

Il ruolo dei gruppi ad alto rischio nello studio delle relazioni tra ambiente e salute

Lucia FAZZO e Pietro COMBA

*Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riassunto. - I gruppi ad alto rischio in epidemiologia ambientale sono caratterizzati da esposizioni particolarmente elevate ad agenti inquinanti presenti nelle varie matrici dell'ambiente. Dallo studio dei gruppi ad alto rischio è possibile ottenere sia conoscenze di interesse generale anche per le fasce di popolazione esposte a livelli più contenuti degli inquinanti in esame, sia gli elementi conoscitivi necessari per realizzare gli appropriati interventi di risanamento ambientale. Dall'esame di quattro *case-studies* relativi a popolazioni residenti in prossimità di discariche, elettrodotti, inceneritori e in aree contaminate da fibre fluoro-edenitiche, si traggono indicazioni sul razionale degli studi sui gruppi ad alto rischio. Vengono in particolare approfondite le problematiche relative agli aspetti di validità delle indagini, alle relazioni fra studio epidemiologico e interventi di risanamento e alle questioni etiche.

Parole chiave: epidemiologia ambientale, gruppi ad alto rischio, discariche, campi magnetici, inceneritori, fluoro-edenite, ricerca partecipativa.

Summary (*The role of high risk groups in environmental health research*). - High risk groups in environmental epidemiology are characterized by particularly high exposure levels with respect pollutant agents occurring in the various environmental matrices. An investigation of these groups may offer elements of interest also for the general population, which is exposed to lower levels of the agents at study, besides providing the evidence needed in order to implement appropriate remedial action. The discussion of four case-studies concerning populations resident in the neighbourhood of waste dump sites, power lines, incinerators and in areas with presence of fluoro-edenitic fibres, throws light on the rationale of studies on high risk groups. Special emphasis is placed on validity aspects, connections between epidemiologic studies and remediation interventions and ethical issues.

Key words: environmental epidemiology, high risk groups, waste dump sites, magnetic fields, incinerators, fluoro-edenite, participatory research.

Introduzione

Le esposizioni di possibile rilevanza sanitaria studiate dall'epidemiologia ambientale sono generalmente definite come diffuse, associate a incrementi moderati del rischio di malattia e implicate nell'insorgenza di patologie a eziologia multifattoriale [1-3]. Questo insieme di condizioni rende generalmente difficoltosa la valutazione del nesso di causalità che poggia, in epidemiologia, su criteri quali la forza dell'associazione, la specificità e la relazione dose-risposta [4].

La consapevolezza di questi problemi ha portato la comunità scientifica internazionale a mettere a punto metodologie tese ad accrescere la validità degli studi (per circoscrivere il ruolo delle distorsioni e del

confondimento) e a garantire il livello di precisione delle stime dei parametri di interesse (si vedano ad es. i protocolli dei grandi studi internazionali sulle discariche [5] o i campi magnetici a 50 Hz [6]).

Accanto a questo filone è presente, nella letteratura scientifica, un insieme di ricerche e di contributi metodologici finalizzato allo studio epidemiologico di popolazioni che sperimentano, o hanno sperimentato, livelli di esposizione particolarmente o eccezionalmente elevati a determinati agenti presenti nelle varie matrici ambientali (gruppi ad alto rischio). Obiettivo del presente contributo è chiarire il significato dei gruppi ad alto rischio in epidemiologia ambientale, anche attraverso l'esame di alcuni *case-studies*, ed esaminare alcuni problemi posti dalla conduzione di questi studi.

I gruppi ad alto rischio: definizioni

Per chiarire il significato dei gruppi ad alto rischio si ritiene opportuno fare riferimento alla definizione messa a punto in passato da Terracini e Segnan (1977) [7] nell'ambito degli studi di epidemiologia occupazionale: "gruppi di esseri umani per i quali sono dimostrabili (o presumibili, anche se non ancora identificate) esposizioni presenti o passate a cancerogeni in eccesso rispetto alla cancerogenicità "di fondo" nell'ambiente di una popolazione". Secondo questi autori, per identificare i gruppi ad alto rischio è necessario assemblare nozioni per disaggregare il gruppo esposto al rischio dal resto della popolazione, nozioni relative alla presenza nell'ambiente del fattore di rischio e informazioni riguardanti la nocività dell'agente. Fin dall'introduzione del concetto dei gruppi ad alto rischio, è stata chiarita la duplice valenza, di studio e di intervento preventivo, ad esso sottesa.

Nei primi anni Novanta, la nozione di gruppi ad alto rischio è stata introdotta in epidemiologia ambientale da alcuni autori statunitensi. Bullard e Wright (1993) [8], ad esempio, scrivono quanto segue: "Alcuni soggetti, gruppi e comunità sono esposti a rischi ambientali con modalità particolari. Questo è particolarmente vero per persone a basso reddito, per le classi lavoratrici e la gente di colore".

I gruppi potenzialmente ad alto rischio in questo quadro possono essere intesi come esposti al di sopra di una soglia di riferimento, ovvero come gruppi costituiti da soggetti più suscettibili per età, sesso, predisposizione genetica, nutrizione e condizioni preesistenti. Per identificare tali gruppi è necessario in primo luogo disporre di un paradigma relativo all'interfaccia ambiente salute, che prenda in esame le fonti di emissione, le concentrazioni ambientali, l'esposizione, la dose interna e gli effetti avversi, e su questi elementi costruire un processo di valutazione del rischio che tenga conto dell'esposizione e degli effetti avversi ad essa associati.

