

Mesotelioma pleurico ed esposizione ambientale a fibre minerali: il caso di un'area rurale in Basilicata

Roberto PASETTO (a), Biagio BRUNI (b), Caterina BRUNO (a), Gabriella CAUZILLO (c),
Domenica CAVONE (d), Luca CONVERTINI (c), Barbara DE MEI (e), Achille MARCONI (a),
Giuseppe MONTAGANO (c), Marina MUSTI (d), Luigi PAOLETTI (b) e Pietro COMBA (a)

(a) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Tecnologia e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Dipartimento Sicurezza e Solidarietà Sociale, Ufficio Pianificazione Sanitaria
e Verifica degli Obiettivi, Servizio Osservatorio Epidemiologico Regionale,
Centro Operativo Regionale ReNaM, Regione Basilicata

(d) Dipartimento Medicina Interna e Medicina Pubblica, Sezione Medicina del Lavoro,
Centro Operativo Regionale ReNaM, Regione Puglia, Università degli Studi, Bari

(e) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - Sono descritte le caratteristiche dei siti con esposizione ambientale a fibre minerali asbestiformi cui sono conseguiti una serie di effetti sanitari tra i quali un'elevata incidenza di mesotelioma pleurico. In questi casi l'esposizione coinvolge la popolazione generale, il livello medio di concentrazione delle fibre in aria è generalmente basso, ma può aumentare significativamente quando i materiali contenenti le fibre siano sollecitati meccanicamente. Le sorgenti di concentrazione ambientale sono molteplici, la fibra si trova nei suoli e in diversi materiali utilizzati localmente, in particolare nella costruzione degli edifici. Sono inoltre descritti tre casi di mesotelioma insorti nella popolazione di una circoscritta area rurale della Basilicata. Per due soggetti una esposizione professionale ad amianto è considerata possibile, ancorché non provata, mentre per il terzo caso è dimostrata l'esposizione ambientale a tremolite. Questa fibra, rinvenuta nei suoli della zona, è la stessa rinvenuta in due dei tre campioni biologici analizzati.

Parole chiave: mesotelioma, tremolite, fibre asbestiformi, esposizione ambientale.

Summary (*Pleural mesothelioma and environmental exposure to mineral fibres: the case of a rural area in the Basilicata region, Italy*). - The main aspects of the sites characterized by environmental exposure to mineral asbestiform fibres are described. Several adverse health effects including high incidence of pleural mesothelioma are reported. The average concentration of airborne fibres is generally low but it rises significantly in association with mechanical disturb of materials with fibres. Multiple sources of exposure have been identified, fibres can be found in the soil and in many materials locally used, mainly in buildings. Three mesothelioma cases were observed in a small rural area of the Basilicata region (Italy). Two of them had a possible occupational exposure to asbestos, the third had a proved environmental exposure to tremolite. This fibre, found in the area, is the same observed in two of the three biological samples analysed.

Key words: mesothelioma, tremolite, asbestiform fibres, environmental exposure.

Introduzione

I potenziali rischi per la popolazione conseguenti all'esposizione ambientale a fibre minerali asbestiformi, riguardano soprattutto l'apparato respiratorio. Le conoscenze in merito a questa tipologia di rischio, sono state acquisite prevalentemente nei contesti di esposizioni lavorative, dove tali effetti sono stati osservati e studiati approfonditamente

e da lungo tempo, mentre sono meno noti gli effetti avversi associati all'inalazione di fibre asbestiformi nell'ambiente generale.

Obiettivo del presente contributo è quello di fornire un quadro conoscitivo delle caratteristiche generali dei siti in cui è stata verificata la presenza naturale di fibre mesoteliomatogene nel suolo. Alla luce di tali osservazioni saranno descritti alcuni casi di mesotelioma pleurico insorti in un'area della Basilicata caratterizzata

dalla presenza di tremolite nei suoli, sarà valutato il significato di questa osservazione sul piano causale e saranno formulate alcune indicazioni per la conduzione di ulteriori studi, per l'attività di sanità pubblica nell'area in esame e per il processo di comunicazione del rischio nei confronti della popolazione residente.

L'area geografica oggetto del presente studio è costituita dai comuni di Lauria (Contrada Seluci) e Castelluccio Superiore, ubicati nella parte sud-occidentale della provincia di Potenza in prossimità del massiccio del Pollino. L'attenzione specifica per questo territorio deriva dalla segnalazione iniziale alla Regione Basilicata, Dipartimento Sicurezza e Solidarietà Sociale, da parte del Dipartimento di Prevenzione della competente ASL n. 3 di Lagonegro. Tale segnalazione è stata sollecitata dalle conclusioni contenute nella tesi di specializzazione di un operatore della stessa ASL, che aveva ipotizzato un ruolo eziologico della tremolite presente negli affioramenti ofiolitici dell'area in esame rispetto a tre casi di mesotelioma pleurico insorti in soggetti residenti nei comuni di Lauria e Castelluccio Superiore [1, 2].

Analogamente a quanto avvenuto in altri casi nei quali alla segnalazione iniziale di un sospetto cluster nel territorio è seguita una rilevazione epidemiologica sistematica [3-6] anche in questo contesto, la Regione competente e l'Istituto Superiore di Sanità hanno avviato uno studio epidemiologico congiunto che si è basato sulla metodologia messa a punto dal Centro Operativo Regionale (COR Basilicata) del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), in stretta collaborazione con l'Università di Bari, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Sezione di Medicina del Lavoro, ReNaM – COR Puglia.

Lo studio in esame prevede varie fasi, la prima delle quali è consistita in una ricerca esaustiva dei casi di mesotelioma pleurico nell'area in esame, nella valutazione della loro pregressa esposizione a fibre asbestiformi e nella ricerca di fibre nei campioni biologici e ambientali disponibili.

Caratteristiche dei casi di contaminazione naturale dei suoli con fibre mesoteliomatogene

L'amianto ha avuto ampio utilizzo industriale a causa delle sue vantaggiose caratteristiche chimiche e fisiche che lo hanno reso utile come componente di rinforzo in vari tipi di manufatti (ad esempio amianto-cemento), per la produzione di materiali isolanti, di attrito e di molti altri prodotti. In considerazione degli effetti negativi sulla salute, a partire dalla seconda metà degli anni '80, si è progressivamente ridotto il suo utilizzo sino alla sua completa eliminazione dalla produzione e dalla commercializzazione in diversi paesi occidentali, tra i quali anche l'Italia con la Legge n. 257 del 27 marzo 1992.

Come riportato schematicamente nella Tab. 1, all'esposizione ad amianto sono associati causalmente una serie di effetti sanitari, in particolare l'asbestosi, il cancro polmonare e il mesotelioma. Tra questi l'associazione risulta specifica per l'asbestosi, mentre l'amianto è il fattore eziologico principale, e l'unico ben caratterizzato, del mesotelioma. L'evidenza scientifica, tuttavia, ha mostrato che anche altri tipi di minerali fibrosi, che abbiano determinate dimensioni e siano sufficientemente biopersistenti, sono potenzialmente in grado di indurre le stesse patologie maligne e non maligne associate all'amianto [7-10]. Questa evidenza deriva da esperimenti effettuati *in vivo* sugli animali, ma, finora, solo per un minerale della famiglia delle zeoliti, l'erionite [11], e, molto probabilmente, anche per un altro minerale appartenente alla famiglia degli anfiboli e facente parte della serie mineralogica che ha la fluoro-edenite come *end-member* [6], ambedue presenti in natura con abito cristallino fibroso asbestiforme, esiste un'elevata capacità di indurre mesoteliomi anche nell'uomo.

Il primo studio che ha documentato l'associazione tra l'esposizione professionale ad amianto e il mesotelioma maligno è stato pubblicato nel 1960 [12]. Successivamente si sono accumulate molteplici evidenze dell'associazione tra le occupazioni che comportavano significativa esposizione ad amianto e l'aumentato rischio per il mesotelioma [13].

Tabella 1. - Patologie umane associate con l'esposizione all'amianto

Neoplasie maligne	Patologie non neoplastiche
Polmoni	
Carcinoma bronchiale	Asbestosi Patologie delle piccole vie aeree Patologie delle grandi vie aeree: bronchite cronica, riduzione cronica del flusso aereo
Pleura	
Mesotelioma maligno	Placche pleuriche Fibrosi diffusa della pleura viscerale
Peritoneo	
Mesotelioma maligno	
Pericardio	
Mesotelioma maligno	
Tunica vaginale del testicolo	
Mesotelioma maligno	

L'acquisizione delle evidenze è stata accompagnata periodicamente da molteplici iniziative scientifiche organizzate o patrocinate dalle più autorevoli istituzioni internazionali e nazionali che hanno permesso di fare un quadro della situazione e di diffondere le conoscenze all'intera comunità scientifica e, in parte, al pubblico generale, anche sul rischio potenzialmente associato ad esposizioni ad amianto relativamente basse, di tipo ambientale, e non direttamente riconducibili a quelle tipicamente occupazionali [14-19].

