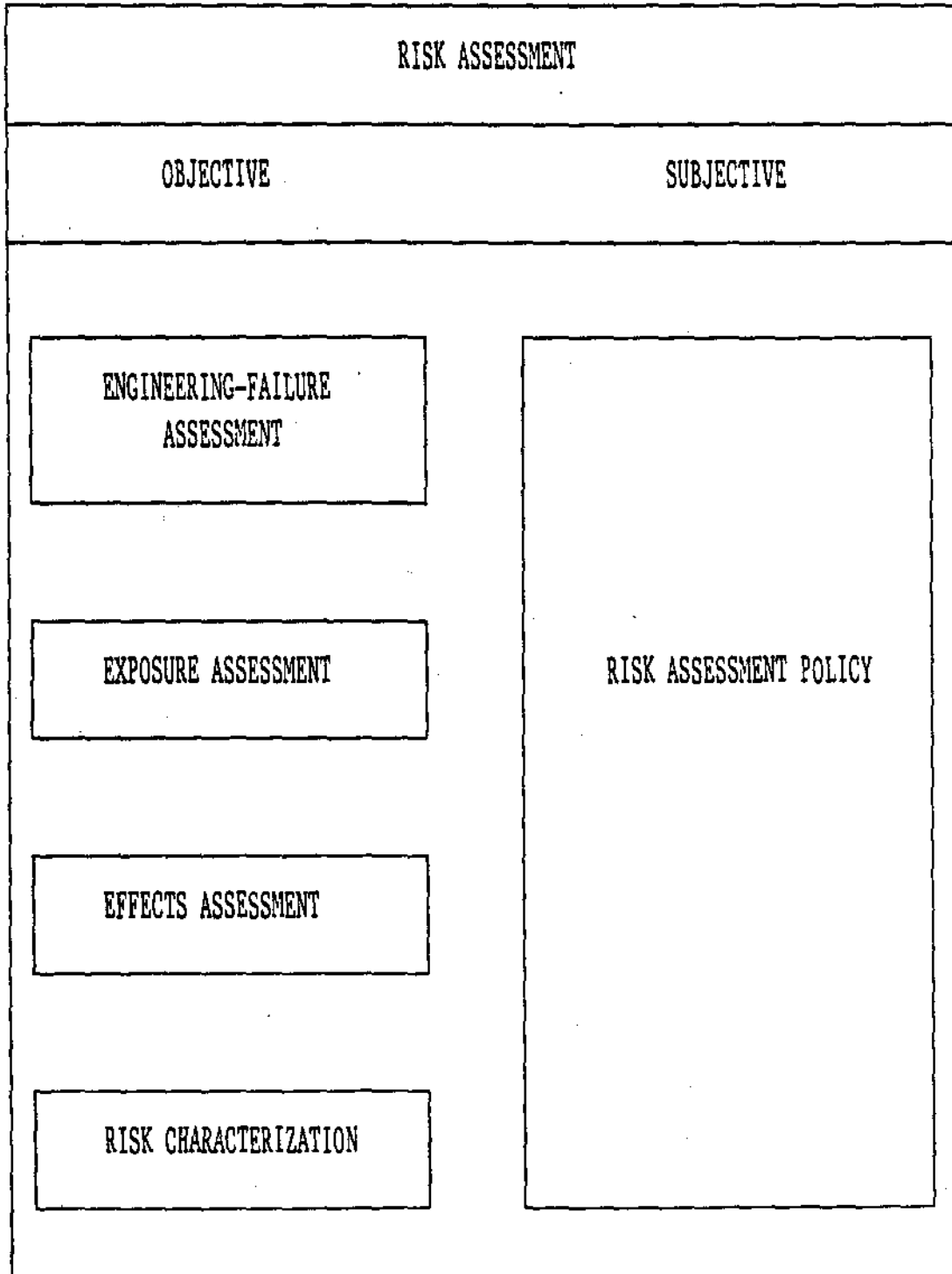
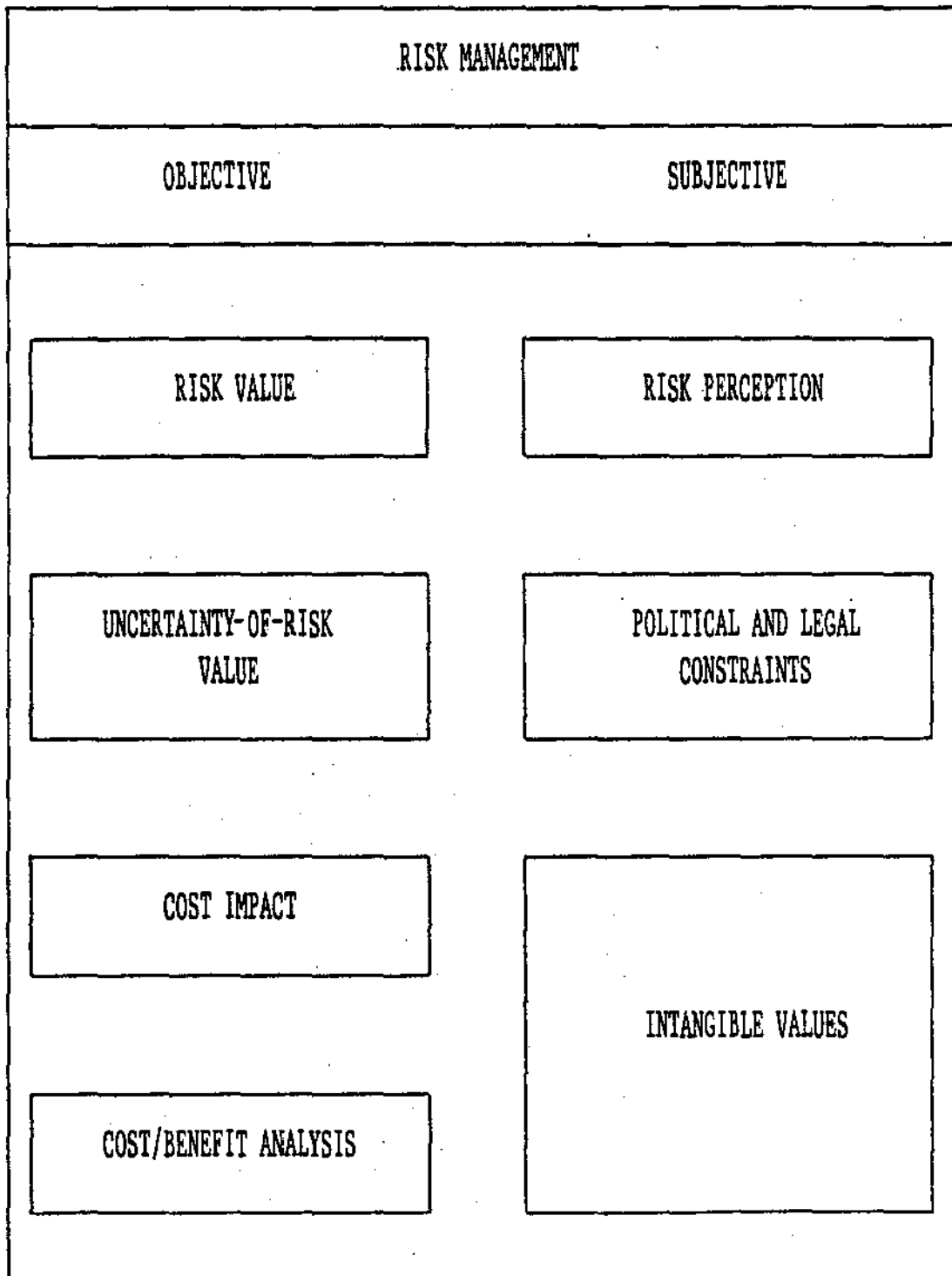


FIGURE 6b. SUMMARY OF MAIN ASPECTS TO BE CONSIDERED IN THE RISK MANAGEMENT PROCESS



5. WHO Approach to Risk Management

WHO has had to apply risk management principles when designing its new Drinking Water Quality Guidelines or its new Air Quality Guidelines. First of all, WHO has given up the idea of proposing international standards, because the design of standards should be made at country level with due consideration of the economical, technological and social background. For example, in a developing country with arid climate, the water quality standard has to be designed not only in accordance with the scarcity of water resources, but also with the limited technical capacities to carry on extensive water analysis. Therefore, the WHO guidelines provide only the scientific data resulting from risk assessment researches to be used for the risk management process to be developed at country level in order to design national standards. However, WHO has deemed it necessary to propose "guideline values" which look like proposed standards. These guideline values are the result of a risk management process, for example, in relation to cancerogenic components, the risk management criterion used was that the guideline value represents the exposure level at which one additional case of cancer out of 100 000 inhabitants may be expected yearly.

6. Conclusions

The risk management process means considering, besides health effects and economic, social and technical constraints, also the public perception of risk, legal provisions and government policies to design exposure standards on the basis of scientific data resulting from risk assessment researches, i.e. epidemiological studies and animal experiments.

It is important to remember that where risk assessment is a scientific exercise, risk management is a ~~policy~~-making process.

LA STIMA DEL RISCHIO PER LA SALUTE

Giovanni Alfredo Zapponi, Anna Rita Bucchi & Carlo Lupi
Istituto Superiore di Sanità - Roma

1. Introduzione

Il termine "RISCHIO" assume diversi significati nella lingua italiana: può essere usato come sinonimo di "pericolo", di "sorgente di pericolo", come anche di "probabilità di un danno". Nella letteratura scientifica anglosassone relativa alle problematiche qui discusse, il termine "risk" è di regola utilizzato per definire il "grado di probabilità di un danno potenziale o di un evento negativo in genere", mentre al termine "hazard" è generalmente attribuito il significato di "sorgente di pericolo" o di "situazione che comporta un pericolo". Nelle pagine che seguono, quando si parlerà di stima di rischio, si farà riferimento soprattutto al primo di questi due significati; quando invece si parlerà di identificazione di rischio, si farà riferimento soprattutto al secondo, in accordo con i corrispondenti termini anglosassoni "risk assessment" e "hazard identification".

Per "stima di rischio" si intende un'attività oggettiva (nel senso di riproducibile, se effettuata da più operatori che utilizzano le stesse procedure e gli stessi dati, allo stesso modo di altre operazioni a carattere statistico-matematico), a carattere probabilistico, basata su dati di osservazione e di esperimento, su considerazioni teoriche e su metodi matematici e statistici.

In termini generali possono essere identificate sei fondamentali categorie di rischio (Lowrance, 1980; Weinberg, 1981):

1. Patologie infettive e degenerative
2. Catastrofi naturali
3. Avaria o crisi di grandi sistemi tecnologici
4. Rischi a livello individuale e di scala minore
5. Rischi di effetti ritardati causati da eventi di limitata entità quantitativa

6. Eventi sociopolitici a carattere distruttivo

Nel campo della stima del rischio l'analisi è attualmente dedicata soprattutto ai grandi sistemi tecnologici (3), agli effetti ritardati di piccole dosi di agenti tossici (5) ed ai rischi su scala minore ed a carattere individuale o relativi a piccoli gruppi (4) (rischi domestici, dovuti al traffico, nell'attività professionale, etc.).

Il genere umano è continuamente sottoposto a rischi di vario genere, anche se ciò non è sempre adeguatamente compreso o percepito.

E' di fondamentale importanza, dal punto di vista del soggetto sottoposto al rischio, come anche dal punto di vista sociale e della "gestione del rischio", la distinzione tra rischi "volontari", per i quali il soggetto a rischio può decidere sul livello di rischio a cui sarà sottoposto, e rischi "involontari", per i quali ciò non accade.

A scopo di esempio, in Tabella 1 e 2 sono riportate alcune stime di rischio relative a varie attività umane. I rischi sono distinti in volontari ed involontari; i metodi con cui i rischi sono stati calcolati non sono sempre gli stessi. Infatti, in alcuni casi le stime sono state ottenute da statistiche correnti, basate su ampie serie di dati; in altri, la valutazione è operata sulla base di estrapolazioni o su metodi probabilistici. Questi aspetti saranno esaminati in dettaglio in seguito; è tuttavia utile rilevare, ad esempio, che mentre il rischio connesso con l'uso dell'automobile è stato calcolato facendo riferimento a dati statistici del tipo di quelli utilizzati dalle assicurazioni (frequenza e categorie di incidenti per area e periodo temporale), il rischio connesso al fumo è derivato da estrapolazioni da dati epidemiologici e di sperimentazione su animali (generalmente affetti da maggior incertezza dei precedenti), ed il rischio connesso con l'uso di energia nucleare è stimato nel caso specifico con metodi "probabilistici" (del tipo "albero dei guasti" ed "analisi dell'affidabilità", con una larga componente induttiva).

Il problema della "gestione del rischio" di cui si è accennato sopra, ed in particolare quello dei "rischi accettabili" deve essere necessariamente distinto da quello della "stima del rischio". Nella

TABELLA 1. Esempi di "Rischi Volontari" (Dinman, 1980; Kletz, 1980)

Attività	Rischio (persona/anno)
Fumo (20 sig./giorno)	1 su 200
Alcool (1 bott. vino/giorno)	1 su 13.300
Football	1 su 25.000
Corse Automobilistiche	1 su 10.000
Guida di Auto	1 su 5.900
Alpinismo in Roccia	1 su 7.150
Pillole Contraccettive	1 su 50.000
Nautica a Motore	1 su 5.900
Sci	1 su 1.430.000
Gravidanza	1 su 4.350
Raggi X Diagnostici(dose media USA)	1 su 100.000

"gestione del rischio", le decisioni sono, o dovrebbero essere, il risultato di un giudizio sociale (relativo non solo ai rischi creati da attività umane ma anche ai rischi "naturali", per i quali, se non è possibile eliminare le cause, è in genere possibile ridurre gli effetti con azioni preventive). In tali processi decisionali viene definito il livello di rischio da ritenere socialmente accettabile in base a considerazioni non solo di tipo tecnico-scientifico, ma anche di tipo politico-socio-economico, tenendo in genere conto anche dei benefici eventualmente connessi alla particolare situazione che induce il rischio.

La stima del rischio è invece un'operazione a carattere sostanzialmente tecnico-scientifico, che in linea di massima dovrebbe essere effettuata da persone diverse dai "decisori".

Il giudizio sull'accettabilità dei rischi rappresenta un problema molto complesso, per il quale non esistono soluzioni definitive, anche perchè il continuo progresso delle conoscenze scientifiche e delle tecniche di prevenzione obbliga continuamente a rivedere le definizioni

TABELLA 2. Esempi di "Rischi involontari" (Dinman, 1980; Kletz, 1980)

Attività	Rischio (persona/anno)
Urto di Auto (USA)	1 su 20.000
Urto di Auto (UK)	1 su 16.600
Inondazione (USA)	1 su 455.000
Crollo di Diga (Olanda)	1 su 10.000.000
Terremoto (California)	1 su 588.000
Caduta di Aereo (USA)	1 su 10.000.000
Rilascio da Centrale Nucleare (USA)	1 su 10.000.000
Leucemia	1 su 12.500
Influenza	1 su 5.000
Esplosione di recipiente a pressione (USA)	1 su 20.000.000

dei rischi accettabili.

Nelle decisioni sull'accettabilità dei rischi sono adottati in genere due criteri base (tra i quali possono tuttavia sussistere soluzioni intermedie):

- Il principio della "Comparazione Rischio-Beneficio" (accettazione di un rischio se esso è inferiore al beneficio indotto dall'azione che crea il rischio)
- Il principio del "Rischio Trascurabile" o "De Minimis" (il rischio è accettato se è sufficientemente basso da essere ritenuto trascurabile, almeno in confronto a rischi del tutto "normali") (Weinberg, 1981)

Il riferimento all'uno o all'altro dei due principi comporta anche delle differenze sull'impostazione del metodo di stima, che nel primo caso deve includere anche una valutazione del beneficio, operata nei limiti del possibile in modo omogeneo e seguendo gli stessi criteri di quella del rischio.

E' qui importante mettere in evidenza alcuni aspetti critici della comparazione rischio-beneficio in campo tossicologico ed ambientale.

Infatti, sono individuabili le seguenti possibili situazioni:

1. Il soggetto a rischio ed il soggetto che fruisce del beneficio coincidono, e rischio e beneficio sono esprimibili nelle stesse "unità di grandezza". Ad esempio, nel caso dell'uso di un farmaco, il beneficio riguarda la salute dell'individuo a cui esso è correttamente somministrato, ed altrettanto vale per i possibili effetti collaterali negativi.
2. Il soggetto a rischio e quello che fruisce del beneficio coincidono, ma rischio e beneficio non sono commensurabili nelle stesse "unità di grandezza". Può essere questo il caso, ad esempio, di un addetto ad una lavorazione pericolosa, che percepisce un'identità economica per il rischio a cui è sottoposto (beneficio misurabile in termini economici e rischio misurabile in termini di salute).
3. Il soggetto a rischio e quello che fruisce del beneficio non coincidono e rischio e beneficio sono misurabili nelle stesse unità. Un esempio tipico potrebbe essere quello di un operatore in campo sanitario che esercita un'attività suscettibile di creare un rischio per la sua salute ai fini di difendere la salute altrui.
4. Il soggetto a rischio e quello che fruisce del beneficio non coincidono, e rischio e beneficio non sono commensurabili nelle stesse unità. Questa situazione è di particolare interesse in questa discussione, perchè si può presentare frequentemente nel caso dell'inquinamento ambientale. Un esempio tipico può essere quello di un generico processo di sviluppo industriale che porta un beneficio a carattere prevalentemente economico in una specifica area, provocando nello stesso tempo un inquinamento ambientale. Generalmente, in casi di questo genere, non vi è una perfetta coincidenza tra i gruppi di popolazione che ricevono il beneficio e quelli sottoposti ai danni potenziali. Inoltre, è ovvio che rischio e beneficio non sono

esprimibili nelle stesse unità.

Il primo dei casi sopraindicati non pone molti problemi. Riprendendo l'esempio citato, è il medico che generalmente valuta e compara rischio e beneficio di un trattamento farmacologico, e la società gli attribuisce senza difficoltà questa responsabilità. L'unico problema in questo caso è quello dell'effettiva competenza professionale del "decisore". Altrettanto vale in genere per varie altre situazioni che ricadono in questa categoria.

Molto più complesso è il problema posto dagli altri casi, ed in particolare dall'ultimo. Data la non accettabilità, dal punto di vista etico e sociale, di un'immediata valutazione in termini economici del bene "salute", sorgono evidenti dubbi sull'effettiva possibilità di comparare e bilanciare parametri qualitativamente diversi, quali salute e beneficio economico. La situazione diventa ovviamente più complessa se i fruitori del beneficio non coincidono con coloro che sono sottoposti al rischio.

In questo genere di situazione è importante un qualche tipo di partecipazione della comunità coinvolta, adeguatamente informata, o di suoi rappresentanti, insieme all'autorità sanitaria (inclusa quella a livello locale), al processo decisionale sul livello di rischio da adottare (ciò, tra l'altro, renderà meno "involontario" il rischio).

Inoltre, la soluzione generalmente adottata in questi casi è di non operare una comparazione rischio-beneficio, e di cercare invece di contenere il rischio entro livelli trascurabili, utilizzando il secondo criterio dei due sopracitati (il principio "de minimis"). Certamente il concetto di "livello di rischio trascurabile" non è semplice e qualsiasi scelta a proposito può essere opinabile. Il problema trova soluzione, almeno in una larga parte dei casi, nel riferimento a livelli di rischio comunemente accettati dagli individui e dalla società, o presenti naturalmente nell'ambiente per cause naturali.

In molti Paesi, tra cui gli USA, il livello massimo di "rischio trascurabile" è indicato nell'intervallo da 1 su 100.000 ad 1 su 10.000.000. Questa non è chiaramente una scelta sul livello di rischio ottimale, che è e resta zero, quanto l'indicazione di un riferimento da adottare in caso di impossibilità pratica di scegliere diversamente.

Il principio del riferimento a rischi naturalmente presenti nell'ambiente come criterio per definire un livello di "rischio" accettabile può essere chiarito da un esempio: la radiazione solare comporta, come è noto, dei rischi per la salute umana estremamente bassi, ma non nulli, almeno a dosi elevate. E' chiaro che una radiazione qualitativamente identica a quella solare che sommata ad essa non ne incrementi in modo significativo e praticamente apprezzabile il livello, può ragionevolmente essere considerata una causa trascurabile di rischio.

Parametri comunemente utilizzati in Tossicologia, in particolare in riferimento all'ambiente, come ad esempio la Dose Accettabile Giornaliera (Acceptable Daily Intake - ADI), i Valori Limite TLV (Threshold Limit Value) e gli "Standard" in genere, sono classici esempi del risultato di questo tipo di approccio. Infatti, sulla base dell'esperienza disponibile nel momento in cui gli "standard" sono definiti, questi valori dovrebbero garantire l'assenza di rischio apprezzabile per la salute umana in caso di assunzione continua o in rapporto al tipo di assunzione specificato.

In tossicologia, per motivi di chiarezza e di una maggiore semplicità di valutazione, il rischio viene spesso definito come il prodotto di due componenti, ognuna della quali valutabile separatamente:

$$\text{Rischio} = \text{Esposizione} \times \text{Effetti}$$

ovvero come il prodotto del livello di esposizione (definendo esposizione come contatto con l'agente chimico o fisico in questione) per gli effetti indesiderabili causati da tale esposizione.

Di regola i metodi e le categorie di dati usati per valutarne l'esposizione umana a fattori di rischio (ad esempio, dati sulle concentrazioni ambientali e nella dieta di composti chimici, sul tempo in cui l'organismo è a contatto con tali composti, dati sul destino ambientale degli inquinanti, etc.) sono differenti da quelli utilizzati per valutare gli effetti conseguenti a tale esposizione (ad esempio, dati epidemiologici, di medicina del lavoro, di sperimentazione tossicologica su animali, di test a breve termine, etc.). Inoltre, sono spesso diverse anche le competenze necessarie per valutare i due aspetti.

La valutazione del rischio tossicologico è un'operazione spesso caratterizzata da un considerevole livello di incertezza.

Ciò può derivare da limitata conoscenza dei fenomeni in esame, da scarsità di dati scientifici disponibili, dalla rarità, in senso statistico, dei fenomeni considerati, dalla necessità di estrapolare da una situazione ad un'altra non esattamente identica, o dalla necessità di estrapolare da una specie biologica ad un'altra.

Un criterio comunemente adottato nell'uso di dati tossicologici ai fini della definizione di uno "standard" è quello di impiegare delle procedure tanto più cautelative, quanto maggiore è l'incertezza dei dati stessi e quanto maggiore è la gravità del danno potenziale. Ad esempio, se si hanno a disposizione dati tossicologici ottenuti da diversi esperimenti e da diverse specie animali, e se tali dati non sono coincidenti, si tende a fare riferimento al risultato sperimentale che indica un maggior rischio. Ancora, nella definizione dei "fattori di sicurezza" impiegati per estrapolare i dati tossicologici dall'animale all'uomo, si tiene conto sia dell'incertezza dei dati stessi, sia della gravità dell'effetto tossico considerato. Di questa procedura si parlerà in seguito con maggior dettaglio; vale la pena qui di rilevare che il "fattore di sicurezza", sulla base delle considerazioni precedenti può incrementare da circa 10 sino a 5000.

Questo tipo di approccio, che possiamo definire come "stima cautelativa" o "conservativa", oltre ad essere un utile presupposto per evitare possibili grossolane sottostime di rischio dovute ad informazione inadeguata o incompleta, è spesso un modo per facilitare l'analisi, almeno a livello preliminare, del problema in esame.

Un semplice modo per effettuare una stima "conservativa" rapida, in particolare nella valutazione dell'esposizione (ma non solo in questo caso), è quello dell'analisi del "caso peggiore" (Worst Case Analysis). Ad esempio, nell'ipotesi di un suolo contaminato da un prodotto tossico, è evidente l'utilità di fare riferimento all'ipotesi di un bambino che giuochi a contatto con tale suolo, piuttosto che considerare il caso di un adulto che viva nella stessa area e che abbia un'occupazione lavorativa di tipo sedentario in un ufficio. Nel caso del bambino possiamo ipotizzare un'ingestione anche dell'ordine di grammi di particelle o

polvere provenienti dal suolo, come anche una contaminazione sino a livelli dell'ordine anche del grammo di polvere per metro quadrato di superficie cutanea non ricoperta da vestiti, ed un'inalazione di polveri provenienti dal suolo dell'ordine delle decine o centinaia di milligrammi per metro cubo di aria inalata.

Questo caso "estremo" è evidentemente definibile in modo semplice e rapido sulla base di assunzioni "a priori" e standard (ovviamente, più complessa è nel caso specifico l'analisi dell'esposizione reale di altri gruppi di popolazione, analisi che richiederà generalmente un insieme di informazioni relativamente esteso su abitudini, attività, tempi di permanenza etc.)

Se l'esame del caso ragionevolmente "peggiore" indica che i livelli estremi di esposizione ipotizzabili nella specifica situazione rientrano in un'esposizione accettabile, tale accettabilità potrà essere estesa a maggior ragione agli altri eventuali gruppi di popolazione a rischio (la cui esposizione sarà prevedibilmente minore).

Questo tipo di analisi potrà essere eventualmente integrata con considerazioni relative a possibili gruppi di popolazione particolarmente "sensibili".

Nell'esempio di cui sopra, il "caso peggiore" è definito sulla base di semplici considerazioni quali-quantitative a carattere generale. Quando i dati disponibili consentono un'elaborazione statistica adeguata, il "caso peggiore" può essere stimato quantitativamente in base ai limiti di confidenza o di tolleranza o in base ad altri parametri statistici rilevanti, che consentano una definizione appropriata del livello di incertezza della variabile stimata ed il massimo valore che essa può raggiungere con prefissata probabilità.

In casi specifici, può essere utile unire questi due approcci. Un esempio è dato dalla procedura utilizzata dalle Agenzie Statunitensi E.P.A. e F.D.A. per la stima del rischio cancerogeno e la definizione di dosi di cancerogeno corrispondente a specifici livelli di rischio. Questa procedura, attualmente riconosciuta valida anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, si basa sull'uso di un specifico modello matematico ("Linearized Multi-Stage") per la descrizione quantitativa di

relazioni dose-risposta ottenute da esperimenti di cancerogenesi su animali. Il "fitting" di tale modello ai dati consente di definire matematicamente l'andamento della relazione dose-risposta, e quindi di estrapolare la relazione stessa verso le basse dosi, anche al di sotto dell'intervallo delle dosi sperimentali. L'ipotesi sottostante al modello è quella di assenza di soglie di tossicità per i cancerogeni e di proporzionalità diretta (linearità) tra dose e incidenza o dose e rischio nella regione delle basse dosi. Questa ipotesi "conservativa" è giustificata dalle caratteristiche del processo di cancerogenesi, ed in particolare dalla considerazione che anche "una sola molecola" può essere sufficiente ad innescare il processo.

La relazione lineare assunta dalla procedura per estrapolare verso le basse dosi è definita sulla base dei limiti di confidenza della componente lineare identificata dal fitting del modello.

Questo metodo sarà esaminato in maggior dettaglio in seguito; è importante qui rilevare la base concettuale della procedura:

- assunzione, tra le varie ipotesi relative all'andamento della relazione dose-risposta dei cancerogeni nel campo delle basse dosi, di quella ragionevolmente più conservativa, cioè assenza di soglie e andamento lineare.
- assunzione, tra le relazioni lineari compatibili con i dati sperimentali, di quella che comporta la stima di rischio ragionevolmente più elevata (uso del limite di confidenza superiore della componente lineare) (Federal Register, 1979; 1980)

A conclusione di queste note introduttive, è opportuno ribadire la ragionevolezza delle "stime conservative" nel campo della valutazione del rischio: in questo ambito, infatti, il risultato dell'analisi ha generalmente un'immediata ricaduta sulla definizione pratica del livello di rischio a cui comunità umane potranno essere sottoposte. La corretta prassi scientifica implica l'adeguata considerazione degli errori possibili in ogni affermazione fatta a partire da dati sperimentali o ipotesi teoriche: ciò è tanto più necessario quando da tale affermazione

può dipendere il benessere di gruppi di popolazione umana.

2. Aspetti metodologici di base

Non è possibile in questo ambito trattare in dettaglio tutti i presupposti statistici e matematici della stima del rischio tossicologico. Ci si limiterà a mettere in evidenza alcuni criteri fondamentali senza approfondirne i particolari.

In questo tipo di procedure sono generalmente importanti i seguenti aspetti:

- Ripetibilità e riproducibilità dei dati sperimentali, errori di misura.
- Distribuzioni statistiche dei parametri esaminati.
- Variabilità dei dati e parametri atti a quantificarla (varianza, deviazione standard, limiti di confidenza, limiti di tolleranza).
- Statistica dei valori estremi.
- Correlazioni e regressioni tra variabili.
- Adattamento di modelli matematici a dati sperimentali (fitting), stima di parametri di modelli e dei relativi limiti di confidenza.
(Cooley e Lohnes, 1971; Gumpel, 1958; Siegel, 1956; Senter, 1969; Crow et al., 1960; Edwards, 1976; Federal Register, 1979; 1980)

Non è certamente necessario discutere qui l'importanza di un'adeguata definizione della qualità delle misure da cui sono tratti i dati utilizzati nelle stime di rischio, e in particolare l'importanza della quantificazione della ripetibilità e riproducibilità di misura.

E' invece opportuno sottolineare l'importanza dell'analisi e della caratterizzazione delle distribuzioni statistiche dei dati su cui si basa la stima. I dati di interesse nel campo della valutazione del rischio possono assumere vari tipi di distribuzione statistica, tra cui, oltre a quella Normale, la distribuzione Log-Normale, Binomiale, Poissoniana, etc..

E' ampiamente noto che, nel caso di validità dell'ipotesi di distribuzione normale e di corretta applicabilità dei metodi della statistica parametrica, è relativamente semplice definire gli intervalli di

confidenza e di tolleranza dei dati (indicando con tale ultimo termine gli intervalli che includono una prefissata frazione della popolazione dei dati con un prefissato livello di confidenza) e definire anche la distribuzione dei valori estremi.

Per tale motivo, se la distribuzione statistica dei dati in esame è chiaramente non normale, è sempre opportuno, laddove ciò è possibile, riportare tale distribuzione ad una distribuzione normale, attraverso trasformazioni dei dati.

Come esempio, in Fig. 1 è riportata la distribuzione statistica dei livelli di TCDD misurati al suolo nella Zona A del territorio contaminato di Seveso. Tale distribuzione, asimmetrica e con una lunga "coda" verso gli alti valori, è chiaramente non normale, come anche accertabile in base a test statistici (Siegel, 1956). Questa caratteristica dei dati di Seveso può essere spiegata con l'ipotesi di una distribuzione Poissoniana del numero di particelle cadute sull'unità di superficie del suolo all'atto della contaminazione (analogamente a quanto accade nel caso di una pioggia breve e non intensa, se si considera il numero di gocce cadute per unità di superficie) (vi è poi da tener conto anche della variabilità delle dimensioni di tali particelle contaminanti e della variabilità del loro tasso di contaminazione). Il modello a carattere Poissoniano adottato per spiegare questa distribuzione statistica è mostrato in Fig. 2. In Fig. 3 è mostrata la distribuzione statistica ottenuta trasformando gli stessi dati nel loro logaritmo; tale distribuzione non differisce significativamente da una distribuzione statistica normale. In Tabella 3 è riportata l'analisi della varianza dei dati logaritmici, in cui è stata separata la varianza dovuta a differenza tra siti, la varianza tra replicazioni delle misure (nella specifica indagine da cui sono stati tratti i dati qui discussi, ogni prelievo ed analisi è stato replicato due volte), ed infine la varianza residua. Nella stessa tabella è anche indicata la varianza attribuibile alle determinazioni di laboratorio (stimata con un'indagine ad hoc). Questa analisi ha consentito di quantificare in modo relativamente semplice la variabilità attribuibile alle diverse cause, di definire i limiti di confidenza ed i limiti di tolleranza dei dati.

E' forse utile spendere qualche parola sull'impiego in questo

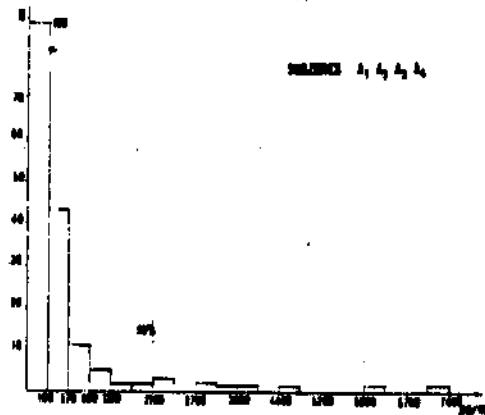


Figura 1. Istogramma dei livelli di TCDD nel suolo della Zona A di Seveso in 106 siti di campionamento.

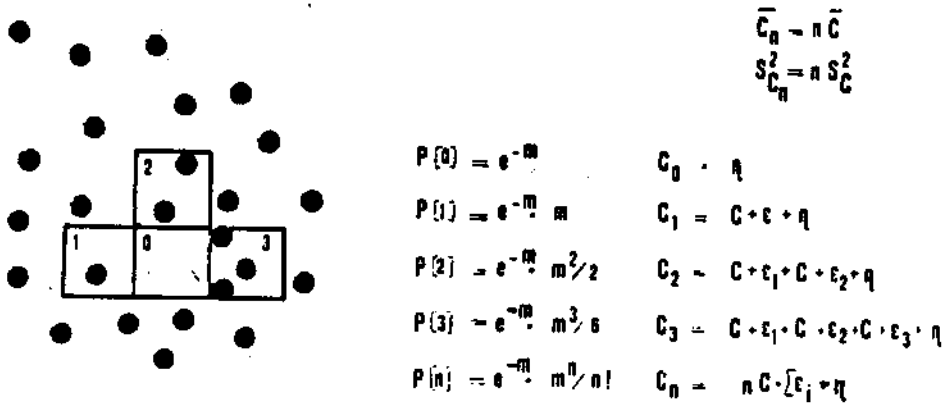


Figura 2. Pattern di distribuzione di particelle contaminate in accordo con un'ipotesi Poissoniana. I quadrati rappresentano le aree di campionamento.

Legenda: C_i , livello di contaminante nell'area di campionamento, ϵ , variabilità statistica del contenuto di contaminante nella singola particella; η , livello di "background"; m , numero medio di particelle per area; n , numero di particelle per area; S , varianze.

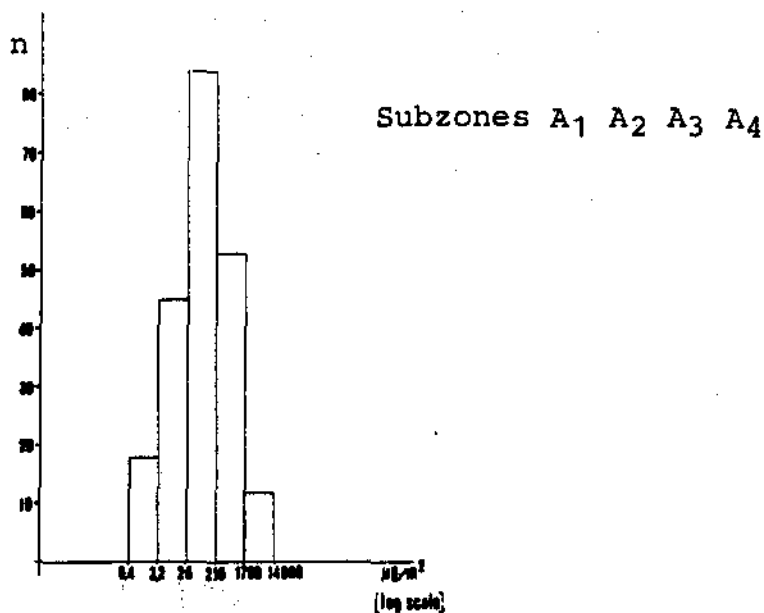


Figura 3. Istogramma dei logaritmi dei livelli di TCDD nel suolo della Zona A di Seveso in 106 siti.