Un ruolo particolare in questo percorso è annesso alla distribuzione dei livelli di esposizione sulla popolazione, che mostrano spesso un andamento a campana ma con una notevole asimmetria rappresentata da una coda destra della distribuzione, che può presentare una piccola proporzione di valori anche molto elevati; la trasformazione logaritmica dei dati riporta invece a una curva di Gauss (distribuzione log-normale). La conoscenza delle modalità con cui l'esposizione si distribuisce consente di stimare quale porzione di popolazione sia esposta a livelli maggiori rispetto ad una determinata percentuale della popolazione stessa, ad esempio il 90%, il 95%, il 99%. Naturalmente queste considerazioni statistiche richiedono che sia stata valutata in precedenza la

metrica dell'esposizione: se utilizzare ad esempio la media aritmetica, la media geometrica, il valore di picco o altro indicatore del livello di esposizione.

Gli studi epidemiologici sui gruppi ad alto rischio hanno come punto di forza quello che gli autori di lingua inglese chiamano la *contrastability*, cioè l'opportunità di studiare comparativamente due (o più) situazioni che differiscono in modo sostanziale per un fattore preciso. Questo rende tali studi molto informativi e, se i rischi in gioco sono elevati, nonostante le ridotte dimensioni numeriche si può raggiungere un risultato statisticamente significativo; in questo senso oltre ad essere informativi questi studi possono essere efficienti.

Fonti per l'individuazione dei gruppi ad alto rischio

Un primo insieme di fonti per individuare i gruppi ad alto rischio, con riferimento alla situazione nazionale, è costituito dalle normative che definiscono gli ambiti territoriali corrispondenti alle aree ad elevato rischio di crisi ambientale e ai siti di interesse nazionale per le bonifiche dei suoli.

Le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sono state identificate sul territorio nazionale, sulla base di valutazioni effettuate dal Ministero dell'Ambiente in attuazione della legge n. 349 dell' 8 luglio 1986. Queste zone sono caratterizzate dalla presenza sul territorio di uno o più potenziali sorgenti di inquinamento ambientale di una certa rilevanza: dai poli petrolchimici e chimici, ad attività industriali di vario tipo, allo sversamento di rifiuti industriali pericolosi, oppure a situazioni di dissesto idrogeologico. Nel 1994 il Ministero dell'Ambiente affidò al Centro Europeo Ambiente e Salute dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) uno studio sullo stato di salute delle popolazioni residenti in queste aree. Tale richiesta veniva anche in seguito alle continue sollecitazioni e preoccupazioni delle popolazioni e degli amministratori locali, visto che nessuno prima di allora aveva fatto uno studio sistematico di questo tipo. Il primo rapporto, pubblicato nel 1997 nell'ambito del testo di Bertollini precedentemente citato, ha preso in esame i dati di mortalità (riferiti al periodo 1980-87) per alcune patologie delle popolazioni residenti nei comuni compresi nelle prime 14 aree. Nel 2002 è stato pubblicato l'aggiornamento dello studio di mortalità al quinquennio 1990-94 [9]. In quest'ultimo documento si è tenuto conto anche dell'indice di deprivazione, per controllare l'effetto dei fattori di confondimento di tipo socio-economico, e dell'andamento della mortalità per coorti di nascita; è stato inoltre analizzato l'andamento temporale della mortalità in queste aree nei due periodi

considerati. Entrambi i rapporti, seppure con i limiti propri degli studi geografici hanno messo in evidenza un rischio aggiuntivo di mortalità per alcune patologie in queste comunità, rispetto alla popolazione di riferimento (regionale o provinciale, a seconda dei casi).

Successivamente, il Decreto Ronchi (DL.vo 22/97) ha previsto le modalità, i tempi, le procedure e le responsabilità per la bonifica dei suoli, e il regolamento applicativo successivo ha identificato i criteri per l'individuazione dei siti di "interesse nazionale per le bonifiche". La legge 426/98 ha così individuato 14 siti da bonificare definiti di "interesse nazionale", demandando ad un Programma Nazionale di Bonifica l'individuazione di ulteriori aree. La perimetrazione degli stessi è ad opera del Ministero dell'Ambiente, sentiti i comuni. I criteri per far rientrare un'area tra questi siti sono così dettati nel DM 471/99: "Gli interventi di interesse nazionale sono individuabili in relazione alle caratteristiche del sito inquinato, alle quantità e pericolosità degli inquinanti presenti nel sito medesimo, al rilievo dell'impatto sull'ambiente circostante al sito inquinato in termini di rischio sanitario ed ecologico nonché di pregiudizio per i beni culturali ed ambientali...". Quindi, l'inserimento di un'area nei siti di interesse nazionale per le bonifiche avviene in base a criteri di ordine sanitario, ambientale e sociale; ad oggi, nel DM n. 468 del 2001 sono inseriti complessivamente 50 siti.

Le due normative sono indipendenti l'una dall'altra e seguono scopi e criteri diversi. Come è facilmente comprensibile, le aree definite dalla prima normativa "ad elevato rischio di crisi ambientale" coincidono spesso con "i siti di interesse nazionale per le bonifiche".

Se nel primo caso sono disponibili gli studi dell'OMS, seppure con i limiti già detti e aggiornati soltanto fino al '94, per i siti di bonifica non è disponibile una sistematizzazione dei dati epidemiologici: si passa da aree in cui, seppure non coordinati, sono disponibili studi sanitari sulle popolazioni ad altri in cui non esistono informazioni di questo tipo [10]. La consapevolezza di queste carenze conoscitive, a fronte della necessità di avere un quadro chiaro della situazione sanitaria nei siti di bonifica, ha spinto i Ministeri della Salute e dell'Ambiente e Tutela del Territorio a organizzare presso l'Istituto Superiore di Sanità, il 29-30 aprile 2004, un primo seminario sulle indagini di epidemiologia ambientale nei siti di interesse nazionale per le bonifiche. È stata quindi avviata la stesura di linee guida per effettuare tali indagini in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le autorità ambientali e le agenzie regionali per la protezione dell'ambiente.