Di fatto l'esistenza di un inquinamento ubiquitario planetario da parte di fibre di amianto, anche se a livelli generalmente bassi, è stata accertata sin dalla fine degli anni '70 [20], ed ha trovato un'ulteriore conferma con il reperimento di fibre di amianto in gran parte di reperti polmonari autoptici di individui appartenenti alla popolazione generale [21].

È comprensibile che tale situazione abbia determinato preoccupazione sul rischio di mesotelioma anche per la popolazione in genere. Occorre, tuttavia, ricordare che questo tipo di tumore è una patologia rara con incidenze nei paesi industriali che vanno da 1-5 casi per milione e per anno nelle donne, a valori 5-10 volte maggiori negli uomini [20]. La maggior parte di questi dati è rappresentata da casi associati ad esposizioni avvenute nei vari settori lavorativi industriali primari e secondari e solo una piccola parte di essi può essere attribuita alle esposizioni di tipo ambientale. Anche nei gruppi di lavoratori con livelli di esposizione più intensi, solo una percentuale che non supera indicativamente il 10% mostra di sviluppare mesoteliomi [20, 22]. Ciò non significa ovviamente che vi sia una sottopopolazione di resistenti; vi è un problema di cause di morte competitive, in particolare il cancro polmonare e l'asbestosi. Inoltre, vi sono soggetti deceduti per altre cause anche se fortemente esposti e portatori ad esempio di placche pleuriche o asbestosi. In questa situazione, se da un lato il rischio di mesotelioma come conseguenza di esposizioni a concentrazioni ambientali, che sono ordini di grandezza inferiori a quelle tipicamente professionali, diviene estremamente difficile da valutare, dall'altro l'osservazione di un'aggregazione di casi nella popolazione residente in un'area circoscritta, non interessata dalla presenza di attività professionali tradizionalmente a contatto con amianto, suggerisce la possibilità di esposizioni più elevate, anche se derivanti da attività di altro genere.

Esposizioni professionali

Una discussione sul significato quantitativo e qualitativo di esposizioni di tipo ambientale richiede la presa in considerazione delle circostanze in cui esse

avvengono, delle loro caratteristiche e dei livelli di concentrazione ad esse associati, ed il loro confronto con quelle tipiche delle esposizioni lavorative.

A tal fine occorre stabilire cosa si debba intendere per esposizione lavorativa o professionale: questa è caratteristica delle attività lavorative nelle quali l'amianto era usato direttamente come materia prima (settori lavorativi industriali primari) o indirettamente (settori industriali secondari) nel processo produttivo. Le caratteristiche essenziali di queste esposizioni sono la durata e la tipologia. Negli ambienti lavorativi, infatti, la durata è riferita al turno lavorativo giornaliero di 8 ore, limitatamente ai giorni di lavoro effettivo. Ne consegue che la durata effettiva dell'esposizione lavorativa corrisponde tipicamente a 5 giorni lavorativi di 8 ore, 40 ore settimanali, 240 giorni lavorativi per anno, e a 1920 ore lavorative annuali. Negli ambienti di lavoro, inoltre, la tipica popolazione lavorativa normalmente può essere considerata costituita da persone generalmente meno vulnerabili, con caratteristiche di stato di salute generalmente buone. I livelli di concentrazione tipici associati a queste attività possono generalmente variare da alcune centinaia di fibre per litro (F/l) di aria a diverse decine di migliaia di F/l. Da notare che nel resto della trattazione con il termine "fibre" si intendono quelle fibre definite dalle norme vigenti come regolamentate, cioè aventi lunghezza (L) > 5 µm, diametro (D) < 3 µm, e rapporto L/D > 3, a cui viene fatto generalmente riferimento per la valutazione dell'esposizione e, quindi, del rischio.

A questa categoria di esposizioni appartengono anche quelle in cui l'attività lavorativa può comportare esposizione alle fibre di amianto o a fibre di altri minerali, quando esse sono presenti come contaminanti inattesi dei materiali lavorati (ad esempio attività estrattive di talco, vermiculite, o di altri minerali, ai quali possono essere associati minerali accessori di amianto o di altre specie fibrose), oppure attività destinate alla costruzione di strade, scavi di gallerie, edilizia o simili, comportanti il disturbo o l'utilizzo di rocce o materiali contenenti amianto, ma anche altri tipi di minerali fibrosi [23-28]. I livelli di esposizione derivanti da queste attività sono estremamente variabili, ma generalmente più contenuti di quelli riscontrabili nel caso dei settori industriali primari e secondari, in quanto tali attività spesso avvengono all'aperto e comportano la manipolazione di materiali in cui le fibre risultano per lo più impaccate e diluite in una massa di altri componenti. Al contrario, nei settori primari e secondari, la manipolazione o il disturbo avvengono su materiali spesso costituiti totalmente da amianto, in cui le fibre non risultano più impaccate, ma disaggregate e disponibili in gran quantità per la immediata liberazione in aria.

Esposizioni ambientali

Nel caso delle esposizioni di tipo ambientale, le caratteristiche che le distinguono da quelle professionali comprendono la diversa durata, le modalità di contatto, il tipo di popolazione di riferimento. L'esposizione di questo tipo, infatti, generalmente si compie in modo continuativo, giorno per giorno, durante l'intero arco delle 24 ore, e per un periodo che si estende dalla nascita e per l'intera vita, o comunque per l'intero periodo di residenza nel sito interessato. In questi casi è lecito prendere come riferimento la durata media della vita per la popolazione dei paesi europei, o di quella italiana, che si può situare intorno a 80 anni (M: 76,4; F: 82,5) [29].

Anche il tipo di popolazione di riferimento differisce da quello che caratterizza gli ambienti lavorativi. In questo caso la popolazione di riferimento è di tipo generale, comprendente, quindi, individui di tutte le età, compresi gruppi di individui aventi caratteristiche di maggiore suscettibilità sanitaria. L'esposizione, inoltre, avviene secondo scenari subdoli nell'ambito delle normali attività giornaliere. I livelli di esposizione sono mediamente bassi, si osservano valori sensibilmente inferiori ad 1 F/l e valori medi al di sotto delle 10 F/l. Tuttavia, nei casi di disturbo diretto dei materiali contenenti le fibre, possono essere raggiunti livelli di concentrazione molto più elevati, seppure generalmente per brevi periodi di tempo [30, 31].

In questa sede la nostra riflessione è volta ad approfondire le caratteristiche dell'esposizione ambientale a fibre asbestiformi presenti naturalmente nel suolo di alcune aree geografiche. L'evidenza del rischio associato alla presenza di fibre nell'ambiente naturale è stata evidenziata sin dalla fine degli anni '70. Da quel momento sono stati segnalati diversi casi di contaminazione dei suoli con conseguente aumentato rischio di patologie come il mesotelioma. Nella Tab. 2 sono evidenziati i casi, documentati in letteratura, nei quali in corrispondenza della presenza di fibre asbestiformi nel suolo è stata verificata un'aumentata occorrenza di mesotelioma.

Nella maggior parte degli studi selezionati, le valutazioni sul mesotelioma sono basate su segnalazioni di casi o analisi descrittive di mortalità e incidenza su piccola area. In tre casi è disponibile una stima di rischio relativo come risultato di due studi di coorte e uno caso-controllo. Nel sito di Da-yao nel sud ovest della Cina, è stato fatto un confronto tra l'incidenza del mesotelioma in coorti residenziali di alcuni siti con affioramenti di crocidolite con popolazioni limitrofe con assenza di esposizioni ambientali a fibre. Nei due studi effettuati è stato osservato un tasso grezzo di incidenza pari a 17,8 e 36,5 per 100000 nei siti esposti mentre nessun caso è stato osservato nelle popolazioni non esposte [32].

Nell'altro studio di coorte residenziale effettuato in Anatolia, è stata confrontata l'incidenza di mesotelioma in un gruppo di residenti in 11 villaggi con contaminazione ambientale da tremolite, con quella calcolata da un registro tumori di riferimento per la stima dell'incidenza in Turchia [33]. Il rapporto standardizzato di incidenza per mesotelioma è risultato negli uomini 52,63 (intervallo di confidenza al 95% 29,88-92,64) e nelle donne 143,9 (IC 95% 81,71-253,36).

L'unico studio caso-controllo è stato eseguito in Nuova Caledonia [34]. Tramite interviste dettagliate sono state raccolte informazioni riguardo le possibili esposizioni ambientali, in modo particolare le esposizioni al *whitewash* (sostanza per imbiancare le pareti contenente tremolite). Il rischio relativo in termini di odds ratio evidenziato tra gli esposti, rispetto ai non esposti e aggiustato per età e sesso, è risultato 40,9 (IC 95% 5,15-325). In relazione alla durata dell'esposizione, per i soggetti con esposizione superiore ai 20 anni OR = 65,1 (IC 95% 7,69-551). Infine per gli esposti sin dalla nascita OR = 61 (IC 95% 6,53-427) mentre per coloro esposti per meno di 16 anni OR = 20,0 (IC 95% 1,09-368).