ANOVA ON LOG DATA		
$n = 212 :$	106 sampling sites	2 replications
$C_1 = 4.31$ [ln. µg. m ²]	$S_1^2 = 4.873$	$S_1 = 2.02 \text{ --- } 7.52$
$S_1^2 = S_{1s}^2 + S_{1r}^2 + S_{10}^2$ (total) (sites) (rep.) (error)		$S_{1s} = 1.82 \text{ --- } 6.82$
$4.873 = 3.690 + 0.006 + 0.377$		$S_{1r} = 0.08 \text{ --- } 1.08$
		$S_{10} = 0.61 \text{ --- } 1.85$
$S_{1m}^2 \approx 0.032$ from laboratory tests on simulated samples		$S_{1m} = 0.18 \text{ --- } 1.20$

Tabella 3. Analisi della varianza dei dati relativi a 106 misure replicate dei livelli di TCDD nella Zona A di Seveso. Dati trasformati nei loro logaritmi. Separazione di varianza dovuta a "siti", "replicazioni" ed "errore".

campo di un parametro come l'intervallo di tolleranza (definito sopra come l'intervallo entro cui è attesa essere inclusa, con un prefissato livello di confidenza, una specifica frazione della popolazione statistica in esame).

Infatti, in molti casi può essere importante ai fini di stime di rischio conoscere non soltanto il valore medio di un parametro, ma anche il limite superiore entro cui, ad esempio, è prevedibilmente incluso il 95% o il 99% (o altre percentuali), dei singoli valori che tale parametro può assumere. Ad esempio, nell'analisi dei livelli di esposizione ad uno specifico tossico, ed in particolare nel caso di fenomeni acuti, può essere importante stimare, oltre all'esposizione media, anche il limite superiore entro cui è prevedibile che sia contenuto, ad esempio, il 99% dei livelli di esposizione attesi.

Questo tipo di stima statistica è evidentemente utile quando interessa conoscere non solo i livelli medi ragionevolmente prevedibili, ma anche avere indicazioni sul campo di variabilità dei singoli dati (quando la numerosità campionaria è molto elevata, può essere sufficiente a tal fine fare riferimento alla deviazione standard dei dati stessi; nel caso di piccoli campioni, è opportuno invece ricorrere ai limiti di tolleranza, e fare riferimento ad uno specifico livello di confidenza; ciò permette di controllare l'incertezza derivante dalla limitazione numerica dei dati; in questa procedura, la deviazione standard viene moltiplicata per specifici fattori, riportati in comuni tavole statistiche, i quali tengono conto sia della frazione di popolazione che deve essere inclusa, sia della numerosità campionaria e del livello di confidenza che si vuole mantenere) (Crow et al., 1960; Geigy Scientific Tables, 1982).

Nell'analisi del rischio può essere importante stimare per una determinata variabile la probabilità di superamento di uno specifico livello "critico". Esempi di livello "critico" possono essere una pressione oltre la quale un ipotetico contenitore è suscettibile di esplodere, un livello di acqua oltre il quale può aver luogo lo straripamento da un ipotetico argine, una concentrazione di tossico oltre la quale sopravvengono effetti irreversibili per la salute.

In tutti questi casi è evidente che non è tanto importante

conoscere il livello medio del parametro in questione, quanto la sua distribuzione statistica e la probabilità che vengano raggiunti valori superiori ad un prefissato limite. Nel caso della distribuzione statistica normale, le tavole dell'integrale di Gauss possono essere di aiuto per questo tipo di valutazione, sempre che media e deviazione standard siano adeguatamente note. Parametri come l'"estrema deviazione standardizzata" ("Standardized Extreme Deviation") possono essere di aiuto, insieme anche ai limiti di tolleranza sopracitati (Gumbel, 1958; Geigy S. Tables, 1982). Un'analisi di questo tipo è possibile anche con altri tipi di distribuzione statistica (ad esempio, Binomiale o Poissoniana, sulla base delle rispettive tavole e proprietà). E' in ogni caso importante definire il tipo di distribuzione con cui si ha a che fare, e determinarne i parametri con adeguata affidabilità, eventualmente utilizzando procedure conservative.

I metodi per l'analisi della correlazione e della regressione tra variabili sono ampiamente trattati nella letteratura statistica, e non è qui necessario discuterne. Altrettanto vale per quanto concerne il "fitting" di modelli matematici ai dati sperimentali. Vale tuttavia la pena di ricordare che nel caso del "fitting" di relazioni dose-risposta i dati sperimentali sono frequenze, e quindi il metodo ottimale è quello della "Maximum Likelihood" (Edwards, 1976) (se $P(R/H)$ è la probabilità di ottenere i risultati R data l'ipotesi H , definita dallo specifico modello probabilistico, la "likelihood" o verosimiglianza $L(H/R)$ dell'ipotesi H dato il risultato R , è proporzionale a $P(R/H)$, con costante di proporzionalità arbitraria).

Il metodo della "Maximum Likelihood" consente di definire i valori ottimali dei parametri di un modello in relazione ai dati (tali valori saranno quelli che rendono "massima" la likelihood), come consente la scelta tra modelli diversi.

L'ottimizzazione dei modelli con il metodo della "Maximum Likelihood" si basa generalmente su calcoli iterativi che, a partire da un valore iniziale dei parametri, portano alla progressiva selezione di nuovi valori ai quali corrisponde una "likelihood" più elevata di quella relativa ai valori precedenti, finché non viene raggiunto il massimo (per motivi pratici, viene utilizzato nel calcolo il logaritmo della

"likelihood").

Ottimi programmi di calcolatore per la ricerca del massimo o del minimo di una funzione sono disponibili nel software applicativo che correda la maggior parte dei personal computer sul mercato, e non è quindi necessario aggiungere ulteriori dettagli sul calcolo; è solo utile ribadire l'importanza di un'adeguata conoscenza dei principi base del metodo (Edwards, 1976).

Esiste la possibilità di calcolare i limiti di confidenza dei parametri dei modelli. In particolare, nel caso dei modelli per la stima del rischio di cancerogenesi, le Agenzie Statunitensi EPA e FDA usano un metodo relativamente semplice: Il valore ottimale del parametro in esame (calcolato con il metodo della "Maximum Likelihood") è incrementato (o decrementato) di una quantità prefissata, e gli altri parametri sono ottimizzati di conseguenza. Viene calcolata la Log-Likelihood (logaritmo della maximum likelihood) in queste nuove condizioni e confrontata con suo valore massimo (corrispondente al fitting ottimale del modello, definito secondo quanto sopra discusso). Il procedimento continua in modo iterativo finché la Log-Likelihood non raggiunge un valore che differisce di circa 2.7055 dal suo massimo. A questo punto il valore assunto dal parametro in esame corrisponderà al limite di confidenza 95% della sua stima ottimale (Federal Register, 1980).

Nel caso di analisi di dati di misura, e non di frequenze, potranno anche essere impiegati gli usuali metodi di calcolo della regressione ed in generale il metodo dei Minimi Quadrati, ferma restando la necessità di calcolare anche i limiti di confidenza dei valori stimati e/o delle funzioni matematiche identificate (ad esempio, limiti di confidenza di una retta o una curva di regressione).

Maggiori dettagli su questi argomenti potranno essere trovati nella bibliografia citata.

3. Concetti di base della stima dell'esposizione

I livelli di esposizione ad un generico fattore di rischio possono essere definiti sulla base di misure oggettive, o derivati da modelli e metodi predittivi a partire da un appropriato insieme di dati di partenza.

Nel caso degli inquinanti ambientali sono di fondamentale importanza i seguenti punti:

- Livelli della sostanza in esame nei vari compartimenti e substrati ambientali.
- Persistenza ambientale, mobilità e processi di migrazione.
- Processi di dispersione, accumulazione e bio-accumulazione.
- Processi e prodotti di trasformazione.

La misura della contaminazione ambientale può rappresentare un problema molto complesso, in particolare se, a causa dell'alta tossicità degli inquinanti in esame, concentrazioni molto basse possono comportare rischi non trascurabili.

E' in genere necessaria un'adeguata programmazione sperimentale, finalizzata ad ottimizzare la qualità dell'informazione ottenibile ed a minimizzare i tempi ed i costi.

In primo luogo è generalmente necessario programmare un'indagine pilota, che può essere di grande aiuto per riesaminare criticamente i metodi ed eventualmente precisare gli obiettivi. E' in questa fase che deve essere valutata la qualità dei metodi di misura effettivamente utilizzabili (in particolare debbono essere stimati gli errori e la ripetibilità-riproducibilità). Inoltre potranno essere ottenute utili informazioni sulla numerosità campionaria più opportuna e sui metodi di campionamento di maggiore affidabilità.

Nel monitoraggio ambientale è di regola opportuno impiegare una strategia flessibile ed a carattere "sequenziale", in cui i singoli passi sono definiti anche sulla base dell'informazione ottenuta dai precedenti (ad esempio, nel campionamento del suolo in una specifica area, può essere utile adottare inizialmente un reticolo di campionamento relativamente largo, per intensificare poi i prelievi laddove i dati via via ottenuti indicano una maggiore variabilità del parametro in esame, in modo tale da dimensionare il numero di misure in ogni zona di interesse in rapporto alla specifica incertezza statistica, misurata ad esempio dalla varianza).

In genere i programmi di campionamento dovranno considerare sia la periodicità nel tempo che l'estensione nello spazio. Ad esempio, la

stima della distribuzione ambientale di un contaminante relativamente persistente e poco mobile potrà richiedere un campionamento molto esteso spazialmente e con limitate replicazioni nel tempo. Invece la stima della mobilità ambientale di un generico composto chimico potrà richiedere un campionamento con elevata periodicità nel tempo e un'estensione spaziale generalmente limitata.

Il lavoro di monitoraggio potrà in genere essere ottimizzato e semplificato dalla scelta di appropriati indicatori, che dovranno essere rappresentativi ad esempio di:

- Distribuzioni spaziali e trend spaziali (pattern di mobilità)
- Trend temporali
- Principali meccanismi di dispersione/accumulazione
mobilità e trasporto
trasformazione e degradazione

E' ovvio che non è possibile determinare le concentrazioni del contaminante in esame in tutti i siti ed i substrati potenzialmente coinvolti, in tutte le specie biologiche potenzialmente esposte, in tutti gli organi di tali specie, in tutti i periodi temporali, etc..

Di conseguenza è necessario selezionare una serie di appropriati indicatori, sulla base di uno studio teorico finalizzato ad una "data reduction". L'uso di metodi di analisi multivariata può essere di aiuto a tal fine; è comunque necessaria una conoscenza approfondita dei possibili meccanismi coinvolti. Il riferimento a casi analoghi a quello sotto studio, già analizzati a fondo in passato, è sempre raccomandabile. Ad esempio, il caso della Diossina (TCDD) ha molti aspetti in comune con quello del DDT: entrambi questi composti sono altamente persistenti nell'ambiente, sono caratterizzati da un forte potenziale di bio-accumulo e da una elevata tendenza all'adsorbimento sul carbonio organico, per cui, almeno ai fini del progetto di un'indagine sui livelli ambientali, l'ampio quantitativo di dati relativo al secondo composto può servire per ottenere importanti indicazioni rispetto al primo.

Emerge qui immediatamente l'importanza dei parametri fisico-chimici dei contaminanti ambientali ai fini della definizione degli scenari di

esposizione. Infatti da questi parametri possono essere tratte informazioni di grande utilità nel progetto di indagini sul campo, ad esempio per identificare i compartimenti ambientali a maggior rischio in relazione allo specifico fenomeno di inquinamento considerato ed orientare quindi la ricerca nel modo più opportuno; questi aspetti saranno esaminati successivamente in maggior dettaglio.

In Tabella 4 sono riportati i parametri chimico-fisici proposti dall'OCSE per la classificazione di pericolosità delle nuove sostanze chimiche prima della loro immissione nell'ambiente e per la definizione di massima di scenari di esposizione (OECD, 1983). La CEE ha adottato sostanzialmente gli stessi criteri.

In conclusione, il progetto e la realizzazione di un'indagine sperimentale sui livelli d'inquinamento di uno specifico ambiente ad opera di una specifica sostanza chimica non son mai operazioni meccaniche, ma piuttosto un processo razionale che richiede spirito critico ed un continuo riesame dei risultati via via ottenuti.

Il riferimento ai parametri fisico-chimici degli inquinanti è alla base delle più comuni procedure per prevederne il destino e la distribuzione ambientale. I modelli matematici che descrivono i processi di ripartizione dei composti chimici tra i compartimenti ambientali sono un'efficace e noto strumento per identificare i substrati ambientali potenzialmente coinvolti e definire gli ordini di grandezza delle concentrazioni in essi prevedibili in condizioni di regime, in seguito all'immissione di una specifica sostanza (Mackay, 1979; Mackay and Paterson, 1982; McCall, 1983; Neely et al., 1974; Mill, 1981; Swann et al., 1980; Kenaga et al., 1980; Hasset et al., 1980). La maggior parte di questi modelli considera un ambiente "semplificato" in cui sono presenti aria, suolo, acqua, sedimenti ed organismi acquatici. In situazione di equilibrio, tali modelli assumono che le concentrazioni della sostanza in esame nell'acqua, nell'aria, nel carbonio organico del suolo e dei sedimenti acquatici e nella materia vivente siano regolate dalle relative costanti di ripartizione, cioè:

1.
$$C(\text{nel carb. org. del suolo})/C(\text{in acqua}) = K_{oc}$$

Tabella 4. Parametri fisico-chimici e di biodegradazione.

Questi parametri, se misurati nello stadio di pre-marketing, permettono l'identificazione della sostanza chimica, la definizione di scenari di esposizione e sono di aiuto nella pianificazione dei test biologici (OECD, 1983).

PARAMETRO	PRINCIPALI INDICAZIONI OTTENIBILI
1.1 Spettro di assorbimento U.V.- Visibile	Identificazione della sostanza, reazioni foto-indotte, foto-degradazione
1.2 Punto di fusione/ intervallo di fusione	Stato fisico nell'ambiente, distribuzione tra i compartimenti ambientali (suolo, acqua ed aria)
1.3 Punto di ebollizione/ intervallo di ebollizione	Come sopra
1.4 Curva della pressione di vapore	Potenziale esposizione dell'uomo, distribuzione tra compartimenti (ad es. : $K_{\text{aria-acqua}} =$ $(P/RT)/1000 (S/M)$, dove P= pressione di vapore, R= costante dei gas, T= temperatura, S= solubilità in acqua, M= massa molecolare relativa).
1.5 Solubilità in acqua	Come sopra. Mobilità con l'acqua. bioaccumulo negli organismi acquatici.

Tabella 4. (continua)

PARAMETRO	PRINCIPALI INDICAZIONI OTTENIBILI
1.6 Adsorbimento/Desorbimento	Distribuzione nei compartimenti ambientali; trasporto; biodisponibilità ($K_{OC} = K_{test} \cdot 100 / \% CO$ dove CO = contenuto in carbonio organico, K_{test} = valore misurato)
1.7 Coefficiente di ripartizione	Potenziale di bioaccumulo negli organismi acquatici; estrapolazione ad altri organismi.
1.8 Densità dei fluidi e dei solidi	Distribuzione tra i compartimenti comportamento di sedimentazione.
1.9 Distribuzione della dimensione delle particelle	Trasporto, caratteristiche di inalazione. Penetrazione nei tessuti biologici.
1.10 Idrolisi in funzione del ph	Persistenza nell'ambiente Degradazione abiotica.
1.11 Costante di dissociazione in acqua	Quantità di forma dissociata ed indissociata nell'ambiente acquatico. Processi di trasferimento dal compartimento acquatico ad altri compartimenti.
1.12 Pronta degradabilità	Persistenza ambientale.

2. $C(\text{in acqua})/C(\text{in aria}) = K_w$

3. $C(\text{in org. acq.})/C(\text{in acqua}) = \text{BCF}$ (fattore di
bio-concentrazione)
(McCall, 1983)

Come è noto, le tre costanti di ripartizione sopraindicate sono determinabili sulla base dei citati test standard adottati dai Paesi OCSE e CEE per l'identificazione dei rischi ambientali indotti dalle nuove sostanze chimiche (Tab. 4). In particolare, K_{oc} è tra i parametri direttamente misurati dai test standard, K_w è ricavabile dalla tensione di vapore e dalla solubilità, BCF è ricavabile dal coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua o è direttamente misurabile.

In Fig. 4 sono riportati gli schemi dei diversi modelli proposti da McCall (1983). L'uso di questi modelli è descritto in un'altra parte di questo corso, e non si entrerà pertanto in specifici dettagli. Si può aggiungere che il calcolo delle concentrazioni si riduce praticamente alla soluzione di un semplice sistema di equazioni, in cui le concentrazioni cercate sono le incognite (l'ulteriore equazione, necessaria perchè il sistema sia risolvibile, si ottiene imponendo che il quantitativo totale di sostanza inizialmente immessa nell'ambiente sia pari alla somma dei quantitativi presenti a regime nei vari substrati. Questi quantitativi sono ovviamente pari al prodotto concentrazione nel substrato x massa del substrato).

I tre modelli in Fig. 4 si riferiscono allo strato superiore di suolo (humus), ad un ambiente acquatico semplificato (includente acqua, organismi acquatici, sedimenti) ed ad un ecosistema semplificato (corrispondente praticamente all'unione dei primi due modelli).

Esistono modelli più complessi, che considerano anche i processi di degradazione e di trasformazione ed altri aspetti ancora; i più noti sono descritti nella letteratura già citata (McCall, 1983; Mackay, 1979; Mackay and Paterson 1982; Mill, 1981).

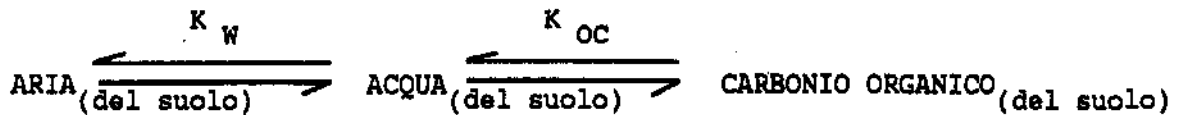
Questo tipo di analisi consente di identificare alcune situazioni caratteristiche di impatto sull'ambiente, a cui corrispondono ben definiti scenari di esposizione.

Figura 4. Modelli matematici per la predizione della distribuzione ambientale (concetti fondamentali).

1. MODELLO TERRESTRE (Strato superiore del suolo, humus):

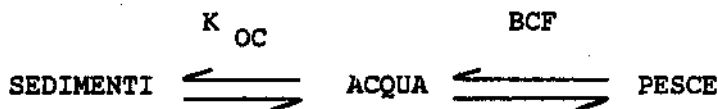
Aria del suolo (circa 1/4 del volume totale)
Acqua del suolo (circa 1/4 del volume totale)
Solidi del suolo (circa 1/2 del volume totale)

In media si ritiene che il Carbonio Organico (CO) del suolo sia l'1-2% del materiale solido del suolo. Questa figura, come le proporzioni di aria, acqua e materiale solido sopra riportati, devono essere adattati al caso specifico:



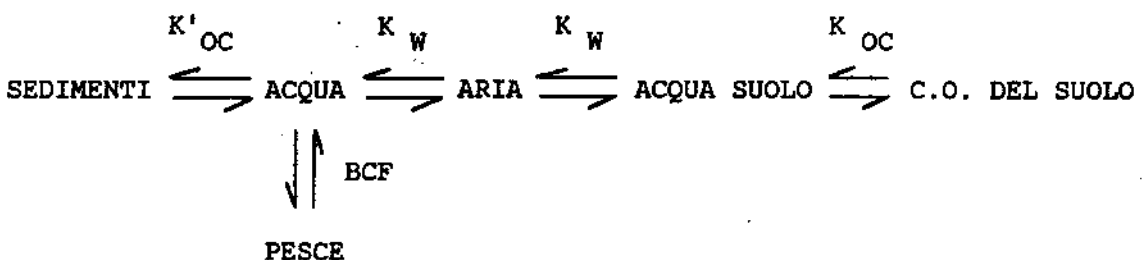
2. MODELLO DI AMBIENTE ACQUATICO

Acqua
Sedimenti (inclusi i sedimenti sospesi)
Biota (pesce)



3. MODELLO DI ECOSISTEMA

Aria
Suolo
Acqua
Sedimenti (inclusi i sedimenti sospesi)
Biota (pesci)



Ad esempio, i composti chimici organici caratterizzati da scarsa solubilità in acqua, elevato potenziale di bio-accumulo, elevata tendenza all'adsorbimento al carbonio organico e da una lunga persistenza ambientale, tenderanno ad rimanere prevalentemente nel suolo (in particolare negli strati superiori, nei quali la percentuale di carbonio organico è relativamente elevata) e nei sedimenti acquatici (per lo stesso motivo), e ad accumularsi nei tessuti di animali (in particolare in quelli adiposi, nel fegato, etc.) . La Diossina (TCDD) ed il DDT possono rappresentare esempi di sostanze che hanno queste caratteristiche.

Il "pattern" sopra descritto tenderà in genere ad essere relativamente stabile (dato anche il tipo dei substrati interessati).

I dati ottenuti dalle indagini effettuate nell'area contaminata di Seveso indicano che la mobilità verticale della TCDD nel suolo è stata inizialmente relativamente elevata, in conseguenza delle prime pesanti piogge dopo l'incidente, e quasi trascurabile nei successivi periodi di tempo. Questo comportamento può essere interpretato come il risultato di un progressivo legame della sostanza con il suolo, in accordo al processo sopra descritto.

Inoltre, la penetrazione della TCDD sotto la superficie del suolo ha reso progressivamente inefficienti i processi di degradazione ad azione della radiazione solare, come dimostrato dalla costanza dei livelli di questa sostanza nel suolo, verificata sperimentalmente.

La conseguenza di questo "pattern" è il rischio di una esposizione cronica, attraverso il potenziale contatto con il suolo contaminato e con polveri da esso hanno provenienti, ed attraverso la possibile contaminazione della catena alimentare, in conseguenza anche di fenomeni di bio-accumulo.

Anche per il DDT emerge un "pattern" relativamente simile: in termini più generali, il tipo di comportamento sopradescritto, e le sue conseguenze, possono esser ritenuti in qualche modo "tipici" della categoria di inquinanti caratterizzati da proprietà fisico-chimiche comparabili a quelle di queste due sostanze.

Un "pattern" piuttosto diverso caratterizzerà l'impatto di sostanze organiche la cui solubilità è significativa e la cui tendenza all'adsorbimento al carbonio organico limitata. In questo caso il

compartimento ambientale principalmente coinvolto sarà ovviamente l'acqua. La mobilità ambientale sarà in questo caso relativamente elevata, dato la possibilità del trasporto con l'acqua meteorica, di superficie e di falda. Ad esempio, lo studio del comportamento ambientale dell'Atrazina (che può essere ritenuta un buon rappresentante di questa seconda categoria di inquinanti), ha indicato che significative quantità di questa sostanza, a breve distanza di tempo dalla applicazione sul suolo, possono raggiungere gli strati di suolo sotto i primi 60 cm (Basile et al., 1983), in cui la degradazione biotica è meno attiva (Fig. 5). Poichè il tasso di carbonio organico nel suolo diminuisce considerevolmente negli strati via via più profondi del suolo stesso, anche la capacità di adsorbimento diminuirà di conseguenza, con il risultato che le quantità di atrazina che sono penetrate in tali strati non incontreranno particolari difficoltà ad un'ulteriore permeazione (a parte ostacoli posti dalla struttura fisica del suolo stesso).

I parametri fisico-chimici di interesse ai fini della previsione del destino ambientale sono variabili correlate e non indipendenti (Kenaga et al., 1980; Neely et al., 1974; McCall, 1983). Ad un elevato potenziale di adsorbimento al carbonio organico corrisponde in genere un elevato potenziale di bio-accumulo ed una limitata solubilità in acqua, e, viceversa, ad un'elevata solubilità corrisponde un basso valore degli altri due parametri, cosicchè è effettivamente possibile parlare di "pattern".

Queste procedure consentono dunque di definire il possibile destino ambientale dei contaminanti e di stimare gli ordini di grandezza delle concentrazioni ragionevolmente prevedibili. Esse sono tuttavia caratterizzate da un consistente livello di incertezza, che in casi specifici può raggiungere un ordine di grandezza e più: è quindi necessario un buon livello di cautela nelle conclusioni tratte dall'analisi, e l'uso di informazioni integrative tratte dalla conoscenza oggettiva dei processi coinvolti. E' in ogni caso importante fare riferimento ai citati criteri di "stima conservativa".

Oltre a questo tipo di modelli, ve ne sono altri, abbastanza noti, tra cui quelli utili a stimare i processi di diffusione nell'aria di contaminanti aerotrasportati dispersi da una sorgente puntiforme

Atrazine vertical distribution in soil
(2 months after soil treatment)

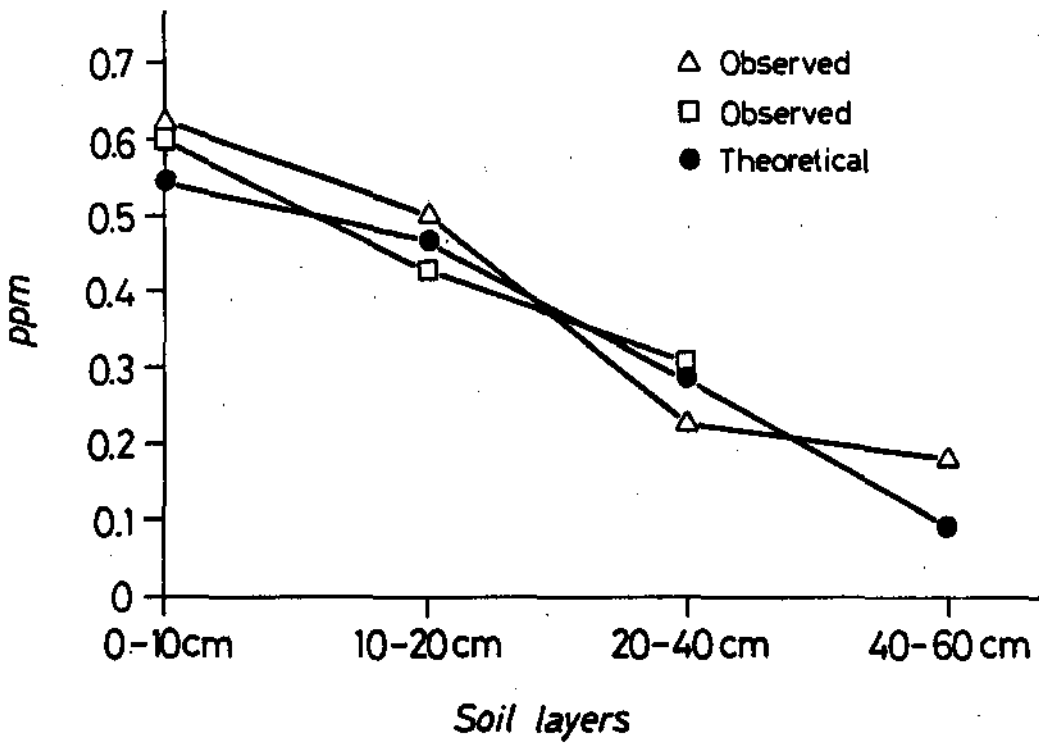


Figura 5. Distribuzione verticale dell'atrazina nel suolo a due mesi dal trattamento.

(Strauss, 1971; Gifford, 1981), i quali possono essere usati per stimare l'impatto iniziale nel caso di immissione in aria. Questo tipo di analisi può essere integrato con le procedure sopradescritte per caratterizzare le condizioni iniziali della contaminazione.

Infine, una volta definito, almeno nelle sue linee essenziali, il processo che dà luogo allo scenario di esposizione, è necessario esaminare in dettaglio, sulla base anche della conoscenza dell'ambiente che riceve l'impatto, i fenomeni oggettivi che in esso possono aver luogo. Ad esempio, si dovrà tener conto dell'uso del territorio, delle attività e delle abitudini delle popolazioni potenzialmente coinvolte, della provenienza degli alimenti, delle diete seguite, della eventuale presenza di gruppi particolarmente sensibili, e così via.

Questo ultimo tipo di analisi può richiedere un'indagine ad hoc sull'area in esame.

L'analisi del "caso peggiore", di cui si è già accennato precedentemente, può fornire un utile criterio per semplificare questa fase della stima. Alcuni esempi possono essere di aiuto a chiarire questa procedura. Nel caso della contaminazione di un suolo, ad esempio, può essere importante verificare se esistono gruppi di popolazione che coltivano orti o allevano animali nell'area coinvolta, e che consumano i prodotti ottenuti. Evidentemente in questo caso si può ipotizzare un'assunzione continuativa di cibi potenzialmente contaminati, e quindi un'esposizione cronica per ingestione. Ancora, nel caso di contaminazione dell'aria causata da una sorgente puntiforme, si può fare riferimento alla massima concentrazione del tossico in esame, prevedibile in aria al livello del suolo, ed esaminare i gruppi di popolazione potenzialmente esposti a tale concentrazione o comunque usare tale concentrazione per definire la massima esposizione per inalazione ragionevolmente prevedibile.

Una volta definite le possibili concentrazioni nei vari substrati ambientali ed i possibili processi di trasferimento da essi all'uomo, la definizione dei potenziali livelli di esposizione potrà essere effettuata con semplici metodi, quali quelli riassunti nell'appendice a questo capitolo, relativamente ad inalazione, ingestione ed assorbimento dermico.

4. Concetti di base della stima degli effetti

La stima degli effetti tossici conseguenti ad una specifica esposizione si basa essenzialmente sulla relazione tra dose ed effetto, o tra dose e risposta, relativa al fattore di rischio in esame (si intende qui per risposta la frazione di soggetti esposti che riporta effetti avversi oggettivamente rilevabili). In questa discussione ci si limiterà all'uso di dati di sperimentazione tossicologica su animali, in quanto l'uso di dati epidemiologici è trattato in altra parte del corso.

Come già brevemente accennato, l'informazione tossicologica, può essere utilizzata per definire dosi per le quali non è ragionevolmente prevedibile un effetto negativo (principio "de minimis") o per valutare il rischio attribuibile ad una specifica dose, al fine di confrontarlo con eventuali benefici ("bilancio rischio/beneficio").

Come si è detto, le normative e leggi usualmente adottate a livello internazionale e nazionale in campo di rischio tossicologico, fanno generalmente riferimento al primo di questi due criteri. In questo ambito, possiamo distinguere due tipi fondamentali di approccio:

- Definizione, su base sperimentale, di una dose priva di effetto osservato sugli animali di laboratorio ("No Observed Effect Level - NOEL") ed utilizzazione di un fattore di sicurezza per estrapolare tale dose dall'animale all'uomo.
- Analisi e descrizione quantitativa della relazione dose-risposta, attraverso un opportuno modello matematico, e con estrapolazione verso le basse dosi ("Low Dose Extrapolation"), definizione di dosi a cui corrisponde una frequenza di risposta "praticamente trascurabile"; estrapolazione delle dosi in questione dall'animale all'uomo con opportune procedure.

Il primo approccio è quello comunemente usato per definire le "Dosi Accettabili Giornaliere" ("Acceptable Daily Intake-ADI"), le "Dosi Tollerabili Giornaliere" ("Tolerable Daily Intake-TDI"), i TLV ("Threshold Limit Values"), le "Concentrazioni Massime Accettabili" ("Maximum Allowable Concentration-MAC") e gli altri "Standard" in genere.

La procedura pratica per la definizione di questi parametri è la seguente:

1. Produzione di una relazione dose-risposta sperimentale, utilizzando un gruppo di controllo e più gruppi di trattamento. I gruppi di animali sperimentali saranno costituiti dallo stesso numero di soggetti (almeno 10 - 20). Ai gruppi "di trattamento" vengono somministrate dosi scalari del composto tossico in esame, eventualmente diluito in un opportuno solvente. Il gruppo "di controllo" non viene trattato, o viene trattato con il solo solvente (nel caso questo sia stato utilizzato per gli altri gruppi sperimentali). Tutte le condizioni, eccetto la dose somministrata, dovranno essere le stesse per tutti i gruppi sperimentali.

2. Per ogni gruppo sperimentale, verifica della mortalità, e dell'incidenza di tutte le patologie associabili al trattamento.

Verifica, ai fini dell'utilizzabilità dell'esperimento per la stima del NOEL, della presenza di almeno un gruppo di trattamento con risposta positiva ed almeno un gruppo di trattamento (diverso dal gruppo di controllo) con risposta negativa. Esame e validazione dell'esperimento da parte di esperti. Definizione della dose più elevata a cui corrisponde l'eventuale assenza di risposta positiva, ovvero definizione del NOEL (sia in termini di significatività statistica che di parere da parte di esperti).

3. Sulla base dell'esame e della validazione degli esperti, definizione della qualità ed incertezza dei dati, valutazione della gravità degli effetti attribuibili al tossico in esame, verifica della possibilità di estrapolare all'uomo i risultati sperimentali (possibilità di assumere la presenza degli stessi meccanismi tossici e processi metabolici, etc.). In caso di accertata idoneità dell'esperimento ad essere usato per valutazioni di rischio per l'uomo, e sulla base dei punti precedenti, definizione del fattore di sicurezza (sino a 5000 ed eventualmente più) di cui deve esser ridotto il NOEL per ottenere la dose priva di effetto per l'uomo (il fattore di sicurezza sarà tanto più elevato quanto più gravi saranno gli effetti tossici in esame e quanto più

incerti saranno i dati disponibili) (WHO, 1978; Federal Register, 1980).

Questa procedura è concettualmente semplice, anche se la sua applicazione sperimentale può essere relativamente complessa.

E' utile discutere brevemente i presupposti teorici su cui essa si basa, e gli aspetti critici che ne derivano. In primo luogo, la relazione sperimentale dose-risposta ottenuta con il trattamento, a dosi scalari di tossico, dei gruppi di animali, dalla quale è tratto il NOEL, può essere considerata il risultato di un campionamento di una relazione dose-risposta "vera" soggiacente al fenomeno in esame. Se tale relazione "vera" non è caratterizzata da assenza di risposta al decrescere della dose verso livelli molto piccoli ("soglia di tossicità"), il NOEL può essere un parametro dipendente dal numero di animali sperimentali usato per ogni gruppo di trattamento. Per chiarire questo punto, si pensi ad esempio ad una dose che induca oggettivamente effetti tossici su solo 1 di 100 animali trattati. E' perfettamente chiaro, sulla base della distribuzione di probabilità binomiale o di Poisson, che, utilizzando per ognuno dei gruppi di animali sperimentali non più di 20 soggetti, il risultato di gran lunga più probabile sarà di non osservare risposta alcuna, ovvero di giudicare tale dose un NOEL. Questo discorso è del tutto generale ed è una delle conseguenze dell'impossibilità statistica di dimostrare l'assoluta sicurezza e l'assoluta mancanza di rischi: infatti, data una qualsiasi frequenza sperimentale pari a $0/n$ con n qualsiasi, è sempre possibile ipotizzare una frequenza teorica sufficientemente piccola da non essere osservabile con un campione di n animali (questa considerazione è espressa quantitativamente in statistica dai limiti di confidenza di una frequenza sperimentale).