Una seconda serie di fonti per l'individuazione di gruppi ad alto rischio che derivano da adempimenti di legge è rappresentata da un insieme di censimenti, catasti e mappature previsti da normative specifiche.

Rientrano in questo ambito le mappe delle fonti di esposizione ad amianto ai sensi del decreto del Ministro dell'Ambiente e della Tutela del Territorio del 18 marzo 2003 n. 101 (*Gazzetta Ufficiale* n. 106 del 9 maggio 2003). Tale decreto regola l'attività svolta dalle regioni per mappare le zone del territorio nazionale interessate dalla presenza di amianto, ai sensi dell'articolo 20 della legge del 23 marzo 2001, n. 93. Analogamente, nel campo dell'esposizione ai campi elettromagnetici, il Ministero dell'Ambiente ha prodotto nel 2001 l'elenco dei siti per telecomunicazioni nei quali venivano rilevati livelli di esposizione a radiofrequenze superiori ai limiti di legge. Di particolare interesse il censimento delle abitazioni ubicate in prossimità di linee dell'alta tensione, svolto dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con Enel e Ferrovie dello Stato, ancora oggi utilizzato per stimare la proporzione di popolazione esposta a livelli crescenti di esposizione a campo magnetico a 50 Hz [11, 12].

Ulteriori fonti per l'individuazione di gruppi ad alto rischio derivano dall'attività di istituzioni e organizzazioni indipendenti operanti nel territorio, quali osservatori epidemiologici, dipartimenti di prevenzione delle ASL, agenzie regionali per la protezione dell'ambiente, medici di medicina generale, magistratura, organizzazioni ambientaliste, ovvero da studi e ricerche relative ad ambiti territoriali nei quali sono ubicati specifici siti produttivi quali impianti chimici, poli metallurgici, inceneritori e discariche.

Infine, un ultimo gruppo di fonti che si è rivelato di particolare interesse è rappresentato da studi e ricerche di epidemiologia geografica relativi alla distribuzione territoriale di patologie ad eziologia ambientale certa (ad esempio mesotelioma pleurico, vedi Mastrantonio *et al.* 2002 [13]) o sospetta (ad esempio sclerosi laterale amiotrofica, vedi Belli *et al.* 2003 [14]). In questi casi la popolazione a rischio è identificata con un criterio *a posteriori*.

Case-studies sull'individuazione dei gruppi ad alto rischio e la conduzione di indagini

Per meglio illustrare i concetti sin qui introdotti si è ritenuto utile presentare quattro esempi applicativi di studi condotti su popolazioni identificate attraverso i differenti approcci illustrati nella precedente sezione. I primi due riguardano popolazioni scelte con criteri *a priori*: inclusione in un sito di interesse nazionale per le bonifiche (Giugliano in Campania) e riscontro di un elevato livello di esposizione a campo magnetico (Longarina). Il terzo e il quarto esempio riguardano popolazioni individuate con criteri *a posteriori*: segnalazione di medici di medicina generale (Mantova) e risultati di precedenti studi di epidemiologia geografica (Biancavilla).

Studio di mortalità in un'area della Campania con alta concentrazione di discariche di rifiuti

Un recente studio epidemiologico [15] ha preso in esame un'area complessa costituita da tre comuni della provincia di Napoli a Nord del capoluogo e il cui territorio rientra nella vasta area ad alto rischio di crisi ambientale denominata "Napoli" (che comprende tutti i 91 comuni della provincia di Napoli e 2 della provincia di Avellino), e nel sito di interesse nazionale per le bonifiche "Litorale Domizio-Flegreo e Agro Aversano". L'area di studio è stata scelta come rappresentativa di un territorio ben più vasto fortemente urbanizzato e con una forte pressione ambientale. Una delle principali difficoltà riportate dagli autori dei rapporti dell'OMS precedentemente citati sulle aree ad elevato rischio di crisi ambientale è la presenza in contemporanea di una pluralità di potenziali fonti di rischio, la difficoltà di caratterizzarli sul territorio, determinata anche dalla presenza significativa di attività non dichiarate.

Da qui la necessità di indagini più accurate, soprattutto laddove è possibile una più capillare caratterizzazione del territorio.

A partire da queste considerazioni, lo studio di mortalità è stato intrapreso per quella porzione di territorio di cui era disponibile una maggiore conoscenza. I tre comuni in esame, Giugliano in Campania, Villaricca e Qualiano, infatti, sono oggetto di una indagine capillare e protratta nel tempo sia da parte della Agenzia regionale e nazionale di protezione dell'ambiente, sia da parte di Legambiente Campania, associazione ambientalista attiva da decenni sul territorio. Dal confronto di queste fonti informative è stato possibile effettuare una caratterizzazione del territorio, da cui è emersa una significativa presenza di discariche di rifiuti solidi urbani e pericolosi, per lo più illegali. Di queste è stato possibile, attraverso l'utilizzo di un sistema informativo geografico elaborare una mappatura con la loro precisa localizzazione. In particolare, sono state censite 2 discariche autorizzate, 38 siti di smaltimento rifiuti illegali, di cui 22 interessati dalla presenza di rifiuti pericolosi.

Sono stati osservati significativi incrementi della mortalità per tumori, con particolare riferimento ai tumori maligni di polmone, pleura, laringe, vescica, fegato e encefalo. Anche le malattie circolatorie sono significativamente in eccesso e il diabete mostra alcuni aumenti.

Viste le indicazioni fornite dall'analisi dei dati comunali di mortalità, lo studio suggerisce la necessità di ulteriori approfondimenti sullo stato di salute della popolazione e sui potenziali fattori di rischio.