In generale i siti caratterizzati da tali contaminazioni si trovano in regioni a carattere rurale, le popolazioni interessate sono quelle di piccoli paesi o cittadine, le fibre presenti in quantità prevalente nel suolo non sono quelle che hanno avuto utilizzo commerciale. A tale riguardo il tipo di fibra maggiormente riscontrato è la tremolite che non si trova tra gli amianti utilizzati a livello industriale anche se vi può essere rinvenuta in tracce. Nel sito cinese è stata rinvenuta principalmente la crocidolite [32], mentre, in alcuni paesi della Cappadocia in Turchia [11] e nella cittadina di Biancavilla in Sicilia [6], sono state rinvenute fibre appartenenti a minerali precedentemente non sospettati o non riscontrati in natura, rispettivamente l'erionite e la fluoro-edenite.

In questi siti generalmente la valutazione delle sorgenti di esposizione è stata successiva alla manifestazione degli effetti sanitari. Infatti, di fronte all'aumentata incidenza di mesotelioma sono state studiate le possibili cause, è stata verificata la presenza delle fibre nel suolo e sono state individuate le principali circostanze di esposizione.

Generalmente situazioni di questo tipo sono caratterizzate da una presenza di fibre nei campioni di monitoraggio aereo mediamente bassa, tuttavia concentrazioni medio-alte sono state osservate in corrispondenza di particolari attività o a causa di specifici utilizzi di materiali contenenti le fibre. Alte concentrazioni sono state rinvenute nei materiali di riporto utilizzati nella pavimentazione delle strade sterrate [6, 11, 32, 34, 35]. In molti casi come in regioni della Grecia [36-38], della Turchia [33] e in Nuova Caledonia [34], le fibre sono contenute in larga

Tabella 2. - Siti con presenza di fibre asbestiformi nel suolo associata con l'aumentata incidenza di mesotelioma

Sito (regione)	Principale tipo di fibra	Tipo di studio	Principali fonti di esposizioni documentate	Riferimenti bibliografici
Cina (Da-yaho)	Crocidolite	Corte residenziale	Presenza nelle strade sterrate, stucco, stoviglie	Luo <i>et al.</i> 2003 [32]
Cipro	Tremolite e crisotilo	Case-report	Stucco, presenza nelle grondaie	McConnochie <i>et al.</i> 1989 [39]
Corsica	Tremolite	Case-report	Uso nella pavimentazione	Viallat <i>et al.</i> 1991 [35]
Grecia (Macedonia)	Crisotilo e tremolite	Case-report	Imbiancatura delle case (<i>whitewash</i>)	Sichletidis <i>et al.</i> 1992 [37]
Grecia (Metsovo)	Tremolite	Case-report	Imbiancatura delle case (<i>whitewash</i>)	Sakellariou <i>et al.</i> 1996 [38]
Grecia del nord [36]	Tremolite e crisotilo	Case-report	Imbiancatura delle case (<i>whitewash</i>)	Constantopoulos <i>et al.</i> 1991
Italia (Basilicata) *	Tremolite	Case-report		Bernardini <i>et al.</i> 2003 [58]
Italia (Sicilia)	Fluoro-edenite	Case-report	Cave, presenza nelle strade sterrate, uso per malte ed intonaci	Comba <i>et al.</i> 2003 [6]
Italia (Piemonte) *	Tremolite	Mortalità geografica		Mirabelli & Cadum 2002 [70]
Nuova Caledonia	Tremolite	Caso-controllo	Imbiancatura delle case all'interno e all'esterno delle case (<i>whitewash</i>), presenza nelle strade sterrate	Luce <i>et al.</i> 2000 [34]
Turchia (Anatolia)	Tremolite	Corte residenziale	Imbiancatura delle case (<i>whitewash</i>), stucco, isolamento termico e idrorepellente, terracotte, cipria	Metintas <i>et al.</i> 2002 [33]
Turchia (Cappadocia)	Erionite	Mortalità geografica	Mattoni, presenza nelle strade sterrate	Baris <i>et al.</i> 1987 [11]

* Casi per i quali l'associazione tra l'esposizione e gli effetti sanitari è ancora in fase di definizione.

quantità nel *whitewash*, una materiale usato per imbiancare le pareti interne ed in alcuni casi esterne alle case. In alcuni paesi della Cappadocia [11] e a Biancavilla [6], le fibre si ritrovano nel materiale utilizzato nell'edilizia locale. Infine, in alcuni siti il materiale contenente le fibre è stato utilizzato per produrre stucco, manufatti come stoviglie e terracotte o prodotti di uso personale come le ciprie [32, 33, 39]. Ne risulta un quadro generale di utilizzo inconsapevole di prodotti contenenti le fibre, presenti in vari luoghi nell'ambiente di vita, e utilizzati per molteplici scopi. In tutti i casi citati la caratteristica ricorrente delle circostanze espositive non è risultata legata alla semplice presenza di questi materiali, ma piuttosto associata al verificarsi di attività di vario genere (spesso edilizie) che hanno comportato il disturbo dei materiali naturali contenenti amianto (o altre fibre) e successivamente il loro utilizzo.

Queste circostanze appaiono essenziali nella determinazione di livelli di esposizione non trascurabili, anche se intermittenti e occasionali, e

certamente molto superiori a quelli considerati tipicamente di fondo ambientale (non superiori a qualche fibra per litro). Anche Hillerdal [20] nel suo lavoro di rassegna sui mesoteliomi associati alle esposizioni non occupazionali aveva sottolineato questo aspetto che può costituire uno dei fattori determinanti nella ricostruzione della relazione dose-risposta.

Stima del rischio

Per valutare il livello di rischio in tali situazioni è conveniente ricorrere a una stima dei livelli di esposizione inalatoria basata sul calcolo dell'esposizione cumulativa, utilizzata largamente negli studi epidemiologici per la stima del rischio. Il concetto di esposizione cumulativa è basato sul calcolo (o sulla stima) per ciascuna condizione di esposizione, del livello di esposizione e della durata effettiva dell'esposizione, e si esprime in termini di fibre-anno per millilitro o per litro (F-anno/ml o F-anno/l).

L'espressione teorica per la valutazione dell'esposizione cumulativa a fibre è la seguente [40, 41]:

$$E = \int_{t_1}^{t_2} C(t) dt \quad (1)$$

dove $C(t)$ è la concentrazione di esposizione all'inquinante, che varia sul periodo di tempo da t_1 a t_2 .

Per la valutazione dell'esposizione cumulativa in un contesto con contaminazione da fibre asbestiformi di tipo ambientale e con circostanze espositive multiple, si può procedere come segue.

Per ciascuna condizione espositiva i -esima e per ogni anno t dell'intervallo temporale in cui è valutata l'esposizione, l'esposizione cumulativa annuale Ec_{it} è:

$$Ec_{it} = C_i X_{it} / 8742 \quad (2)$$

dove C_i è la concentrazione dell'esposizione associata alla condizione i -esima, X_{it} è il numero di ore cui si è stati esposti nell'anno t , e 8742 è il numero di ore di un anno di 364,25 giorni (tenendo conto degli anni bisestili).

In presenza di un'esposizione continua associata ad un livello medio di contaminazione di fondo (C_i), l'espressione diviene:

$$Ec_{it} = C_i \quad (3)$$

Dalla relazione (2) si può calcolare l'esposizione cumulativa totale valutata sull'intero arco di anni in cui è avvenuta:

$$EcT = \sum_i \sum_{t=0}^n Ec_{it} \quad (4)$$

Ove il tempo iniziale t_0 per le esposizioni ambientali può essere considerato il primo anno di vita e t_n è l'ultimo anno del periodo in cui si verifica l'esposizione.

Nel caso della erionite in Cappadocia, Simonato ha stimato che il rischio di mesotelioma per erionite in Cappadocia è di ca. 9960 casi per milione in corrispondenza di una dose cumulativa stimata (dalla nascita, costante per la vita) di 1000 F-anno/l [42].

In un recente lavoro di rielaborazione complessiva dei dati esistenti in letteratura, Hodgson e Darnton hanno prodotto delle stime del numero di casi di mesotelioma e di carcinoma polmonare per diverse esposizioni cumulative ai vari tipi di fibre di amianto [43].