Un presupposto teorico necessario per l'utilizzabilità del NOEL nella procedura qui discussa è quindi che esista oggettivamente una soglia di tossicità e che questa non sia dissimile dal NOEL sperimentale. Nella maggior parte dei casi ciò può essere ritenuto sostanzialmente vero, o comunque il NOEL può essere considerato una stima soddisfacente di una dose ragionevolmente priva di effetto, la cui incertezza di valutazione è tenuta sotto controllo dall'assunzione di un adeguato fattore di sicurezza.

La conoscenza dei meccanismi tossicologici e dei processi di metabolismo e detossificazione coinvolti nel fenomeno in esame come anche di altri eventuali aspetti (ad esempio dei livelli naturali della sostanza in esame negli organismi considerati, etc.), costituisce generalmente il supporto razionale a questo tipo di procedura.

Un'ulteriore causa di variabilità nella stima del NOEL è data dall'arbitrarietà che oggettivamente sussiste in pratica nella selezione dell'intervallo tra una dose di trattamento e la successiva e nella scelta del numero globale di dosi (ciò che si fa sperimentalmente è in realtà di determinare "un" NOEL, piuttosto che "il" NOEL; nell'ipotesi di una reale presenza di soglia, qualsiasi dose di trattamento inferiore alla dose "soglia" porterà all'identificazione di un NOEL, se non vi sono altre dosi di trattamento tra di essa e la dose "soglia"). In questo caso sussistono comunque scarsi problemi, in quanto è prevedibile una sottostima del NOEL più che una sovrastima.

Vi sono tuttavia fenomeni tossici, come la cancerogenesi da agenti chimici e fisici, per i quali l'ipotesi di presenza di soglie non è in genere ritenuta valida. Come si già detto, è in questo caso infatti ragionevole ipotizzare che anche una sola molecola di agente genotossico, se raggiunge il "bersaglio", sia sufficiente a innescare un processo irreversibile il cui risultato finale è l'insorgenza di un tumore.

In questo caso l'approccio generalmente assunto è di evitare nei limiti del possibile ogni tipo di esposizione, assumendo che non esista alcuna dose sicura, o, nell'impossibilità di tale scelta, è quello di definire, sulla base della relazione dose-risposta del fenomeno in esame, un range di dosi al di sotto delle quali il rischio, pur non essendo nullo, sia così basso da essere praticamente trascurabile.

I livelli di rischio, suscettibili di non incrementare in modo oggettivamente avvertibile i livelli di rischio a cui l'uomo è sottoposto per cause naturali o per cause antropogeniche di diverso tipo di quella qui considerata, sono stati indicati nell'ordine di 1/100.000, 1/1.000.000 e 1/10.000.000 (Federal Register, 1980; 1984).

Le Tabelle 1 e 2 riportate all'inizio di questo lavoro possono fornire un criterio di riferimento per valutare comparativamente l'entità dei

livelli di rischio di cui sopra. Ad esempio, essi sono inferiori al rischio attribuibile all'uso di un'automobile, o al fatto che automobili siano usate nell'ambiente in cui si vive. Sono anche considerevolmente inferiori ai rischi attribuibili a molte comuni malattie, generalmente considerate non particolarmente "pericolose".

Ciò non significa che questi livelli di rischio debbano essere considerati comunque e sempre accettabili, in particolare se associati a molti altri rischi dello stesso tipo; le indicazioni di cui sopra sono fornite solamente per avere un metro semplice di valutazione.

I modelli matematici dose-risposta comunemente in uso prevedono un andamento "monotono" crescente (o non decrescente) della risposta al crescere della dose. Questi modelli sono funzioni continue della dose; ai fini dell'estrapolazione verso le basse dosi è di fondamentale importanza l'andamento che assumono al tendere a zero della dose. Le caratteristiche di questo andamento sono in genere responsabili delle differenze che possono emergere tra estrapolazioni effettuate con modelli diversi. Può infatti accadere in determinate situazioni che modelli diversi, il cui adattamento ai punti sperimentali è ugualmente buono o comunque non significativamente diverso, forniscano per basse dosi stime molto diverse (anche di più ordini di grandezza) (Food Safety Council, 1978; 1980). La chiave per comprendere la ragione di questo fatto è data dallo studio matematico del comportamento di questi modelli per basse dosi. In particolare, ove possibile, è utile definire il trend per basse dosi attraverso la stima della potenza K della dose D tale che:

$$\lim_{D \rightarrow 0} F(D)/D^k = \text{Costante} \quad \text{oppure} \quad F(D) = \text{Costante} \times D^k \quad (\text{per } D \rightarrow 0)$$

(Food Safety Council, 1980)

(in cui $F(D)$, funzione matematica descrivente il modello dose-risposta; D , dose; K costante).

Ad esempio, se $K = 2$, ciò significa che la funzione $F(D)$ al tendere a zero della dose è approssimabile dal quadrato della dose moltiplicato per una costante (quindi, se la dose si riduce ad esempio di un fattore 10, la risposta si ridurrà di un fattore 100).

E' evidente che qualora questa analisi indichi per due diversi modelli che gli esponenti K , definiti come sopra, sono gli stessi, il tipo di andamento per basse dosi sarà dello stesso tipo e non vi saranno differenze sostanziali nell'estrapolazione in basso; se invece le costanti sono diverse, gli andamenti verso la dose zero saranno diversi anch'essi (anche qualitativamente), con estrapolazioni prevedibilmente anche molto diverse (ad esempio, se per un modello risulta $K = 1$ e per un'altro $K = 2$, nel primo caso al decrescere della dose di un fattore 10 la risposta prevista si ridurrà anch'essa di 10, mentre nel secondo caso essa si ridurrà di 100) (Food Safety Council, 1980; Gaylor e Shapiro, 1979).

In Tabella 5 è riportata una lista dei principali modelli per la stima del rischio di cancerogenesi, insieme alla relativa classificazione del comportamento per basse dosi.

E' evidente che la scelta di un modello invece di un altro può comportare automaticamente rilevanti differenze tra le stime per basse dosi, e quindi nella valutazione del rischio. In particolare, i modelli possono essere classificati come "lineari" per basse dosi ($K = 1$, proporzionalità semplice dose-risposta per basse dosi), "Sub-Lineari" ($K > 1$, decremento della risposta più rapido di quello della dose) e "Sopra-Lineari" ($K < 1$, decremento della risposta meno rapido di quello della dose)(Fig.6).

Tra i modelli in Tabella 5, l'"Estrapolazione Lineare Semplice" è "Lineare" per definizione; il modello "Probit" è sempre "Sub-Lineare" per basse dosi; il modello "One-Hit" è "Lineare" per basse dosi; il modello "Multi-Stage" è lineare se il parametro K_1 che compare nella formula è diverso da zero, ed altrimenti è "Sub-Lineare"; il modello "Weibull" è "Lineare" se il parametro $M = 1$, "Sub-Lineare" se $M > 1$ e "Sopra-Lineare" se $M < 1$.

E' chiaro che nel caso dei modelli "Estrapolazione Lineare Semplice", "Probit" e "One-Hit" il comportamento per basse dosi è fissato dalla forma stessa dei modelli; nel caso invece dei modelli "Multi-Stage" e "Weibull" tale comportamento è fissato dal valore assunto delle costanti che compaiono nei modelli stessi in conseguenza del "fitting" ai dati sperimentali.

Questi due ultimi modelli possono pertanto servire anche a verificare

Tabella 5. Principali modelli matematici per la stima del rischio di cancerogenesi (Food Safety Council, 1980, Gaylor & Shapiro, 1979).

-
1. "Estrapolazione lineare semplice": $F(d) = \text{Lim.Conf.Sup. } R_1/d_1 \times d$
in cui: Lim.Conf.Sup. R_1 , limite di confidenza superiore della risposta R_1 alla dose d_1 ; d , dose.

 2. Modello "Probit": $F(d) = \text{Int.G.}((\log d - m)/s)$
in cui Int.G., integrale di Gauss; $\log d$, logaritmo della dose d ; m , media dei logaritmi delle tolleranze individuali al tossico in esame; s , deviazione standard di tali tolleranze logaritmiche. Il modello assume una distribuzione statistica log-normale per le tolleranze individuali. Al tendere a zero della dose, la funzione tende a zero più "rapidamente" di qualsiasi potenza della dose d . Comportamento "sub-lineare" per basse dosi (sempre).

 3. Modello "One-Hit": $F(d) = 1 - \exp(-kd)$
in cui k , costante; d , dose: Il modello ha derivazione Poissoniana; si ipotizza che sia sufficiente un "colpo" ("hit") ad innescare il processo di cancerogenesi. La probabilità teorica di un "colpo" è assunta proporzionale alla dose. La funzione tende a zero come $F(d)=kd$, linearmente. Comportamento "lineare" per basse dosi (sempre).

 4. Modello "Multistage": $F(d) = 1 - \exp -(k_0 + k_1d + k_2d^2 + K_3d^3 + \dots)$
in cui k_0, k_1, \dots , costanti; d , dose. Il numero e i valori delle costanti sono determinabili con il fitting ai dati. Ai fini di una stima affidabile, è opportuno limitare il numero dei parametri stimati al numero dei dati sperimentali meno 1. Modello di derivazione Poissoniana, che assume un processo a più "stadi" ("Multistage") per la cancerogenesi. Al tendere a zero della dose, la funzione tende

(continua)

Tabella 5. (continua)

a zero come la potenza più bassa della dose, il cui coefficiente k_1 sia non nullo (ad es., se $k_1 = 0$, "lineare"; se $k_1 = 0$ e $k_2 = 0$, "quadratico" o "sub-lineare". Comportamento per basse dosi: può essere "lineare" o "sublineare".

Forma "Linearizzata" (EPA e FDA): in luogo di k_1 , viene usato il limite di confidenza superiore ($p = 95\%$) di k_1 . In questo caso comportamento a basse dosi sempre lineare.

5. Modello "Weibull": $F(d) = 1 - \exp(-kd^m)$

in cui k ed m , costanti. Al tendere a zero della dose, la funzione tende a zero come d^m . Comportamento per basse dosi: "lineare" per $m=1$; "sub-lineare", per $m>1$; "sopra-lineare", per $m<1$. Modello derivato dalla distribuzione statistica di Weibull.

NOTA: I valori delle costanti sono determinari con il fitting ai dati ("Maximum Likelihood"). Un'opportuna costante k_0 può rappresentare un'eventuale incidenza non nulla nel gruppo di controllo (essa è già indicata nel modello "Multistage").

tentativamente le possibili ipotesi sul comportamento a basse dosi.

Le teorie sottostanti ai diversi modelli sono tutte ragionevoli: è difficile pertanto definire su base teorica quale sia il modello "vero", anche perchè la ricerca su tale materia è tuttora in atto, e non si è arrivati a conclusioni definitive.

Vi è attualmente un sostanziale accordo a favore del modello "Multi-Stage", nella sua forma "Linearizzata". Si tratta di un'applicazione dell'approccio "conservativo": in luogo del coefficiente K_1 della componente lineare di tale modello, viene utilizzato il suo limite di confidenza superiore. Ciò implica l'assunzione "a priori" della presenza di una componente lineare (anche se K_1 è indicato pari a zero dal fitting, il suo limite di confidenza superiore sarà sempre maggiore di zero), e questa componente lineare è selezionata in modo tale da essere la maggiore ragionevolmente compatibile con i dati.

Questo modello, come si è già detto, è quello adottato dalle Agenzie Statunitensi EPA e FDA nelle stime di rischio, ed è stato recentemente accettato anche dall'OMS (Federal Register, 1979; 1980; 1984).

Questa procedura ha il vantaggio considerevole di offrire un criterio semplice e standardizzato; inoltre, la sua applicazione a relazioni dose-risposta sperimentali replicate indica una sostanziale sovrapposibilità delle stime ed una buona riproducibilità, confermando anche l'importanza del riferimento al limite di confidenza come parametro che contiene una stima dell'errore possibile (Zapponi et al., 1987). E' chiaro che questo approccio implica automaticamente l'ipotesi di assenza di "soglie" di tossicità per i cancerogeni, in quanto l'andamento lineare per basse dosi, assunto in ogni caso dal modello, comporta che ad ogni dose, anche estremamente piccola, corrisponderà un rischio diverso da zero (anche se tale rischio può essere anch'esso estremamente piccolo).

Il criterio per la classificazione del comportamento per basse dosi dei modelli dose-risposta, discusso sopra, consente di discutere in modo più approfondito il concetto di soglia. In termini quantitativi e pratici, ogni comportamento marcatamente "Sub-Lineare" di una relazione dose-risposta può essere considerato assimilabile in qualche modo all'assunzione dell'ipotesi di una soglia. Infatti, se la risposta

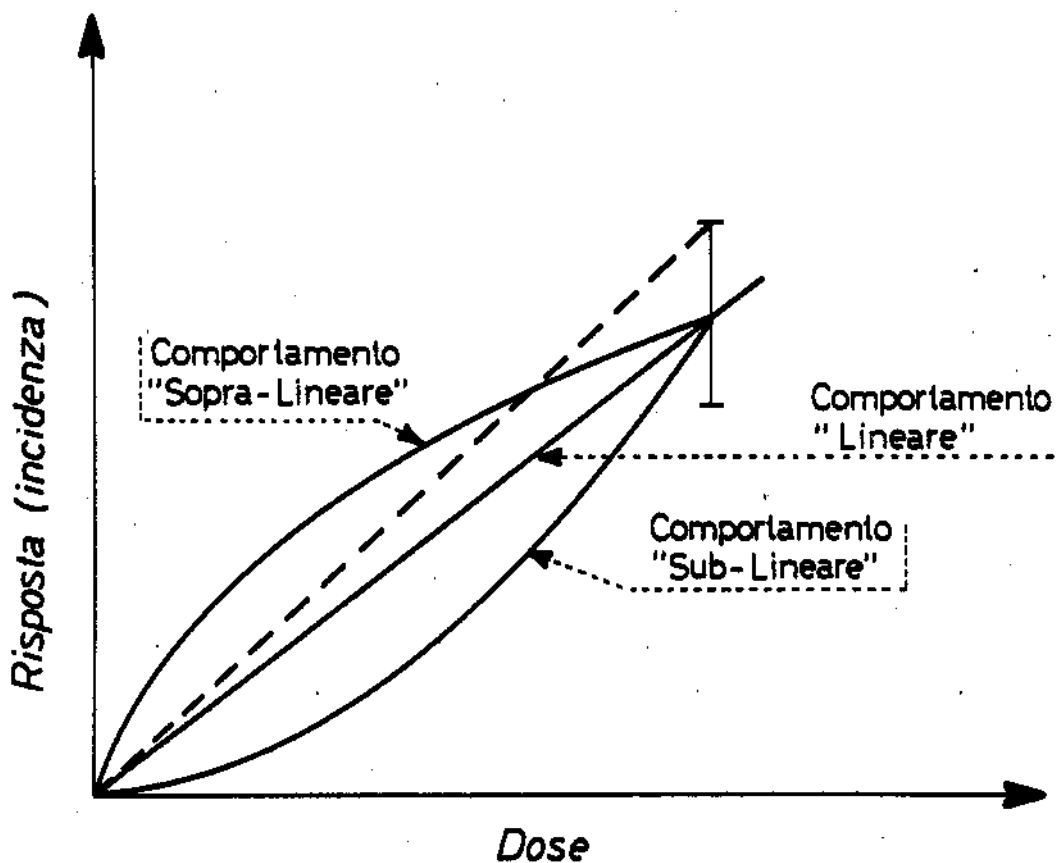


Figura 6. Categorie di "comportamenti" di relazioni dose-risposta e dei relativi modelli nella regione delle basse dosi. Nel caso di comportamento "sub-lineare" e "lineare", una retta tracciata dal limite di confidenza superiore del punto sperimentale lascia sotto di se la curva "vera".

decrese al decrescere della dose in proporzione ad una potenza relativamente elevata di quest'ultima, ciò corrisponde agli effetti pratici alla presenza di una soglia (la semplice considerazione della relazione dose-risposta sperimentale non consentirà di distinguere praticamente tra i due casi).

Sulla base di quanto precede, ove ritenuto utile, il problema "presenza o assenza di soglia" può anche essere studiato nei termini degli andamenti indicati per basse dosi dal fitting dei modelli, almeno ai fini di un'analisi preliminare dei dati. Infatti, se il fitting dei dati indica per basse dosi un comportamento vicino a quello lineare o addirittura sopralineare, l'ipotesi di una soglia non è quantitativamente supportata da questo tipo di analisi.

Esistono anche proposte di modelli che includono oggettivamente il concetto di soglia; si tratta tuttavia di elaborazioni teoriche più che di procedure accettate nella pratica usuale.

Inoltre è evidente l'importanza in questo campo di un approccio conservativo: fino a che l'ipotesi di soglie per alcuni fenomeni di cancerogenesi non verrà sufficientemente dimostrata su base teorica e sperimentale, il principio di assumere cautelativamente l'ipotesi di una linearità dose-risposta per basse dosi resta la soluzione più opportuna.

E' tuttavia utile segnalare casi specifici, in cui anche questa procedura può apparire critica. Esistono relazioni dose-risposta che nel campo delle dosi sperimentali assumono un andamento marcatamente "Sopra-Lineare", con una chiara curvatura verso il basso nella regione delle basse dosi. Per questo tipo di relazioni può accadere che il fitting con il modello "Multi-Stage" sia meno soddisfacente di quello con il modello "Weibull", e che quest'ultimo indichi un andamento "Sopra-Lineare" nel campo delle basse dosi (Fig. 7). La soluzione a questo tipo di problema è stata offerta dall'incorporazione della farmaco-cinetica nei modelli dose-risposta in cancerogenesi (Anderson et al., 1980). Questo approccio, nel caso di relazioni "Sopra-Lineari" si basa sulla sostituzione, nel modello "One-Hit", della dose D con la frazione della dose, o del suo eventuale metabolita, realmente attiva nel processo di cancerogenesi. L'uso nel modello "One-Hit", in luogo

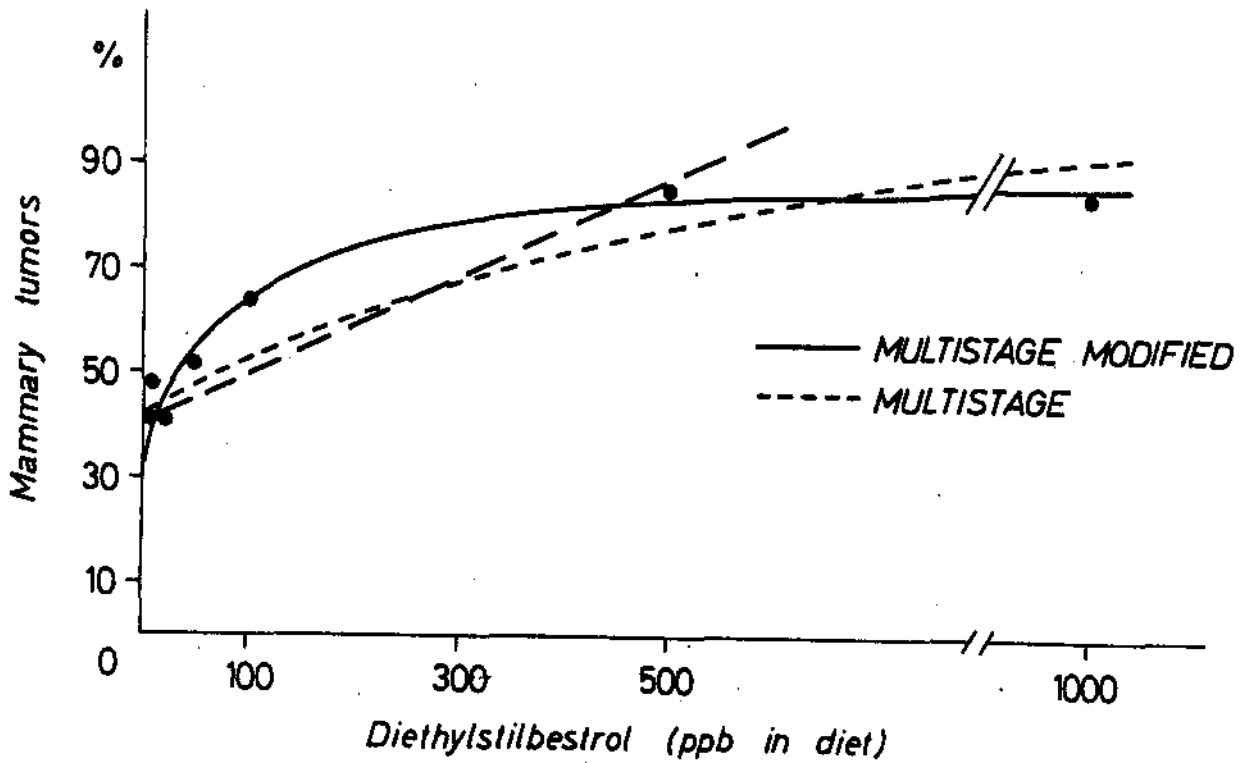


Figura 7. Esempio di comportamento "sopra-lineare" di una relazione dose-risposta (Gass et al., 1964).

Nel caso specifico, una retta tracciata dal penultimo punto sperimentale verso la risposta del controllo lascia la "di sopra" gli altri punti.

della dose D , della funzione $f(D)$:

$$f(D) = aD/(b+D) \quad (\text{relazione di Michaelis-Menten})$$

(in cui $f(D)$, concentrazione di sostanza o metabolita reattivo, 'a' e 'b' costanti, D , dose assunta) consente di spiegare soddisfacentemente l'andamento "Sopra-Lineare" di alcune relazioni dose-risposta (Gehring et al., 1979; Anderson et al., 1980). E' chiaro, che poichè al tendere a zero della dose la relazione di cui sopra si riduce ad una costante che moltiplica la dose D (infatti, per $D \ll b$, il denominatore sarà praticamente uguale a b e la funzione $f(D)$ praticamente uguale al prodotto della dose D per una costante), questa procedura porterà per basse dosi ancora ad un comportamento lineare (ottimizzato opportunamente ai dati). Questo approccio può essere esteso al modello "Multi-Stage" (Zapponi et al., 1986); le stime di rischio che si ottengono in questo caso sono più conservative di quelle ottenibili con il semplice "Multi-Stage". La procedura per il calcolo del limite di confidenza superiore della componente lineare è applicabile allo stesso modo che nel caso semplice "Multi-Stage".

Quando è stato definito il modello da utilizzare e, con il fitting ai dati sperimentali, ne sono stati determinati i relativi parametri, è possibile calcolare senza difficoltà l'incidenza attesa per una determinata dose (con il suo limite di confidenza superiore) e la dose (con il suo limite di confidenza inferiore) relativa ad un specifico livello di rischio atteso. Le stime ottenute si riferiranno naturalmente agli animali sperimentali in esame.

Quando questi dati debbono essere estrapolati all'uomo, sorgono gli stessi problemi già discussi a proposito della procedura che conduce alla definizione degli "standard".

In primo luogo, è necessario che, relativamente alla particolare sostanza chimica considerata, siano ipotizzabili meccanismi di tossicità e processi metabolici comparabili nell'animale sperimentale e nell'uomo. Questa verifica richiede ovviamente l'esame critico e la validazione dell'esperimento da parte di esperti dei fenomeni biologici analizzati; è anche ovvio che dovranno essere questi ultimi a selezionare gli

esperimenti da sottoporre all'analisi statistica.

Ferme restando le considerazioni di cui sopra, vi sono due metodi fondamentali per calcolare la "dose equivalente" nelle estrapolazioni tra specie diverse o individui di diverse dimensioni. In primo luogo, come è ampiamente noto, si può esprimere la dose in unità per chilogrammo di peso corporeo (ad es., mg/kg p.c.). Alternativamente, si può rapportare la dose equivalente all'unità di superficie corporea (ad es., mg/mq s.c.). Quest'ultima scelta è dettata dalla considerazione che molti processi biologici sono in proporzione alla superficie più che al volume o al peso corporeo.

I due metodi per ottenere la dose equivalente dall'animale sperimentale all'uomo differiscono in modo sostanziale, in quanto il secondo indica una dose equivalente significativamente più bassa.

Ad esempio, se si utilizza il riferimento al peso corporeo, si ha che ad una dose di 1 mg somministrata ad un coniglio di circa 2 kg di peso, corrisponderà una dose di 35 mg per un uomo di 70 kg.

La superficie corporea del coniglio è dell'ordine di 0.18 mq, mentre quella dell'uomo è di circa 1.8 mq, con un rapporto di 10 tra le due. Ad 1 mg somministrato al coniglio corrisponderanno quindi circa 10 mg per l'uomo, se si utilizza il criterio dose/superficie corporea.

Sia per motivi teorici del tipo di cui si è detto sopra, sia per avere un ulteriore grado di cautela, l'Agenzia Statunitense EPA utilizza il criterio della superficie corporea per l'estrapolazione delle dosi dall'animale all'uomo. Questa scelta appare molto ragionevole.

E' chiaro che l'uso di descrizioni matematico-statistiche delle relazioni dose-risposta, consente anche di operare comparazioni rischio-beneficio, in quanto per ogni dose di interesse è possibile definire il corrispondente rischio (con il relativo intervallo di confidenza). E' tuttavia relativamente raro che nella pratica usuale si presenti questo tipo di problema.

Ovviamente procedure analoghe sono utilizzabili nel caso di relazioni dose-effetto, invece che dose-risposta. In questo caso si potrà generalmente anche usare il metodo dei minimi quadrati, e spesso, semplici regressioni dose-effetto. E' chiaro che, sempre ai fini di una stima conservativa, sarà necessario identificare anche i limiti di

confidenza delle stime (nel caso di regressioni lineari ciò si potrà effettuare, molto semplicemente, sulla base dei limiti di confidenza delle regressioni, facilmente calcolabili).

Questi brevi cenni non esauriscono certamente la materia della stima del rischio; per dettagli più approfonditi si rimanda alla letteratura riportata in bibliografia.

Come conclusione, è importante qui aggiungere che la stima del rischio è tipicamente un'operazione a carattere interdisciplinare, in cui il lavoro a carattere matematico e statistico è solo una parte. L'elaborazione dei dati e le conclusioni da essa tratte non debbono essere il frutto di una procedura automatica, quanto piuttosto il prodotto di una continua rielaborazione e discussione critica dei risultati via via ottenuti, che debbono essere riproposti agli esperti delle varie discipline coinvolte nella problematica.

Bibliografia

- Anderson M.W., Hoel D.G. & Kaplan N.L. (1980): A general scheme for the incorporation of pharmacokinetics in low-dose risk estimation for chemical carcinogens: Example - Vinyl chloride. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 55, 154.
- Basile G. et al. (1983). *Inquinamento* 7/8, 39.
- Cooley W. and Lohnes P.R. (1971). *Multivariate Analysis*, Wiley J. & Sons, N.Y..
- Crow E.L., Davis F.A. & Maxfield (1960). *Statistics Manual*. Dover Publications, N.Y..
- Di Domenico A., Viviano G. & Zapponi G.A. (1982). Methodological problems in assessing 2,3,7,8-TCDD environmental contamination at Seveso. In: *Chlorinated Dioxins and Related Compounds. Impact on the Environment*. Hutzinger O. et al. eds. Pergamon Press, Oxford.
- Dinman B.D. (1980). Occupational health and the reality of risk. An eternal dilemma of tragic choices. *J. of Occup. Med.* 22 (3), 153.
- Edwards A.W. (1976). *Likelihood*. Cambridge University Press.
- Federal Register (1979). Scientific basis for identification of potential carcinogens and estimation of risks. *U.S. Federal Register* 44 (131), 39858.
- Federal Register (1980). EPA - Water Quality Criteria Documents: Availability. *U.S. Federal Register* 45 (231), 79318.
- Federal Register (1984). Chemical carcinogens: notice of review of the science. *U.S. Federal Register* 49 (100), 21594.
- Food Safety Council* (1980). Quantitative Risk Assessment. *Food Cosmet. Toxic.* 18 (6), 711.
- Gaylor D.W. & Shapiro R.E. (1979). Extrapolation and risk estimation for carcinogenesis. In: *New Concepts in Safety Evaluation*, Mehlman et al. Eds. Wiley and Sons, N.Y..
- Gehring P.J., Watanaba P.G. & Park C.N.. Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 15.
- Gass G.H., Coats D. & Graham N. (1964). Carcinogenic dose-response curve to oral diethylstilbestrol. *J. Natl. Cancer Inst.* 33 (6),

971-977.

- Geigy Scientific Tables (1982). Lentner Ed. Cyba Geigy Published Vol II.
- Gifford F.A. (1981). Estimating ground-level concentration patterns from isolated air pollution sources: a brief summary. Environmental Research 25, 126.
- Hasset et al. (1980). Sorption properties and sediment and energy related pollutants. EPA-600/3-80-41.
- Kenaga E.E. et al. (1980). Relationship between water solubility, soil sorption, octanol-water partitioning and concentration of chemicals in biota. In: Aquatic Toxicology, Eaton J.G. et al. eds. ASTM STP 707, p. 78. Amer. Soc. Testing and materials, Philadelphia.
- Kletz T.A. (1980). Benefits and risks: their assessment in relation to human needs. Endeavour, New Series 4 (2), 46.
- Lowrance W.W. (1980). The nature of risks. In: Societal risk assessment.
- Shwing R.C. and Albers W.A. eds.. Plenum Press, N.Y..
- Mackay D. (1979). Finding fugacity feasible. Environ. Sci. Technol. 13 (10), 1218.
- Mackay D. & Paterson S. (1982). Fugacity Revisited. Environ. Sci. Technol. 16 (12), 654.
- McCall P.J. et al. (1983). Estimation of environmental partitioning of organic chemicals in model ecosystems. Residue Reviews 85, 231.
- Mill T. (1981). Minimum data needed to estimate environmental fate and effects for hazard ranking of synthetic chemicals. Proc. Workshop on the Control of Existing Chemicals (OECD). 10 june, 1981. Berlin (West), 207.
- Neely W.B. (1974). Partition coefficients to measure bio-concentration potential of organic chemicals in fish. Environ. Sci. Technol. 8, 13.
- OECD (1983). Part 1: Physical/Chemical Parameters and Biodegradation. Annex VII to ENV/CHEM/LD/83.15.
- Senter R.S. (1969). Analysis of data. Scott, Foresman & Co., Glenview, Illinois.
- Siegel S. (1956). Non parametric statistics. Mc Graw Hill, N.Y..
- Strauss W. (1971). Air pollution control. Wiley Interscience, N.Y..

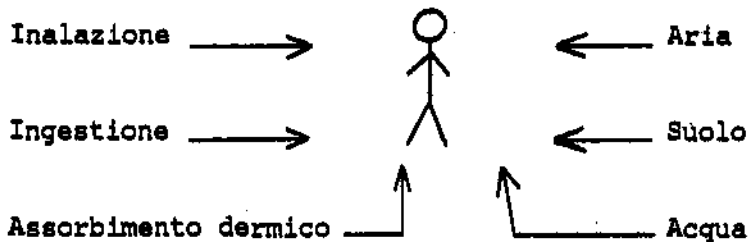
- Swann R.L. et al. (1982). A rapid method for the estimation of environmental parameters K_{OW} , K_{OC} and water solubility. Residue Review 85, 17.
- Weimberg A.M. (1981). Reflection on risk assessment. Risk Analysis 1 (1), 5.
- WHO (1978). Environmental Health Criteria n. 6. WHO, Geneva.
- Zapponi G.A., Bucchi A.R. & Lupi C. (1986).
Procedures for quantitative risk assessment for environmental carcinogens: some critical considerations. In: Environmental Quality & Ecosystem Stability Vol. III/B. Dubinsky Z. et al. eds. Ramat-Gan, Bar-Ilan University Press, 631-640.
- Zapponi G.A., Bucchi A.R. & Lupi C. (1987). Reproducibility of low-dose extrapolation procedures: comparison of estimates obtained using different animal species and strains. Proceedings of the Annual Meeting of the Society of Ecotoxicology and Environmental Safety. 12-14 november 1986. Ecotoxicol. Environ. Safety (in pubblicazione).

APPENDICE

PROCEDURE PRATICHE PER LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

1. VIE DI ESPOSIZIONE

COMPARTIMENTI AMBIENTALI



1.1 Valutazione dell'esposizione per via inalatoria: può essere calcolata mediante la seguente relazione.

$$E_{in} = I \times c \times r$$

dove:

I = tasso di inalazione (m^3 aria/giorno).

Nel caso di un uomo del peso di 70 kg questo tasso può oscillare da $20 m^3$ aria/giorno (generalmente adottato come tasso respiratorio standard) a $40 m^3$ aria/giorno (nel caso di attività fisica intensa). Generalmente si può assumere che questo parametro sia proporzionale al peso corporeo elevato alla potenza $2/3$.

c = concentrazione in aria (mg/m^3) della sostanza chimica coinvolta. E' consigliabile considerare sia i valori medi che i valori estremi.

r = frazione assorbita.

Nel caso dei gas, r dipende dalla solubilità del gas nel sangue, cioè dalla solubilità intesa come rapporto tra la concentrazione del gas disciolto nel sangue e la concentrazione nella fase gassosa all'equilibrio (in accordo con la legge di Henry). In assenza di dati oggettivi che dimostrino il contrario, è consigliabile assumere l'assorbimento completo del gas coinvolto, cioè $r = 1$ (stima

conservativa).

Nel caso invece di materiale particolato, il sito di deposizione delle particelle nell'apparato respiratorio è fortemente correlato alle dimensioni del particolato.

- Particelle di 5 um o maggiori dimensioni si depositano per lo più nella regione nasofaringea da cui possono essere rimosse da soffiamenti, starnutamenti o pulizie nasali. Queste particelle possono essere ingerite insieme a quelle inalate attraverso la bocca (esposizione per ingestione "indiretta").
- Particelle da 2 a 5 um si depositano prevalentemente nella regione tracheobronchiolare dei polmoni da cui possono essere rimosse dal movimento verso l'alto dello strato mucoso, da colpi di tosse e da starnutamento. Anche in questo caso le particelle possono essere ingerite (esposizione per ingestione "indiretta").
- Particelle di dimensioni uguali ed inferiori ad 1 um possono invece raggiungere le regioni alveolari del polmone. In questo caso la rimozione del particolato dall'alveolo dipende dalla solubilità del composto nei fluidi polmonari ed è caratterizzata da una bassa efficienza di rimozione.

Perciò si può assumere in via cautelativa e prudenziale che $r = 1$ per le particelle di dimensione uguale o inferiore a 1 um, ed $r \leq 1$ per particelle di dimensioni maggiori, in base anche alla conoscenza dei processi biologici e chimici coinvolti ($r = 1$ nel caso di una stima conservativa) (WHO, 1978; Casarett et al. 1980; Federal Register, 1980).

1.2 Valutazione dell'esposizione per assorbimento dermico: può essere calcolata e stimata dalla seguente relazione.

$$E_{ad} = P \times c \times s \times r \quad (\text{mg/giorno})$$

in cui:

P = quantità di materiale presente sulla superficie cutanea esposta (g/m^2). L'esposizione cutanea a contaminanti ambientali può essere dovuta alla deposizione di polvere presente nell'aria (il grado di

deposizione può oscillare da meno di $100 \text{ mg/m}^2/\text{giorno}$ in condizioni normali, ad $1 \text{ g/m}^2/\text{giorno}$ e più in ambienti molto polverosi, o nel caso di bambini che giocano su terreno polveroso). In quest'ultimo caso i valori di P possono essere più elevati (superiori a diversi grammi per metro quadrato di cute). Valori analoghi possono essere attesi nel caso di liquidi e di aerosol, dipendentemente dalle condizioni di esposizione (da meno di 10 mg/m^2 a più di 1 g/m^2).

c = concentrazione della sostanza chimica coinvolta nel materiale presente sulla pelle (mg/g). E' consigliabile considerare sia i livelli medi che gli estremi.

s = superficie cutanea esposta (m^2). In media si ritiene che l'intera superficie corporea di un uomo del peso di 70 kg sia approssimativamente 1.8 m^2 . La superficie del corpo può in genere essere considerata come proporzionale al (peso corporeo)^{2/3}. Generalmente la parte di superficie cutanea esposta è il 10-20% della superficie totale, in casi specifici la superficie di esposizione può essere notevolmente maggiore (ad esempio nel caso di persone che lavorino in ambienti con temperatura elevata).

r = frazione assorbita.