Approfondimenti a livello subcomunale dei dati epidemiologici e della distribuzione spaziale delle discariche potranno fornire ulteriori indicazioni, così come i dati sui sistemi informativi complementari alla

mortalità, in particolare quelli relativi ai ricoveri ospedalieri, alle malformazioni e agli esiti riproduttivi. Dovranno essere migliorate le conoscenze sul destino ambientale degli agenti chimici presenti nel terreno e valutati i dati relativi ad altri fattori di rischio delle patologie in esame.

Lo studio apre anche una serie di interrogativi su come affrontare le indagini sullo stato di salute di popolazioni ad alto rischio di grosse dimensioni e che si estendono su territori molto estesi, interessati da un'esposizione ad una variegata moltitudine di agenti inquinanti, spesso difficili da identificare, ma per cui è stata già dichiarata l'emergenza ambientale.

In questi contesti sarebbe necessario disporre di una sorveglianza ambientale e sanitaria e di un monitoraggio *ad hoc* delle situazioni particolari. I dipartimenti di prevenzione delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) e gli osservatori epidemiologici regionali rivestono un ruolo fondamentale per quanto riguarda la sorveglianza sanitaria della popolazione, così come le Agenzie Regionali Protezione dell'Ambiente (ARPA) per il monitoraggio ambientale del territorio. Perché queste attività siano mirate al risanamento ambientale e quindi al miglioramento dello stato di salute della popolazione, organi tecnici nazionali, come l'Istituto Superiore di Sanità, in base anche alle indicazioni internazionali, dovranno fornire elementi per le metodologie da seguire nelle fasi di campionamento, analisi, interpretazione e, non da ultimo, di comunicazione ai cittadini e ai decisori. Gli enti locali, in particolare i comuni, rivestono in questo processo un ruolo importante di legame con la realtà territoriale. Questi, insieme alle associazioni dei cittadini, potranno individuare le situazioni che richiedono maggiore attenzione, ma avranno un forte ruolo anche nei processi decisionali delle attività di risanamento da intraprendere, ascoltate le indicazioni degli organi tecnici.

Studio sullo stato di salute di una popolazione residente in prossimità di una linea di distribuzione dell'energia elettrica

Recenti revisioni della letteratura scientifica sui campi magnetici a 50 Hz hanno evidenziato che il rischio di leucemia infantile e abortività spontanea, tuttora non accertato, ma sospettato sulla base di una serie di osservazioni, interessa soprattutto le fasce di popolazione caratterizzate dai più elevati livelli di esposizione [16, 17]. Sia la rassegna della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori [17], sia gli studi originali di Ahlbom *et al.* 2000 (precedentemente citato [6]) e di Greenland *et al.* 2000 [18], raccomandano di concentrare le ricerche sulle fasce di popolazione con i maggiori livelli di campo, indicativamente dell'ordine delle unità di microtesla (μT).

Un'area con queste caratteristiche si trova a Longarina (Ostia Antica), in corrispondenza di una linea a media tensione che transita a breve distanza da due file di palazzine. Qui i livelli di campo magnetico sono dell'ordine di 1-2 μT al pianterreno e di 3-4 μT al primo piano. Le altre palazzine, che si trovano ai due lati del corridoio così definito, hanno livelli di campo vicini, o di poco superiori, ai valori che si trovano comunemente in ambiente urbano (0,1-0,3 μT).

L'area di Longarina è quindi stata scelta per effettuare uno studio di coorte storico e una valutazione dello stato di salute della popolazione attualmente residente, secondo una metodologia che prevede la valutazione dei disturbi neurocomportamentali, il ritmo circadiano della secrezione di melatonina (attraverso la determinazione della 6-sulfossimetatonina urinaria), il quadro morfologico e funzionale delle sottopopolazioni linfocitarie e la variabilità del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa sull'arco delle 24 ore [19].

Lo studio è tuttora in corso [20], e non se ne possono quindi commentare i risultati. Interessa in questa sede esaminare la metodologia di indagine, basata, come si è detto, sull'identificazione di una popolazione a rischio ottenuta attraverso il monitoraggio ambientale [8].

Studio di una popolazione esposta a fibre fluoro-edenitiche

Nel quadro della periodica attività di sorveglianza epidemiologica della mortalità per mesotelioma pleurico in Italia svolta dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'ENEA, è emerso il dato del comune di Biancavilla, ubicato alle falde dell'Etna, che mostrava un significativo incremento dei casi osservati rispetto ai casi attesi sia nel quinquennio 1988-1992 [21] sia nel successivo quinquennio 1993-97 [13]. Uno studio epidemiologico sul campo prese in esame 17 casi di mesotelioma pleurico di cui 16 con conferma diagnostica istologica o citologica senza trovare una fonte comune di esposizione professionale ad amianto che rendesse ragione del *cluster*; fu allora valutata l'ipotesi di un'esposizione ambientale in relazione alla presenza nel tessuto urbano di Biancavilla di una cava di pietrisco nella quale sono state trovate notevoli quantità di fibre anfiboliche [22]. Gli anfiboli fibrosi di Biancavilla costituiscono una nuova specie minerale, la fluoro-edenite [23]. Le fibre fluoro-edenitiche, oltre ad essere la causa del cluster di mesoteliomi osservato a Biancavilla [24], sono sospettate di essere associate ad un incremento della mortalità per broncopneumopatia cronica ostruttiva [25].

A seguito di queste osservazioni il territorio di Biancavilla è stato incluso fra i siti di interesse nazionale per le bonifiche, e dal 2002 sono iniziati gli interventi di risanamento ambientale, in particolare la messa in sicurezza dell'ex area di cava, l'asfaltatura delle strade sterrate e la rimozione dei cumuli detriti giacenti presso i numerosi edifici in costruzione.