Una sintesi di queste rielaborazioni viene presentata nella Tab. 3, da cui emerge che, per mantenere l'incidenza probabilistica entro i 100 casi per milione, l'esposizione cumulativa dovrebbe situarsi approssimativamente sotto le 10 fibre-anno/l (F-anno/l), nel caso dell'esposizione ad anfiboli, ed entro le 1000 F-anno/l, nel caso dell'esposizione a crisotilo. Dagli autori viene sottolineato che a tali

valori devono essere associati ampi intervalli di variabilità. Si noti che un numero aggiuntivo di 100 decessi per neoplasie *lifetime* su un milione di soggetti è considerato limite superiore del rischio accettabile [44, 45]. L'esposizione di tipo intermittente risulta associato ad un rischio inferiore rispetto all'esposizione continua [46]. Anche nello studio effettuato in Australia per stimare la relazione dose-risposta nel caso dei mesoteliomi associati all'esposizione ambientale nella coorte di residenti non esposti professionalmente nella cittadina di Wittenoom, situata nell'area dell'omonima miniera di crocidolite, è risultato che il limite inferiore della stima dell'esposizione cumulativa in corrispondenza del quale si osserva un incremento significativo per l'insorgenza di mesoteliomi è intorno alle 500 F-anno/l [47]. In alcuni recenti studi di ulteriore revisione della letteratura [22, 48-50] sono emerse nuove evidenze in base alle quali nel modello per il calcolo previsionale dell'incidenza di mesotelioma è necessario includere un fattore che tenga conto anche del tasso di eliminazione delle fibre giunte nelle varie regioni polmonari pari a circa il 15% annuo. Tale effetto viene ritenuto dimostrato dal fatto che il contenuto di fibre di crocidolite nei polmoni dei casi di mesotelioma misurato negli anni 1990-1996 è risultato circa 1/10 di quello riscontrato durante gli anni 1976-1977 [48, 50].

Da quanto finora esposto emerge l'esistenza a tutt'oggi di notevoli margini d'incertezza riguardo alla possibilità di formulare stime del rischio scientificamente condivise in corrispondenza di determinati valori dell'esposizione cumulativa, e ciò è in gran parte dovuto proprio alle grandi difficoltà nella ricostruzione nel tempo degli effettivi livelli di esposizione. Le stime di rischio attribuibile ai vari livelli di esposizione, quindi, soffrono di questa estrema variabilità, che aumenta soprattutto nel caso dei livelli di esposizione più bassi.

A causa di tali problemi, le strategie di monitoraggio al fine della stima dell'esposizione devono prevedere:

- rilevamenti geologico e mineralogico;
- valutazione dell'esposizione personale durante lo svolgimento di attività consuete, rappresentative di quelle potenzialmente responsabili della dispersione di fibre (disturbo dei materiali contenenti fibre, anche per simulazione);
- valutazione delle concentrazioni ambientali aeree in determinate aree, sia durante le attività tipiche svolte nel sito (quali, ad esempio, traffico veicolare, pulizia, agricoltura, edilizia) sia in loro assenza. Tuttavia la valutazione completa di questi scenari risulta molto complessa.

La valutazione dell'impatto sanitario dell'esposizione a fibre asbestiformi dovuta a contaminazione naturale dovrebbe prevedere azioni rivolte in due direzioni:

Tabella 3. - Stime del numero di casi di mesotelioma e cancro polmonare (per milione) per diversi livelli di esposizione cumulativa ai vari tipi di amianto (*)

Esposizione cumulativa (F-anno/l)	Tipo di amianto	Mesotelioma (casi per milione)	Cancro polmonare (casi per milione)
Da 10 000 a 100 000	Crocidolite	da 40×10^3 a 400×10^3 (a)	da 1.5×10^3 a 35×10^3
	Amosite	da 650 a 6500 (b)	da 1.5×10^3 a 35×10^3
	Crisotilo	da 200 a 2000 (c)	da 500 a 5000
1000	Crocidolite	6500	850
	Amosite	900	850
	Crisotilo	50	20
100	Crocidolite	1000	40
	Amosite	150	40
	Crisotilo	n.s.(d)	n.s.(d)
10	Crocidolite	200	n.s.(d)
	Amosite	30	
	Crisotilo	n.s.(d)	
5	Crocidolite	100	n.s.(d)
	Amosite	20	
	Crisotilo	n.s.(d)	

(*) Gli autori assumono che l'esposizione inizi all'età di 30 anni. Per altre età di inizio occorre moltiplicare per i seguenti fattori: a 20 anni, fattore = 2,1; a 25 anni, fattore = 1,5; a 35 anni, fattore = 0,6; a 40 anni, fattore = 0,4. Le stime sono caratterizzate da ampi intervalli di variabilità, approssimativamente centrati sulle stime stesse.

(a) incertezza pari a due volte; (b) incertezza da due a quattro volte; (c) incertezza pari a tre volte; (d) valore stimato non significativamente differente rispetto ad un'incidenza di background pari a qualche caso per milione [20]

- stima della esposizione diretta per la popolazione;

- caratterizzazione della tipologia degli effetti sanitari e stima del rischio.

Per quanto riguarda il primo punto, bisogna tenere in conto che i limiti di riferimento per l'esposizione sopra citati, corrispondenti alla valutazione delle fibre tramite monitoraggio ambientale aereo, potrebbero essere inadeguati in situazioni diverse da quelle lavorative rispetto alle quali sono stati definiti. Nel caso della contaminazione naturale dei suoli, alla valutazione complessiva dell'esposizione concorrono in modo particolare i campioni biologici. Si tratta di valutare la presenza delle fibre nei tessuti, in particolare nel parenchima polmonare di soggetti deceduti o nell'espettorato.

Per quanto riguarda il secondo punto, va ricordato che gli indicatori di effetto si possono distinguere in descrittivi, ottenuti da dati statistici correnti, e analitici, ottenuti tramite sistemi di monitoraggio epidemiologico o studi *ad hoc*. Alla prima categoria appartengono l'analisi dei dati di mortalità per tumore maligno della pleura e la valutazione della mortalità per le altre patologie respiratorie non tumorali. Gli indicatori analitici comprendono il monitoraggio della curva d'incidenza del mesotelioma, la valutazione della prevalenza delle placche pleuriche e di eventuali altri

danni da fibrosi (ad esempio la variazione delle prove di funzionalità respiratorie).

Altri studi possono identificare la diffusione del rischio di esposizione. Tra questi sono particolarmente interessanti quelli sugli animali sentinella. In tali studi viene valutata la presenza delle fibre in campioni biologici di animali che vivono nell'area a rischio. Gli animali più studiati nei contesti di contaminazione naturale dei suoli con fibre asbestiformi, sono stati gli ovini (pecore o capre). Lo studio degli animali sentinella può consentire di identificare fonti sconosciute di esposizione e definire meglio l'area di diffusione del rischio [51-53].

I casi di mesotelioma di Lauria e Castelluccio Superiore

Come ricordato nella premessa, il COR Basilicata, Centro Operativo Regionale del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), istituito nel dicembre 2000 (DGR 2775/2000) e attivato nel marzo 2001 in collaborazione con il COR Puglia, ha svolto uno studio epidemiologico sull'area di Lauria e Castelluccio Superiore per valutare la segnalazione iniziale formulata dal Dipartimento di Prevenzione dell'ASL n. 3 di Lagonegro.

Nel periodo marzo 2001/ottobre 2003, attraverso la rilevazione attiva da parte degli operatori COR e la ricostruzione retrospettiva attraverso il linkage con le schede di dimissioni ospedaliere del Sistema Informativo Regionale ed i certificati di morte, sono stati rilevati in tutta la Basilicata 110 casi di mesotelioma maligno relativi agli anni 1989/2002, di cui 2 a sede pericardica, 14 a sede peritoneale e 94 a sede pleurica; tra questi, 16 casi relativi a soggetti residenti nella ASL n. 3 di Lagonegro.

Come da procedura del COR, secondo le linee guida nazionali [54], per tutti i 16 casi è stata ricostruita la storia clinica e sono state analizzate la documentazione clinica e patologica; in seguito a tali approfondimenti 2 segnalazioni delle schede di dimissioni ospedaliere sono state eliminate in quanto si trattava di patologia diversa da mesotelioma maligno. Dei restanti 14 casi, per 12 è stato completato l'approfondimento diagnostico, per 2 la verifica della diagnosi è tuttora in corso.

Tra i 12 casi accertati tra i residenti nella ASL n. 3 di Lagonegro, tre sono occorsi in soggetti residenti nei comuni di Castelluccio Inferiore e di Lauria, contrada Seluci.

Secondo le procedure standard del Registro Nazionale Mesoteliomi [54], sono stati approfonditi i dati clinici ed è stata ricostruita la storia espositiva (familiare, residenziale, lavorativa, servizio militare, tempo libero) attraverso interviste dirette ai familiari, in questo caso i figli dei tre pazienti, utilizzando il questionario standardizzato del ReNaM.

Nelle Tab. 4 e 5 è riportata la sintesi clinica e dell'esposizione relativa a questi tre casi, mentre nella Tab. 6 è riportata la classificazione dell'esposizione secondo i criteri del ReNaM.

Due dei tre casi sono classificati come "mesotelioma certo" con conferma attraverso esame istologico corredato di immunoistochimica (casi 2 e 3), mentre il terzo è stato classificato "mesotelioma probabile", così definito in base al referto di un esame istologico senza valutazione immunoistochimica. Sul piano dell'esposizione, per due dei casi l'esposizione è stata classificata come "esposizione professionale

possibile", ancorché non provata (casi 1 e 2), mentre al terzo, una donna, è stata assegnata la categoria di classificazione "esposizione ambientale".