L'assorbimento cutaneo di sostanze tossiche dipende da diversi fattori: dalla regione esposta della superficie del corpo, dall'umidità della cute (la permeabilità dello strato superiore della pelle, strato corneo, può aumentare più di 10 volte in condizioni di umidità cutanea, per esempio nel caso di intensa perspirazione), dall'integrità cutanea (abrasioni o rimozione dello strato corneo possono aumentare in modo notevole la permeabilità cutanea), la presenza di acidi, alcali, solventi ed altri agenti suscettibili di causare danno cutaneo od aumentare la permeabilità. Qualora sussistano uno o più di questi fattori negativi, può essere consigliabile adottare $r = 1$ (stima conservativa) (WHO, 1978; Casarett and Doull, 1980).

1.3 Valutazione della esposizione per ingestione. Può essere calcolata per ciascuna sostanza chimica coinvolta mediante la seguente relazione:

$$E_{ing} = \sum_i^n (F_i \times C_i) + C_d \times D_{ei} \quad (\text{mg/giorno})$$

in cui:

F_i = quantità di cibo i nella dieta esaminata (g/giorno).

Si dovrebbero considerare sia i consumi di cibo medi che gli estremi.

C_i = concentrazione della sostanza chimica coinvolta nel cibo i (mg/g).

E' consigliabile considerare sia i valori medi che estremi. Nel caso di additivi alimentari, qualora non siano disponibili dati diretti, si può assumere che la concentrazione C_i sia la massima permessa dalle regolamentazioni esistenti (stima conservativa). Nel caso di residui di pesticidi, e di altri residui, si può adottare un analogo criterio. La concentrazione di residui nei cibi può essere derivata dall'assunzione che, nei trattamenti agricoli o altri trattamenti, la sostanza coinvolta sia usata al massimo livello consentito dalla legge. La contaminazione di cibi causata dalla deposizione di polveri ambientali, può essere stimata, in assenza di dati diretti, dal grado di deposizione della polvere (in accordo ai criteri indicati nel caso di assorbimento dermico).

C_d = concentrazione della sostanza chimica presente nelle polveri ambientali (mg/g) (dovrebbero essere considerati sia valori medi che valori estremi).

D_{ei} = Quantità di polveri ambientali direttamente ingerite. Questa quantità può variare da 0.1 mg/giorno (rappresenta il valore normale in ambienti chiusi praticamente privi di polvere) a 10 g/giorno (valore proposto per una stima conservativa nel caso di bambini che giochino per una intera giornata su un suolo molto polveroso ed a continuo contatto col terreno).

La valutazione dell'esposizione per ingestione può essere facilitata dall'uso di matrici e liste appropriate. Il primo step potrebbe essere la produzione di liste di consumi alimentari relative alla popolazione coinvolta, in cui siano riportate le quantità medie e massime attese dei cibi specifici della dieta esaminata. Potrebbe

inoltre essere preparata una matrice che riporti per ogni voce della lista della dieta le concentrazioni dei possibili diversi contaminanti (livelli medi e massimi, mg/g). Sulla base di tali informazioni, è facile calcolare la quantità totale di una specifica sostanza chimica assunta con vari alimenti nella dieta, come anche il contributo di ogni cibo all'intera esposizione (Food Safety Council, 1978; Casarett and Doull, 1980; WHO, 1978).

Bibliografia

Casarett & Doull (1980). Toxicology: the basic science of poisons, 2nd ed., Mcmillan Publishing Co., N.Y..

Federal Register (1980). EPA - Water Criteria Documents. U.S. Federal Register, 45 (231), 79318.

Food Safety Council (1978). Proposed System for Food Safety Assessment. Report of the Scientific Committee of the Food Safety Council, 221 Teachers Building, Columbia, Maryland 21044.

WHO (1978). Environmental Health Criteria 6. Principles and methods for evaluating toxicity of chemicals. Part 1. WHO, Geneva.

TIPOLOGIA DEL RISCHIO

Angelo Sampaolo & Anna Rita Bucci

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Quando si vuole caratterizzare o valutare il rischio potenziale da esposizione a sostanze chimiche è necessario distinguere due classi di rischio:

- 1) rischio per l'uomo
- 2) rischio per l'ambiente

Mentre il rischio per l'ambiente è legato alla presenza di contaminanti ambientali (siano essi di natura fisica o chimica) nell'aria, nell'acqua o nel suolo, il rischio per l'uomo deve essere ulteriormente distinto, in base al tipo di esposizione che lo determina, in rischio derivato da:

- esposizione personale
- esposizione domestica
- esposizione professionale

Si considera generalmente rischio da esposizione personale quello dovuto all'assunzione di sostanze tossiche attraverso gli alimenti, i prodotti cosmetici, farmaceutici, giochi per l'infanzia, ecc..

Si considera invece rischio da esposizione domestica quello connesso all'uso di prodotti per la casa, disinfettanti, disinfestanti, prodotti per il giardinaggio e per il tempo libero; mentre il rischio da esposizione professionale risulta strettamente legato ai processi produttivi e all'attività lavorativa (esposizione a materie prime, solventi, intermedi, prodotti finiti, qualunque materiale impiegato nei processi produttivi).

Nel momento in cui si cerca di caratterizzare la potenzialità del rischio, è necessario considerare una serie di fattori che influenzano qualitativamente e quantitativamente l'evento rischio.

Tra i fattori principali possono essere considerate:

- 1) le **proprietà intrinseche** della sostanza in esame (indipendentemente da agenti esterni o fattori che possono influenzarle);
- 2) le **quantità in gioco** (in genere il rischio aumenta in modo proporzionale alle quantità presenti sul mercato). E' chiaro che se una sostanza altamente pericolosa non è presente sul mercato, almeno nel caso in studio, non ci sarà alcun rischio reale;
- 3) le **modalità e pluralità di esposizione** (ad esempio l'esposizione contemporanea alla sostanza attraverso gli alimenti, l'ambiente domestico e l'attività professionale); ed infine
- 4) le **dimensioni della popolazione a rischio**. Il problema potrebbe avere risvolti diversi a seconda che l'esposizione interessi una popolazione a rischio limitata, come nel caso dei lavoratori di un'industria o gli addetti ad una specifica mansione (esposizione solo professionale) o la popolazione generale (ad esempio esposizione attraverso i cibi, l'aria o l'acqua da bere).

Con il termine di **proprietà intrinseche** si intendono quelle proprietà che sommate tra loro determinano il pericolo intrinseco legato ad una sostanza, indipendentemente da agenti o fattori esterni che possono influenzarlo. In genere le proprietà intrinseche di una sostanza sono definite in base alle seguenti proprietà:

- proprietà chimico-fisiche (PCF)
- proprietà tossicologiche (PT)
- proprietà ecotossicologiche (PET)

Le PCF sono strettamente correlate sia alle PT che alle PET; ad esempio la tensione di vapore è un parametro molto importante per la tossicità inalatoria e dermale, la liposolubilità per l'assorbimento dermale, mentre la idrosolubilità, liposolubilità e punto di ebollizione giocano un ruolo piuttosto importante nella contaminazione di aria ed acqua.

Nel caso invece delle **quantità in gioco** risulta importante conoscere:

- quantità presenti sul mercato per ordini di grandezza (Q), e
- bioconcentrazione (BC)

Quando invece si parla del **fattore di esposizione** è necessario distinguere la pluralità di esposizione diretta (PED), dall'esposizione ambientale, risultato invece di una contaminazione localizzata o diffusa dell'ambiente, di cui l'uomo deve essere considerato come parte.

La PED può a sua volta essere articolata in:

- esposizione personale (EPE)
- esposizione domestica (ED)
- esposizione professionale (EPR)

L'insieme di queste esposizioni costituisce la pluralità dell'esposizione diretta (PED).

Nell'esposizione ambientale (EA) risulta invece importante considerare fattori quali:

- la diffusione ambientale (DA) e
- la persistenza ambientale (P)

oltre, ovviamente, alle quantità in gioco ed alla bioconcentrazione.

Un importante fattore relativo alla **popolazione esposta** (popolazione a rischio) si riferisce invece alle

- dimensioni della popolazione a rischio (PR)

Sulla base dei punti summenzionati è possibile arrivare alla definizione di alcune pratiche ed utili equazioni che consentono la valutazione del rischio derivato dall'esposizione ad una determinata sostanza e la definizione della priorità di selezione delle sostanze chimiche presenti sul mercato e di possibili contaminanti dell'uomo e dell'ambiente da sottoporre a studi più completi per gli aspetti tossicologici, ecotossicologici, ecc..

La tabella 1 riporta in forma di semplici equazioni le correlazioni esistenti tra i diversi fattori (proprietà intrinseche, quantità, esposizione e popolazione a rischio) nel caso in cui si voglia valutare singolarmente o congiuntamente un indice di rischio conseguente ad una esposizione diretta, oppure solamente ambientale, oppure ad una esposizione congiunta diretta ed ambientale.

Le equazioni riportate in tabella 1 sono a carattere generale, ma

Tabella 1. Equazioni fondamentali di correlazione tra i diversi fattori che influenzano il rischio.

	Proprietà	Quantità	Esposizione	Popol. rischio
IR_{PED}	$= (PCF + PT)$	$\times (Q \times BC)$	$\times (PED)$	$\times PR$
IR_{EA}	$= (PCF+PT+PET)$	$\times (Q \times BC)$	$\times (DA \times P)$	$\times PR$
IR_{EPDA}	$= (PCF+PT+PET)$	$\times (Q \times BC)$	$\times ((DA \times P)+EPD)$	$\times PR$

dove: IR = indice di rischio relativo ad un particolare tipo di esposizione

PCF = somma dei punti attribuibili alle proprietà chimico-fisiche (sulla base dei dati conosciuti o sconosciuti)

PT = somma dei punti attribuibili alle proprietà tossicologiche (sulla base dei dati conosciuti o sconosciuti)

PET = somma dei punti attribuibili alle proprietà ecotossicologiche (sulla base dei dati conosciuti o sconosciuti)

Q = quantità per ordini di grandezza

BC = bioconcentrazione

PED = pluralità di esposizione diretta

PR = popolazione a rischio

DA = diffusione ambientale

P = persistenza ambientale

con opportune considerazioni possono essere facilmente applicate a casi più specifici e particolari. Ad esempio, nel caso in cui si consideri il potere cancerogeno di sostanze presenti negli alimenti, l'indice di rischio (IR) per l'esposizione personale è dato dalla seguente equazione:

$$IR_{EPE} = (PT_{canc.}) \times (Q \times BC) \times (EPE) \times (PR)$$

dove $PT_{canc.}$ = proprietà tossicologiche di tipo cancerogeno.

Nel caso della tossicità di un contaminante ambientale, l'IR relativo all'esposizione ambientale sarà dato dalla seguente equazione

$$IR_{EA} = (PCF + PT + PET) \times (Q \times BC) \times (DA \times P) \times (PR);$$

mentre nel caso in cui si voglia valutare il rischio legato al potere mutageno di sostanze presenti in tutte le forme di esposizione, l'equazione assumerà la seguente forma:

$$IR_{EPDA} = (PT_{mutag.}) \times (Q \times BC) \times ((EPD \times (DA \times P)) \times PR$$

Una volta definite le proprietà e le altre informazioni fondamentali sulla sostanza, indispensabili per una valutazione di rischio, risulta necessario in primo luogo attribuire dei coefficienti ai singoli parametri additivi (PCF, PT e PET) e moltiplicativi (Q, BC, DA, P e PR) in presenza di dati o utilizzando, in caso di mancanza di dati, criteri alternativi che permettano l'attribuzione di coefficienti ponderati anche quando non sono disponibili i dati necessari. La seconda necessità è quella di effettuare una ripartizione ponderata dei coefficienti. A questo scopo si è pensato di attribuire un totale massimo di 100 punti (così ripartiti) ai parametri additivi:

50 max	PT
25 max	PCF
25 max	PET

(la distribuzione paritaria del punteggio massimo tra PCF e PET è dovuta allo stretto legame esistente tra queste due proprietà), ed i seguenti altri valori ai parametri moltiplicativi:

Q = max	3	BC = max	1.5 (mai 0)
PEP = max	3	PR = max	2.0
DA = max	2	R = valore reale,	max 5
P = max	2 (mai 0)		

L'Allegato 1 riporta i coefficienti da attribuire a ciascun parametro in presenza di dati o in base a criteri alternativi sia per quanto riguarda le proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche, che per i parametri moltiplicativi.

Le figure 1-7 presentano i risultati di un'analisi condotta su undici sostanze (scelte tra le più note) sulle base delle considerazioni e principi precedentemente presentati. In particolare quest'analisi considera la valutazione del rischio, le proprietà intrinseche, la valutazione del rischio di effetti irreversibili rispetto a diversi tipi di esposizione personale diretta ed ambientale (figure 1-3) ed il profilo completo di rischio per ciascuna delle sostanze esaminate. I nomi e le relative abbreviazioni delle sostanze chimiche esaminate sono riportati in tabella 2.

Tabella 2. Elenco delle sostanze considerate.

Codice	Sostanza
AA	Acrilamide
AN	Acrilonitrile
Cr ⁺⁶	Cromo esavalente
DEHP	Di-(2-etilesile)ftalato
DCB	1,4-Diclorobenzene
DCM	Diclorometano
DCP	1,2- Dicloropropano
ETO	Etilene ossido
F	Formaldeide
TeCE	Tetracloroetilene
TriCE	1,1,1-Tricloroetano

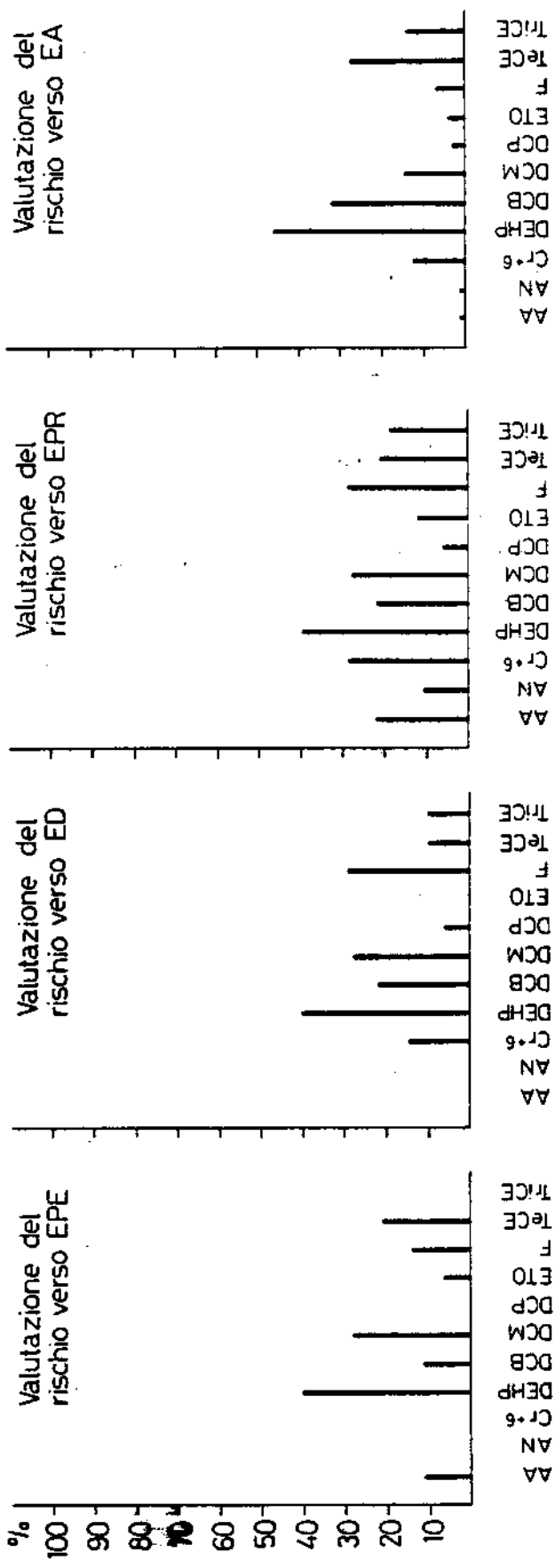


Figura 1.

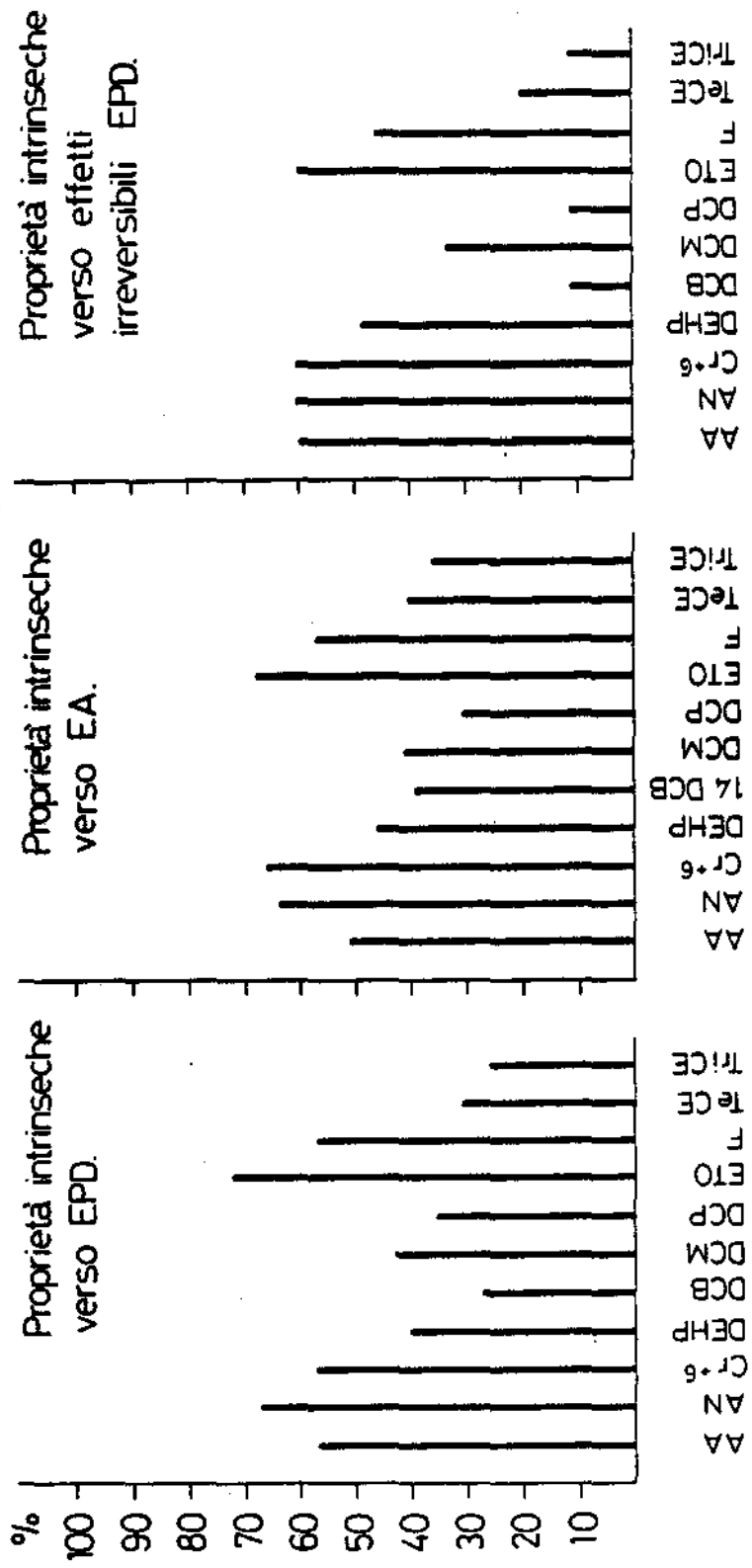


Figura 2.

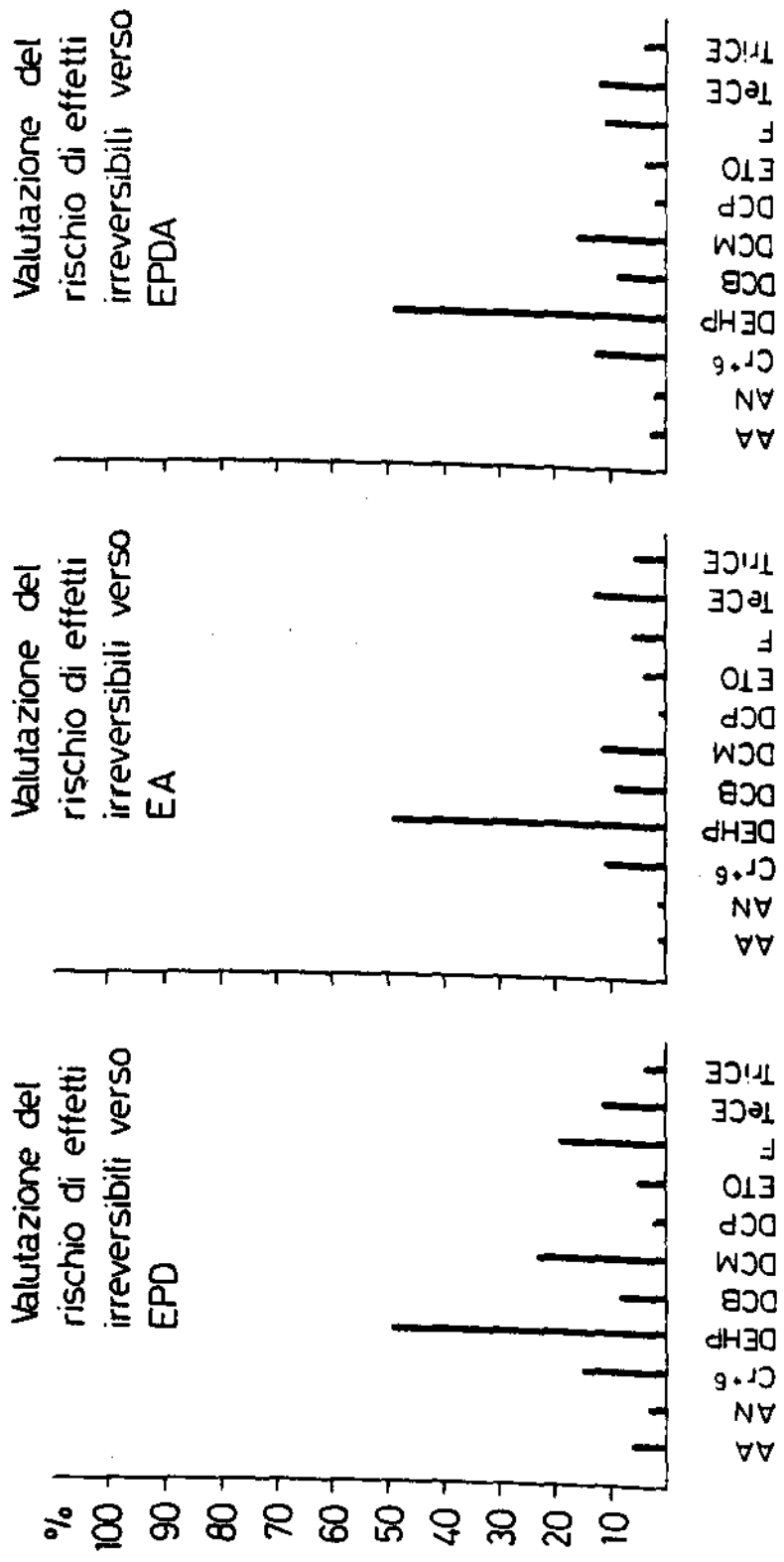


Figura 3.

La figura 1 mostra come nella valutazione di rischio relativa all'esposizione personale diretta e ambientale, il DEHP occupi il primo posto in termini di rischio tra le sostanze esaminate, essendo una sostanza di uso molto diffuso e molto discussa per le sue proprietà tossicologiche. Nel caso dell'AA il rischio maggiore è legato all'esposizione professionale, mentre il rischio per l'uomo è inferiore nel caso dell'esposizione personale e nullo e molto limitato rispettivamente per l'esposizione domestica ed ambientale.

Nel momento in cui si vanno a considerare le proprietà intrinseche rispetto all'esposizione personale diretta e all'esposizione ambientale o le proprietà intrinseche rispetto agli effetti irreversibili da esposizione personale diretta, ETO, AN e Cr^{+6} presentano valori elevati nella scala rispetto alle altre sostanze considerate, proprio a causa della elevata tossicità di questi composti (fig. 2).

Quando invece si va a valutare il rischio di effetti irreversibili per EPD, EA e per l'insieme dei due tipi di esposizione, il DEHP balza decisamente in testa sia per la sua ampia diffusione d'uso che per le sue proprietà tossicologiche (fig. 3); mentre il DCM, secondo nella scala di valutazione del rischio di effetti irreversibili da EPD mostra un rischio minore nel caso dell'esposizione ambientale (fig. 3).

Le figure 4, 5 e 6 riportano invece il profilo di rischio per ciascuna delle sostanze esaminate. Sono qui riportati come esempio alcuni commenti relativi al profilo di rischio di alcune sostanze.

L'acrilonitrile (AN) è una sostanza molto tossica e quindi occupa un livello molto elevato per ciò che riguarda le proprietà intrinseche (fig. 4), tuttavia il rischio maggiore è legato all'esposizione professionale, come indica anche il corrispondente grafico, poichè questa è una sostanza tipicamente di uso industriale. Il rischio di avere effetti irreversibili è piuttosto limitato, qualsiasi tipo di esposizione si voglia considerare.

La formaldeide (F) (fig. 5) presenta invece proprietà intrinseche elevate e risulta piuttosto elevato il rischio da esposizione personale diretta, a cui contribuiscono in modo determinante l'esposizione domestica e professionale, mentre è decisamente inferiore il rischio da esposizione ambientale grazie alla facile degradabilità del composto.

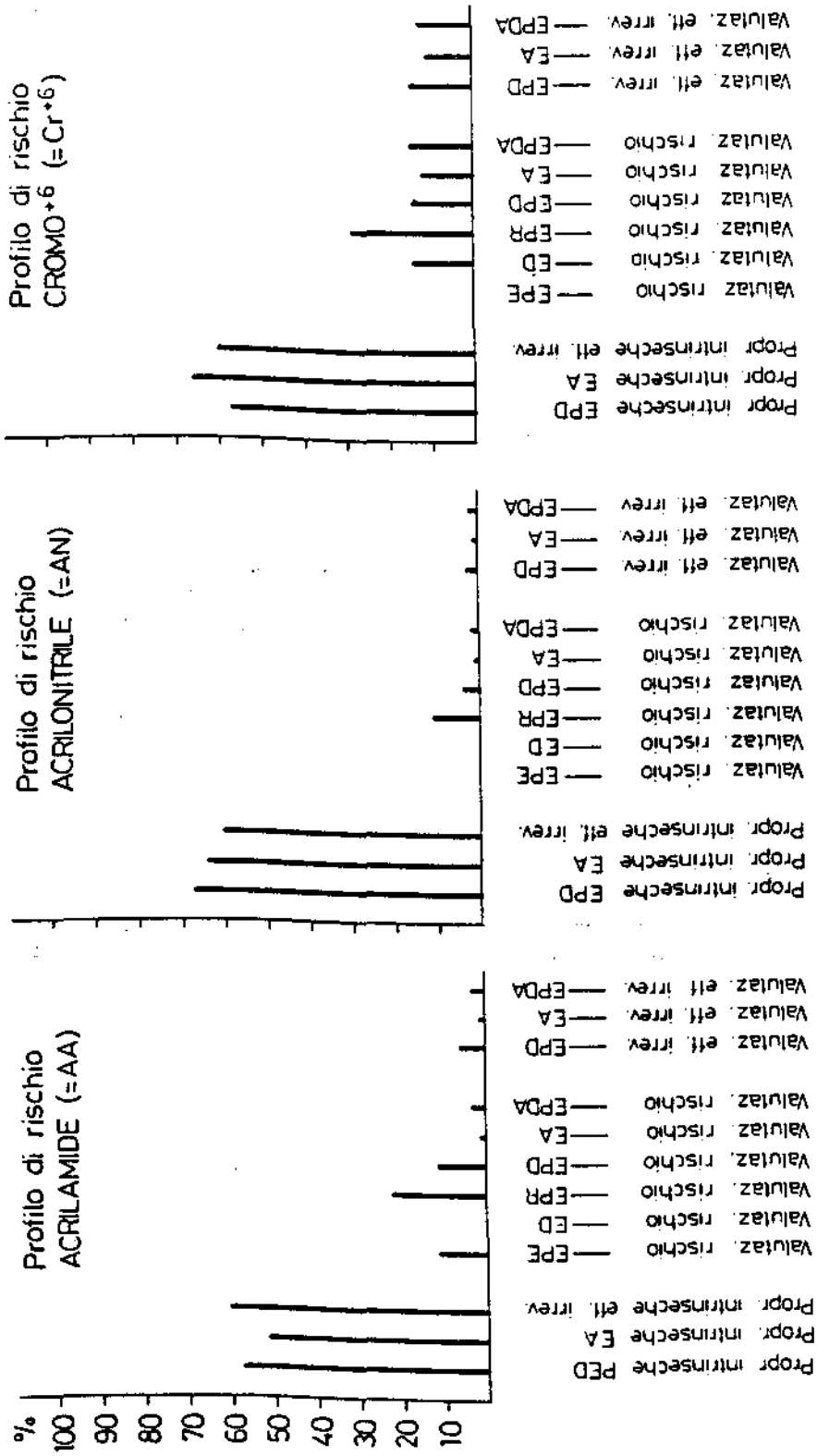


Figura 4.

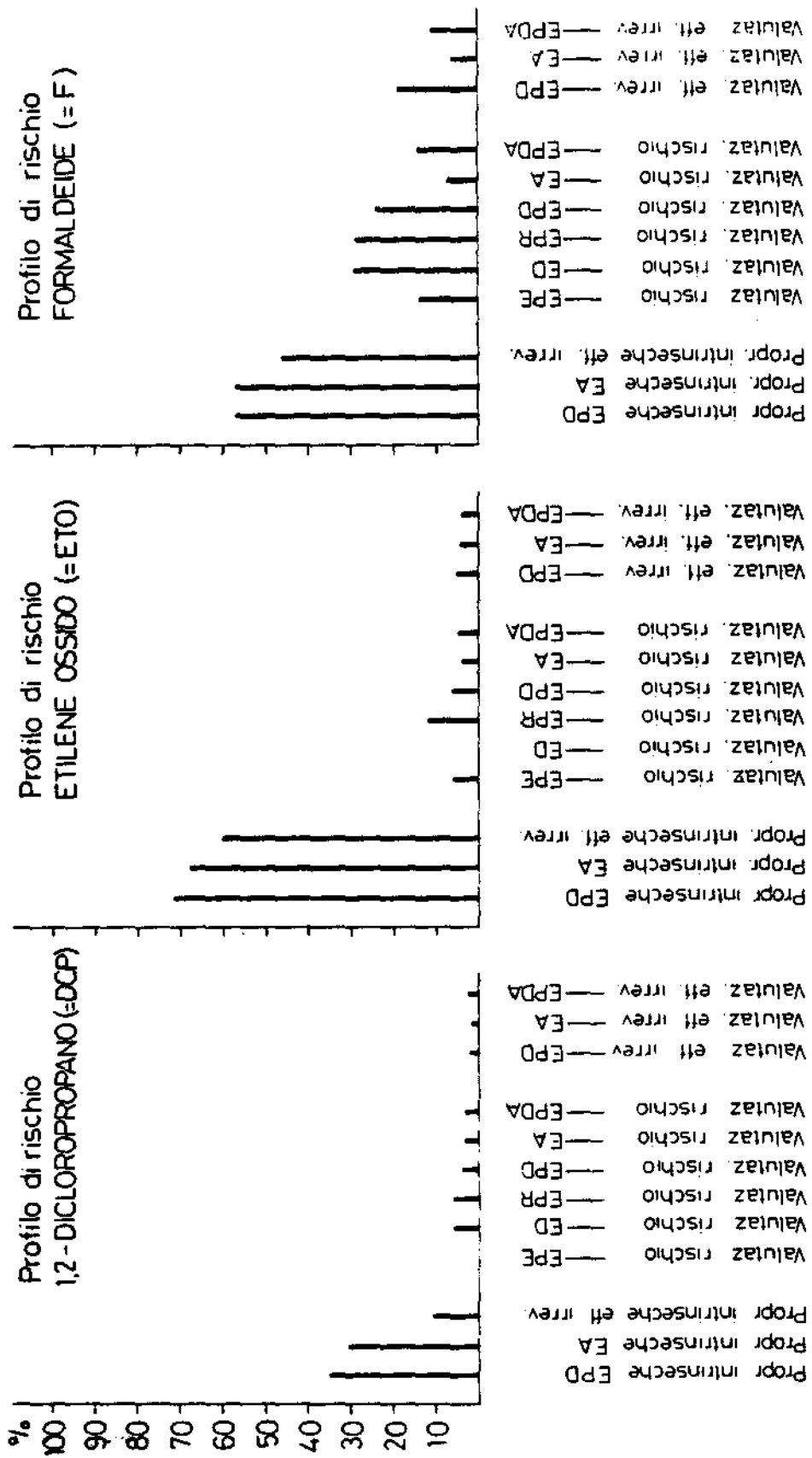


Figura 5.