Studio sull'incidenza dei sarcomi dei tessuti molli in prossimità di un inceneritore di rifiuti industriali

Nel 1998 su *Epidemiologia e Prevenzione* venne pubblicata una segnalazione di un medico di medicina generale di Mantova, relativa ad un'anomala incidenza di casi di sarcoma dei tessuti molli tra i suoi pazienti residenti in massima parte in prossimità del polo chimico della città [26]. Questa patologia è estremamente rara e il medico, mettendoli in relazione con l'incidenza riportata dal Registro Tumori della provincia di Varese (il registro più prossimo alla sua realtà) riportò un tasso standardizzato di morbosità pari a 5, con 5 casi osservati contro 1 atteso. Questa notizia destò particolare attenzione vista la rarità della patologia nella popolazione generale, e il ruolo eziologico identificato in letteratura per questa malattia della 2,3,7,8-tetraclorodibenzodiossina, la TCDD, da studi epidemiologici relativi ad esposizioni occupazionali e ambientali.

In seguito alla segnalazione del medico di medicina generale il Ministero della Salute e la regione Lombardia richiesero all'Istituto Superiore di Sanità e alla ASL di Mantova di condurre un'indagine epidemiologica nell'area. Iniziò quindi uno studio caso-controllo, pubblicato nel 2003, che prese in esame tutti i casi diagnosticati nel decennio 1989-98 nella popolazione residente nel comune di Mantova e nei comuni limitrofi di Roncoferraro, Virgilio e S. Giorgio. I controlli furono scelti in maniera *random* dalla popolazione dei quattro comuni in modo appropriato rispetto ai casi. Lo studio mise in evidenza un'*odds ratio* di 31,4 associata alla residenza all'interno di un cerchio di 2 chilometri di raggio intorno all'inceneritore presente nel polo chimico della città; all'aumentare della distanza il rischio decadeva rapidamente [27].

Indipendentemente da questo studio, in seguito alla prima segnalazione, anche l'associazione dei medici di medicina generale di Mantova effettuò un'indagine più complessa della precedente per verificare l'associazione fra incidenza dei sarcomi dei tessuti molli e la residenza in prossimità del polo chimico [28]. Quindi furono presi in considerazione i casi diagnosticati tra gli anni 1984 e il 1996 tra i soggetti residenti in un raggio di circa 4 chilometri dall'inceneritore. Questi,

poi, furono messi in relazione con il Registro Tumori di Varese e con la popolazione italiana servita dai registri tumori. In entrambi i casi fu rilevato un tasso standardizzato di mortalità (SMR) in eccesso statisticamente significativo: 2,25 e 2,6, prendendo come popolazione di riferimento quella di Varese e quella nazionale, rispettivamente.

Successivamente l'area è stata definita "di interesse nazionale per le bonifiche".

Dalla revisione degli studi epidemiologici disponibili e dalle caratterizzazioni del territorio è risultata la concordanza nell'evidenziare la presenza di un *cluster* di sarcomi dei tessuti molli nelle popolazioni residenti in prossimità del polo chimico e in particolare dell'inceneritore. In base alle caratteristiche del territorio e alle attività presenti sono state elaborate delle ipotesi di possibili scenari di esposizione. Le emissioni di un polo industriale come quello di Mantova contengono diverse sostanze, dai composti organici volatili, ai metalli pesanti, ai composti clorurati, compresi furani e diossine, queste ultime associate all'insorgenza dei sarcomi dei tessuti molli [29]. Recentemente, inoltre, un documento sulla caratterizzazione del suolo del polo chimico ha evidenziato in alcuni punti superamenti delle concentrazioni delle diossine e dei policlorobifenili (Pcb) oltre i limiti previsti dalla normativa [30].

Problematiche connesse allo studio dei gruppi ad alto rischio

Alla luce di quanto esposto, tre principali ordini di problemi si pongono a chi intraprenda lo studio epidemiologico dei gruppi ad alto rischio.

Un primo ordine di problemi riguarda la validità del disegno dello studio, e quindi la possibilità stessa di produrre dati affidabili. Le questioni più importanti possono così essere sintetizzate. È in primo luogo importante disporre di un'ipotesi eziologica fondata su evidenze e biologicamente plausibile. Nello studio di Biancavilla, a fronte di un *cluster* di mesoteliomi, era ragionevole cercare una fonte di amianto e, in assenza di quest'ultima, una fonte di fibre minerali asbestiformi: in questo caso, la fonte di esposizione era sia concentrata sia insolita. Analogamente, nello studio sui sarcomi dei tessuti molli a Mantova, era ragionevole cercare una sorgente di esposizione a diossine. Nei casi in cui si indaghi su nessi causali meno conosciuti, ad esempio gli effetti avversi associati all'esposizione ai campi magnetici o alla residenza in prossimità delle discariche, è comunque opportuno dichiarare prima di effettuare lo studio, quali patologie ci si aspetta di trovare in eccesso sulla base della letteratura scientifica. Riscontrare un aumento dell'incidenza delle patologie per le quali è disponibile un'ipotesi eziologia *a priori*,

corroborata tale ipotesi e consente di apprezzare anche scostamenti dall'atteso relativamente modesti. Esiste infatti un collegamento fra l'informazione di cui si dispone prima di intraprendere uno studio, e il livello di confidenza che si associa alle stime intervallari dei parametri di interesse. Questo punto è stato discusso da diversi autori, che hanno utilizzato intervalli di confidenza al 90% nelle indagini su agenti cancerogeni ben noti quali le radiazioni ionizzanti [31, 32] o l'amianto [33]. Il limite inferiore di un intervallo di confidenza al 90% a fini pratici coincide infatti con il risultato di un test di significatività al 5% a una coda: questo significa saggiare l'ipotesi che l'incidenza negli esposti sia maggiore che nei non esposti, e non che sia semplicemente diversa. Disporre di un'ipotesi *a priori* aiuta quindi, indirettamente, anche a controllare il ruolo della variabilità casuale.