Caratteristiche dell'esposizione ambientale

Geologia dell'Appennino Lucano

L'Appennino Lucano è caratterizzato da una notevole complessità geologica. Gli studi paleosismologici portati avanti in questi ultimi anni, assieme all'elevata sismicità che caratterizza le depressioni tettoniche limitrofe (Val D'Agri, Vallo di Diano e Valle del Crati), indicano che la tettonica distensiva è tuttora attiva [55, 56]. Tutti questi eventi tettonici, che hanno interessato progressivamente le successioni sedimentarie della Catena Appenninica (settore Lucano), hanno fatto affiorare terreni appartenenti ad unità differenti.

Nel bacino di Lauria affiorano alternanze di marne, marne selcifere, argilliti e rari calcari selciferi di età cretacea e serpentini facenti parte del complesso Liguride (costituita complessivamente da gneiss a granato, anfiboliti, serpentiniti, metabasalti ofiolitici, filladi, quarziti e metacalcari).

La complessità geologica del luogo renderebbe necessaria una campionatura della zona in questione da cui poi ottenere una mappatura geologica molto più dettagliata.

L'anfibolo tremolitico Lucano

Fra le principali strutture litiche, che formano il vasto e complesso sistema montuoso della zona, sono comprese anche alcune rocce metamorfiche che sono presenti anche nel Bacino di Lauria. Le rocce metamorfiche sono rocce che, in fase di movimenti tettonici, hanno subito modifiche strutturali e composizionali (metamorfosi) dovute a determinate condizioni di pressione e temperatura. Queste rocce di color bianco con venature verdognole, che si presentano morfologicamente diverse rispetto a quelle

Tabella 4. - Dati clinici dei tre soggetti in studio

ID	Sesso	Anno nascita	Anno diagnosi	Età	Sede	Istotipo	IIC	Familiarità	Anno	Sopravvivenza (mesi)	ReNaM classificazione diagnostica
1	M	1913	1998	85	Pleura	Fibroso	No	Si	2000	25	2 MM Probabile
2	M	1948	2001	53	Pleura	Epitelioide	Si	No	2001	4	1 MM Certo
3	F	1924	2002	78	Pleura	Epitelioide	Si (*)	No	2003	13	1 MM Certo

IIC: immunoistochimica. (*) reperto biptico ed autoptico.

Tabella 5. - Principali dati relativi all'esposizione dei tre soggetti in studio

ID	Anno nascita	Storia professionale	Durata (anni)	Da	A	Residenza (durata in anni)	ReNaM classificazione esposizione
1	1913	Boscaiolo	4	1923	1927	Castelluccio Superiore (14)	Occupazione possibile
		Minatore Sardegna	4	1928	1933	Sardegna (5)	
		Militare guerra Libia	9	1934	1943	Libia (9)	
		Militare prigioniero guerra Operaio posa binari (Germania)	2	1943	1945	Germania-Brema (2)	
		Operaio edile	6	1946	1952	Castelluccio Inferiore (52)	
		Operaio manutentore ditta impianti elettrici (Cava dei Tirreni, Puglia, Campania, Basilicata)	25	1953	1978		
2	1948	Agricoltore - Allevatore	8	1958	1966	C. da Cupone Seluci Lauria (53)	Occupazione possibile
		Operaio edile (Praia a Mare-Lauria)	33	1966	2000		
3	1924	Agricoltore - Allevatore	50	1934	1984	C. da Cupone Seluci Lauria (24)	Ambientale
		Casalinga	78	1924	2002	C. da Cupone Seluci Lauria (54)	

circostanti, sono chiamate, dalla letteratura geologica classica, *pietre verdi* o *ofioliti* (dal greco *òphis* = serpente e *lithos* = pietra).

Il termine *pietre verdi* ha un significato molto ampio ed indica un complesso di rocce formatesi nel corso della fase pre-orogena, trasformatesi in gran parte in rocce metamorfiche (dette scisti verdi a cui appartengono le rocce metamorfiche scistose caratterizzate dalla presenza di clorite, talco, anfibolo tremolite, epidoto, serpentino e che prendono origine dal metamorfismo regionale di grado basso o intermedio di rocce di varia natura), che sono per la maggior parte associate con serpentini e rocce ignee, femiche ed ultrafemiche, poco metamorfosate, e con rocce metamorfiche di analoga composizione chimica, ma formatesi per metamorfismo a temperature maggiori.

Queste rocce, pur essendo ben conosciute dai residenti, oltre ad attrarre l'attenzione per i sorprendenti contrasti che creano nel paesaggio, hanno suscitato l'interesse generale quando si è riscontrata la presenza di un minerale anfibolico fibroso all'interno di alcuni affioramenti di rocce verdi che rientra nella lista degli amianti [1]. Bisogna tener presente che questa

situazione non è anomala: non è raro che queste formazioni possano contenere, fra gli altri minerali, anche alcuni tipi di minerali d'amianto. Gli anfiboli sono minerali molto comuni ed ampiamente distribuiti specialmente, ma non solo, in rocce metamorfiche che derivano da rocce ignee ricche in ferro e magnesio e nelle rocce carbonatiche. Gli anfiboli fibrosi, che includono gli amianti anfibolici, derivano tutti da rocce metamorfiche. L'anfibolo in questione è la *tremolite* che è un anfibolo monoclinico appartenente alla serie calcifera povera di alcali. E' un inosilicato di calcio e magnesio contenente ossidrili e fluoro anche se possono essere presenti piccole quantità di ferro ferroso, di manganese bivalente, di alluminio e di alcali. Tale minerale si presenta sotto forma di cristalli sia prismatici allungati sia in aggregati fibrosi a struttura raggiata e presenta una colorazione biancastra o grigio-verdolino [57].

Potenziati esposizioni al minerale fibroso

Una volta accertato che la fonte d'inquinamento da fibre era da imputare alla tremolite presente nelle pietre verdi, e che quindi si trattava di inquinamento

Tabella 6. - Classificazione dell'esposizione secondo i criteri ReNaM (Registro Nazionale Mesoteliomi)

Classificazione dell'esposizione	Definizione
1. Professionale certa	Soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa implicante l'uso/esposizione ad amianto. La presenza di amianto deve essere documentata da almeno una delle seguenti condizioni: a) dichiarazione esplicita del soggetto intervistato qualora si tratti del caso stesso; b) indagini ambientali, relazioni degli organi di vigilanza, documentazione amministrativa aziendale, dichiarazione dei colleghi/datore di lavoro; c) dichiarazione del parente/convivente per periodi di lavoro svolti per comparti in cui vi era certa utilizzazione di amianto.
2. Professionale probabile	Soggetti che hanno lavorato in un'industria o in un ambiente di lavoro in cui l'amianto veniva sicuramente utilizzato o era presente, ma per i quali non è possibile documentare l'esposizione.
3. Professionale possibile	Soggetti che hanno lavorato in un'industria o in un ambiente di lavoro appartenente ad un settore economico in cui generalmente si è riscontrata presenza/uso di amianto, ma non vi sono notizie sull'utilizzazione o meno di amianto da parte degli stessi.
4. Familiare	Soggetti non esposti professionalmente ed esposti in ambiente domestico perché conviventi con almeno un lavoratore assegnabile alle categorie 1 o 2.
5. Ambientale	Soggetti non esposti professionalmente e che hanno vissuto in vicinanza di insediamenti produttivi che lavoravano o utilizzavano amianto (o materiali contenenti amianto) oppure hanno frequentato ambienti con presenza di amianto per motivi non professionali.
6. Extra lavorativa	Soggetti non esposti professionalmente, ma che sono stati esposti ad amianto durante attività svolte in ambiente domestico (uso di suppellettili in amianto) o nel tempo libero (bricolage, riparazioni idrauliche, di auto, operazioni di muratura, ecc.).
7. Improbabile	Soggetti per i quali sono disponibili informazioni di buona qualità sulle loro attività lavorative svolte e sulla loro vita e dalle quali possa escludersi un'esposizione ad amianto superiore ai livelli del cosiddetto "fondo naturale ambientale".
8. Ignota	Soggetti per i quali l'incompletezza e l'insufficienza delle informazioni raccolte o il livello delle conoscenze non consentono di assegnare una categoria di esposizione.
9. Da definire	Soggetti per i quali è in corso la raccolta delle informazioni per la valutazione dell'esposizione.
10. Non classificabile	Soggetti per i quali non sono e non saranno più disponibili informazioni (casi chiusi).

ambientale naturale, gli autori della segnalazione iniziale, in un successivo contributo hanno formulato una serie di ipotesi in merito alle modalità di dispersione di tali fibre [58]. Poiché l'economia dell'area è basata principalmente sulla pastorizia e, in misura minore sull'agricoltura, la figura lavorativa potenzialmente a maggiore rischio di esposizione risulta essere quella del pastore. I continui spostamenti del gregge, infatti, potrebbero causare la messa in sospensione e la diffusione di polvere potenzialmente contenente tremolite, con conseguente rischio di inalazione da parte del pastore. Situazione analoga si verifica per gli agricoltori che, nello svolgimento dell'attività lavorativa, possono entrare in contatto con il

materiale fibroso. Altre figure lavorative possono subire danni conseguentemente all'esposizione a polveri che si liberano durante la costruzione di edifici rurali (casolari, ricoveri, ecc.) e/o altre opere edili (recinzioni, strade sterrate, ecc.) [58]. Tenendo in considerazione il tipo di tessiture delle ofioliti, non è da escludere anche che un'ulteriore possibilità di venire in contatto con la fibra di tremolite sia rappresentata dalla produzione di oggetti ornamentali.