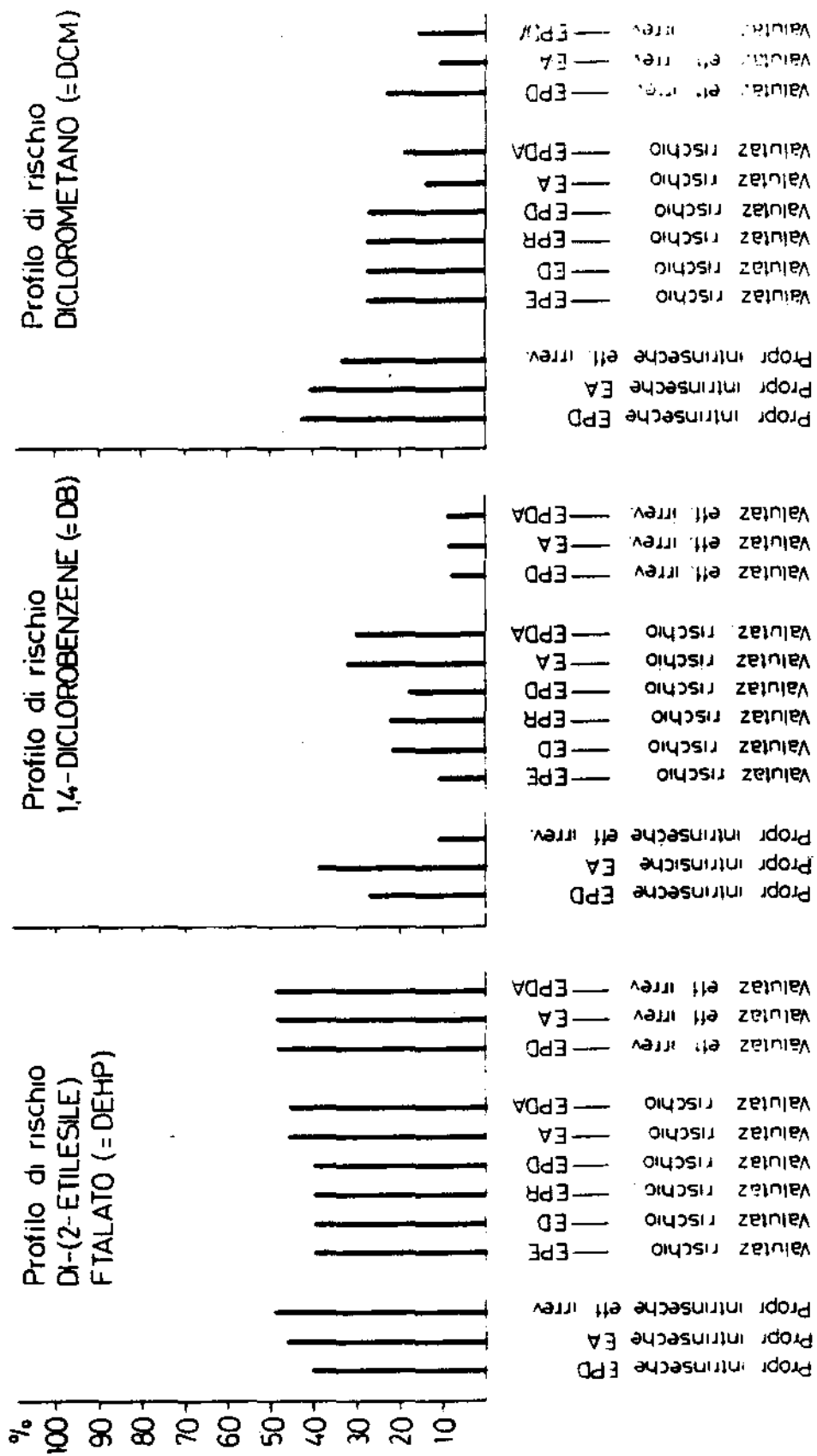


Figura 6.

Nel caso del di-(2-etilesile)ftalato (DEHP) (fig. 6) il rischio legato alle proprietà intrinseche è medio, ma la estrema diffusione e persistenza ambientale del composto determina un rischio molto elevato sia nel caso di esposizione personale diretta che ambientale. Anche in questo caso la possibilità di effetti irreversibili è molto elevata sia per l'EPD che per l'EA.

Il tetracloroetilene (TeCE) (fig. 7) è invece caratterizzato da proprietà intrinseche a medio rischio; il rischio da esposizione ambientale è più elevato di quello derivato da esposizione personale diretta a causa della persistenza ambientale del composto e dell'impatto che esso può avere sull'ambiente.

Bibliografia

Sampaolo A. & Binetti R. (1986).

Elaboration of a practical method for priority selections and risk assessment among existing chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 6, 129-154.

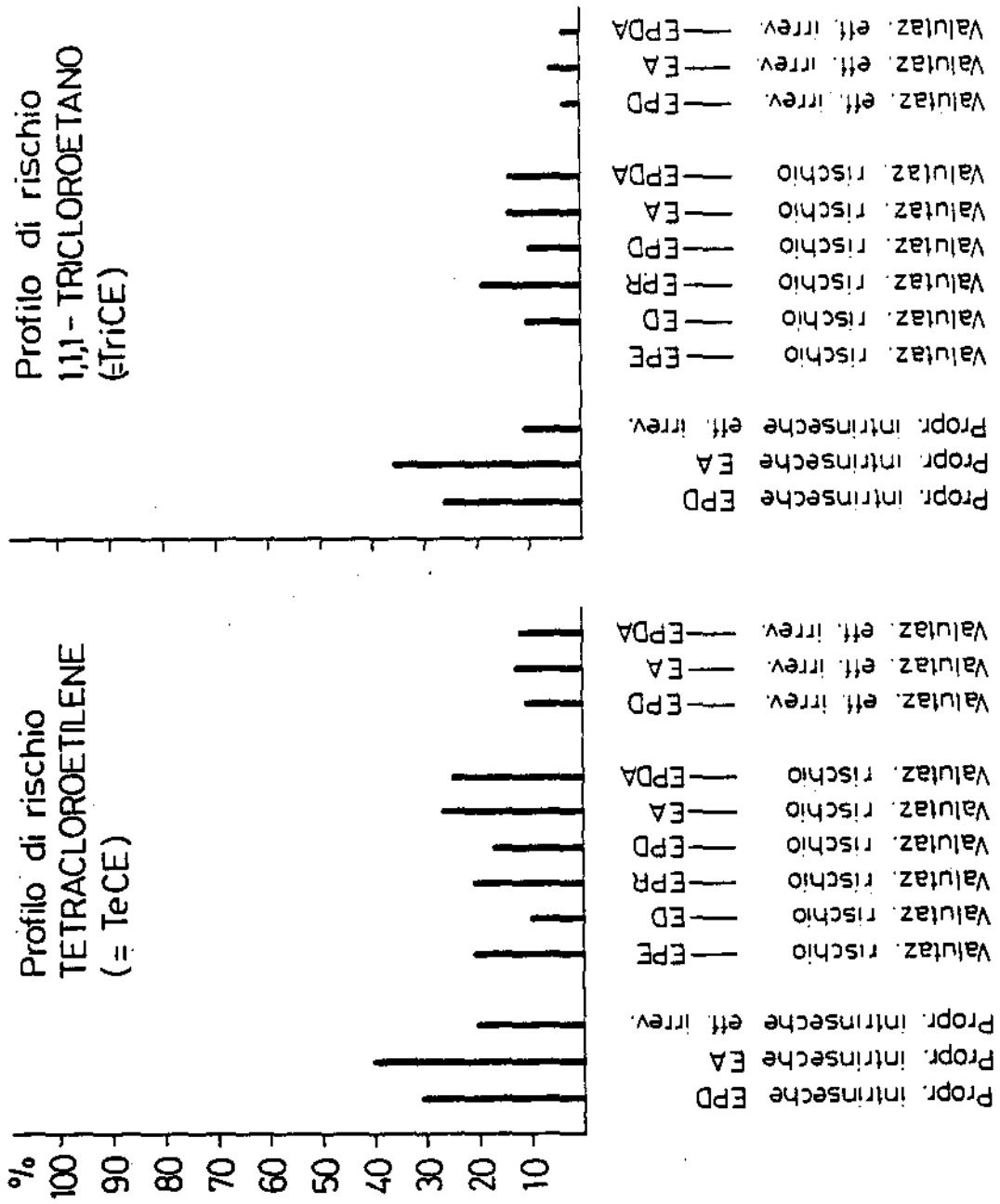


Figura 7.

ALLEGATO 1

Coefficienti da attribuire ai singoli parametri, in presenza di dati o in base a criteri alternativi.

A PROPRIETA' CHIMICO FISICHE (Tot. max: 25)

DISPONIBILITA' DEL DATO		ASSENZA DEL DATO	
1. Peso molecolare			
- se > 10.000	: 0	- se l'identita' e' comunque	: 0
- se 500 - 10.000	: 1	individuable	: 0
- se < 500	: 2	- se ignoto	: 2
2. Punto di fusione			
- se > 150 C	: 0	- se da composti analoghi e'	
- se 50 - 150 C	: 1	presumibile > 200 C	: 0
- se < 50	: 2	- se da composti analoghi e'	
		presumibile 100 - 200	: 1
		- se da composti analoghi e'	
		presumibile < 100 C	: 2
3. Punto di ebollizione			
- se > 150 C	: 0	- se P. fus. > 100 C	: 0
- se 50 - 150 C	: 1	- se tens.var. < 10 Pa	: 0
- se < 50 C	: 2	- se tens.var. 10 - 500 Pa	: 1
		- se tens.var. > 500	: 2
		- se sconosciuta	: 2
4. Densita' relativa all'acqua a 20 C/4 (liquidi e solidi)			
- se > 1,5	: 0	- se da composti analoghi e'	
- se 0,8 - 1,5	: 1	presumibile > 2	: 0
- se < 0,8	: 2	- se da composti analoghi e'	
Densita' relativa all'aria (gas)			
- se < 0,9	: 0	- se da composti analoghi e'	
- se 0,9 - 1,1	: 1	e' presumibile 1 - 1,5	: 1,5
- se > 1,1	: 2	- se da composti analoghi e'	
		presumibile < 1	: 2
5. Tensione di vapore a 20 C			
- se < 10 Pa	: 0	- se P. eb. > 300 C	: 0
- se 10 - 500 Pa	: 1	- se P. eb. 100 - 300 C	: 1
- se > 500 Pa	: 2	- se P. eb. < 100 C	: 2
		- se P. fus. > 150 C	: 0
		- se P. fus. e P. eb. sconosciuti	: 2
6. Tensione superficiale			
- se > 65 mN/m	: 0	- se idrosolubilita' < 0,01	: 0
- se 50 - 65 mN/m	: 1	- se presenti radicali idrofili	: 1
- se < 50 mN/m	: 2	- se presenti radicali lipofili	: 1
		- se presenti radicali idrofili	
		e lipofili	: 2

7. Idrosolubilita'					
- se < 0,01 g/l	:	0	- se assenti radicali idrofili :	1	
- se 0,01 - 1 g/l	:	1	- se presenti radicali idrofili :	2	
- se 1 - 100 g/l	:	2			
- se > 100 g/l	:	3			
8. Limosolubilita'					
- se < 0,01 g/l	:	0	- se assenti radicali limofili :	1	
- se 0,01 - 1 g/l	:	1	- se presente struttura limofila:	2	
- se 1 - 100 g/l	:	2	- se molto solub. in solvente		
- se > 100 g/l	:	3	(cloroformio)		
9. Infiammabilita' (ai sensi della Direttiva)					
- se gas, liquido o solido non infiamm.	:	0	- se da natura chimica e stato fisico e' presumibile assenza di rischio	:	0
- se liquido infiamm.	:	1			
- se solido infiamm.	:	2	- se da natura chimica e stato fisico e' presumibile possibilita' di rischio	:	2
- se liquido facilmente infiamm.	:	2			
- se liquido o gas estremamente infiamm.	:	3	- se da natura chimica e stato fisico e' presumibile possibilita' di elevato rischio	:	3
- se autoinfiammabile	:	3			
10. Proprieta' esplosive					
- se non esplosivo (urto, sfregamento, riscaldamento)	:	0	- se da natura chimica e' presumibile assenza di rischio	:	0
- se esplosivo su innesco	:	1	- se da natura chimica e' presumibile possibilita' di rischio:	:	1
- se esplosivo (urto, sfregamento, riscaldamento)	:	2	- se da natura chimica e' presumibile possibilita' di elevato rischio	:	2
11. Proprieta' ossidanti					
- se non ossidante	:	0	- se da natura chimica e' presumibile assenza di potere ossidante	:	0
- se debolmente ossidante	:	1			
- se ossidante	:	2	- se da natura chimica e' presumibile possibilita' di potere ossidante	:	1
			- se da natura chimica e' presumibile possibilita' di elevato potere ossidante	:	2

B. PROPRIETA' TOSSICOLOGICHE (Tot. max 50)

1. Tossicita' acuta

1.1 DL50 orale e/o cutanea e/o CL50 inalatoria esclusi altri effetti

- | | | | | |
|------------------------|---|---|--|-----|
| - se non nocivo | : | 0 | - se da struttura chimica (v. tab. 3) o da altri dati di tossicita' acuta: | |
| - se nocivo | : | 1 | - e' possibile escludere nocivita' acuta per le 3 vie di assorbimento | : 0 |
| - se tossico | : | 3 | - sospetti generici di nocivita' acuta | : 1 |
| - se altamente tossico | : | 5 | - si possono prevedere effetti acuti non letali | : 3 |
| | | | - si possono prevedere effetti gravi o letali | : 5 |

1.2 Potere irritante/corrosivo sulla pelle (eritema e/o edema) e/o sull'occhio (cornea, iride, congiuntiva) ai sensi della Guida

- | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|---|-----|
| - se negativo | : | 0 | - se da struttura chimica (v. Tab. 3) | |
| - se irritante grado \geq 2 (pelle) | : | 1 | - e' possibile escludere potere irritante o corrosivo | : 0 |
| - se corrosivo (pelle) entro 4 ore | : | 2 | - risultano limitate indicazioni di potere irritante | : 1 |
| - se irritante (occhio) | : | 2 | - risultano chiare indicazioni di potere irritante | : 2 |
| - se corrosivo entro 3 minuti (pelle) | : | 3 | - risultano chiare indicazioni di potere corrosivo | : 3 |
| | | | - se classificabile come altamente tossico | : 3 |

1.3 Potere sensibilizzante ai sensi della Guida

- | | | | | |
|----------------------------------|---|---|--|-------|
| - se negativo | : | 0 | - se da struttura chimica (v. Tab. 3) | |
| - se positivo sulla pelle | : | 1 | - e' possibile escludere potere sensibilizzante | : 0 |
| - se positivo per via inalatoria | : | 2 | - se assenza di informazioni | : 0,5 |
| | | | - risultano indicazioni generiche di potere sensibilizzante | : 1 |
| | | | - risultano indicazioni specifiche di potere sensibilizzante | : 2 |
| | | | - se classificabile come altamente tossico | : 2 |

2. Tossicità subacuta, subcronica o cronica per via orale, inalatoria, cutanea (N.E.L. determinato o individuabile)

<p>---+ - se N.E.L. orale > 1.000 ms/Ks e/o N.E.L. inal. > 10 mg/l e/o N.E.L. cut. > 1.000 ms/Ks : 0 ---+ - se N.E.L. orale 100 - 1.000 ms/Ks e/o N.E.L. inal. 1 - 10 mg/l e/o N.E.L. cut. 200 - 1000 ms/Ks : 1 ---+ - se N.E.L. orale 10 - 100 ms/Ks e/o N.E.L. inal. 0,25 - 1 mg/l e/o N.E.L. cut. 25 - 200 ms/Ks : 3 ---+ - se N.E.L. orale < 10 ms/Ks e/o N.E.L. inal. < 0,25 mg/l e/o N.E.L. cut. 25 ms/Ks : 5 ---+</p>	<p>- secondo la gravità dei possibili effetti desumibili della struttura chimica (Vedi tab. 3) : 1-5</p>
---	--

3. Mutagenesi (ai sensi della Guida)

<p>- se provato non mutageno : 0 - se classificabile in Cat.3: 2 - se classificabile in Cat.2: 6 - se classificabile in Cat.1: 10</p>	<p>- se dati non significativi o assenza di dati : 2 - se da natura chimica risultano indicazioni per dubbio potere mutageno : 6 - se da natura chimica risultano indicazioni di chiaro potere mutageno : 10 (Vedi tab. 3)</p>
---	--

4. Cancerogenesi (ai sensi della Guida)

<p>- se provato non cancerogeno : 0 - se classificabile in Cat.3: 5 - se classificabile in Cat.2: 10 - se classificabile in Cat.1: 15</p>	<p>- se dati non significativi o assenza di dati : 2 - se da natura chimica sospetto generico di potere cancerogeno: 5 - se da natura chimica risultano indicazioni di potere cancerogeno : 10 - se da natura chimica risulta-</p>
---	--

		no indicazioni fondate di potere cancerogeno	:	15	
5. Effetti sulla riproduzione inclusa teratosenesi (ai sensi della Guida)					
- se provato privo di effetti	0	- se dati non significativi o assenza di dati	:	2	
- se classificabile in Cat. 3	5	- se da natura chimica risultano indicazioni di possibili effetti	:	5	
- se classificabile in Cat. 1	10	- se da natura chimica risultano indicazioni fondate di possibili effetti (Vedi tab. 3)	:	10	
C. PROPRIETA' ECOTOSSICOLOGICHE (Tot. max 25)					
1. Tossicita' acuta su pesce					
- se CL50 > 1.000 ppm	:	0	- se solubilita' in acqua < 0,01 g/l	:	0
- se CL50 100 - 1.000 ppm	:	1	- se solubilita' in acqua 0,01 - 1 g/l ma rapidamente degradabile	:	0
- se CL50 10 - 100 ppm	:	3	- se solubilita' in acqua 0,01 - 1 g/l ma non facilmente degradabile	:	1
- se CL50 < 10 ppm	:	5	- se solubilita' in acqua > 1 g/l ma rapidamente degradabile	:	3
			- se solubilita' > 1 g/l e non rapidamente degradabile	:	5
2. Tossicita' acuta su daphnia					
- se EC50 > 1.000 ppm	:	0	- se solubilita' in acqua < 0,01 g/l	:	0
- se EC50 100 - 1.000 ppm	:	1	- se solubilita' in acqua 0,01 - 1 g/l ma rapidamente degradabile	:	0
- se EC50 10 - 100 ppm	:	3	- se solubilita' in acqua 0,01 - 1 g/l ma non facilmente degradabile	:	1
- se EC50 < 10 ppm	:	5	- se solubilita' in acqua > 1 g/l ma rapidamente degradabile	:	3
			- se solubilita' in acqua > 1 g/l e non rapidamente degradabile	:	5
3. Tossicita' acuta su uccelli					
- se DL50 or. > 1.000 mg/Kg	:	0	- se rapidamente degradabile e diffusione localizzata	:	0
- se DL50 or. 100 - 1.000 mg/Kg	:	1	- se non facilmente degradabile e diffusione localizzata	:	1
- se DL50 or. 10 - 100 mg/Kg	:	3	- se non facilmente degradabile e di larga diffusione ambientale	:	3
- se DL50 or. < 10 mg/Kg	:	5	- se non facilmente degradabile e diffusione ambientale generalizzata	:	5

4. Tossicità su piante superiori

- se non fitotossico	1	0	- se aeriforme e facilmente de-		
- se fitotossico selettivo	1		gradabile	1	0
- se generalmente fitotossico	3		- se solubilità in acqua e/o		
- se generalmente fitotossico	5		nei grassi < 0,01 g/l	1	0
			- se solubilità in acqua e/o		
			nei grassi 0,01 - 1 g/l	1	1
			- se solubilità in acqua e/o		
			nei grassi > 1 g/l ma rapida-		
			mente degradable	1	3
			- se solubilità in acqua e/o		
			nei grassi > 1 g/l ma non rapi-		
			damente degradable	1	5

5. Effetti su alghe

- se provato privo di effetti	1	0	- se solubilità in acqua <		
- se esplica debole azione	3		0,01 g/l	1	0
- se esplica forte azione	5		- se solubilità in acqua 0,01 -		
- se esplica forte azione			1 g/l ma rapidamente degrada-		
- se esplica forte azione			bile	1	0
- se esplica forte azione			- se solubilità in acqua 0,01 -		
- se esplica forte azione			1 g/l ma non facilmente degra-		
- se esplica forte azione			dabile	1	1
- se esplica forte azione			- se solubilità in acqua > 1 g/l		
- se esplica forte azione			ma rapidamente degradable	1	3
- se esplica forte azione			- se solubilità in acqua > 1 g/l		
- se esplica forte azione			e non rapidamente degradable	1	5

II. PARAMETRI MOLTIPLICATIVI

1. Quantita' sul mercato
 - se assente sul mercato : 0
 - se < 1 t/anno : 0,5
 - se 1 - 100 t/anno : 1
 - se 100 - 1.000 t/anno : 1,5
 - se 1.000 - 10.000 t/anno : 2
 - se 10.000 - 100.000 t/anno : 2,5
 - se > 100.000 t/anno : 3

2. Pluralita' di esposizione diretta
 - 2.1 Sfera di esposizione personale
 - esposizione continua, come:
additivi, aromatizzanti e
coloranti alimentari; resi-
dui di pesticidi, di con-
cimi e di contaminanti am-
bientali, negli alimenti,
cessione da imballaggi per
alimenti, residui di coa-
diuvanti tecnologici ali-
mentari, cosmetici (saponi,
creme, lozioni, profumi,
preparati di bellezza);
residui, negli alimenti di
origine animale, di farma-
ci di uso zootecnico, di
integratori per mangimi : 1
 - esposizione saltuaria, co-
me:
disinfettanti, disinfestan-
ti di uso personale; far-
maci di uso umano : 0,5
 - assenza di esposizione : 0

 - 2.2 Sfera di esposizione domestica
 - esposizione continua, come:
detersivi, sbiancanti per
lavanderia, prodotti per
mobili, deodoranti, disin-
festanti e disinfettanti
di uso domestico, smacchia-
tori : 1
 - esposizione saltuaria come:
disincrostanti, prodotti
per il forno, prodotti per
moquettes, prodotti per la
cura della casa (vernici,
adesivi, carte da parati);

prodotti per giardinaggio;
prodotti per hobbies e
tempo libero; contaminanti
saltuari dell'ambiente do-
mestico (sostanze residue
da coibenti nell'edilizia,
da trattamenti dei mobili,
da lavori domestici sal-
tuari) : 0,5
- assenza di esposizione : 0

2.3 Sfera di esposizione professionale

- utilizzazione in molteppli-
ci ed importanti settori
industriali o artigianali
o agricoli : 1
- utilizzazione specifica in
limitati settori industria-
li, artigianali o agricoli: 0,5
- assenza di esposizione : 0

3. Diffusione ambientale

- diffusione generalizzata,
come:
pesticidi usati in agricoltu-
ra, fertilizzanti; emis-
sioni da impianti indu-
striali, emissioni da vei-
coli circolanti : 2
- larga diffusione, come:
residui nell'ambiente da
farmaci, additivi e inte-
rattori per mangimi di uso
zootecnico; emissioni da
impianti domestici; rifiu-
ti urbani; emissioni da
inceneritori : 1
- fonti di contaminazione
localizzate : 0,5
- nessuna diffusione : 0

4. Persistenza					
- degradabilità (biotica e/o abiotica) (entro 5 giorni)					
- se BOD5/ThOD > 90% s/o T/2 < 1 h	1	0,5	- se da struttura chimica e' presumibile alta reattività	1	0,5
- se BOD5/ThOD 60-90% s/o T/2 1 - 24 h	1	1	- se da struttura chimica e' presumibile facile decomposizione	1	
- se BOD5/ThOD 30 - 60% e/o T/2 24 h - 1 mese	1	1,5	- se presumibile lenta decomposizione	1	1,5
- se BOD5/ThOD < 30% s/o T/2 > 1 mese	1	2	- se da struttura chimica e' presumibile stabilità	1	2
5. Bioconcentrazione					
- coefficiente di ripartizione n.ottanolo/acqua					
- se log P < 0	1	0,5	- se solubilità nei grassi < 0,01 g/l	1	0,5
- se log P 0 - 3	1	1	- se solubilità nei grassi 0,01 - 1 g/l	1	1,0
- se log P > 3	1	1,5	- se solubilità nei grassi > 1 g/l	1	1,5
			- se calcolabile da solubilità in solventi org/solub. in acqua (come per log P)	1	0,5-1,5
6. Dimensioni popolazione a rischio					
- se intera popolazione	1	2			
- se settori parziali di popolazione	1	1,5			
- se lavoratori dell'industria e popolazioni limitrofe o lavoratori agricoli	1	1			
- se solo lavoratori, con possibilità di esclusione di contaminazione esterna (ciclo chiuso)	1	0,5			
- se nessuna popolazione a rischio	1	0			

**SORGENTI DI DATI PER LA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE:
DATI FISICO-CHIMICI**

Sergio Caroli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Considerazioni Generali

Sin dall'inizio degli anni '70 l'atteggiamento di gran parte dei paesi più industrializzati nei confronti del controllo dell'inquinamento ambientale e della protezione della salute da una diffusione incontrollata delle sostanze chimiche è andato subendo una radicale trasformazione. Il progresso tecnologico e la crescita industriale, infatti, sono stati affiancati da un analogo aumento nelle conoscenze degli effetti negativi da esse causati, permettendo in tal modo lo sviluppo di strategie di prevenzione assai più armoniche e sistematiche di quanto non fosse avvenuto nel passato. Se da un lato questa politica può essere ormai considerata irreversibile, dall'altro essa ha evidenziato notevoli e molteplici difficoltà di ordine pratico, la cui influenza sul buon esito delle azioni intraprese in questo settore è stata ed è tuttora determinante.

Dal complesso di tali problemi due aspetti, apparentemente opposti, ma in realtà complementari, risultano di particolare rilievo per il tema trattato, anche se le loro implicazioni sono ovviamente assai più estese. Il primo di essi concerne la necessità sempre più stringente di armonizzare al massimo le procedure in uso nei diversi paesi per l'ottenimento di dati ambientali. E' ormai un fatto acquisito che i fenomeni di inquinamento trascendono tutte le frontiere e le barriere socio-economiche per coinvolgere l'intero pianeta. Metodologie

e pratiche analitiche internazionalmente accettabili sono quindi un presupposto indispensabile perché le misure effettuate in luoghi, tempi e condizioni diverse siano realmente attendibili e confrontabili, tali quindi da permettere la migliore comprensione di cause ed effetti, ed in ultima istanza l'effettiva possibilità di controllo dei processi in atto. Ciò non significa peraltro l'instaurazione di una totale uniformità nei vari procedimenti di misura, controproducente e limitativa, quanto invece un reale progresso nella coerenza e compatibilità delle azioni intraprese e la piena trasparenza dei risultati conseguiti. Questi obiettivi fanno parte di un ampio ed articolato programma scientifico afferente al Gruppo di Lavoro Tecnologia, Sviluppo ed Occupazione, a sua volta inserito nel quadro dei Vertici Economici dei paesi più industrializzati (1). I settori principali in cui tale programma opera sono riportati per sommi capi nella Tabella 1. Formato nel 1982 (Vertice di Versailles), il Gruppo ha progressivamente suscitato l'interesse della comunità scientifica internazionale e portato all'attenzione dei governi di cui è emanazione una serie di proposte e suggerimenti che saranno oggetto d'esame per le opportune scelte e decisioni nel corso dell'imminente Vertice Economico di Venezia, previsto per l'inizio di Giugno di quest'anno.

Tabella 1

Gruppo di Lavoro Tecnologia, Sviluppo, Occupazione

Sei aree principali di intervento

- | | |
|--|---|
| - Inquinamento atmosferico | - Rifiuti tossici e |
| - Inquinamento marino | radioattivi |
| - Inquinamento dei corpi
idrici e dei suoli | - Variazioni climatiche |
| | - Tecniche appropriate di
coltivazione |
-

Il secondo aspetto è di altrettanta rilevanza sotto il profilo della salvaguardia degli ecosistemi e del ripristino di condizioni ambientali ottimali. Le norme entrate in vigore nel corso dell'ultimo decennio a livello internazionale e nazionale circa la produzione e la commercializzazione di nuove sostanze chimiche sono il felice esito delle attività incessanti da parte di organismi quali l'OCSE, la CEE e l'UNEP. La capacità di prevedere l'impatto ambientale di una sostanza e le sue conseguenze sulla salute prima ancora che la sua diffusione possa avere realmente luogo è dunque un fatto innovativo la cui portata non è ancora pienamente configurabile. Da questo punto di vista le caratterizzazioni fisico-chimiche rivestono per la relativa semplicità di esecuzione e per l'abbondanza delle informazioni generate una significatività di tutto rilievo, come verrà discusso nella sezione seguente.

Proprietà Fisico-chimiche ed Esposizione

Nell'ottica di questa trattazione i parametri fisico-chimici possono essere suddivisi in due categorie generali, rispettivamente in grado di agevolare la stima della pericolosità fisica posta da una sostanza e la valutazione del suo comportamento ambientale (2), come riportato in dettaglio nella Tabella 2.

E' ovviamente questo secondo gruppo a rivestire il maggior interesse ai fini della sua distribuzione nei settori ambientali aria, acque, suoli/sedimenti e fasi biotiche. Parametri come la densità relativa e la solubilità in acqua, ad esempio, forniscono preziose indicazioni circa la mobilità della sostanza quando essa venga a

contatto con l'idrosfera. La prima ne segnala la tendenza al galleggiamento o alla sedimentazione, qualora ovviamente sia trascurabile la seconda, e cioè ad essere trasportata a distanze più o meno grandi (si pensi al caso di un solvente organico di densità inferiore a quella dell'acqua ed immiscibile con quest'ultima), mentre l'idrosolubilità ne esprime la capacità di formare soluzioni e di conseguenza di permanere indefinitamente nella massa acquosa a meno di apprezzabili fenomeni di degradazione biotica ed abiotica.

Tabella 2

Proprietà Fisico-chimiche di Maggiore Rilievo

Ai fini della pericolosità fisica	Ai fini della diffusione ambientale
- Infiammabilità	- Peso molecolare
- Punto di infiammabilità	- Densità relativa
- Autoinfiammabilità	- Tensione superficiale
- Esplosività	- Tensione di vapore
- Proprietà ossidanti	- Idrosolubilità
	- Liposolubilità
	- Ripartizione ottanolo/acqua
	- Adsorbimento/desorbimento
	- Viscosità

La tensione di vapore a sua volta rende conto della velocità di dispersione nell'atmosfera, così come le costanti di adsorbimento e desorbimento nel suolo rivelano la predisposizione di una sostanza a fissarsi più o meno tenacemente alle fasi organiche ed inorganiche del terreno. Le potenzialità di interazione con gli organismi viventi

di sostanze chimiche estranee sono peraltro deducibili nelle grosse linee da proprietà quali la tensione superficiale, la liposolubilità ed il coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua. Nell'ordine, esse permettono una prima valutazione di quanto possano essere alterati i delicati equilibri interfacciali sulle pareti cellulari con conseguente amplificazione degli effetti indotti da agenti tossici; della capacità globale di accumulazione negli organismi tramite dissoluzione nei grassi; ed infine, ad integrazione e superamento delle informazioni così ottenute, dei fenomeni di bioaccumulo presumibilmente in grado di aver realmente luogo. Inoltre, caratteristiche come il punto di fusione, il punto di ebollizione, la viscosità ed altre ancora contribuiscono a generare un quadro più completo ed articolato circa lo stato fisico della sostanza nell'ambiente, e ad evidenziare quindi quali comparti siano prioritariamente interessati.

Per quanto tutto ciò sia certamente molto utile, il complesso di tali informazioni non va molto oltre una mera sequenza di dati non organizzati. Queste informazioni possono invece essere sfruttate in modo assai più funzionale collegando tra di loro quelle di maggiore significatività per il tramite di relazioni che quantizzino e razionalizzino lo specifico contributo di ciascun dato e rendano perciò possibile un valido confronto di situazioni anche molto diverse. Va comunque specificato che ciò implica due diversi ordini di obiettivi, anche se in stretta connessione logica tra di loro. Nel primo caso infatti si mira ad identificare il comparto ambientale maggiormente soggetto alla diffusione della sostanza in esame, mentre nel secondo si vuole stabilire un ordine di priorità tra le varie sostanze per individuare quelle che possono porre i rischi più elevati e concentrare quindi su queste ultime le risorse disponibili.

Nella prima ipotesi una delle procedure concettualmente più semplici, anche se operativamente complessa, e comunque esemplificativa di quanto detto sopra, è quella basata sul calcolo della cosiddetta fugacità (f), sviluppata da Mackay (3, 4, 5) pochi anni or sono sulla scia dei lavori di Klöpfer (6). Essa permette di prevedere il comportamento chimico di una sostanza, di determinarne il sito di accumulo preferenziale e di stabilire quali altri dati ambientali siano necessari per una valutazione più completa. La fugacità ha le dimensioni di una pressione e può essere considerata come la tendenza di una sostanza ad abbandonare una certa fase. Essa è legata alla concentrazione della sostanza stessa tramite una costante denominata "capacità di fugacità" (Z), le cui dimensioni sono $\text{gmol/m}^3 \text{ atm}$ e che dipende dalle condizioni di temperatura e pressione, dalla natura della sostanza esaminata e dal mezzo considerato. Come la sua stessa definizione suggerisce, Z quantifica la capacità della fase in termini di fugacità. In altre parole, una sostanza tenderà ad accumularsi in fasi con alti valori di Z o dove elevate concentrazioni possono essere raggiunte senza creare fugacità notevoli. La conoscenza dei valori di Z per ciascun comparto ambientale permette quindi di prevedere come la sostanza potrà ripartirsi. L'equilibrio tra le diverse fasi sarà raggiunto quando la fugacità avrà conseguito lo stesso valore in ciascuna di esse. A seconda del mezzo considerato il calcolo della fugacità, peraltro di una certa difficoltà, richiede la conoscenza di parametri quali la tensione di vapore, la pressione parziale, la solubilità in acqua, il coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua e le costanti di adsorbimento/desorbimento. La Tabella 3 riassume le relazioni fondamentali valide per le diverse fasi.

Una delle maggiori limitazioni del modello di Mackay risiede nella necessità di stabilire i valori dei volumi dei compartimenti

ambientali interessati ed il contenuto in carbonio organico di suoli e sedimenti. Ulteriori procedimenti di calcolo sono stati tuttavia sviluppati e sono tuttora oggetto di sensibili progressi per svincolare i risultati dalla dimensione dei settori considerati.

Tabella 3
Fugacità nelle Diverse Fasi Secondo Mackay

$$C = Zf$$

C = concentrazione; Z = capacità di fugacità; f = fugacità)

- Sostanza pura: $Z = 1/Pv$ (P = tensione di vapore, v = volume molare)
 - Fasi gassose: $Z = 1/RT$ (T = temperatura, R = costante universale dei gas)
 - Fasi liquide: $Z = 1/H$ (H = costante di Henry)
 - Fasi adsorbite: $Z = 10^6 k_p S/H$ (k_p = coefficiente di adsorbimento, S = concentrazione della fase adsorbente)
 - Fasi biotiche: BYk_{ow}/H (B = volume relativo della fase biotica, y = coefficiente di proporzionalità, k_{ow} = coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua)
-

Con analoghe finalità Neely (7) ha proposto di recente tre espressioni in grado di stimare la ripartizione ambientale di una sostanza, come illustrato nella Tabella 4, per le quali è richiesta soltanto la conoscenza della massa molare, della tensione di vapore e della idrosolubilità. Anche in questo caso le condizioni poste all'inizio del calcolo possono portare in alcuni casi specifici a conclusioni notevolmente divergenti dall'evidenza sperimentale. Il valore di tali proiezioni resta comunque notevole, anche se è indispensabile un sostanziale miglioramento dei metodi seguiti.

Tabella 4

Ripartizione Ambientale Secondo il Modello di Neely

$$R (\% \text{ in aria}) = -0.247/H + 7.9 \log S + 100.6$$

$$R (\% \text{ in acqua}) = 0.054/H + 1.32$$

$$R (\% \text{ in suoli e sedimenti}) = 0.194/H - 7.65 \log S - 1.93$$

$$H = (\text{tensione di vapore} \times \text{massa molare}) / (\text{idrosolubilità})$$

$$S = (\text{idrosolubilità}) / (\text{massa molare})$$

Stima delle Priorità

Per quanto riguarda la possibilità di stabilire in via preliminare il grado di pericolosità posto da sostanze potenzialmente tossiche, in altra parte di questo corso se ne sono trattati i presupposti, le strategie, gli scopi ed i limiti. Qui sembra opportuno comunque richiamare brevemente alcuni aspetti che hanno per molti versi influito sugli sviluppi successivi in questo settore. Già all'indomani dell'entrata in vigore nella Comunità Europea della Direttiva 79/831, la distinzione che questa sanciva tra sostanze chimiche "vecchie" e "nuove", se da un lato imponeva e razionalizzava l'acquisizione di dati per la valutazione del rischio potenziale per la salute e l'ambiente, dall'altro evidenziava chiaramente la necessità di selezionare con criteri univoci ed efficaci quelle sostanze che a causa della loro pericolosità sollecitassero indagini più approfondite e tempestive. L'iniziativa in questo settore fu presa da Schmidt-Bleek ed il suo gruppo di lavoro (8) e ha portato all'elaborazione di un procedimento di una certa validità per la

categorizzazione del rischio. In sintesi, questo si basa sull'ottenimento per ciascuno dei tre compartimenti principali (aria, acqua e suoli/sedimenti) di un parametro, designato rispettivamente con X, Y e Z, risultante dall'opportuna combinazione di un fattore legato all'esposizione con una grandezza relativa agli effetti causati nel mezzo considerato. Tale parametro è quindi suscettibile di esprimere in modo oggettivo il rischio inerente al compartimento di pertinenza. Le espressioni corrispondenti sono elencate in Tabella 5.