Altri due importanti aspetti della validità di uno studio sono legati alla selezione dei soggetti e alla valutazione dell'esposizione. La selezione dei soggetti negli studi di epidemiologia ambientale può essere fonte di errore sistematico se il criterio di inclusione nello studio è influenzato (inconsapevolmente) dalla conoscenza delle variabili che si vanno ad accertare. Ad esempio, perché uno studio di coorte sia valido, i soggetti devono essere inclusi in base al solo criterio di appartenenza alla coorte, indipendentemente da eventuali conoscenze del ricercatore sul loro successivo stato di salute. Analogamente, nello studio caso-controllo, devono essere inclusi in base alla presenza o assenza della malattia in esame, indipendentemente da eventuali conoscenze del ricercatore sulle loro pregresse esposizioni. Così nello studio di Longarina, si è effettuata la ricostruzione della coorte storica dei residenti nel quartiere attraverso una serie di interviste indipendenti ai soggetti attualmente residenti, e si sono poi confrontati i dati raccolti con quelli forniti dall'Ufficio Anagrafe del XIII Municipio del Comune di Roma. Nello studio caso-controllo di Mantova, d'altro canto, si è scelto l'insieme dei servizi di anatomia patologica presso i quali cercare i casi di sarcoma dei tessuti molli in modo da conseguire una rilevazione esaustiva, e non avere una sovra- o sotto-rappresentazione della casistica proveniente da una determinata area del territorio in esame.

La selezione dei soggetti, come si è detto, determina la validità dello studio e quindi la possibilità di utilizzare i risultati per la valutazione del nesso causale. Tuttavia, vi è ampio consenso in letteratura sul fatto che è la valutazione dell'esposizione l'aspetto più cruciale degli studi di epidemiologia ambientale [34, 35]. Sotto questo profilo, i *case-studies* considerati consentono di formulare alcune considerazioni.

Nello studio di Mantova, l'esposizione alle ricadute del camino dell'inceneritore è stimata indirettamente, attraverso la distanza della residenza principale del

sogetto dall'inceneritore, in assenza di una categorizzazione dell'esposizione basata sul monitoraggio della diossina nelle matrici ambientali o biologiche. L'uso della distanza come surrogato dell'esposizione è piuttosto comune negli studi su piccola area; questo approccio è stato adottato, per esempio, dai ricercatori francesi che studiavano la distribuzione spaziale dei sarcomi dei tessuti molli in relazione all'inceneritore di Besançon [36].

Anche lo studio di Longarina utilizza la distanza dell'abitazione dalla linea elettrica come elemento determinante per la categorizzazione dell'esposizione. Lo studio si basa infatti sul confronto fra la subpopolazione che vive nelle due file di palazzine ai lati della linea, e la rimanente popolazione che abita in una fascia di 100 metri a destra e a sinistra dell'elettrodotto. A differenza dello studio di Mantova, in questo caso si dispone di un certo numero di risultati di misure del campo, e quindi si può associare al parametro distanza un significato più preciso in termini di livelli di esposizione, ancorché sempre sul piano qualitativo, vista la notevole variabilità temporale e spaziale del campo in esame. Lo studio di Longarina è lo studio di un gruppo ad alto rischio inteso come gruppo che sta realmente nella coda destra della distribuzione dei livelli di esposizione: l'agente fisico in esame tuttavia è ubiquitario, a livelli più bassi lo si trova in tutti i contesti abitativi.

Nel caso di Biancavilla, in assenza di un monitoraggio sistematico della fluoro-edenite in tutta la fascia etnea, si è fatto coincidere con un margine di arbitrarietà la presenza della fibra con l'ambito territoriale comunale, anche ai fini della perimetrazione del sito per gli interventi di bonifica. All'interno del comune, i livelli medi di fibre aerodisperse sono generalmente risultati modesti (0,4-2,0 F/l), tranne che in relazione a particolari attività, come il passaggio del traffico su strade sterrate, o la pulizia delle stesse a mano o con mezzi meccanici (0,8-183 F/l), come recentemente discusso da Pasetto *et al.* (2004) [37].

Nello studio di Giugliano in Campania, la mortalità è stata studiata a livello comunale, mentre la mappatura delle discariche è stata svolta a livello subcomunale. Questo apre la strada ad un'analisi spaziale della mortalità e morbosità caratterizzata da un miglior potere di risoluzione. Anche in questo caso è molto importante acquisire dati che mettano in relazione la presenza di discariche con il rilascio di agenti chimici specifici da misurare nelle varie matrici ambientali e biologiche [38].