Inoltre, questa parte del territorio lucano è costituita da aree collinari e montuose ed è caratterizzata anche da parametri di piovosità fra i più alti del meridione. Crolli e smottamenti potrebbero essere la causa di messa in sospensione di nuovo materiale fibroso.

I campioni biologici

Reperti analizzati

È stato possibile analizzare tre reperti biotici prelevati dai casi di mesotelioma riscontrati a Lauria e Castelluccio Superiore. I campioni, costituiti da piccoli frammenti di tessuto polmonare inclusi in paraffina, sono relativi ai casi 1, 2, 3, precedentemente descritti. Per il caso 3 è stato inoltre analizzato un campione di tessuto polmonare sano, conservato in formalina, prelevato nel corso dell'autopsia.

Metodica di preparazione dei campioni

Per recuperare l'eventuale componente minerale presente nel tessuto biologico, i campioni biotici o autoptici sono stati posti in ipoclorito di Na al 5% (i campioni biotici inclusi in paraffina sono stati pretrattati con xilolo per l'eliminazione della paraffina stessa); dopo 12 ore si è ottenuta una soluzione limpida in cui la componente organica era dissolta. Se nei campioni è presente una componente lipidica questa potrebbe non venir completamente solubilizzata, per rimuoverla alla soluzione è stato aggiunto acetone (in cui i lipidi si dissolvono); dopo una energica agitazione la soluzione è stata lasciata a sedimentare fino a che le fasi "acqua" e "acetone (con i lipidi)" non si sono separate. La componente minerale è stata recuperata filtrando la fase acquosa su membrane in policarbonato con porosità da 0.45 μm . Il filtro è stato poi "lavato" con abbondante acqua deionizzata, facendo scorrere l'acqua a fine della filtrazione, per eliminare i residui di ipoclorito che contaminano il materiale recuperato. Poiché sui filtri era ancora presente una quantità eccessiva di materiale organico non completamente dissolto si è ritenuto opportuno ossidare in plasma di ossigeno filtri e materiale recuperato. Con una esposizione di alcune ore si è ottenuta la totale, o quasi, eliminazione della componente organica. La componente minerale è stata recuperata sospendendo in acqua deionizzata la fase minerale rimasta e filtrando di nuovo su membrane di policarbonato.

Risultati e valutazione dei dati ottenuti

Le fasi minerali recuperate dai reperti biologici sono state analizzate mediante microscopia elettronica a scansione analitica.

I risultati ottenuti per i tre reperti biotici sono stati i seguenti: i casi 2 e 3 sono risultati positivi alla presenza di tremolite mentre il caso 1 è risultato negativo. Data l'esiguità dei campioni non è stato possibile tentare una valutazione del carico polmonare di fibre nei due casi che sono risultati positivi. Tuttavia, lo studio del campione autoptico del caso 3 ha portato all'individuazione di numerose fibre di tremolite (Fig. 1 e 2).

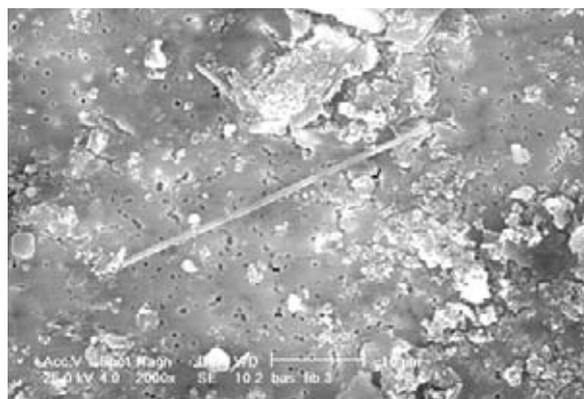


Fig. 1. - Fibra di tremolite rinvenuta nel reperto autoptico.

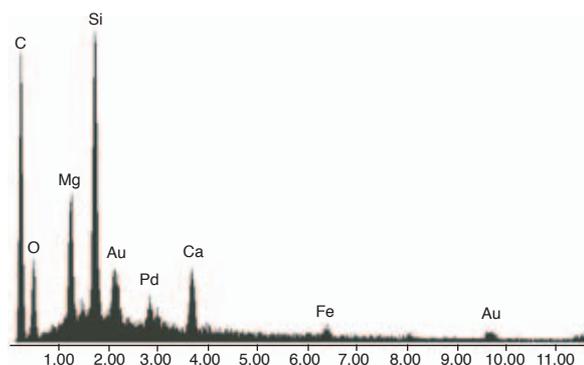


Fig. 2. - Spettro EDX relativo alla fibra di tremolite (Fig. 1) tra quelle rinvenute nel reperto autoptico.

Considerato il maggior quantitativo di tessuto polmonare disponibile, relativo al caso 3, è stato possibile effettuare una valutazione quantitativa del carico polmonare di fibre. Dai dati ottenuti è stata stimata una concentrazione di fibre nel parenchima polmonare compresa fra $0,28 \times 10^6$ e 1×10^6 (intervallo di confidenza al 95%) fibre per grammo di tessuto di parenchima polmonare secco, con lunghezza (L) compresa tra 9 μm e 38 μm . È opportuno sottolineare che i livelli considerati come indicativi di esposizioni non trascurabili, sono di $0,1 \times 10^6$ fibre ($L > 5 \mu\text{m}$) o $1,0 \times 10^6$ ($L > 1 \mu\text{m}$) di amfibolo per g di tessuto secco [58, 59].

È stato inoltre possibile confrontare le fibre individuate nel campione autoptico con fibre campionate in contrada Seluci dal Dipartimento di Scienze della Terra dell'Università "La Sapienza" di Roma. Le fibre sono risultate identiche per composizione chimica e morfologia.

Considerazioni conclusive

Alla luce di quanto sinora esposto, è possibile valutare le evidenze disponibili sul nesso causale intercorrente fra esposizione ambientale a tremolite e insorgenza di mesotelioma pleurico nell'area in esame.

Tale valutazione poggia sui seguenti elementi:

I casi di mesotelioma pleurico certo o probabile identificati nell'area in esame nel periodo marzo 2001-ottobre 2003 sono tre.

Per uno di questi l'esposizione ambientale è accertata sia su base anamnesticamente sia attraverso dosaggio delle fibre nel campione autoptico di parenchima polmonare, per gli altri due l'esposizione professionale ad amianto risulta possibile sulla base dell'anamnesi professionale secondo gli standard del ReNaM, ciò significa che tale esposizione è possibile ancorché non provata per le attività professionali svolte dai soggetti. Tuttavia, le fibre di amianto rinvenute nei campioni bioptici di due di questi soggetti (quello per il quale è anche disponibile il dato autoptico, che ha esposizione solo ambientale, e uno dei due con esposizione professionale possibile), sono della specie tremolite che non risulta aver avuto uso commerciale, e quindi comportare un rischio di esposizione professionale, anche se può essere rinvenuta in tracce tra gli amianti commerciali.

Mutuando i criteri di causalità consuetamente adottati in epidemiologia, in particolare adottando l'approccio di Hill (1965) [61], che è alla base delle valutazioni formulate dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) di Lione [62], si rileva il sostanziale riscontro dei criteri della specificità, della coerenza temporale e della plausibilità biologica, mentre, allo stato attuale, non è valutabile la forza dell'associazione per la rarità della patologia indagata e quindi per il piccolo numero di casi in esame. Si potrebbe suggerire che vi sia una limitata evidenza di rischio per l'uomo, annettendo a questa categorizzazione dell'evidenza il significato previsto dalla IARC: il ruolo causale è credibile, ma non può essere escluso il ruolo della variabilità casuale, di distorsioni dello studio, di fattori di confondimento.

L'individuazione di una situazione caratterizzata da una limitata evidenza di rischio spinge per definizione all'acquisizione di ulteriori elementi conoscitivi. In questo quadro, il gruppo di lavoro responsabile della ricerca ha in particolare valutato l'opportunità di effettuare i seguenti approfondimenti:

- valutazione del dataset di mortalità relativo ai comuni in esame con particolare riferimento alle cause di morte associate all'esposizione ad amianto e verificate in simili contesti d'indagine;
- studio della prevalenza delle placche pleuriche, come indicatore spesso asintomatico dell'esposizione a fibre;

- valutazione dello stato di salute dei familiari dei soggetti deceduti per mesotelioma, con particolare riferimento alle patologie dell'apparato respiratorio.

Accanto all'opportunità di svolgere ulteriori studi, vi è ampio accordo nella comunità scientifica sulla necessità di intraprendere azioni preventive di risanamento ambientale anche prima di aver raggiunto la certezza che un determinato agente causi un dimostrabile danno alla salute in un determinato contesto. Questa impostazione, sottesa alla formulazione del principio di precauzione, è stata ampiamente discussa a livello sia internazionale [63-65], sia italiano [66, 67].