Tabella 5
Categorizzazione del Rischio Secondo Schmidt-Bleek

- Aria: $X = E_{ar} \times EF'_{ar}$; $E_{ar} = (C_{ar} \times P_{ar})/U$;
 $EF'_{ar} = EF_1 + (EF_m + EF_p)/2$

- Acqua: $Y = E_{ac} \times EF'_{ac}$; $E_{ac} = (C_{ac} \times (P_{ac} + BA))/U$;
 $EF'_{ac} = EF_{ac} + (EF_m + EF_p)/2$

- Suoli e Sedimenti: $Z = E_{ss} \times EF'_{ss}$; $E_{ss} = (C_{ss} \times P_{ss})/U$;
 $EF'_{ss} = EF_1 + (EF_m + EF_p)/2$

(X, Y, Z = fattori di distribuzione nei tre compartimenti; E_{ar} , E_{ac} , E_{ss} = esposizione; EF'_{ar} , EF'_{ac} , EF'_{ss} = effetti; C = compartimentalizzazione; P = persistenza; BA = bioaccumulazione; U = utilizzazione; EF_1 = tossicità per i mammiferi, orale od inalativa; EF_{ac} = media della tossicità acuta per pesci e dafnie; EF_m = mutagenicità; EF_p = sensibilizzazione della pelle)

E' in particolare il fattore esposizione che richiede la disponibilità di dati fisico-chimici di base sia attraverso il potenziale di bioaccumulazione, valutato per mezzo del coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua, sia mediante la compartimentalizzazione, calcolata secondo i metodi, già esposti, di Mackay o di Neely e che a loro volta necessitano dei parametri segnalati in precedenza. La persistenza è peraltro stimata per mezzo delle costanti di idrolisi, della fotodegradabilità o della biodegradabilità. In definitiva, viene attribuito a ciascun parametro un punteggio proporzionale alla sua entità o rilevanza ai fini dell'esposizione o degli effetti. I valori così ottenuti per X, Y e Z vengono successivamente trasformati nei tre valori normalizzati x, y e z, la cui oscillazione massima è compresa tra 0 e 1. Tre possibili classificazioni ne conseguono a seconda che i valori di x, y e z cadano tra 0 e <0.25, 0.25 e <0.50 e 0.50 e 1. La sostanza viene pertanto ad essere collocata nella classe di appartenenza del minore dei tre parametri. Quando essa finisce nella fascia tra 0 e 0.25, la si ritiene tale da necessitare immediati e più estesi esami. L'applicazione di questo procedimento a sostanze di cui è già ampiamente noto il comportamento ambientale porta a conclusioni per lo più in accordo con l'esperienza e dà quindi garanzie sufficienti circa la sua attendibilità. Va peraltro sottolineato che la categorizzazione del rischio è solo un esercizio inteso a selezionare con rapidità sostanze di importanza prioritaria. Esso perciò non può certo sostituire la valutazione del rischio ambientale che dovrà comunque avvenire ad uno stadio successivo.

Commenti Conclusivi

Quanto sopra esposto è un chiaro indice della notevole complessità e delle molte sfaccettature dell'argomento. Non va a questo riguardo sottovalutato l'aspetto relativo alla qualità dei dati fisico-chimici disponibili, a sua volta subordinato all'adozione

di norme di buona pratica di laboratorio, al loro riconoscimento reciproco ed all'elaborazione a livello internazionale di sistemi armonizzati di misura, come già discusso nella sezione introduttiva. Le informazioni reperibili in molte banche di dati, sia nazionali che internazionali, sono di grande ausilio per l'esame retrospettivo dell'impatto ambientale di sostanze già da tempo note e circolanti. La loro attendibilità è quindi fondamentale per il buon esito delle valutazioni suddette. Tutto ciò costituisce un bagaglio estremamente ricco e versatile che, se appropriatamente utilizzato, viene a costituire un passo notevole verso quella preconizzata tossicologia predittiva che, permettendo la previsione degli effetti biologici delle sostanze chimiche, consentirà di ridurre drasticamente il numero ed i costi delle indagini sperimentali. Il ruolo chiave delle proprietà fisico-chimiche sotto questo profilo è pertanto evidente e lo sviluppo di procedimenti capaci di integrarle in modelli di distribuzione ambientale realmente applicabili va visto come uno degli obiettivi da perseguire con maggiore decisione e coerenza.

Bibliografia

1. Economic Summit Environment Experts, Report on Current International Scientific Activities in Improvement and Harmonization of Techniques and Practices of Environmental Measurement, Munich, FRG, 1986.
2. S. Caroli, R. Binetti, F. Petrucci, Ann. Ist. Sup. Sanità, XVII (1981), 75.
3. D. Mackay, Environ. Sci. Technol., 13 (1979), 1218.
4. D. Mackay, S. Paterson, Environ. Sci. Technol., 15 (1981), 1006.
5. D. Mackay, S. Patterson, Environ. Sci. Technol., 18 (1984), 207A.

6. W. Klöpfer, R. Frische, W. Schönborn, Forschungsbericht Nr. 101 04 009/13 des Umweltforschungsplanes des Bundesministers des Innern, 1979.
7. W. B. Neely, in: Toxic Chemicals, R. Haque (Ed.), Ann Arbor, Mich., 1980.
8. F. Schmidt-Bleek, W. Haberland, A. W. Klein, S. Caroli, Chemosphere, 11 (1983), 383.

EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE E AMBIENTALE
STUDI DESCRITTIVI E INDAGINI DI COORTE

Pietro Comba

Istituto Superiore di Sanita', Roma

Il presente contributo, insieme a quello di G. Ronco relativo agli studi caso-controllo ed al rischio attribuibile, rappresentano una breve sintesi delle metodologie di indagine epidemiologica applicata alle esposizioni ambientali e professionali.

Si e' ritenuto opportuno presentare, seppure in termini sommari, una serie di approcci comunemente impiegati: studi descrittivi, studi di coorte, studi caso-controllo, e prima ancora richiamare brevemente le principali misure di frequenza e di associazione impiegate in epidemiologia.

Prima di esaminare le questioni metodologiche legate ai vari tipi di studio, e' opportuno effettuare alcune considerazioni relative ai rapporti fra l'epidemiologia occupazionale e l'epidemiologia ambientale in senso lato.

IL PRESENTE CONTRIBUTO UTILIZZA IN PARTE MATERIALI RELATIVI AL CORSO "INTRODUZIONE AI PRINCIPI E METODI DELL'EPIDEMIOLOGIA", TENUTOSI PRESSO L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' IN DATA 16-21/2/87, E ATTUALMENTE IN CORSO DI STAMPA COME RAPPORTO ISTISAN (BISANTI ET AL. 1987).

EPIDEMIOLOGIA OCCUPAZIONALE E EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE

Lo studio degli effetti dell'ambiente sulla salute dell'uomo ha da sempre costituito uno dei filoni principali dell'epidemiologia. Al termine "ambiente" si puo' assegnare un significato molto ampio ed onnicomprensivo, ma in questo sede ci si limita a considerare l'insieme degli agenti chimici prodotti in rapporto alle attivita' industriali, con i quali la popolazione puo' venire a contatto.

L'esposizione della popolazione generale ad un dato agente ambientale, come e' stato discusso nelle precedenti relazioni, e' funzione di un numero elevato di variabili. All'interno di tale popolazione, esistono dei 'gruppi a rischio' costituiti da un numero limitato di soggetti che per motivi generalmente (ma non esclusivamente) professionali sono esposti ad un dato agente con modalita' particolari, in termini di intensita' e durata. Lo studio della morbosita' o mortalita' rilevata fra questi soggetti riveste una duplice importanza: fornire notizie su quei particolari gruppi a rischio, e contribuire a stimare gli effetti sulla salute di tutti i membri delle popolazioni di esposizioni a basse dosi degli agenti chimici in esame.

L'epidemiologia occupazionale studia popolazioni di dimensioni relativamente limitate, caratterizzate da esposizioni importanti, e generalmente documentate. L'epidemiologia ambientale si avvale dei riscontri degli studi occupazionali, ma in piu' prende in esame anche altri tipi di approcci, vengono considerati ad es. i residenti di un'area particolarmente inquinata, gli utenti di una fonte di approvvigionamento idrico, i soggetti coinvolti in episodi di contaminazione chimica in seguito ad incidenti.

Il problema centrale dell'epidemiologia ambientale in generale, e di quella occupazionale, e' la definizione delle esposizioni. Assegnare correttamente i membri di una popolazione alle varie categorie d'esposizione consente di attribuire la patologia in eccesso alla presenza di determinati fattori in certe dosi. Questo compito e' generalmente piu' agevole negli studi occupazionali, perche' si ha un numero relativamente limitato di agenti presenti in dosi elevate; il ruolo di variabili spurie, non controllate (fattori di "confondimento") e' in questi casi meno rilevante. Al contrario, negli studi su esposizioni ambientali si ha spesso a che fare con esposizioni a numerosi agenti, tutti o quasi in basse dosi. Cio' rende assai piu' arduo suddividere la popolazione in sottogruppi opportuni, al fine di effettuare i confronti reputati interessanti.

MISURE DI INTERESSE EPIDEMIOLOGICO

Misure di frequenza

Il verificarsi di un evento di interesse sanitario in una popolazione viene descritto da due tipi principali di misure, la prevalenza e l'incidenza.

La prevalenza e' una proporzione in cui il numero di casi di una data malattia, presenti in un certo momento, viene rapportato al numero complessivo di persone presenti nello stesso momento.

L'incidenza misura la frequenza con cui le persone si ammalano. Il numeratore di questa misura e' rappresentato dal numero di nuovi casi comparsi nella popolazione in esame in quell'arco di tempo; il denominatore e' dato dall'insieme delle persone a rischio di ammalarsi, seguite per l'arco di tempo considerato. Il denominatore di una misura di incidenza deve tenere conto sia del numero di persone seguite, che della durata del follow-up, e viene generalmente espresso in persone-anno.

La conoscenza dell'incidenza e' utile, oltre che come misura della frequenza della malattia, per stimare il rischio individuale. Il rischio indica la probabilita' di ammalarsi in un certo arco di tempo per un individuo appartenente a una data popolazione, e viene stimato a partire dall'incidenza sperimentata in quella popolazione. Se in 10 anni si sono ammalati 4 soggetti su 1000, il rischio individuale riferito al prossimo decennio sara' del 4%. Il rischio e' stimato a partire dall'incidenza cumulativa, che rappresenta un dato medio su un periodo di tempo generalmente lungo. Se si e' interessati alla misura istantanea dell'incidenza, in una popolazione che muta nel tempo, si calcola la cosiddetta 'densita' di incidenza', che tiene conto delle variazioni del denominatore nel tempo. A titolo d'esempio, se in un certo arco di tempo si ammala 1 soggetto su 100 membri di una popolazione, l'incidenza cumulativa sara' di 10/100, mentre la densita' di incidenza sara' compresa fra 1/99 e 1/100 a seconda se il soggetto si e' ammalato all'inizio o alla fine del periodo in esame. Se per malattie molto rare questo tipo di differenza risulta trascurabile, non e' cosi' per le malattie piu' frequenti; se ad es. si ammalano 20 soggetti su 100, il rischio e' 20%, la densita' d'incidenza puo' assumere una serie di valori compresi fra 20/100 e 20/80.

Misure di associazione

Queste misure riflettono la forza della relazione fra due variabili, rispettivamente una misura di frequenza di malattia e un indicatore di esposizione. Sotto l'ipotesi di "indipendenza", cioè se l'indicatore di esposizione non rappresenta un vero e proprio fattore di rischio in esame, la frequenza della malattia è costante nei sottogruppi di popolazione caratterizzati da diversi livelli di esposizione al fattore. Nel caso più semplice si hanno due soli livelli: esposti e non esposti.

Negli studi in cui è possibile calcolare l'incidenza, i confronti possibili sono rapporti o differenze tra le incidenze di malattia osservate nei due gruppi.

I rapporti tra i tassi e i rischi forniscono una misura relativa dell'associazione, dato che riflettono la maggior frequenza della malattia fra gli esposti rispetto ai non esposti.

Il rapporto tra densità di incidenze ha forma matematica

$$RDI = \frac{DI \text{ esposti}}{DI \text{ non esposti}}$$

può assumere valori tra 0 e +∞. Quando RDI = 0 vuol dire che l'incidenza tra gli esposti è nulla e che quindi il fattore ha un valore protettivo nei confronti della malattia.

Quando RDI = +∞ vuol dire che l'incidenza tra i non esposti è nulla e che quindi essere stati esposti è necessario allo sviluppo della malattia.

Quando RDI = 1 la frequenza della malattia è la stessa nei due gruppi per cui non c'è associazione tra esposizione e malattia.

Il rapporto tra incidenze cumulative viene chiamato rapporto tra rischi o rischio relativo e analogamente al precedente è:

$$RR = \frac{IC \text{ esposti}}{IC \text{ non esposti}}$$

Tenoricamente se il periodo di osservazione (Δt) alla fine del quale viene calcolata l'incidenza cumulativa e' molto breve ($\Delta t \rightarrow 0$), il limite di RR e' RID (che infatti e' un rapporto tra medie di misure istantanee) per cui $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} RR = RID$.

Negli studi caso-controllo non e' possibile ottenere stime dell'incidenza e quindi RR non e' calcolabile direttamente. Se consideriamo il confronto tra i casi e i controlli rispetto ad un'esposizione antecedente, in una tabella di contingenza del tipo:

	CASI	CONTROLLI	
ESPOSTI	a	b	OR = ad/bc
NON ESPOSTI	c	d	

dove a, b, c e d rappresentano le frequenze osservate nello studio; a/c indichera' il rapporto tra i casi esposti e quelli non esposti, analogamente b/d indichera' il rapporto tra persone sane esposte e non esposte. Il rapporto tra questi valori stimerà l'eccesso o il difetto di esposizione tra i casi rispetto ai controlli cioè ad/bc e' l'exposure odds ratio oppure odds ratio (OR). Il termine "odds ratio" puo' essere tradotto dall'inglese con "rapporto tra pronostici" ed e' un termine riferibile ad esempio all'esito di una scommessa (i pronostici sono 4 a 1, 10 a 1, ecc.).

Se lo studio caso-controllo utilizza casi di malattia incidenti e i controlli sono rappresentativi della popolazione candidata da cui provengono i casi, allora OR = RID. In ogni caso l'OR e' lo stimatore del parametro RR.

Con queste stime del Rischio Relativo siamo in grado di affermare quante probabilita' in piu' ha di ammalarsi, chi e' stato esposto, rispetto a chi non e' stato esposto. Facendo invece la differenza tra le misure di frequenza, otteniamo una misura dell'associazione in termini assoluti, indicando "l'eccesso" in confronto al valore "di fondo" della proporzione di casi attribuibili alla particolare esposizione in esame.

La differenza tra le due misure di incidenza viene infatti chiamata rischio attribuibile ed e' del tipo:

$$RA = \text{Incidenza esposti} - \text{Incidenza non esposti}$$

Conoscendo l'incidenza nei non-esposti e il rischio relativo, la differenza e' calcolabile come:

$$RA = \text{Incidenza}_{\text{non esp.}} (RR - 1)$$

Analogamente possiamo calcolare la differenza tra misure di prevalenza e di mortalita'.

Una misura del rischio attribuibile puo' anche essere ottenuta calcolando la frazione eziologica, data da:

$$FE = \frac{I_{\text{totale}} - I_{\text{non esposti}}}{I_{\text{totale}}}$$

Se conosciamo la proporzione (p) dei soggetti, nella popolazione, che e' esposta al fattore in studio, allora:

$$FE = \frac{p (RR - 1)}{p (RR - 1) + 1}$$

in questo modo possiamo stimare la massima proporzione di casi che e' attribuibile all'esposizione. La FE dipende dalla proporzione di popolazione esposta e dalla forza dell'associazione tra esposizione e malattia. La frazione eziologica tra gli esposti e' invece funzione del solo rischio relativo e misura la probabilita' che un caso esposto abbia sviluppato la malattia come risultato dell'esposizione. Essa viene calcolata come:

$$FE = \frac{I_{\text{esposti}} - I_{\text{non esposti}}}{I_{\text{esposti}}} = \frac{RR - 1}{RR} = \frac{FE}{\text{prop. casi esposti}}$$

Se $FE = 1$ allora $RR = \infty$ indicando che l'esposizione e' una causa necessaria di malattia.

Il calcolo della frazione eziologica e' particolarmente utile nelle decisioni in sanita' pubblica, perche' fornisce un'indicazione dell'importanza di un certo fattore di rischio in una popolazione. Se ad esempio l'esposizione e' rara, i casi ad essa attribuibili nella popolazione

complessiva sono pochi, anche se l'associazione e' cosi' forte che la maggior parte dei casi insorti fra gli esposti sono effettivamente provocati da quella esposizione.

STUDI DESCRITTIVI

Gli studi epidemiologici vengono tradizionalmente suddivisi in due categorie: gli studi descrittivi e quelli analitici. Tale distinzione è in parte artificiosa, tanto che i due momenti (descrittivo e analitico) coesistono negli studi epidemiologici di ampio respiro. La suddivisione risponde alla necessità di distinguere fra studi il cui scopo è principalmente quello di fornire informazioni sulla frequenza di un determinato evento e la sua distribuzione nella popolazione, e studi il cui obiettivo è principalmente riconoscere i determinanti causali di una malattia.

Studi di casistica

Più che di veri e propri studi si tratta di segnalazioni, desumibili dalla casistica personale di una clinica, dell'associazione tra un sospetto fattore eziologico e una particolare malattia.

Gli studi di casistica vanno considerati come fonte di ipotesi eziologiche da confermare con successive indagini mirate. La loro validità è limitata dai fattori di selezione nell'accesso ai servizi, dall'assenza di un gruppo di controllo, dalla identificazione di sole patologie gravi e/o rare, dalla scarsa affidabilità dei metodi di rilevazione dei fattori di rischio in questione. I risultati degli studi di casistica sono tanto più convincenti quanto più la condizione patologica studiata e il fattore di rischio considerato sono rari e quindi diventa molto improbabile che la loro associazione si sia prodotta per caso. Per questa ragione sono risultate convincenti, anche se desunte da studi di casistica, le associazioni talidomide e foocomelia; angiosarcoma epatico ed esposizione professionale a cloruro di vinile monomero; mesotelioma della pleura ed esposizione ad asbesto, associazioni tutte che hanno trovato conferma in studi epidemiologici analitici successivi.

Studi di correlazione

Questo tipo di studi consiste in indagini in cui le caratteristiche di una popolazione (o gruppo di persone) vengono rapportate alla frequenza con cui un evento morboso si verifica nella stessa popolazione. La caratteristica in esame e l'evento, nella popolazione, vengono trattate come due variabili statistiche tra le quali e' possibile calcolare il coefficiente di correlazione. Tale coefficiente e' una misura dell'interdipendenza nella distribuzione fra le due variabili considerate, ma non ci permette da solo di trarre conclusioni sulla natura causale dell'associazione in esame.

Gli studi di correlazione hanno spesso come oggetto la mortalita' per una certa malattia in uno o piu' territori (studi di correlazione geografica), che viene messa in relazione con la diversa distribuzione negli stessi territori di uno o piu' fattori di rischio. In questo modo e' possibile, ad esempio, studiare la mortalita' per cancro della vescica in zone geografiche con diversa concentrazione di industrie chimiche di vario tipo, oppure si puo' studiare se e come si e' modificata nel tempo la mortalita' per ischemia coronarica in una stessa zona dove e' cambiata la durezza dell'acqua nella rete idrica (studi di correlazione temporale). Questi studi sono chiamati di correlazione geografica o temporale perche' sia le informazioni sulla condizione patologica che quelle sul presunto agente eziologico sono desunte dalla collettivita' nel suo complesso e non dai singoli individui che la compongono. Uno studio di correlazione che, ad esempio, abbia il cancro del polmone come malattia in studio e il fumo di sigarette come possibile fattore eziologico, non implica l'osservazione della presenza o meno della malattia e dell'esposizione in ogni soggetto, ma della frequenza di morte per questa malattia e della vendita di tabacco nell'intera area considerata.

Il fatto di studiare le due variabili a livello di popolazione nel suo insieme, senza sapere come si distribuiscono nei singoli individui, puo' condurre all'"errore ecologico".

E' assai raro che gli studi di correlazione prendano in considerazione dati di morbosita' anziche' di mortalita'; questo avviene di solito in presenza di condizioni favorevoli come ad esempio l'esistenza di registri territoriali di patologia

I principali svantaggi degli studi di correlazione sono:

- Lo scarso controllo della qualità dei dati: di solito essi si basano sui dati delle statistiche correnti raccolti per altri scopi da altri osservatori.
- La presenza di numerosi fattori confondenti non facilmente controllabili. Due popolazioni (o una stessa popolazione in due momenti diversi) differiscono per molti altri fattori oltre a quello considerato e uno di questi potrebbe essere responsabile della differenza osservata.
- La distorsione detta di "diluizione". Se un'associazione causale riguarda solo una piccola parte della popolazione in studio (ad esempio solo un limitato numero di soggetti esposti professionalmente ad un fattore cancerogeno), difficilmente può essere messa in evidenza se si considera la popolazione nel suo insieme.

D'altro canto, gli studi di correlazione presentano alcuni vantaggi:

- Rapidità di effettuazione e costi assai modesti.
- Possibilità di esplorare dati relativi a popolazioni consistenti sul piano numerico.
- Possibilità di saggiare diverse ipotesi nella fase iniziale di una ricerca.

La credibilità di uno studio di correlazione, in termini di inferenza causale, è notevolmente accresciuta quando l'associazione sia specifica, i possibili fattori di confondimento siano controllati (utilizzando di solito i coefficienti di correlazione multipla), e soprattutto vi sia una plausibilità biologica ed una coerenza nelle relazioni studiate.

GLI STUDI DI COORTE

Gli studi di coorte hanno come oggetto la mortalità o l'incidenza di malattie in popolazioni di cui sono note le modalità di esposizione individuale ad un agente (fattore di rischio).

Si possono distinguere due approcci fondamentali per la selezione dei soggetti da studiare:

- 1) L'identificazione di un gruppo di persone che subiscono o hanno subito un'esposizione particolare (per qualità e/o intensità) legata allo stile di vita e/o di lavoro oppure per situazioni inusuali (ad es. incidenti professionali oppure terapia);
- 2) L'utilizzo di un campione della popolazione generale in cui esiste eterogeneità di esposizione al sospetto fattore eziologico (ad esempio lo studio di Framingham in cui un campione della popolazione locale fu seguito per 30 anni per determinare l'associazione tra vari fattori di rischio e incidenza di malattie cardiovascolari).

Il valore informativo di uno studio di coorte dipende in primo luogo dall'accuratezza e completezza dei dati relativi all'esposizione. Oltre a considerare l'informazione sull'esposizione e sull'esito (presenza/assenza di malattia) e' generalmente necessario raccogliere dati su altre variabili, che potrebbero influenzare la misura dell'associazione fra l'esposizione e la malattia in esame.

Gli studi di coorte hanno una direzione nel tempo: in primo luogo, si individuano i soggetti e li si assegna alle categorie di esposizione, in seguito si accerta lo stato in vita (o lo stato di salute) di ognuno alla fine del periodo di osservazione.

Uno studio di coorte ci consente di ottenere stime di tutte le piu' importanti misure di associazione come i rapporti fra tassi, le differenze fra tassi e le frazioni eziologiche. E' inoltre possibile stimare l'errore associato a tali misure, e quindi avere piu' elementi per valutare un'associazione.

La pianificazione dello studio e' una fase particolarmente delicata, durante la quale si prevencono gli errori sistematici che porterebbero ad una distorsione dei risultati dello studio.

I criteri di ammissibilita' alla coorte vanno definiti in modo da includere i soggetti effettivamente esposti, e la durata del periodo in studio deve tenere conto dei meccanismi biologici del fenomeno studiato, in particolare del tempo di induzione - latenza della malattia.

La validita' di uno studio di coorte dipende da una serie di attenzioni alle diverse fasi di cui si compone lo studio stesso:

- :- Validita' della selezione dei soggetti, intesa come effettiva completezza della coorte rispetto alle condizioni di ammissibilita' prefissate. Se la perdita di soggetti al follow-up e' modesta (orientativamente, inferiore al 5%), si puo' ritenere che non vi siano distorsioni rilevanti nei risultati.
- :- Validita' dell'informazione. Si tratta di raccogliere per ogni soggetto le notizie sulle pregresse esposizioni e sullo stato in vita (o sulle cause di morte) con un livello costante di accuratezza. La misclassificazione (esposti/non esposti, vivi/morti ecc.) deve essere contenuta e, soprattutto, si deve essere sicuri che sia casuale e non sistematica.
- :- Validita' della popolazione di riferimento. Gli studi epidemiologici sono sempre di tipo comparativo. Una coorte puo' essere confrontata con un'altra coorte di soggetti non esposti all'agente in esame (ma simili, per altre caratteristiche, agli esposti), o, piu' frequentemente, viene confrontata con la popolazione generale (nazionale, regionale, provinciale). Quest'ultima procedura e' meno soddisfacente per quanto riguarda la comparabilita', in quanto la popolazione generale comprende anche i soggetti non idonei al lavoro, che hanno una mortalita' piu' elevata di quella della popolazione attiva. Tuttavia, e' molto difficile trovare coorti di non esposti da usare come riferimento, ed inoltre e' preferibile disporre di una popolazione di riferimento di dimensioni numeriche consistenti (popolazione generale), per disporre di tassi stabili, particolarmente rispetto alle malattie rare.

Oltre agli aspetti di validita', che hanno a che fare con la prevenzione degli errori sistematici, occorre pianificare le dimensioni numeriche dello studio, con l'obiettivo di contenere l'errore casuale. Le tecniche per stabilire le dimensioni numeriche di uno studio di coorte sono descritte nelle fonti citate in bibliografia.

L'analisi dei risultati viene fatta calcolando gli

anni-persona che costituiscono la coorte, stratificati per classi d'età, periodo di calendario, durata di esposizione e tempo di induzione-latenza (inteso come tempo trascorso dalla prima esposizione). A questi anni-persona, che costituiscono il "denominatore", si applicano i tassi di mortalità della popolazione di riferimento per stimare il numero di morti attese. Il Rapporto Standardizzato di Mortalità, SMA, definito come rapporto fra il numero di morti osservate e il numero di morti attese, ed il suo intervallo di confidenza forniscono indicazioni sulla presenza di un eventuale incremento di una o più cause di morte nella coorte. Lo studio dell'SMA è particolarmente interessante se viene effettuato in funzione della durata di esposizione e del tempo di latenza.

Recentemente, l'SMA è stato oggetto di una serie di critiche metodologiche, in quanto esso è influenzato dalla frequenza "naturale" della malattia nei non esposti. Uno stesso numero di "extra-cases", cioè casi indotti dall'esposizione (casi attribuibili) corrisponde a un SMA molto alto se il numero di attesi è molto basso, e ad un incremento modesto dell'SMA se il numero di attesi è elevato.

L'analisi degli studi di coorte in termini di "extra-cases" è effettuata comunemente negli studi sugli effetti delle radiazioni; a tutt'oggi, negli studi relativi agli agenti chimici, è invece prevalso l'uso dell'SMA.

Per illustrare questo problema si puo' menzionare un esempio. Diversi studi di epidemiologia ambientale hanno affrontato il problema dell'azione cancerogena dei trihalometani nell'acqua potabile. Sono comparse nella letteratura scientifica segnalazioni di eccessi di alcuni tipi di tumore in aree in cui si consumano con maggior frequenza acque clorurate, ma i diversi studi finora comparsi presentano un quadro contraddittorio, e le associazioni segnalate potrebbero essere dovute a fattori di confondimento non adeguatamente controllati.

D'altro canto, se l'esposizione ambientale e' definita con maggior specificita', e' possibile avere indicazioni piu' accurate. Si vedano ad es. gli studi relativi all'insorgenza di tumori infantili e leucemie nelle aree in prossimita' di installazioni e linee elettriche. Queste ricerche, basate su un approccio di coorte o di tipo caso-controllo, pur non avendo portato a conclusioni definitive, hanno fornito elementi interessanti per valutare l'azione cancerogena dei campi elettromagnetici a frequenze estremamente basse.

Si consideri infine la questione degli studi epidemiologici relativi ai pesticidi. Un numero limitato di studi di coorte relativi ai produttori, e alcuni studi caso-controllo relativi agli utilizzatori in agricoltura hanno consentito di valutare l'azione cancerogena degli erbicidi clorofenossiacetici. Per altri composti, per i quali mancano dati di tipo occupazionale, i soli studi di patologia ambientale relativi all'incidenza di tumori nelle zone agricole caratterizzate da alto uso di fitofarmaci non consentono di trarre conclusioni definitive.

BIBLIOGRAFIA

- ARMENIAN H.K., LILIENFELD A.M. 1983. Incubation period of disease. *Epidemiologic Reviews* 5:1-15.
- ARMSTRONG B.G., OAKES D. 1982. Effects of approximation in exposure assessments on estimates of exposure-response relationships. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 8 suppl. 1:20-23.
- AXELSON O. 1978. Aspects of confounding in occupational health epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 4:98-102
- AXELSON O. 1983. Elucidation of some epidemiologic principles. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 9:231-240.
- AXELSON O. 1985. Dealing with exposure variable in occupational and environmental epidemiology. *Scandinavian Journal of Soc. Medicine* 13:147-152.
- AXELSON O. 1985. Halogenated alkanes and alkenes and cancer: epidemiological aspects. In *Environmental Carcinogens. Selected methods of analysis, vol.7.* IARC Scientific Publication 68:5-20.
- AXELSON O., ANDERSSON K. HOGSTEDT C., HOLMBERG B., MOLINA G. & DE VERDIER A. 1978a. A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. *Journal of Occupational Medicine* 20:194-196.
- BEAUMONT J.J., BRESLOW N.E. 1981. Power considerations in epidemiologic studies of vinyl chloride workers. *American Journal of Epidemiology* 114:725-734.
- CALDWELL G.G., KELLEY D., ZACK M., FALK H., HEATH C.W. 1983. Mortality and cancer frequency among military nuclear test (smoky) participants, 1957 through 1979. vol. 250. *JAMA* 5:620-624.
- COMBA P., BELLI S., AXELSON O. 1986. *Ricerche epidemiologiche in igiene e medicina del lavoro. Rapporti Istituzionali (seconda edizione).* I.S.S.
- COPELAND K.T., CHECKOWAY H., McMICHAEL A.J., HOLBROOK R.H. 1977. Bias due to misclassification in the

- estimation of relative risk. American Journal of Epidemiology 105:488-494.
- CORN M. and BREYSSE P.N. 1985. Human exposure estimates for hazardous waste site risk assessment. Banbury Report 19 Risk Quantitation and Regulatory Policy 283 291.
- CRIQUI M.H. 1979. Response bias and risk ratios in epidemiologic studies. American Journal of Epidemiology 109:394-399.
- FREEMAN J. & HUTCHINSON G.B. 1980. Prevalence, incidence and duration. American Journal of Epidemiology 112:707-723.
- GREENLAND S. 1977. Response and follow-up bias in cohort studies. American Journal of Epidemiology 106:184-187.
- HAINEST J., SHANNON H. 1983. Sample size in occupational mortality studies. Journal of Occupational Medicine 25:603-608.
- HEATH C.W., NADEL M.R., ZACK M.M., CHEN A.T.L., BENDER M.A., PRESTON R.J. 1984. Cytogenetic findings in persons living near the Love Canal. vol.251. JAMA 11:1437-1439.
- HERNBERG S. 1980. Epidemiology in occupational health. In "Developments in occupational medicine", Carl Zenz ed., Year Book Medical Publishers.
- HERNBERG S. 1981. "Negative" results in cohort studies - How to recognize fallacies. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 7, suppl. 4:121-126.
- KILBOURNE E.M., RIGAU-PEREZ J.G., HEATH C.W., ZACK M.M., FALK H., MARTIN-MARCOS M. & de CARLOS A. 1983. Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome, Manifestations of a New Illness. The New England Journal of Medicine 309:1408-1414.
- KIMBROUGH R.D., FALK H., STEHR P. 1984. Health implications of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) contamination of residential soil. Journal of Toxicology and Environmental Health 14:47-93.
- KLEINBAUM D.G., KUPPER L.L. & MORGENSTERN H. 1983. Epidemiologic research. Wadsworth Publ

- LITDEL F.D.K., McDONALD J.C., THOMAS D.C. 1977. Methods of cohort analysis: appraisal by application to asbestos mining. *Journal of the Royal Statistical Society A.*, 140:469-491.
- MARSH G.M. ENTERLINE P.E. 1979. A method for verifying the completeness of cohorts used in occupational mortality studies. *Journal of Occupational Medicine* 21:665-670.
- MUNSON R.R. 1980. *Occupational Epidemiology*. CRC Press.
- NURMINEN M., HEARNBERG S. 1985. Effects of the intervention on the cardiovascular mortality of workers exposed to carbon disulfide: a 15 year follow up. *British Journal of Industrial Medicine* 42:32-35.
- SMITH A.H., WAXWEILER R.J., TYROLEA H.A. 1980. Epidemiologic investigation of occupational carcinogenesis using a serially additive expected dose model. *American Journal of Epidemiology* 112:787-797.
- STEENLAND K., BEAUMONT J., HALPERIN W. 1984. Methods of control for smoking in occupational cohort mortality studies. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 10:143-149.

SORGENTI DI DATI E CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI IL RUOLO DELL'EPIDEMIOLOGIA

Giuseppe Ronco - USL 1-23, Torino

Questa lezione è strettamente collegata alla precedente, insieme alla quale intende esaminare le misure quantitative di rischio tossicologico usate in epidemiologia (sostanzialmente misure di "forza di associazione" : il Rischio Relativo o il Rapporto tra Tassi di incidenza e misure del numero di casi di malattia attribuibili a un'esposizione : il Rischio Attribuibile) nonché i metodi utilizzati per fornirne delle stime e i problemi relativi. La gran parte della lezione riguarderà il Rischio Attribuibile e i problemi relativi di stima e di interpretazione.

Una parte iniziale esaminerà rapidamente lo studio caso-controllo come uno dei due principali approcci analitici alla stima del rischio in Epidemiologia, nonché i suoi vantaggi e svantaggi rispetto a studi di coorte.

La parte finale riguarderà un esame dei maggiori problemi relativi alla stima del rischio per esposizioni ambientali.

L'approccio caso-controllo rappresenta l'alternativa a quello di coorte per quanto riguarda la "direzione" dello studio.

Supponiamo di raccogliere i casi di malattia che si sviluppano in una popolazione e un gruppo di controllo costituito da non-casi e di registrare la loro precedente esposizione. Una maggior frequenza di esposizione tra i casi indicherà un'associazione tra esposizione e malattia.