Il secondo ordine di problemi riguarda la connessione fra lo studio dei gruppi ad alto rischio e l'attività di risanamento ambientale. Secondo Sexton *et al.* (1993) [39], un primo obiettivo di un approccio basato sul rischio è identificare e valutare quelle

popolazioni, sottopopolazioni e individui comparativamente a maggior rischio cosicché, se ciò risulta specificato, si possa realizzare una appropriata azione di risanamento; anche per questi autori i gruppi ad alto rischio possono essere definiti in base all'essere esposti al di sopra di un valore di riferimento di tipo sanitario, o all'essere maggiormente suscettibili agli effetti delle esposizioni. In questo quadro emergono due elementi di rilievo: il primo è che anche se essere inclusi in uno studio epidemiologico può causare qualche disagio, qualora lo studio porti all'identificazione di un fattore di rischio, e quindi alla sua rimozione, si ottiene un beneficio sia per la comunità nel suo insieme che per i singoli soggetti; la ricerca epidemiologica assume quindi la valenza di una risorsa per le comunità interessate [40]. Questa consapevolezza a sua volta può causare una domanda generalizzata di inclusione negli studi epidemiologici da parte di comunità esposte a rischi accertati e sospetti, e ciò può confliggere con i requisiti di validità degli studi o con considerazioni di fattibilità. A questo riguardo Weed & McKeown (2003) [41] raccomandano di ottimizzare la validità degli studi, anche attraverso restrizioni sui criteri di inclusione: uno studio valido, infatti, fornirà elementi rilevanti non solo per la specifica situazione studiata, ma anche per altre situazioni con caratteristiche analoghe. Coerenti con questo tipo di impostazione, che vede i risultati degli studi epidemiologici sui gruppi a rischio come una risorsa, sono le raccomandazioni fornite da Bullard e Wright (1993) [8] in merito alla sistematizzazione e all'aggiornamento degli studi di gruppi e comunità a rischio. Secondo questi autori, in particolare, è necessaria una rivisitazione degli studi sugli effetti sanitari associati alla residenza in prossimità di discariche di rifiuti pericolosi, in quanto molti di essi sono risultati inconclusivi.

Il terzo ordine di problemi che va menzionato in questa sede riguarda la dimensione etica degli studi sui gruppi ad alto rischio.

L'esistenza di una distribuzione non omogenea dei rischi ambientali e la conseguente presenza di intere popolazioni o sottogruppi di esse con esposizioni maggiori rispetto alla popolazione generale pone una forte questione di "giustizia ambientale". Se per alcune esposizioni il rischio attribuibile sull'intera popolazione è molto basso, questo può diventare significativo per i sottogruppi maggiormente esposti. Spesso la disuguaglianza ambientale si sovrappone alla deprivazione anche socio-economica, acuendo la diversità dello stato di salute e ponendo problemi etici.

Da molti autori, quindi, si richiede che si intervenga prioritariamente per mitigare l'esposizione in questi gruppi, perseguendo una distribuzione egualitaria dei rischi ambientali-sanitari. Questo implica, soprattutto nel nostro Paese, un superamento

del classico approccio costi-benefici nella scelta degli interventi e delle politiche da attuare, non solo strettamente sanitari, anche perché inevitabilmente questo porterebbe ad una valutazione di inefficacia della spesa per unità di moneta, se calcolata sullo stato di salute medio dell'intera popolazione. L'analisi costo-beneficio derivante da un approccio etico utilitarista persegue infatti il benessere medio della popolazione, e può trascurare un effetto avverso concentrato in una piccola frazione della popolazione stessa.

La consapevolezza dell'esistenza dei gruppi ad alto rischio e la distribuzione non casuale dei rischi ambientali e della deprivazione socio-economica ha contribuito allo sviluppo di un approccio di sanità pubblica ispirato ai criteri della giustizia distributiva. Questa prospettiva può essere applicata al problema dell'allocazione di risorse limitate per gli interventi di risanamento ambientale. Sexton *et al.* (1993) [39] ad esempio, raccomandano nell'individuazione delle priorità di prendere in considerazione per primi i casi peggiori. Finkel & Golding (1993) [42], considerando l'importanza della deprivazione socio-economica sulla salute, sottolineano l'esigenza di tutelare in modo particolare dalla contaminazione ambientale quei gruppi o comunità particolarmente vulnerabili in quanto non in grado di proteggersi da soli. Questi approcci si collocano in un'ottica riferibile al principio "maximin" (da *maximum minimorum*), una regola per la quale nei processi decisionali occorre fare attenzione ai casi peggiori che potrebbero verificarsi. Concettualmente saranno quindi ritenuti "a maggior rischio" individui e gruppi esposti al di sopra di determinati valori di riferimento ambientale e/o quelli che per proprie caratteristiche individuali sono maggiormente suscettibili a determinate esposizioni, come ad esempio la popolazione in età pediatrica [39]. Nell'approccio maximin le scelte che sono compatibili con il verificarsi dei casi peggiori dovrebbero essere escluse, anche se gli eventi temuti si presentano con bassa probabilità [43]. L'adozione di un approccio maximin o l'integrazione del tradizionale approccio costo-beneficio con considerazioni ispirate dall'approccio maximin porteranno a concentrare gli interventi di risanamento e mitigazione sulle popolazioni più colpite. Questo approccio può non rivelarsi sufficiente ad assicurare reali condizioni di equità, ma sicuramente contribuisce all'eticità dell'intero processo decisionale [44].

Considerazioni conclusive

Sulla base dei temi trattati e in particolare delle indicazioni fornite dai *case-studies* esaminati, si ritiene opportuno formulare alcune considerazioni conclusive.

In primo luogo, si ritiene che sia valutazioni di ordine generale sia l'esame di casi concreti avvalorino l'importanza dell'individuazione dei gruppi di popolazione caratterizzati da esposizioni ambientali particolari per tipologia o per intensità, e della conseguente conduzione di studi epidemiologici *ad hoc*.

Si osserva in particolare, a questo proposito, che nei casi di esposizione "estrema", alcuni criteri di causalità come la forza dell'associazione e la relazione dose-risposta possono essere adeguatamente verificati, ed il ruolo delle variabili di confondimento si ridimensiona. Inoltre possono essere affrontati gli inevitabili problemi della potenza statistica attraverso l'analisi integrata (*pooled*) di numerose situazioni simili, a patto che i dati siano raccolti secondo protocolli comuni. Si consideri l'utilizzo ad esempio, di uno strumento come il fascicolo della serie *Rapporti Istisan* di Vanacore *et al.* (2004) [19], precedentemente descritto, per raccogliere in modo confrontabile i dati clinici e di laboratorio dei soggetti esposti in aree diverse a livelli elevati di campo magnetico a 50 Hz.