Le indicazioni di sanità pubblica per le aree con contaminazione naturale da fibre asbestiformi possono essere riassunte come segue [68]:

- interrompere l'attività estrattiva e altre attività produttive che portino al rilascio di fibre aerodisperse, e ricoprire con manto erboso, inerti o altro, le aree nelle quali è maggiore il rilascio e la diffusione delle fibre stesse;
- asfaltare le strade pavimentate con materiali contenenti fibre;
- rimuovere eventuali cumuli di materiali contenenti fibre residuati da attività pregresse in edilizia;
- verificare il rilascio di fibre negli ambienti indoor e fornire alla popolazione linee guida per il mantenimento in sicurezza degli edifici;
- effettuare campagne antifumo rivolte in particolare ai giovani per ridurre la sinergia fra fumo e amianto nella eziopatogenesi del carcinoma polmonare.

Tali indicazioni di carattere generale andrebbero integrate da valutazioni, anche a carattere preliminare, che permettano l'individuazione delle principali sorgenti potenziali di esposizione nel contesto specifico.

L'avvio di un intervento di risanamento da parte della struttura pubblica pone le basi per un processo di comunicazione con la popolazione. I requisiti di tale processo possono essere riassunti come segue.

La comunicazione rappresenta un aspetto fondamentale all'interno del più ampio processo di gestione del rischio, attraversa infatti in modo trasversale ognuna delle sue quattro fasi essenziali:

- 1) identificazione delle situazioni di pericolo (affioramenti ofiolitici) che non necessariamente corrispondono a reali condizioni di rischio per la popolazione e analisi della percezione del rischio;
- 2) accertamento e stima del rischio, della sua gravità e dimensione, "umanizzazione del territorio";
- 3) valutazione delle priorità nella sorveglianza e negli interventi;
- 4) attivazione del processo decisionale con indicazioni di sanità pubblica e programmazione/realizzazione di strategie di prevenzione e di intervento.

L'Ufficio Regionale Europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/EURO) suggerisce di tenere distinti i singoli passaggi, di conservare la trasparenza del processo e di attivare una comunicazione efficace tra tutti i partecipanti, in tutte le fasi del processo stesso [69].

Il contenuto della comunicazione (cosa comunicare), la forma (come comunicare, con quale linguaggio, con quali mezzi: media, campagne informative, depliant, convegni, dibattiti pubblici, focus group, siti internet, lettere, colloquio *vis a vis*, colloquio telefonico), i tempi (quando comunicare), i luoghi (dove comunicare), dipendono dagli obiettivi della comunicazione, dai soggetti coinvolti e dalla fase del processo di gestione del rischio nella quale la comunicazione ha luogo.

In ogni singola fase del processo è possibile comunicare solo le evidenze disponibili, cioè le evidenze acquisite fino a quel momento, quindi limitate in termini di evidenza di rischio per l'uomo e di nesso di causalità intercorrente, nel caso specifico, tra esposizione ambientale a tremolite e insorgenza di mesotelioma pleurico.

È essenziale che siano adeguatamente considerate e dichiarate, di volta in volta, le incertezze o l'assenza di informazioni, che le evidenze siano separate in modo chiaro e argomentato dalle opinioni e dai giudizi, in quanto ciò alimenta la credibilità delle istituzioni scientifiche e il rapporto di fiducia e collaborazione con le figure istituzionali di riferimento e con le relative strutture istituzionali.

La collaborazione integrata tra tutte le figure professionali delle istituzioni e servizi partecipanti alla gestione del rischio e la circolazione di informazioni chiare, affidabili e fruibili, può senz'altro favorire la pianificazione coordinata delle attività, facilitare il processo comunicativo con la popolazione, i media e i soggetti sociali e attivare una partecipazione responsabile e consapevole della collettività, anche grazie alla valorizzazione e al coinvolgimento di figure credibili e significative (medici di medicina generale, *opinion leaders*).

In conclusione, nell'area oggetto del presente studio, una rilevazione sistematica dei casi di mesotelioma pleurico, diagnosticati nel periodo marzo 2001-ottobre 2003, ha confermato la segnalazione di tre casi inizialmente individuati dal Dipartimento di Prevenzione dell'ASL competente per il territorio. In aggiunta, l'analisi delle fibre presenti in un campione autoptico e in uno bioptico, mostrano che due dei tre soggetti in esame erano stati esposti alla fibra tremolitica presente negli affioramenti ofiolitici del territorio considerato.

A partire da queste evidenze sono state fornite indicazioni a carattere preventivo, ispirate al principio di precauzione, e criteri per l'attuazione di ulteriori

ricerche finalizzate alla costruzione di un quadro conoscitivo più esauriente. Accanto al monitoraggio epidemiologico, che in questa popolazione dovrà ragionevolmente continuare per molti anni, acquistano carattere di priorità tutte le fasi di informazione e formazione della popolazione, finalizzate alla partecipazione alle attività relative al risanamento ambientale e alla elaborazione di comportamenti individuali che implicano riduzione del rischio di esposizione a fibre.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Sig. Giovanni Lardo per il prezioso lavoro di *information retrieval*.

Ricevuto il 17 febbraio 2004.

Accettato il 27 aprile 2004.

BIBLIOGRAFIA

- Schettino B. *Amianto: esperienze di sorveglianza nell'ambito di una ASL della Regione Basilicata*. Tesi di specializzazione. Roma, Università del Sacro Cuore, Facoltà di Medicina e Chirurgia; 2002.
- De Blasio A, Caputo A, Schettino B. *Nota informativa su inchiesta epidemiologica per tre casi di mesotelioma maligno della pleura verificatisi negli anni 2000-2002 in una coorte di 2114 abitanti, costituenti la popolazione di Seluci, frazione del Comune di Lauria e di Castelluccio Superiore-PZ*. ASL Lagonegro, Dipartimento di Prevenzione; 2002.
- Costani G. Incidenza anomala di sarcomi dei tessuti molli a Mantova. *Epidemiol Prev* 1998;22(1):1.
- Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrantonio M, Nesti M, Comba P. Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Arch Environ Health* 2001;55(6): 392-98.
- Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occup Environ Med* 2003 ;60(9):680-83.
- Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003;58(4):229-32.
- Pott F, Huth F, Friedrichs KH. Tumorigenic effect of fibrous dusts in experimental animals. *Environ Health Perspect* 1974;9:313-15.
- Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestos and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 1981;67(5):956-75.
- Wagner JC. Health hazards of substitutes. In: *Proceedings of the World Symposium on Asbestos*. Montreal: Canadian Asbestos Information Centre; 1982. p. 244-66.
- Berry G. Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and biopersistence of the fibers. *Inhal Toxicol* 1999;11(2):111-30.