La misura dell'entità di associazione usata per gli studi caso-controllo è l'Odds Ratio .Se si utilizza lo schema seguente per indicare la presenza o meno di malattia e di esposizione:

	Casi	Controlli
Esposti	a	b
Non Esposti	c	d

L'Odds Ratio sarà dato da:

$$OR = \frac{a}{b} / \frac{c}{d} = \frac{axd}{bxc}$$

cioè dal rapporto tra casi esposti e non esposti diviso per il rapporto tra controlli esposti e non esposti.

Ciò che è rilevante ,ai fini della stima quantitativa del rischio è che in uno studio caso-controllo di popolazione l'OR è una stima non distorta del rapporto tra tassi di incidenza di esposti e non esposti. (1)

Supponiamo, infatti, di raccogliere tutti i casi di malattia che compaiono in una popolazione e di campionare ,ogni volta che un caso si verifica, un numero di soggetti privi di malattia (controlli). Questi ultimi rappresenteranno un campione non distorto della popolazione che ha dato origine ai casi, cioè del denominatore del tasso di incidenza (un soggetto contribuisce al numero di anni*persona finchè è nella popolazione e non ha la malattia in studio).

Di conseguenza il rapporto tra esposti e non esposti tra i

controlli rappresenta una stima non distorta del rapporto tra anni*persona nella popolazione e l'Odds Ratio sarà una stima corretta del rapporto tra i tassi di incidenza di esposti e non esposti.
Supponiamo, come esempio, di avere una popolazione così costituita:

	Casi	anni*persona
Esposti	100	100 000
Non Esposti	50	200 000

Totale	150	300 000

il rapporto tra tassi di incidenza sarà:

$$RT = \frac{100}{100\ 000} / \frac{50}{200\ 000} = 4$$

Supponendo di campionare 2 controlli per ogni caso otterremo, salvo variazioni campionarie, la situazione seguente:

	Casi	Controlli
Esposti	100	100
Non esposti	50	200

L' Odds Ratio sarà :

$$OR = \frac{100 * 200}{50 * 100} = 4$$

Alcuni dei vantaggi e degli svantaggi degli studi caso controllo sono elencati di seguito.

- 1) Gli studi caso-controllo sono vantaggiosi se la malattia è rara e l'esposizione è frequente.
In uno studio di coorte è necessario un grande numero di anni-persona per avere un numero sufficiente di casi. Dato che nella Caso-Controllo si prendono tutti i casi e solo un campione della popolazione-fonte questo riduce notevolmente il carico di lavoro.
- 2) L'approccio Caso-Controllo è svantaggioso se l'esposizione (o la non esposizione) è rara. E' necessario un grande numero di casi e controlli per trovare un numero sufficiente di esposti.
- 3) Lo studio Caso-Controllo di solito permette una definizione migliore dello stato di malattia.
- 4) La definizione dell'esposizione è retrospettiva e, di solito, peggiore rispetto agli studi di coorte.
- 5) Negli studi Ca/Co è di solito possibile standardizzare per un numero maggiore di variabili (negli studi di coorte sono spesso disponibili solo variabili di controllo di tipo demografico).
- 6) Negli studi Ca/Co è possibile studiare contemporaneamente

diverse esposizioni e le loro interazioni (negli studi di coorte è possibile studiare più effetti di una sola esposizione)

7) Negli studi caso-controllo è più spesso possibile usare come gruppo di riferimento soggetti non esposti (negli studi di coorte si usa spesso come gruppo di riferimento la popolazione generale)

La miglior definizione di rischio attribuibile a una determinata esposizione è probabilmente quella di proporzione di casi prevenibile eliminando l'esposizione stessa. Tale proporzione può essere calcolata rispetto ai casi che si sviluppano tra gli esposti (Rischio Attribuibile % tra gli esposti) o rispetto a tutti i casi che compaiono in una popolazione (Rischio Attribuibile % nella popolazione).

Si noti che si usa la definizione di proporzione di casi prevenibile eliminando l'esposizione e non di proporzione di casi dovuta all'esposizione, in quanto l'espressione "dovuto a" può essere equivoca in caso di malattie a eziologia multifattoriale, come ad esempio i tumori.

Un esempio chiarirà il concetto di Rischio Attribuibile: supponiamo di avere una situazione come la seguente:

	Casi	Persone x anno	Tasso di incidenza	RT
Esposti	20	100.000	20×10^{-5}	4
Non esposti	5	100.000	5×10^{-5}	

Totale	25	200.000	12.5×10^{-5}	

Possiamo supporre che, se i restanti determinanti sono ugualmente distribuiti tra esposti e non esposti, in assenza di esposizione il tasso di incidenza nel gruppo degli esposti sarebbe stato uguale a quello registrato tra i non esposti; ci si aspetterebbero, cioè, anche nel primo gruppo, 5 casi.

I rimanenti 15 casi non si sarebbero verificati in assenza di esposizione e possiamo quindi considerarli come attribuibili all'esposizione stessa.

Il RAZ tra gli esposti è quindi $15/20 \times 100 = 75\%$, mentre il RAZ tra i casi è $15/25 \times 100 = 60\%$.

Esistono diversi metodi di stima del Rischio Attribuibile fra gli esposti e nella popolazione, algebricamente equivalenti e presentabili con approcci diversi.

Un primo approccio può essere il seguente. Consideriamo casi attribuibili a un'esposizione quelli osservati tra gli esposti meno quelli attesi se l'incidenza fosse uguale a quella dei non esposti (2).

In uno studio caso-controllo di popolazione, indicando la presenza o meno di esposizione e di malattia nel modo precedentemente descritto, essi saranno:

$$\text{casi attribuibili} = a - bc/d$$

Il rischio Attribuibile tra gli esposti sarà:

$$RAX \text{ esp.} = (a - bc/d) / a = \frac{OR-1}{OR}$$

Un risultato identico può essere ottenuto dalla formulazione:

$$RAX \text{ esp.} = \frac{I_e - I_o}{I_e} \quad \text{dove} \quad \begin{array}{l} I_e = \text{tasso di incidenza fra gli esposti} \\ I_o = \text{tasso di incidenza fra i non esposti} \end{array}$$

da cui si ottiene, semplificando, il risultato precedente.
Il rischio attribuibile nella popolazione sarà:

$$RAX_{pop} = \frac{\text{casi attribuibili}}{\text{casi nella popolazione}} = (a-bc/d) / \text{casi nella pop.} =$$

$$= \frac{OR - 1}{OR} \times pec = RAX_{esp} \times pec \quad (\text{Levin(3), Miettinen(4)})$$

dove pec = proporzione di casi esposti

Un approccio alternativo consiste nel definire il Rischio Attribuibile nella popolazione come:

$$RAX_{pop} = \frac{I_p - I_o}{I_p} \quad \text{dove } I_p = \text{tasso di incidenza nella popolazione}$$

Con alcuni passaggi algebrici si ottiene la formula seguente (Cole e MacMahon(5)):

$$RAX_{pop} = \frac{pe(RT - 1)}{pe(RT-1) + 1} \quad \text{dove} \quad \begin{array}{l} RT = \text{rapporto tra tassi di incidenza} \\ pe = \text{proporzione di soggetti esposti} \\ \text{nella popolazione} \end{array}$$

Le due formule ottenute sono algebricamente identiche; la prima è basata sulla proporzione di casi esposti, la seconda sulla proporzione di soggetti esposti nella popolazione. In ogni caso si può vedere come il Rischio Attribuibile tra gli esposti dipenda unicamente dall'entità dell'associazione tra malattia ed esposizione, mentre il RAX nella popolazione sia determinato anche dalla proporzione di esposti nella popolazione stessa. Di conseguenza la proporzione di casi attribuibile a una determinata esposizione in una popolazione può essere alta anche se il RR ad essa associato è piccolo, se vi è un gran numero di soggetti esposti.

Il RA nella popolazione può essere stimato a partire da studi di coorte o caso-controllo. Nel primo caso la stima è spesso problematica in quanto gli studi di coorte forniscono di solito una stima del RR per una esposizione ma non della proporzione di

esposti nella popolazione; essa deve essere ottenuta da studi indipendenti.

D'altra parte le stime di RR ottenute da studi di coorte per un certo determinante si riferiscono, di solito, a gruppi con caratteristiche di esposizione specifiche (spesso esposti ad alte dosi) e non sono quindi trasferibili a tutti gli esposti al determinante considerato nella popolazione (ad es. a basse dosi); possono inoltre esistere modificatori di effetto diversamente distribuiti che possono, di nuovo, rendere inapplicabile il RR stimato (6).

Più raramente esistono stime di incidenza per i non esposti (es. lo studio di coorte dell'ACS sul fumo) ma, come per tutti gli studi di coorte, è da valutare la loro "confrontabilità" con i tassi della popolazione generale, anche per la difficoltà a standardizzare per variabili non demografiche.

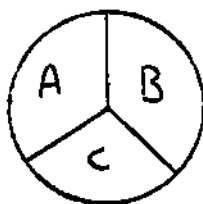
Il problema è meglio affrontabile a partire da un approccio caso-controllo, in quanto, ove si tratti di studi caso-controllo di popolazione correttamente condotti, essi forniscono insieme:

- una stima non distorta del RT per una data esposizione nella popolazione studiata
- una stima non distorta della proporzione di esposti allo stesso determinante nella stessa popolazione.

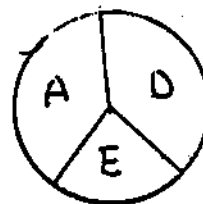
Le due stime possono quindi essere correttamente usate insieme per ottenere il RA nella popolazione.

Un problema particolare riguarda il significato del Rischio Atribuibile a diverse esposizioni in caso di malattie ad eziologia multifattoriale.

Supponiamo (7) che una malattia possa essere causata da due complessi causali, ognuno dei quali è sufficiente a determinarla. Il primo provoca il 75% dei casi nella popolazione, il secondo il 25%.



complesso causale I



Complesso causale II

Come si vede, nessuno dei fattori A, B, C, D ed E è sufficiente da solo a causare la malattia. Solo A è necessario. L'eliminazione di ognuno dei fattori avrebbe il seguente risultato in termini di casi prevenuti:

A: 0.75 + 0.25	= 100%
B: 0.75	= 75%
C: 0.75	= 75%
D: 0.25	= 25%
E: 0.25	= 25%

TOT	300%

La somma dei casi prevenibili supera largamente il 100%. Questo

risultato, apparentemente paradossale, è spiegato dal fatto che lo stesso 75% di casi è, ad esempio, prevenibile eliminando uno qualsiasi dei fattori presenti nel complesso causale I: l'eliminazione di due fattori appartenenti entrambi solo allo stesso complesso causale non aumenta il numero di casi prevenuti rispetto all'eliminazione di uno solo di essi; se invece i fattori appartengono a due complessi causali diversi, il numero di casi prevenuti eliminando entrambi è uguale alla somma dei casi prevenibili eliminandone uno solo alla volta. In tale situazione parlare di casi "dovuti" a un'esposizione è fuorviante.

La tabella 1 riporta un esempio(8) costruito applicando a una popolazione immaginaria i tassi di mortalità per tumore polmonare dovuti all'esposizione a fumo e ad asbesto trovati da Hammond (1979) (9).

Una quota rilevante di casi (18%) sarebbe prevenibile eliminando una qualsiasi delle due esposizioni. Ciò, peraltro, avviene perchè l'effetto dell'esposizione congiunta ai due fattori di rischio è moltiplicativo (il RR per l'esposizione ad entrambi è, all'incirca, uguale al prodotto dei RR per l'esposizione ad ognuno dei determinanti da solo). Se l'effetto fosse additivo i casi prevenibili eliminando le due esposizioni insieme sarebbero uguali alla somma dei casi prevenibili eliminando ognuna delle due separatamente.

Le conseguenze di tutto ciò in termini di potenzialità preventive sono evidenti: ad esempio l'eliminazione del fumo tra gli esposti ad asbesto avrebbe conseguenze preventive molto maggiori che tra i non esposti.

Benchè il RA nella popolazione possa essere un indicatore molto importante per scelte di sanità pubblica, alcune cautele devono essere in tal senso utilizzate(6).

1) Ha senso calcolare un RA solo se si ritiene che l'associazione della esposizione considerata alla malattia sia causale e non rappresenti l'effetto di un confondente. Se si calcolasse il rischio di Ca polmonare nella popolazione attribuibile al fatto di portare fiammiferi in tasca, senza correggere per l'effetto del fumo, esso risulterebbe molto elevato. D'altra parte il risultato preventivo dell'eliminazione dei fiammiferi dalle tasche sarebbe plausibilmente nullo se esso non portasse all'abolizione del fumo.

2) Nel considerare il potenziale preventivo di un intervento teso ad eliminare l'esposizione ad un fattore di rischio bisognerà considerare non solo il rischio attribuibile al fattore stesso nella popolazione ma anche la possibilità reale di abolire l'esposizione. Benchè, ad esempio, una quota importante dei carcinomi mammari sia prevenibile anticipando l'età della prima gravidanza, l'uso di un tale metodo preventivo comporta tali conseguenze sulle scelte personali "di vita" delle donne da renderlo scarsamente accettabile e praticabile dalle donne stesse.

3) Basare le scelte di politica sanitaria solo su rapporti costo-beneficio, identificando il secondo con il RA nella popolazione,

TABELLA 1 (Tassi da Hammond 1979)

A=asbesto B=fumo

	TI*10-5	pe	N	RT
A+B+	601.6	0.05	5000	53.24
A-B+	122.6	0.70	70000	10.85
A+B-	58.4	0.03	3000	5.13
A-B-	11.3	0.22	22000	1

Tot	120.138	1	100000	

ELIMINANDO L'ASBESTO

	TI*10-5	pe	N	n. casi attesi
A+B+	122.6	0.05	5000	6.13
A-B+	122.6	0.70	70000	85.82
A+B-	11.3	0.03	3000	0.339
A-B-	11.3	0.22	22000	2.486

Tot	94.775	1	100000	94.775

Casi *10-5 prevenibili eliminando l'asbesto: $120.138 - 94.775 = 25.365$

RAX pop = $25.365/120.138 = 21.11\%$

ELIMINANDO IL FUMO

	TI*10-5	pe	N	n. casi attesi
A+B+	58.4	0.05	5000	2.92
A-B+	11.3	0.70	70000	7.91
A+B-	58.4	0.03	3000	1.752
A-B-	11.3	0.22	22000	2.486

Tot	15.068	1	100000	15.068

casi*10-5 prevenibili eliminando il fumo: $120.138 - 15.068 = 105.07$

RAXpop = $105.07/120.138 = 87.46\%$

TAB.1 (continua)

ELIMINANDO FUMO ED ASBESTO

	TI*10 ⁻⁵
A+B+	11.3
A-B+	11.3
A+B-	11.3
A-B-	11.3

Tot	11.3

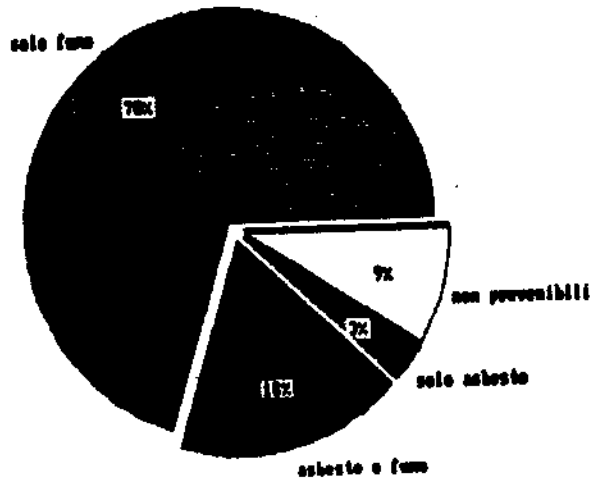
Casi*10⁻⁵ prevenibili eliminando fumo ed asbesto: 120.138-11.3 = 108.838

RAZpop = 108.838/120.138 = 90.59%

% DI CASI PREVENIBILI SOLO ELIMINANDO IL FUMO: 90.59-21.11 = 69.48%

% DI CASI PREVENIBILI SOLO ELIMINANDO L'ASBESTO: 90.59-87.46 = 3.13%

% DI CASI PREVENIBILI ELIMINANDO FUMO OD ASBESTO :
90.59-69.48-3.13 = 17.98



Se il modello fosse additivo:

	TI*10 ⁻⁵	pe	N	RT
A+B+	169.7	0.05	5000	14.98
A-B+	122.6	0.70	70000	10.85
A+B-	58.4	0.03	3000	5.13
A-B-	11.3	0.22	22000	1

Tot	98.543	1	100000	

RAZpop per la "non additività" = $\frac{120.138 - 98.543}{120.138} = 17.97$

porta a risultati eticamente inaccettabili se non si tiene conto del principio di eguaglianza tra i cittadini nel diritto alla salute.

Questo è tanto più vero se non si considera che alcune esposizioni, come l'abitudine al fumo sono liberamente scelte, al contrario di altre, come le esposizioni professionali.

4) il RA nella popolazione ha un carattere fortemente luogo e tempo specifico. Benché anche il RR sia in effetti fortemente connotato sia dalle modalità di esposizione sia dalle caratteristiche della popolazione esposta che possono costituire modificatori di effetto, il RA in una popolazione è fortemente dipendente come abbiamo visto anche dalla proporzione di esposti nella popolazione stessa, caratteristica evidentemente specifica di ogni area e di ogni periodo. Di conseguenza stime relative ad un'area non possono essere automaticamente trasferite ad aree diverse.

Inoltre, l'uso di stime per popolazioni molto vaste deve essere valutato con cautela, evitando di trascurare il fatto che proporzioni di casi molto diverse possono essere attribuibili alla stessa esposizione in sottoaree differenti, richiedendo quindi interventi differenziati.

Va tenuto infine presente che i rischi attribuibili attuali sono il risultato di esposizioni avvenute di regola molti anni fa, mentre il risultato della situazione attuale, che può essere molto differente, sarà registrabile solo tra molti anni.

Verranno infine qui di seguito esaminati alcuni problemi relativi allo studio epidemiologico di fattori "ambientali" intendendo con essi soprattutto fattori quali l'inquinamento atmosferico e delle acque che rappresentano probabilmente i determinanti più difficili da studiare dal punto di vista epidemiologico. Tali problemi sono peraltro spesso estendibili allo studio di molte esposizioni sia occupazionali che non.

Un primo problema riguarda il fatto che l'intensità delle esposizioni è spesso relativamente bassa rispetto, ad esempio, ad esposizioni professionali; di conseguenza il Rischio Relativo che ci si aspetta è spesso piccolo. In queste condizioni il riconoscimento di un effetto causale dell'esposizione è estremamente difficile, sia per problemi di potenza statistica (è necessario studiare moltissimi soggetti perché esista una sufficiente probabilità di individuare come non dovuta al caso un'associazione il cui RR è vicino ad 1) sia perché è molto difficile, tanto in caso di un risultato positivo come di uno negativo, escludere la possibilità che esso sia dovuto a distorsioni di piccola entità o ad un inadeguato controllo del confondimento.

D'altra parte il predire l'effetto di esposizioni a basse dosi a partire da una relazione dose-risposta ricavata da studi su esposizioni a dosi elevate è in generale da considerarsi poco attendibile.

Il problema può essere rilevante in quanto anche un'esposizione caratterizzata da un RR basso può causare un numero elevato di casi se la malattia e l'esposizione sono frequenti. Ad esempio, se

un agente a cui è esposto il 30% della popolazione causa un aumento di 1.5 volte dell'incidenza di una malattia che nei non esposti ha un'incidenza del 100 per 100000, ne risulteranno 15 casi per 100000 persone-anno. Oltre che per l'inquinamento ambientale una situazione simile si può verificare ad esempio per lo studio dell'effetto del fumo passivo. Più in generale, proprio per questi motivi, risultati negativi di studi epidemiologici possono essere interpretati come prova dell'assenza di un effetto cancerogeno solo se svolti su larghi gruppi di soggetti esposti a dosi elevate per lunghi periodi(10).

Un secondo problema riguarda la definizione dell'esposizione. Una misclassificazione causale dell'esposizione porta a una riduzione verso 1 del RR e una conseguente perdita di potenza statistica(11); il RA non risulta distorto se l'errore porta a una perdita di sensibilità ma non di specificità(12), tuttavia ciò diminuisce la precisione della stima(13).

La cosa è particolarmente rilevante se si vuole studiare l'effetto di un inquinamento ambientale, in quanto è spesso difficile definire un'esposizione se non in termini di area di residenza. La questione è resa ulteriormente complessa dal fatto che le esposizioni rilevanti per la patologia attuale sono, per molte malattie come i tumori, quelle avvenute parecchi anni addietro. Basarsi sulle esposizioni attuali può essere fuorviante in quanto può essere profondamente mutato sia lo stato delle emissioni sia il luogo di residenza degli abitanti. Il problema di un'adeguata definizione delle esposizioni è comunque uno dei più importanti per tutti gli studi epidemiologici. Esempi di fattori il cui studio è reso particolarmente difficile proprio per questo sono, in ambito non occupazionale, di nuovo il fumo passivo e i fattori alimentari.

Una terza difficoltà, cruciale per quanto riguarda lo studio degli effetti dell'inquinamento, è quella di individuare un adeguato gruppo di confronti che da una parte non sia esposto (o sia esposto a livelli sufficientemente diversi da potersi attendere un effetto di entità studiabile), dall'altra sia paragonabile per quanto riguarda gli altri determinanti della malattia. Nel caso dell'esposizione ad un inquinante ambientale, ad esempio, l'esposizione tende a riguardare, più o meno, tutti gli abitanti di un'area. I non esposti saranno abitanti di altre aree. E' quindi necessario paragonare popolazioni differenti che possono essere esposte in modo diverso ad altri fattori di rischio.

Il problema diventa irrisolvibile se almeno uno di tali fattori ha, a sua volta, una distribuzione geografica perfettamente sovrapponibile (o opposta) a quella studiata: in tal caso è impossibile distinguere tra l'effetto delle 2 esposizioni. Anche in situazioni meno estreme, comunque, un controllo adeguato del confondimento è difficile, anche perchè, come abbiamo notato sopra, la piccolezza dei rischi che si intendono studiare richiederebbe che esso fosse perfetto.

Il risultato di questa difficoltà è, da una parte, l'esistenza in letteratura di studi sull'argomento basati quasi unicamente su correlazioni geografiche, utili per suggerire ipotesi ma che difficilmente portano a evidenze conclusive. Dall'altra le stime esistenti dell'effetto dell'inquinamento ambientale sono ,a

detta degli stessi autori, basati sostanzialmente su un tentativo ragionevole di indovinare (10)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Miettinen O.R. (1976) Estimability and estimation in case-referent studies. *Am. J. Epidemiol.* 103:226-235
- 2) Berrino F. (1985) Riflessioni sul rischio attribuibile. *Epidemiologia e prevenzione* 25:7-9
- 3) Levin M.L. (1953) The occurrence of lung cancer in men. *Acta Unio Internationalis contra Cancrum* 19:531-41
- 4) Miettinen O.S. (1974) Proportion of diseases caused or prevented by a given exposure trait or intervention. *Am. J. Epidemiol.* 99:325-332
- 5) Cole P., MacMahon B. (1971) Attributable Risk percent in case-control studies. *Brit. J. prev. soc. Med.* 25:242-244
- 6) Vineis P. (1985) I rischi attribuibili in sanità pubblica. *Epidemiologia e Prevenzione* 25:10-13
- 7) Rothman K.J. (1976) "Causes" *Am. J. Epidemiol.* 104:587-592
- 8) Segnan N. Comunicazione personale
- 9) Hammond E.C., Selikoff I.J., Seidman H. (1979) Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 330:437-490
- 10) Doll R., Peto R. (1983) *Le cause del cancro* Il Pensiero scientifico Roma
- 11) Copeland K.T. et alii (1977) Bias due to misclassification in the estimation of relative risks. *Am. J. Epidemiol.* 105:488-495
- 12) Berrino F., Crosignani C. (1980) Valutazione del rischio attribuibile ad esposizioni professionali. *Epidemiologia e Prevenzione* 10-11:70-77
- 13) Walter S.D. (1983) Effects of Interaction, confounding and observational error on attributable Risk estimation. *Am. J. Epidemiol.* 117:598-604

L'USO DEI TEST A BREVE TERMINE NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO GENOTOSSICO.

Riccardo Crebelli - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il riconoscimento del ruolo esercitato dai fattori ambientali nella eziologia dei tumori umani, indicato dai studi epidemiologici a partire dagli anni sessanta, ha rappresentato un poderoso incentivo per lo sviluppo di test a breve termine predittivi della attività cancerogena dei composti chimici (Bridges, 1976; Ames, 1980). Elemento comune degli oltre 100 test sviluppati e variamente validati nel corso degli anni settanta è la capacità di rilevare, con variabile efficienza e precisione, le caratteristiche mutagene dei composti chimici, cioè la loro capacità di interagire con il materiale genetico dell'organismo indicatore inducendovi danni di varia natura (Hollstein et al., 1979). La molteplicità degli eventi genetici inducibili chimicamente (mutazioni geniche recessive o dominanti, anomalie cromosomiche strutturali o numeriche, ecc.), ciascuno rilevante per la salute umana e la specificità delle metodiche in uso fanno sì che i test di mutagenesi siano attualmente organizzati in batterie di saggi tra loro variamente complementari. L'uso di queste batterie di test, richiesto dalle normative correnti per l'accertamento delle caratteristiche genotossiche dei composti chimici, e l'ampio screening effettuato negli anni passati da EPA, ITP, ecc., ha prodotto una vasta ed eterogenea base di dati, ponendo quindi in primo piano l'esigenza di criteri omogenei per la valutazione della attività genotossiche dei composti chimici sulla base dei risultati di singoli test spesso tra loro discordanti. Tali criteri non sono stati ancora armonizzati in sede internazionale (v. relazioni ISS 87/2), tuttavia è in essi comune il principio di valutare complessivamente i risultati, secondo il cosiddetto "weight of evidence approach", classificando i composti chimici in base al tipo ed al numero di risultati ottenuti nei vari saggi in categorie che riflettono l'evidenza di attività mutagena dimostrata e non la potenza esercitata. In altre parole ciò vuol dire che i test a breve termine sono esclusivamente utilizzati come indicatori qualitativi di possibile attività mutagena o cancerogena. Ovviamente ai fini della valutazione del rischio ciò risulta insufficiente e sono state quindi sviluppate strategie alternative per utilizzare i saggi di mutagenesi per una valutazione quantitativa del rischio genotossico. In realtà, per quanto riguarda il rischio cancerogeno la pre-

dizione della attività cancerogena da quella mutagena appare attualmente una operazione ricca di incertezze, se non fuorviante, per svariati motivi tra cui principalmente il fatto che, seppure un danno genetico può essere verosimilmente considerato l'evento iniziante lo sviluppo neoplastico, altri fattori modulano l'efficienza del processo multistep attraverso il quale la cellula iniziata si sviluppa e progredisce in un tumore clinicamente rilevabile e che questi fattori (per es. l'attività promuovente, oltre che iniziante, dei cancerogeni completi) non sono generalmente apprezzati dai test di mutagenesi. Il confronto tra potenza cancerogena ed attività mutagena in test a breve termine mostra infatti, con l'eccezione di poche classi chimiche, solo una debole correlazione quantitativa (Bartsch e Tomatis, 1983).

Ciò nonostante nuovi approcci sono attualmente studiati per predire la potenza cancerogena sulla base dei risultati dei test a breve termine, basandosi però non sulla attività specifica in singoli saggi, ma sullo spettro di attività mostrato in una batteria di test (Ennver e Rosenkranz, 1987).

Relativamente al rischio genetico a livello somatico o, soprattutto, germinale, gli attuali test di mutagenesi possono invece trovare impiego anche per la valutazione quantitativa. Seppure non propriamente a breve termine sono stati infatti sviluppati test che permettono di stimare la frequenza di mutazioni recessive e dominanti indotte nella linea germinale del topo (test dei loci specifici, della cataratta, delle varianti proteiche ed enzimatiche). La successiva estrapolazione dei dati sperimentali all'uomo si basa su due assunzioni, cioè: i) che la quantità di danno indotto da una data esposizione sia uguale nelle cellule germinali umane e di topo, ii) che l'agente mutageno in questione eserciti un'attività caratterizzata da una relazione dose-risposta senza soglia.

Relativamente alla prima assunzione, la disponibilità di studi comparativi di farmacocinetica e metabolismo ovviamente aggiunge affidabilità alla procedura di estrapolazione. Tenendo conto di queste premesse, sono stati utilizzati due diversi approcci per quantizzare il rischio genetico umano sulla base dei risultati sperimentali ottenuti nel topo: un metodo indiretto, o della "doubling dose" (DD) ed un metodo diretto, o del "gene number" (GN) (Ehling, 1984).

Il primo metodo consiste nel determinare sperimentalmente, estrapolandola da una relazione dose-effetto lineare, la dose capace di raddoppiare la frequenza spontanea dell'evento genetico considerato (cioè la doubling dose, DD) e di stabili-

re in base ad esso il

$$\text{rischio individuale} = \frac{\text{dose individuale}}{DD}$$

ed il rischio di popolazione = $\frac{\text{dose di popolazione}}{DD}$.

Quest'ultimo dato può poi essere quantizzato in termine di eventi genetici avversi attesi in base alle informazioni disponibili sulla corrente incidenza di malattie genetiche nella popolazione.

$$\frac{\text{dose di popolazione}}{DD} \times \text{incidenza di difetti genetici} = \text{numero di nuovi casi attesi}$$

Questo approccio è stato utilizzato per quantizzare il rischio genetico delle radiazioni ionizzanti.

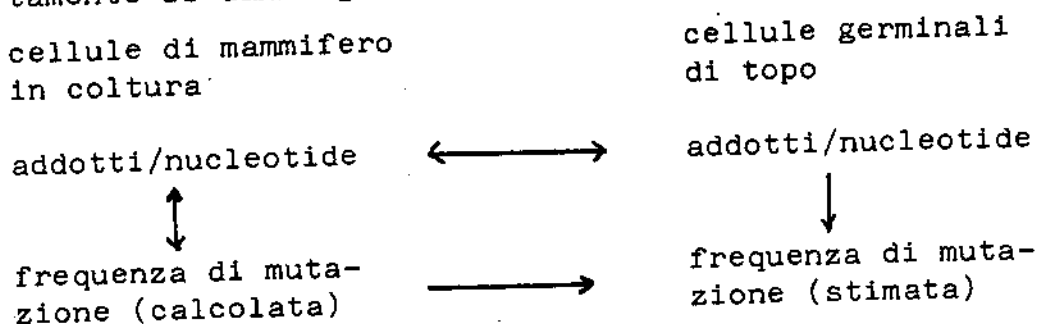
Il secondo metodo è invece un metodo diretto che si propone di predire il numero di mutazioni attese per generazione in base allo schema

$$\text{tasso di mutazione (calcolato)} \times \text{numero di geni} \times \text{numero di nascite} \times \text{dose} = \text{numero di mutazioni per generazione}$$

La grossa limitazione di questo approccio è che esso presuppone la conoscenza del numero di geni del genoma umano, dato questo ancora incerto, e postula che essi rappresentino tutti bersagli ugualmente rilevanti per il rischio genetico. Un affinamento di questo metodo prevede quindi di fare esclusivo riferimento alle mutazioni dominanti, di cui è noto il numero approssimativo nell'uomo e certa la rilevanza biologica.

Queste procedure di estrapolazione e quantizzazione del rischio per quanto indirette fanno comunque riferimento ad un solido modello sperimentale (l'induzione di mutazioni geniche nella linea germinale del topo) che è il più rilevante per la valutazione del rischio genetico umano. I relativi dati sperimentali sono tuttavia ottenibili con difficoltà imputabili essenzialmente alle dimensioni ed al costo della sperimentazione in vivo necessaria, tale che solo per le radiazioni ionizzanti ed un numero ristretto di composti chimici (procarbazona, mitomicina C, etilnitrosourea) sono state ottenute relazioni dose-risposte adeguate per ulteriori elaborazioni. La necessità di fare riferimento ad effetti più facilmente misurabili ha portato quindi a proporre strategie indirette per ottenere informazioni su end-point difficilmente studiabili, quale il "parallelogramma" di Sobels (1977).

Il principio alla base di questa procedura è quello di ottenere informazioni su un evento genetico difficilmente misurabile in modo diretto (per es. le mutazioni geniche nella linea germinale del topo) per confronto con end-point che possono essere determinati sperimentalmente. In particolare questa procedura ha tratto vantaggio dallo sviluppo della dosimetria molecolare che, introducendo il concetto di DNA-dose (cioè la quantità di addotto formato dal mutageno sul DNA) ha fornito lo standard necessario per calibrare e confrontare i risultati di approcci sperimentali diversi. In particolare, la procedura proposta per valutare indirettamente il danno genetico nel topo (Sobels, 1980)



ha ricevuto il supporto sperimentale dalla dimostrazione che ad uguali livelli di addotti sul DNA corrispondono uguali frequenze di mutazione in vitro ed in vivo. Certamente, a meno di utilizzare tecniche invasive, il rilevamento di addotti sul DNA testicolare non è possibile nell'uomo rendendo quindi necessario estrapolare i dati rilevanti da topo a uomo. Ciò rende particolarmente utili eventuali studi comparativi di farmacocinetica e di penetrazione nelle germinali. Lo sviluppo recente della epidemiologia biochimica e molecolare ed il rilevamento di addotti sul DNA umano come dosimetro della esposizione interna ad agenti genotossici (Wogen e Gorelick, 1985) promette comunque di aprire la strada a nuovi e più affidabili approcci per la valutazione quantitativa dei rischi mutageni e cancerogeni nell'uomo (Harris, 1985), sia attraverso studi comparativi che con studi prospettici su gruppi di esposti (per es. a citostatici).

Bibliografia

- Ames, B.N. (1980) *Science* 204, 587-593
- Bartsch, H. e Tomatis, L. (1983) *Environ. Health Perspect.* 47, 305-317.
- Bridges, B.A. (1976) *Nature*, 261, 195-200
- Ehling, U.H. (1984) in "Mutations in Man", Obe, G. (ed.), West Berlin, Springer, pp. 292-318
- Ennever, F.K. e Rosenkranz, H.S. (1987) *Mutagenesis*, 2, 39-44
- Harris, C.C. (1985) *Environ. Health Perspect.* 62, 185-191
- Hollstein, M. et al. (1979) *Mutation Res.* 65, 133-226
- ISS, Relazioni 87/2 - Criteri guida per la valutazione degli effetti tossici dei composti chimici. I. Effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni.
- Sobels, F.H. (1977) *Mutation Res.* 46, 245-260
- Sobels, F.H. (1980) *Arch. Toxicol.* 46, 21, 30
- Wogan, G.N. e Gorelick, N.J. (1985) *Environ. Health Perspect.* 62, 5-18
- van Zeeland, A.A. et al. (1985) *Environ. Health Perspect.* 62, 163-9

UNA IPOTESI DI STIMA DEL RISCHIO CANCEROGENO

Romano Zito

Istituto Regina Elena - Roma

Il riconoscimento della natura probabilistica della reazione dei cancerogeni chimici con il DNA, evento iniziatore del processo della cancerogenesi, ha posto il problema, data la teorica assenza di soglia, dei livelli permissibili nell'ambiente di cancerogeni non eliminabili o sostituibili.