11. Baris I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987;39(1):10-7.
12. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. *Brit J Ind Med* 1960;17:189-209.
13. Bianchi C, Bianchi T. *Amianto. Un secolo di sperimentazione sull'uomo*. Trieste: Hammerle Editori; 2002.
14. Selikoff IJ, Churg J (Ed.). Biological effects of asbestos. *Ann N Y Acad Sci* 1965;132(1).
15. Selikoff IJ, Hammond EC (Ed.). Health hazards of asbestos exposure. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330.
16. Landrigan PJ, Kazemi H (Ed.). The third wave of asbestos disease: exposure to asbestos in place. *Ann NY Acad Sci* 1991;643.
17. Bignon J, Peto J, Saracci R (Ed.). Non-occupational exposure to mineral fibres. *IARC Sci Publ* 1989;90.
18. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. *Asbestos and other natural mineral fibres*. Geneva: WHO; 1986 (Environmental Health Criteria 53). Disponibile all'indirizzo: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc53.htm
19. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. *Chrysotile Asbestos*. Geneva: WHO; 1998 (Environmental Health Criteria 203). Disponibile all'indirizzo: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc203.htm.
20. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56(8):505-13.
21. Churg A. Fiber counting and analysis in the diagnosis of asbestos-related disease. *Hum Pathol* 1982;13(4):381-92.
22. Burdorf A, Dahhan M, Swuste P. Occupational characteristics of cases with asbestos-related diseases in the Netherland. *Ann Occup Hyg* 2003;47(6):485-92.
23. Bank W. *Asbestiform and/or fibrous minerals in mines, mills, and quarries*. US Department of Labor, Mine Safety and Health Administration; 1980. (Informational Report IR 1111).
24. Germine M, Puffer JH. Distribution of asbestos in the bedrock of the northern New Jersey area. *Environ Geol* 1981;3:337-51.
25. Marconi A, Maccione M, Rossi L. Asbesto e talco: determinazione del contenuto di particelle minerali fibrose in polveri di talco commerciali mediante tecniche associate di microscopia ottica. *Med Lav* 1986;77(5):496-510.
26. Rodelsperger K, Bruckel B, Manke J, Woitowitz HJ, Pott F. Potential health risks from the use of fibrous mineral absorption granulates. *Br J Ind Med* 1987;44(5):337-43.
27. Marconi A, Verdel U. Asbestos content of talc from Italian mines and fibre concentrations in various commercial talcum powders used in Italy. In: Bignon J (Ed.). *Proceedings of the first conference on health related effects of phyllosilicates*. Parigi, 16-18 March 1989. NATO ASI Series. Berlin: Springer Verlag vol G21; 1989. p. 108-15.
28. Van Gosen BS, Lowers HA, Bush AL, Meeker GP, Plumlee GS, Brownfield IK, Sutley SJ. *Reconnaissance study of the geology of US vermiculite deposits - Are asbestos minerals common constituents?* US Geological Survey Bulletin 2192. US Department of the Interior, US Geological Survey; 2002.
29. World Health Organization. *The world health report 2003 - shaping the future*. Geneva: WHO; 2003.
30. Goldberg P, Luce D, Billon-Galland MA, Quenel P, Salomon-Nekiriai C, Nicolau J, Brochard P, Goldberg M. [Potential role of environmental and domestic exposure to tremolite in pleural cancer in New Caledonia]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43(5):444-50.
31. Pasetto R, Bruni B, Bruno C, D'Antona C, De Nardo P, Di Maria G, Di Stefano R, Fiorentini C, Gianfagna A, Marconi A, Paoletti L, Putzu MG, Soffritti M, Comba P. Problematiche sanitarie della fibre anfibolica di Biancavilla. Aspetti epidemiologici, clinici e sperimentali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2004;17(1):8-12.
32. Luo S, Liu X, Tsai SP, Wen CP. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occup Environ Med* 2003;60(1):35-42.
33. Metintas S, Metintas M, Ugun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Chest* 2002;122(6):2224-29.
34. Luce D, Bugel I, Goldberg P, Goldberg M, Salomon C, Billon-Galland MA, Nicolau J, Quenel P, Fevotte J, Brochard P. Environmental exposure to tremolite and respiratory cancer in New Caledonia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151(3):259-65.
35. Viallat JR, Boutin C, Steinbauer J, Gaudichet A, Dufour G. Pleural effects of environmental asbestos pollution in Corsica. *Ann NY Acad Sci* 1991;643:438-43.
36. Constantopoulos SH, Theodoropoulos P, Dascalopoulos G, Saratzis N, Sideris K. Metsovo lung outside Metsovo. *Chest* 1991;99(5):1158-61.
37. Sichletidis I, Daskalopoulou E, Tsarou V, Pnevmatikos I, Chloros D, Vamvalis C. Five cases of pleural mesothelioma with endemic pleural calcifications in a rural area in Greece. *Med Lav* 1992;83(4):326-29.
38. Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID, Constantopoulos SH. Malignant pleural mesothelioma from non-occupational asbestos exposure in Metsovo (north-west Greece): slow end of an epidemic? *Eur Respir J* 1996;9(6):1206-10.
39. McConnochie K, Simonato L, Mavrides P, Christofides P, Mitha R, Griffiths DM, Wagner JC. Mesothelioma in Cyprus. In: Mignon J, Peto J, Saracci R (Ed.). Non-occupational exposure to mineral fibres. *IARC Sci Publ* 1989;90:411-9.
40. Environmental Protection Agency. Guidelines for exposure assessment. *Fed Reg* vol 57, N. 104; 1992. p. 228.
41. Zartarian VG, Ott WR, Duan N. A quantitative definition of exposure and related concepts. *J Expos Anal Environ Epid* 1997;7(4):411-37.
42. Simonato L, Baris R, Saracci R, Skidmore J, Winkelmann R. Relation of environmental exposure to erionite fibres to risk of respiratory cancer. In: Mignon J, Peto J, Saracci R (Ed.). Non-occupational exposure to mineral fibres. *IARC Sci Publ* 1989;90:398-405.
43. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44(8):565-601.

44. World Health Organization. *Air quality guidelines for Europe*. Copenhagen: Regional Office for Europe; 1987. (WHO Regional Publications, European Series, 23).
45. World Health Organization. *Air quality guidelines for Europe*. Copenhagen: Regional Office for Europe; 2000. (WHO Regional Publications, European Series, 91, Second Edition).
46. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, Orłowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in french population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;148(2):133-42.
47. Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MS. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. Exposure-response relationship. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):69-75.
48. Berry G. Asbestos lung fibre analysis in the United Kingdom, 1976-1996. *Ann Occup Hyg* 2002;46(6):523-26.
49. Berry G, Musk AW, De Klerk NH, Johnson A, Yates DH. Predictions of mortality from mesothelioma. *Occup Environ Med* 2003;60(6):458.
50. Segura O, Burdorf A, Looman C. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherland. *Occup Environ Med* 2003;60(1):50-5.
51. De Nardo P, Bruni B, Paoletti L, Pasetto R, Sirianni B. Pulmonary fibre burden in sheep living in the Biancavilla area (Sicily): preliminary results. *Sci Total Environ* 2004;325(1-3):51-8.
52. De Nardo P. Animali come sentinelle di inquinamento ambientale. *Epidemiol Prev* 2003;27(1):26-32.
53. Dumortier P, Rey F, Viallat RJ, Broucke I, Boutin C, De Vuyst P. Chrysotile and tremolite asbestos fibres in the lungs and parietal pleura of Corsican goats. *Occup Environ Med* 2002;59:643-6.
54. Nesti M, Adiamoli S, Ammirabile F, Ascoli V, Barbieri PG, Cacciarini V, Candela S, Cavone D, Cauzillo G, Chellini E, Chiappino G, Convertini L, Crosignani P, Gennaro V, Giofrè F, Gorini G, Iavicoli S, Magnani C, Mangone L, Marinaccio A, Marras T, Menegozzo M, Mensi C, Merler E, Mirabelli D, Musti M, Montanaro F, Mosciatti P, Nicita C, Pannelli F, Pascucci C, Pezzarossi AM, Romanelli A, Scarselli A, Scondotto S, Silvestri S, Storchi C, Tosi S, Tumino S. *Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'Ispepl da parte dei Centri Operativi Regionali*. 2. ed. Roma: ISPESL; 2003.
55. Cinti F, Cucci L, Pantosti D, D'Addezio G, Meghraoui M. A major seismogenic fault in a "silent area": the Castrovillari fault (southern Italy). *Geophys J Int* 1997;130:595-605.
56. Michetti AM, Ferrelli L, Esposito E, Porfido S, Blumetti AM, Vittori E L, Serva, Roberts GP. Lauria earthquake and the seismic potential of the "asismic" Pollino Region in Southern Italy. Manoscritto non pubblicato; 1997.
57. Istituto Geografico De Agostini. *Enciclopedia italiana delle scienze*. Novara; 1969.
58. Bernardini P, Schettino B, Sperduto B, Giannandrea F, Burrigato F, Castellino N. Tre casi di mesotelioma pleurico ed inquinamento ambientale da rocce affioranti di tremolite in Lucania. *G Ital Med Lav Erg* 2003;25(3):408-11.
59. Tossavainen A, Techn D. Asbestos, asbestosis and cancer. Exposure criteria for clinical diagnosis. *Proceedings of an international expert meeting: asbestos, asbestosis and cancer*. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health; 1997. p. 8-27. (Research Reports, 14)
60. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, Monso E, Brochard P, Teschler H, Tossavainen A, Gibs A. Guidelines for mineral fibre analysis in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1416-26.
61. Hill BA. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med* 1965;58:295-300.
62. International Agency for Research on Cancer. *Preamble to the Monographs Series. Evaluation*. Lyon: IARC; Disponibile all'indirizzo: <http://193.51.164.11/monoeval/eval.html>.
63. Kourilsky P, Viney G. *Le principe de précaution. Rapport au Premier Ministre*. Paris: Odile Jacob Editions; 2000.
64. Kriebel D, Tickner J. Reenergizing public health through precaution. *Am J Publ Health* 2001;91:1351-61.
65. European Environment Agency. *Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1986-2000*. Environmental Issue Report 22; 2000. Disponibile all'indirizzo: http://reports.eea.eu.int/environmental_issue_report_2001_22/en/Issue_Report_No_22.pdf.
66. Bartolommei S. Sul principio di precauzione: norma assoluta o regola procedurale? *Bioetica* 2001;9(2):321-32.
67. Comba P, Pasetto R. Il principio di precauzione: evidenze scientifiche e processi decisionali. *Epidemiol Prev* 2004;28(1):41-5.
68. Comba P, Bruno C, Pasetto R. Indicazioni di sanità pubblica in aree con contaminazione naturale da fibre asbestiformi. *G Ital Med Lav Erg* 2003;25(3):405-7.
69. Gray PCR, Stern RM, Biocca M (Ed.). *La comunicazione dei rischi ambientali e per la salute in Europa*. Milano: Franco Angeli; 1998. p. 5-47.
70. Mirabelli D, Cadum E. Mortality from pleural and peritoneal malignancies in the Upper Susa Valley. *Epidemiol Prev* 2002;26(6):284-86.