Mentre la tossicologia classica permette la determinazione di una dose soglia al disotto della quale non si evidenzia alcun effetto, per quanto sia grande la popolazione esposta, nel caso dei cancerogeni si ha invece con il diminuire della dose, una diminuzione del rischio che si azzererà solo alla dose zero del cancerogeno. La misura del rischio per i cancerogeni sostituisce quindi la determinazione della soglia per le sostanze tossiche. L'unità di misura è il numero di tumori provocati in una popolazione molto grande da una dose cumulativa del cancerogeno. L'unità più adoperata è un tumore per un milione o per centomila esposti. Dato che questo è anche il modo di esprimere i dati epidemiologici, ci si può così rendere conto facilmente di quanto un determinato cancerogeno contribuisca all'incidenza totale dei tumori.

Le stime del rischio cancerogeno per i composti chimici si effettuano di solito utilizzando i risultati dei saggi di cancerogenesi negli animali, che consistono nella somministrazione di dosi relativamente elevate del composto per la vita dell'animale, utilizzando gruppi di 50-100 animali per ciascuna dose e per ciascun sesso. Perché i risultati così otte-

nuti possano essere utilizzati per la stima del rischio oncogeno per l'uomo occorrono due estrapolazioni: di dose e interspecie.

La meglio studiata e dibattuta e' la prima. La differenza fra le alte dosi animali e le basse umane, che puo' essere anche di alcuni ordini di grandezza, hanno generato molte proposte di metodi di estrapolazione, che cercano di tener conto di molte proprieta' biologiche dei tumori. Per negare la possibilita' di estrapolare i dati animali, si sono fatte due considerazioni fondamentali: 1) le basse dosi danneggiano meno il DNA perche' coniugazione e riparazione sono piu' efficaci e rapidi, dato il minor numero di molecole del cancerogeno. 2) ad alte dosi, superate le capacita' del metabolismo microsomiale, i cancerogeni potrebbero essere attivati da altre vie metaboliche, che possono non comprendere sistemi di coniugazione, o tessuti in cui e' scarsa l'attivita' riparativa.

Gli ultimi anni hanno dimostrate infondate queste ipotesi. Ad ogni dose, anche bassissima, del cancerogeno una frazione costante si lega al DNA nucleare (1,2,3). La velocita' della reazione sembra essere indipendente dal numero degli addotti sul DNA (4). In accordo con questo dato si e' poi dimostrato in cellule in cultura che il numero delle cellule trasformate dipende linearmente dal numero degli addotti sul DNA (5).

Alle alte dosi si e' costantemente osservato una diminuzione della pendenza per la relazione dose/tumori, e, aumentando ancora la dose, una diminuzione dell'incidenza dei tumori. Mentre infatti a basse dosi il sistema microsomiale riesce a metabolizzare, e quindi ad attivare, tutto il cancerogeno somministrato, salendo con le dosi si satura il sistema microsomiale ed una parte crescente del cancerogeno non viene attivato.

Aumentando ancora le dosi si hanno disturbi metabolici, accorciamento della vita, effetti tossici generali che contribuiscono tutti a diminuire l'incidenza dei tumori.

In conclusione per i cancerogeni deboli, che richiedono dosi molto alte per ottenere una percentuale apprezzabile di tumori, l'estrapolazione lineare alle basse dosi risulta in una sottostima del rapporto dose/tumori.

Per l'estrapolazione interspecie si sono comparati dati epidemiologici e dati di cancerogenesi animale. Le grandi incertezze quantitative sulle esposizioni umane non permettono di trarre conclusioni sicure. La sostanziale identità dei sistemi microsomiali nelle varie specie animali, lo stesso tipo di addotti che si ottiene in animali diversi, hanno invece fatto considerare come meno importanti le differenze metaboliche fra le varie specie. Siamo ragionevolmente certi, invece, dell'estrapolazione interspecie qualitativa. Tutti i cancerogeni umani sono risultati infatti cancerogeni negli animali, e le principali agenzie, fra cui l'IARC, considerano il cancerogeno animale come cancerogeno potenziale per l'uomo. Nell'impossibilità di estrapolazioni quantitative interspecie animali-uomo, è stato proposto che l'uomo non sia più sensibile alla cancerogenesi della specie animale più sensibile, e di usare quindi per la stima i dati ottenuti in quest'ultima. Sembra che per il dietilstilbestrolo l'uomo sia però più sensibile della specie più sensibile. Inoltre a parità di dose, il genoma umano viene più danneggiato dalle specie reattive dell'ossigeno del genoma del criceto e di topi diversi (6).

Stime di rischio e saggi a breve termine

A tutte le difficoltà così esposte si aggiunge la necessità

di disporre di buoni esperimenti di cancerogenesi in vivo, che sono di costo elevato e di lunga durata. I saggi a breve termine, piu' rapidi ed economici, mentre identificano efficacemente la maggior parte dei cancerogeni dal punto di vista qualitativo non si possono utilizzare attualmente per stime quantitative.

Il metodo di stima del rischio cancerogeno proposto e' basato sulla misura, in culture cellulari, di due parametri: addotti sul DNA e percentuale di cellule trasformate. Per il benzopirene sono gia' disponibili in letteratura i dati che permettono questo esercizio.

In cellule di topo in cultura e' stato dimostrato per il benzopirene che 3 addotti per milione di nucleotidi (circa seimila addotti per cellula) trasformano una cellula su mille. Dato che a tutte le dosi sperimentate, ogni centomila molecole di benzopirene una si lega al DNA, si puo' calcolare che la dose capace di trasformare una cellula su mille e' $6 \cdot 10^8$ molecole di benzopirene per ogni cellula.

Divisione cellulare e trasformazione neoplastica

La trasformazione non richiede solo che il DNA sia danneggiato, ma che il danno non sia riparato prima della divisione cellulare. Se manca infatti questo evento resta senza conseguenze anche il danno piu' esteso e piu' lento da riparare.

L'importanza capitale della divisione cellulare per l'avvio della trasformazione neoplastica e' dimostrata dalle ammine aromatiche cancerogene. Queste inducono tumori vescicali nell'uomo, mentre danno tumori epatici nei roditori. Anche se molte ammine aromatiche sono poco tossiche, alle dosi alte dell'esperimento animale vi e' sofferenza epatica, con conseguente pro-

Liferazione rigenerativa degli epatociti. Normalmente questi si dividono raramente: dato che per ragioni metaboliche hanno il piu' alto contenuto di addotti, se aumentano le divisioni aumenta la probabilita' che una di queste avvenga prima che il danno sia riparato. Le dosi relativamente basse della esposizione umana non sono tali da dare effetti tossici sul fegato, i cui addotti sono eliminati senza conseguenze, mentre la frazione coniugata e' escreta nelle urine. L'idrolisi della molecola coniugante libera il cancerogeno attivo sulle cellule della mucosa vescicale che hanno un alto indice mitotico. Aumentando molto il numero degli animali e diminuendo le dosi, si e' osservata anche nei roditori la comparsa di tumori vescicali e la diminuzione dei tumori epatici.

Il numero delle cellule a rischio

Dato che solo le cellule che si dividono possono essere trasformate ed alla fine dar origine ad un tumore, il numero delle divisioni cellulari si puo' assumere, se l'esposizione al cancerogeno e' continua e costante, come il numero delle cellule a rischio. La linearita' del rapporto addotti/trasformazioni, significa anche che ogni evento mitotico aumenta indipendentemente il rischio della trasformazione. Data la durata del ciclo per le cellule in cultura, si puo' con buona approssimazione calcolare che in (5) il numero delle cellule in cultura sia eguale al numero giornaliero di mitosi. In un uomo il numero giornaliero delle mitosi e' circa 10^{14} : la dose che sviluppa un tumore in ogni individuo e' 50 ng.

L'ineguale distribuzione del benzopirene nell'organismo ha poco peso, a meno che il cancerogeno si distribuisca solo o prevalentemente in cellule che non si dividono, oppure che in al-

cune cellule il numero degli addotti sia così alto da provocare sofferenza e morte cellulare. Gli studi di farmacocinetica mostrano invece che il benzopirene si distribuisce sia in parenchimi che in mucose, ed a basse dosi sono da escludere effetti tossici cellulari.

Trasformazione neoplastica "in vivo"

E' ben noto che le cellule in cultura si trasformano molto più facilmente che "in vivo". Questa differenza e' stata attribuita alla sorveglianza immunologica (8) o a meccanismi simili. Cadute queste ipotesi alla prova sperimentale (9, 10), si e' pensato al fattore di crescita tumore (TGF) contenuto nel siero (11). Qualunque ne sia la causa, occorre calcolare quantitativamente questa differenza, ma disponiamo di dati solo per la cancerogenesi da radiazioni (12). La differenza più grande e' risultata di 100.000 volte. Assumendo questo valore non prudenziale si ha come dose giornaliera di benzopirene che provoca un tumore, 500 µg.

Riparazione del DNA e persistenza degli addotti

Occorre tener conto della persistenza degli addotti sul DNA. Per il benzopirene il tempo di dimezzamento e' intorno ai 10 giorni. (4). La dose giornaliera cancerogena si riduce quindi a 50 µg. La dose giornaliera che provochera' un tumore in un milione di esposti e' quindi 0,05 ng.

Per comparare questo dato con le esposizioni reali, ogni individuo assorbe dall'aria urbana fra 1 e 5 ng di benzopirene. I tumori polmonari dei non fumatori urbani sono compresi fra 50 e 150 per milione. Considerando che nell'aria urbana vi sono non solo altri policiclici cancerogeni, ma anche cancerogeni di natura chimica diversa, la stima sembra soddisfacente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) GAUGLER B.J.M. NEUMANN H.G.
Chem. Biol. Interac. 24, 355-372 (1979)
- 2) APPLETON B.S. et al.
Cancer Res. 42, 3659-3662 (1982)
- 3) DUNN B.P.
Cancer Res. 43, 2654-2658 (1983)
- 4) KULKARNI M.S. ANDERSON C.R.
Cancer Res. 44, 97-101 (1984)
- 5) THEALL D. et al.
BANBURY REPORTS 13, 231-240 (1982)
- 6) HOFFMANN M.E. et al.
Biochim. Biophys. Acta 781, 440-447 (1984)
- 8) BURNET M.
"Immunological Surveillance" Pergamon Press 1970
- 9) STUTMAN O.
Adv. Cancer Res. 22, 261 (1975)
- 10) FOODSTAT C. et al.
Cancer Res. 44, 4403-4408 (1984)
- 11) ALEXANDER P.
Brit. J. Cancer 51, 453-457 (1985)
- 12) BOREK C.
Adv. Cancer Res. 37, 159 (1982)

CROSS-SPECIES COMPARISON OF CARCINOGENIC POTENCY:
THE EXAMPLE OF ANTICANCER DRUGS

John Kaldor - International Agency for Research on Cancer, Lyon

Introduction

The best quantification of human health risk factors come from studies on humans. However, in the field of carcinogenesis, there are very few exposures for which quantitative risk information is available from epidemiology. Table 1 summarizes human carcinogens according to the context of exposure, indicating the major sites of action.

Table 1. Categories of human carcinogens

Carcinogens	Sites of action
Personal habits (smoking etc.)	lung, larynx, esophagus, oral cavity, bladder
Radiation	probably all sites
Occupational exposures	nasal sinus, bladder, liver, lung, leukemia
Medical drugs	leukemia, bladder cancer

The quantification of carcinogenic risk poses unique problems for each one of these groups. In the case of tobacco smoking, many large studies have been carried out. However, the exposure is to many carcinogens at a variety of levels, with only the crude measurement of

cigarettes per day available as a quantification of dose. In addition, individuals smoke in different ways, all of which could affect exposure levels. Similar problems apply for tobacco chewing. For alcohol consumption, grams of ethanol per day is used, but it may only be a surrogate for other components of the alcoholic beverage.

The level of occupational exposure can only be quantified by environmental sampling, which may not be at all relevant to the situation of exposure at times relevant to the cancer cases under study. Furthermore, studies are usually quite small with the major risk confined to a subgroup of employees within a small number of plants. Thus while many agents to which workplace exposure has occurred are very potent carcinogens, such as vinyl chloride, BCME, and benzidine, quantification of their effect is still limited by these factors. The one exception is asbestos, for which it has been possible to quantitatively model the effect of exposure.

Exposure to high doses of radiation has occurred in a variety of settings, of which the most important have been occupational, therapeutic, and military. Particularly, in the latter two cases, where exposure is for a relatively short time period, accurate estimates of dose can be constructed. Studies of the effects of radiation provide perhaps the most comprehensive effort in quantitative risk estimation of carcinogenicity. However, radiation is a very specific agent, and many of the principles do not apply to chemical exposures, where the route of

exposure, metabolism, and other physiological factors can all play a role in modifying exposure levels and hence effect.

Among chemical exposures, this leaves the group of medical drugs as potentially the most suitable for quantitative risk evaluation. They are given to individuals carefully at measured doses, and in many cases metabolic and pharmaceutical pathways have been well studied. The drugs which cause cancer can do so in a variety of ways. Some are purely hormonal with an unclear pathway to cancer while others act as immunosuppressors, possibly allowing viral agents to transform the cells. For those which react directly with cellular DNA, the mechanism is perhaps the clearest. Mutations are induced in cells which survive the cytotoxic action of the drugs, and it is these mutations which result in malignant growth.

These drugs are nonetheless not a perfect model for studying the quantification of carcinogenicity. Their effect appears to be principally on the induction of leukemia, which is a relatively rare cancer in the general population. Moreover, the number of exposed individuals is small, and even though they are potent drugs, the absolute number of cancer cases induced by their use is quite limited.

No matter how much existing epidemiological data is analyzed for quantitative aspects, it will be of no use for exposures which have not yet been studied. If our goal is the prediction of risk before exposure occurs, or at least before harm can be observed, we must utilize sources of data other than human observation, such as animal experiments and short-term tests. However, these sources are ultimately meaningless unless they can be validated against human observation. Thus, there is no way to avoid a heavy reliance on epidemiological findings in this regard.

For such validation, the drugs used in cancer therapy provide a unique opportunity. Not only is it possible to measure dose levels accurately, but cancer survivors undergo long follow-up and clinical evaluation, and long-term effects of therapy are naturally an important observation.

Animal cancer tests

Apart from observation in humans, the animal cancer bioassay has become recognized as the most scientifically valid means of testing chemicals for carcinogenic risk. Most assays use rodents, in groups of 25-100, exposed to a chemical compound either chronically or to high doses over a limited time period. Animals undergo careful pathological evaluation at death or the end of the experiment, which is usually about 2 years in length. Detailed comparisons of tumour incidence is made by

site between treated animals (usually at several dose levels) and untreated controls. The statistical analyses must account for differences in survival caused by the chemical under test.

The most important outcome from an assay is the evidence for or against the compound being a carcinogen. However, it is also possible to quantify the strength of carcinogenicity in various ways. Over the past few years, the TD50 has become accepted as the appropriate index. This is the amount of test compound which increases the lifetime cancer risk to a level such that the probability of remaining tumour-free is reduced by one half (see Figure 1). It can either be calculated for individual cancer sites, or for groupings of sites. Estimated TD50's across compounds cover a wide range. A large compilation of TD50's from animal cancer tests was published by Gold et al. (1984) and updated in 1986 (Gold et al.). Figure 2 shows the estimated TD50's in rats, for a number of drugs used in cancer therapy. A number of points emerge from this illustration. Firstly, there is a substantial variation in the degree to which these agents are capable of inducing human cancer. Secondly, the estimates of the TD50 have rather large confidence intervals in many cases, due to the limited size of the experiments. Nevertheless, these are the best data available, and provide the most objective quantification of the relative carcinogenic potency of these drugs in animals.

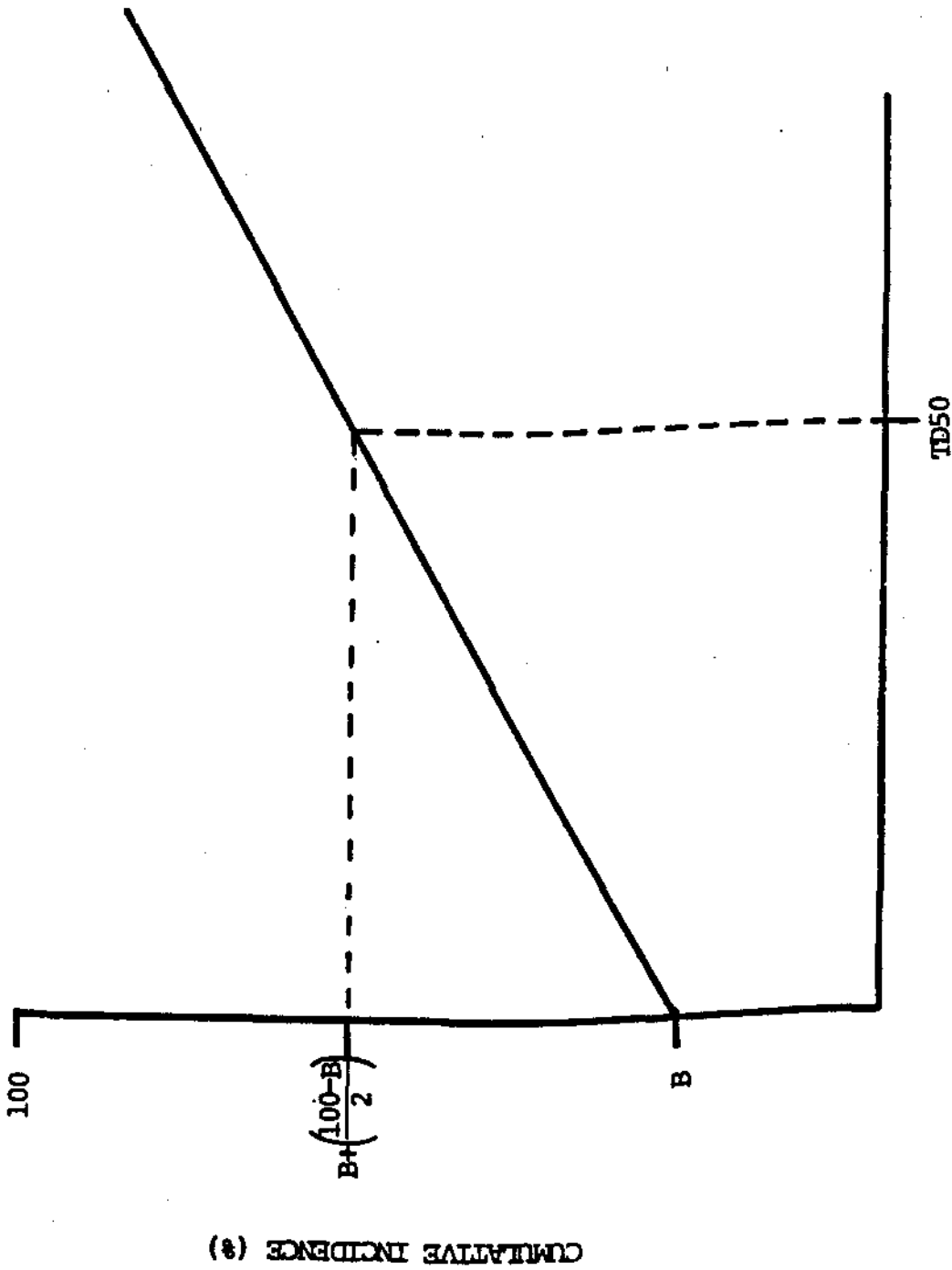


Figure 1. A theoretical linear dose-response curve, showing cumulative incidence plotted against dose.
B = background tumor incidence, TD50 = the daily dose in mg/kg body weight required to halve the tumor-free fraction.

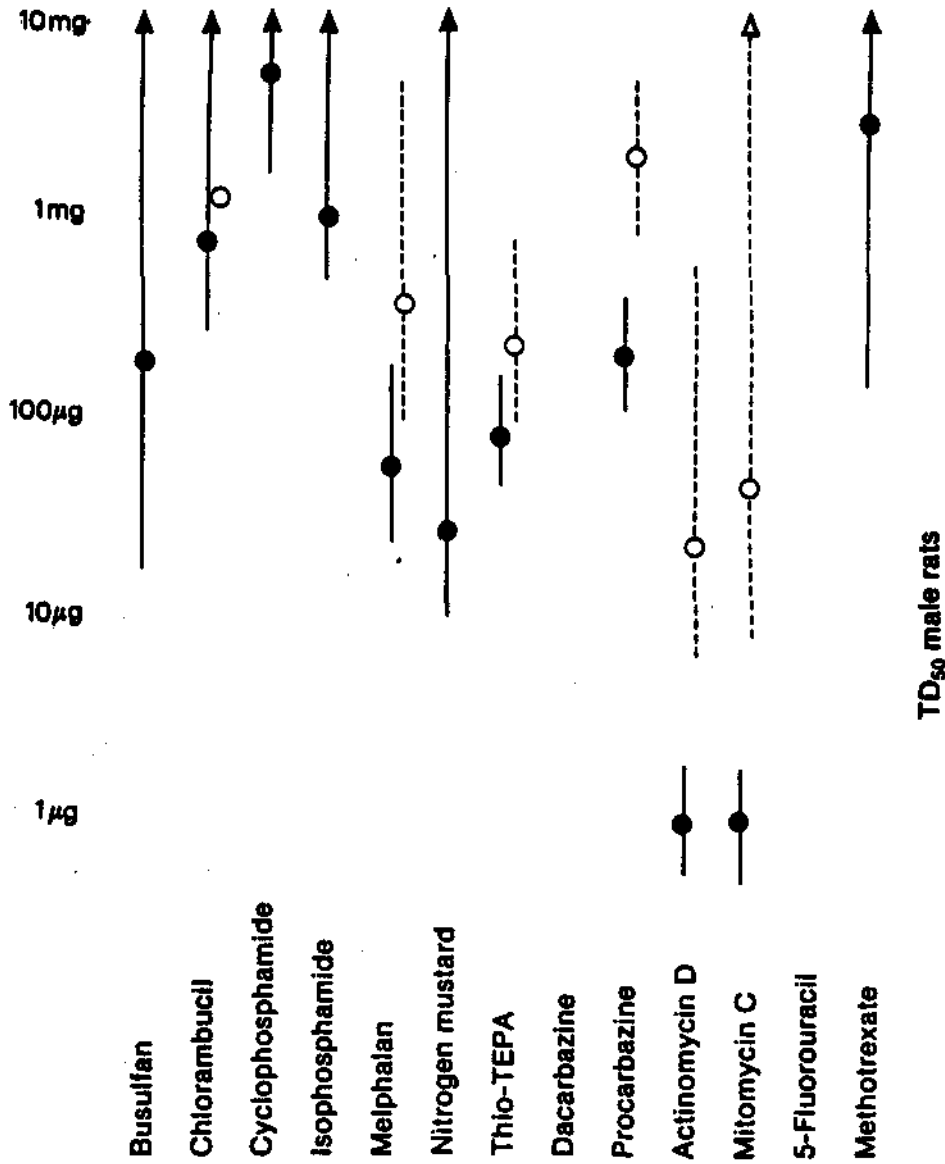


Figure 2. TD₅₀'s (rat) and 98% confidence intervals for selected drugs used in cancer therapy.

There are a number of assumptions behind the calculation of the TD50, the most crucial of which is a linear dose-response relationship.

Leukemia following cancer therapy

It is now well recognized that a number of the alkylating agents used in the therapy of Hodgkin's disease, ovarian cancer, breast cancer and other malignancies are capable of inducing leukemia several years after treatment has ceased. There has been a large number of publications on this subject, but for the moment, only a limited number provide information which could be useful in quantifying the leukemogenic potential of the drugs. In order to do this, it is necessary to formulate an index which analogous to the TD50. In fact, the TD50 is simply proportional to the inverse of the slope of the dose-response curve. It relies on the assumption that this curve is linear. In the case of the human leukemia data, there is very little information on the shape of the dose-response curve. If linearity is a valid assumption, and the incidence is constant following exposure, an approximate estimate of the slope would be obtained by subtracting the background incidence of leukemia from the incidence following treatment and dividing by the average dose received in the group of patients under study. In other words, if we believe that $\text{Incidence} = \text{Background} + \text{Slope} \cdot \text{dose}$, a crude estimate of slope is $(\text{Incidence} - \text{background}) / \text{average dose}$. In practice, the background incidence is so low compared to that in the patient group that it can be ignored. Table 2 gives the

TABLE 2. Carcinogenicity of Antineoplastic Drugs in Humans:
Leukemia in Cancer Survivors

Drug	Time period (years)		Cumulative incidence (or median) (%)	Mean total dose (g)	Potency index (10-year incidence per gram total dose)	Reference
	mean (or median)	for incidence calculation				
Busulfan	^a -	8	3.3	3.23	1.3	Stott <u>et al.</u> , 1977
Chlorambucil	5.4	8	25	7.5	4.2	Berk <u>et al.</u> , 1981
	3.7	7	5.7	4.4 ^b	1.8	Greene <u>et al.</u> , 1982
Cyclophosphamide	2.8	10	5.4	19.5	0.28	Greene <u>et al.</u> , 1986
Melphalan	3.0	10	11.2	0.60	18.7	Greene <u>et al.</u> , 1986
	^a -	10	1.7	0.52	3.3	Fisher <u>et al.</u> , 1985
Treosulphan	2.1	5	7.6	140	0.11	Pedersen-Bjerregaard <u>et al.</u> , 1982
Semustine	3.0	6	4.0	1.6 ^b	4.2	Boice <u>et al.</u> , 1983
Actinomycin D	9.0	9+	0.0	0.008	-	Trapido, personal communication
Methotrexate	10.0	10+	0.0	0.56	-	Trapido, personal communication

^a unavailable

^b protocol dose

result of this calculation for a number of drugs used in cancer therapy. Each line is based on a different study reported in the epidemiological literature. This crude comparison does not take into account several potentially important factors, such as differing age- and sex-composition of the groups reported on, or the possible effect of the first cancer or other therapy such as radiation, on the risk of leukemia. However, it does illustrate the point that in humans, as in animals, there is an appreciable range in the leukemogenic potency of these drugs, per unit dose. Melphalan appears to be two orders of magnitude more powerful than cyclophosphamide, based on administered dose levels. In theory, one could refine the estimate by using effective doses, based on the presumed active metabolites of the drugs.

Figure 3 and 4 show the correlation between the TD50's and the human leukemia potency estimate, separately for mice and rats. The solid bars are all-tumour potency, and the dashes are tumours of the hematopoietic system. Unfortunately, the numbers of drugs with data in common are few, but one can see a correlation for the three related nitrogen mustard compounds. Actinomycin D and methotrexate obviously have different characteristics. Error bars have not been estimated for the human potency indices, because of the unquantifiable uncertainties involved.

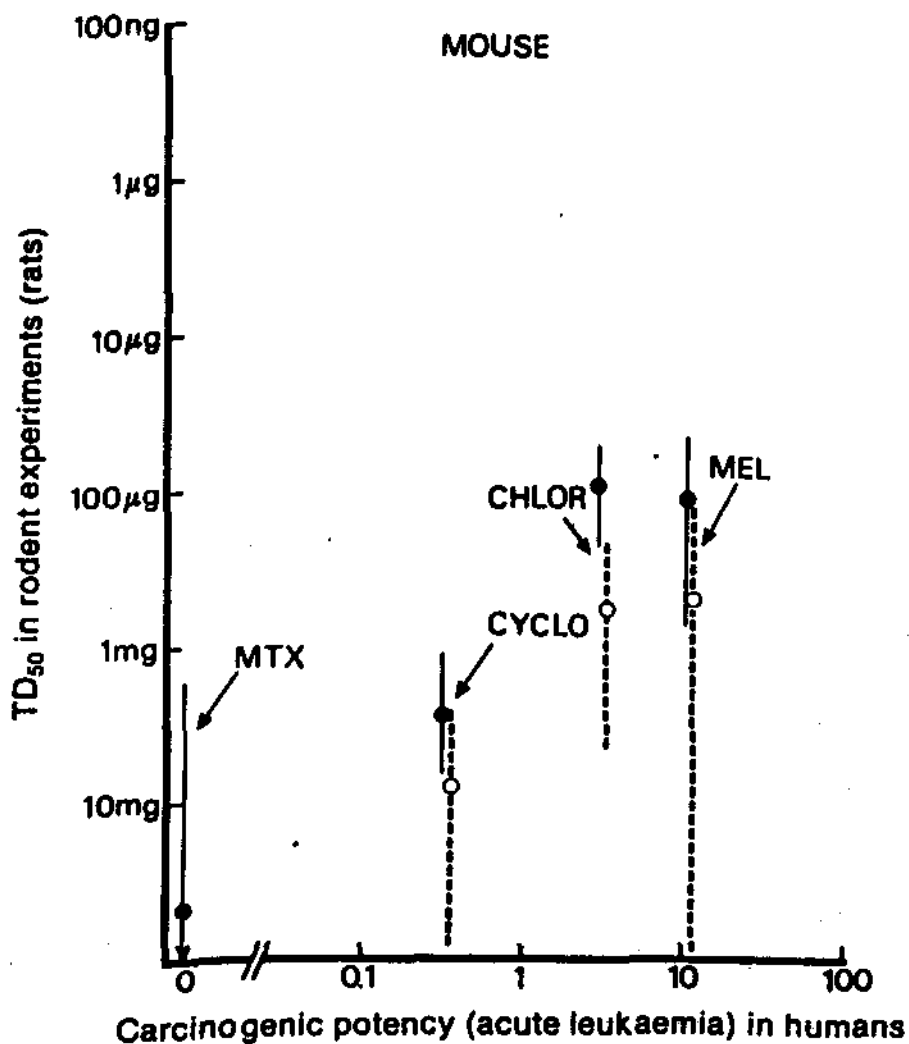


Figure 3. TD₅₀'s (mouse) and 99% confidence intervals plotted against leukemogenic potency (10-year cumulative incidence per gram total dose).

Solid line: all tumors

Dashed line : tumors of the haematopoietic system

ACTD=Actinomycin-D; MTX= Methotroxate; CYCLO= Cyclophosphamide;

CHLOR: Chlorambucil; MEL= Melphalan.

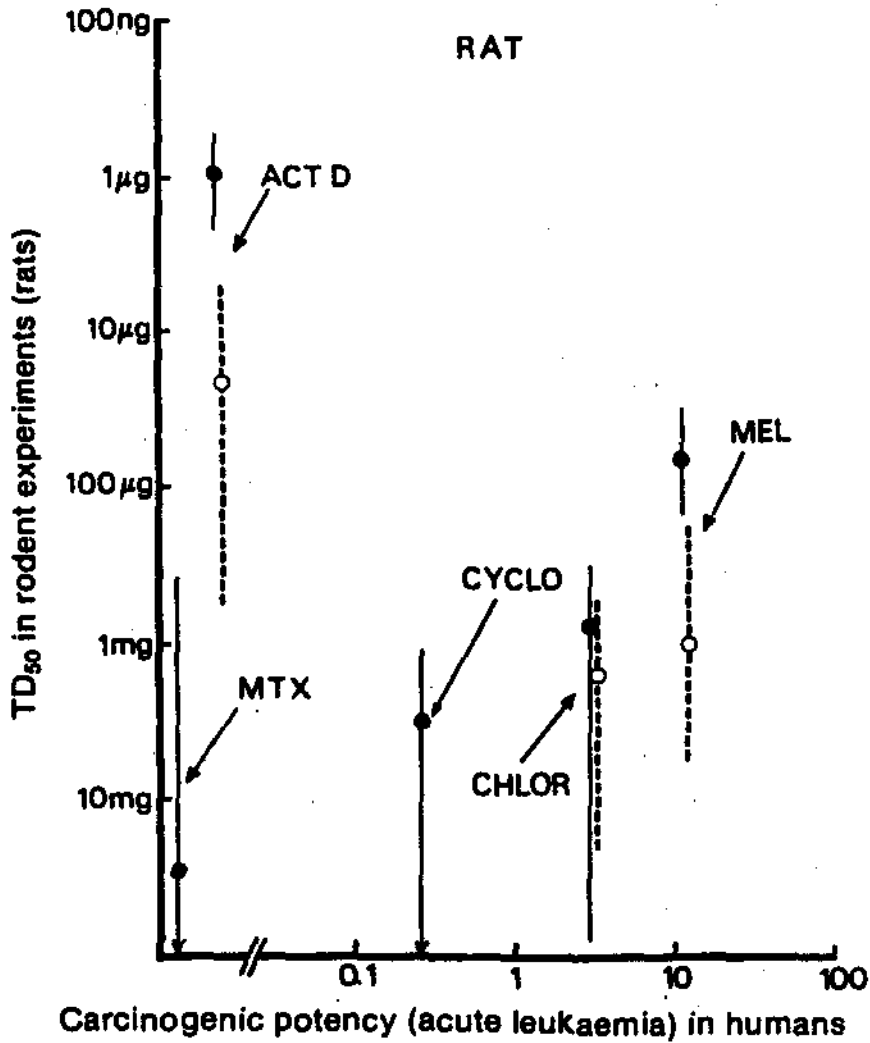


Figure 4. TD₅₀'s (rat) and 99% confidence intervals plotted against leukemogenic potency (10-year cumulative incidence per gram total dose).
Solid line: all tumors
Dashed line: tumors of the haematopoietic system
ACTD=Actinomycin-D; MTX= Methotroxate; CYCLO=Cyclophosphamide;
CHLOR: Chlorambucil; MEL= Melphalan.

Conclusion

Even though the data base for anticancer drugs is limited, it shows evidence of a cross-species potency correlation within restricted class of agents. However, the exercise of calculating potency estimates shows how weak the quantitative data are, and on how many assumptions it is based, even in the special situation of anticancer drugs.

REFERENCES

- Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, Landaw SA, Laszlo J, Najean Y, Pisciotta AV, Wasserman LR. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. N Engl J Med 1981; 304:441-447.
- Boice JD, Greene MH, Killen JY, Ellenberg SS, Keehn RJ, McFadden E, Chen T, Fraumeni JF. Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). N Engl J Med 1983; 309:1079-1084.
- Fisher B, Rockette H, Fisher ER, Wickerham L, Redmond C, Brown A. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: the NSAPB experience. J clin Oncol 1985; 3:1640-1658.
- Greene MH, Boice JD, Greer BE, Blessin JA, Dembo AJ. Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer - a study of five randomized trials. N Engl J Med 1982; 307:1416-1421.
- Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD, Melton LJ, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WR, Boice JD. Melphalan may be a more potent leukemogen than is cyclophosphamide. Ann intern Med 1986; 105:360-367.

- Gold LS, Sawyer CB, Magaw R, Backman GM, de Veciana M, Levinson R, Hooper NK, Havender WR, Bernstein L, Peto R, Pike MC, Ames BN. A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassay. Environ Health Perspect 1984; 58:9-319.
- Gold LS, Bernstein L, Kaldor J, Backman G, Hoel D. An empirical comparison of methods used to estimate carcinogenic potency in long-term animal bioassays: lifetable vs summary incidence data. Fund Appl Toxicol 1986; 6:263-269.
- Pedersen-Bjergaard J, Nissen NI, Sorensen HM, Hou-Jensen K, Larson MS, Ernst P, Ersbol J, Knudtzon S, Rose C. Acute non-lymphocytic leukemia in patients with ovarian carcinoma following long-term treatment with treosulfan (=dihydroxybusulfan). Cancer 1982; 45:19-29.
- Stott H, Fox W, Girling DJ, Stephens RJ, Galton DAG. Acute leukaemia after busulphan. Br med J 1977; 2:1513-1517.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei rapporti ISTISAN è dei singoli autori*

*La riproduzione parziale o totale dei "Rapporti ISTISAN"
deve essere preventivamente autorizzata dai
competenti Direttori di Laboratorio o Servizio
e dal Direttore dell' Istituto Superiore di Sanità*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell' Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma*

Roma, gennaio 1988