Emerge, da quanto sinora esposto, un quadro complesso, determinato da una rete di relazioni causali fra esposizioni ambientali e insorgenza di effetti sulla salute non facilmente definibili e misurabili: questo porta a individuare la necessità di nuovi studi, a chiarire le azioni che possono comunque essere intraprese sulla base delle conoscenze attuali, e a costruire un ambito integrato di lavoro di operatori ambientali e sanitari a livello centrale e locale, come si è esemplificato a proposito dello studio su Giugliano in Campania precedentemente citato [15]. Obiettivo di questo approccio è rendere realmente integrati e quindi fruibili i dati prodotti dai sistemi informativi ambientali e sanitari già esistenti, nonché da eventuali studi *ad hoc*. Ciò comporta, in primo luogo, il consolidamento di un quadro culturale generale fondato sulle evidenze scientifiche e sulle procedure di valutazione di tali evidenze maggiormente validate a livello internazionale, in sedi come l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, che deve essere capillarmente recepito e condiviso dalle strutture responsabili in materia di ambiente e salute. Al tempo stesso è necessario sapere applicare gli indirizzi generali ai casi concreti, perché è soltanto a livello del territorio che si può ricomporre l'unitarietà dei fenomeni indagati.

Gli studi effettuati sui gruppi ad alto rischio richiedono un elevato grado di interazione con le popolazioni oggetto dell'indagine. Occorre una metodologia che valorizzi il contributo conoscitivo fornito dalle comunità interessate e che saldi il momento dello studio e quelli conseguenti dell'intervento di risanamento e della sua valutazione [45-48]. Si noti che un approccio basato sulla partecipazione attiva di una comunità comporta anche benefici per il disegno dello studio, espressi ad esempio da una bassa percentuale di non rispondenti.

Infine, un ulteriore ambito applicativo per gli studi sui gruppi ad alto rischio è costituito dalle nuove procedure che si stanno affermando nella sanità pubblica in relazione alle problematiche ambiente - salute: la valutazione ambientale strategica, la valutazione d'impatto sanitario, le applicazioni del principio di precauzione [49]. In questi contesti infatti uno dei fili conduttori è rappresentato da un'attenzione esplicita agli aspetti di uguaglianza e di giustizia sociale. Tali istanze implicano uno sforzo continuo per colmare i debiti conoscitivi nei confronti delle comunità che abbiano una quota particolarmente elevata di nocività ambientale, e un corrispondente impegno nel perseguire la ricerca di soluzioni.

Ringraziamenti

Si ringrazia Cinzia Carboni per il suo prezioso contributo alla redazione di questo testo.

Ricevuto il 13 ottobre 2004.

Accettato il 21 dicembre 2004.

BIBLIOGRAFIA

1. Steenland K, Savitz D. *Topics in environmental epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
2. Hertz-Picciotto I. Environmental epidemiology. In: Rothman KJ, Greenland S (Ed). *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998; p. 555-83.
3. Bertollini R, Faberi M, Di Tanno N (Ed.). *Ambiente e salute in Italia*. WHO Europe, ECEH, Rome division. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 1997.
4. Hill Bradford A. The environment and disease: Association or causation? *Proceedings Royal Society of Medicine* 1965; 58:295-300.
5. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramasky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JES, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste-landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998; 352:423-7.
6. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer* 2000;83(5):692-8.
7. Terracini B, Segnan N. Identificazione dei gruppi ad alto rischio. *Epidemiol Prev* 1977;0:17-23.
8. Bullard RD, Wright BH. Environmental justice for all: community perspectives on health and research needs. *Toxicol Ind Health* 1993;9(5):821-41.
9. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R, Gruppo Ambiente e Salute in Italia. Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002;26(Suppl 6):1-56.
10. Fazzo L. I 17 siti del Piano Nazionale delle bonifiche delle regioni Obiettivo 1: le indagini epidemiologiche ad oggi disponibili. In: Comba P, Cocchi M, Cori L (Ed.). *Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni Obiettivo 1 dell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN, in stampa).
11. Anversa A, Battisti S, Carreri V, Conti R, D'Ajello L, D'Amore G, Fumi A, Grandolfo M, Munafò E, Tofani S, Vecchia P. Power frequency fields, buildings and the general public: exposure levels and risk assessment. In: Maroni M (Ed). *Proceedings of the International Conference "Healthy Buildings '95"*. Milano: 11-14 settembre 1995. 1996. p. 113-26.
12. Polichetti A. Esposizione a campi magnetici a 50 Hz e leucemia infantile: un modello lineare per valutazioni quantitative di rischio. *31° Congresso Nazionale Associazione Italiana di Radioprotezione. Atti*. Ancona, 20-22 settembre 2000. p. 457-64.
13. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A, Carboni M, Comba P, Fusco P, Grignoli M, Iavarone I, Martuzzi M, Nesti M, Trinca S, Uccelli R. *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani, 1988-1997*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/12).
14. Belli S, Binazzi A, Comba P, Mastrantonio M, Uccelli R, Vanacore N. Incremento della mortalità per malattie da motoneurone in Italia negli anni 1980-1999. *Epidemiol Prev* 2004 (in stampa).
15. Altavista P, Belli S, Bianchi F, Binazzi A, Comba P, Del Giudice R, Fazzo L, Felli A, Mastrantonio M, Menegozzo M, Musmeci L, Pizzuti R, Savarese A, Trinca S, Uccelli R. Studio della mortalità per causa specifica in un'area della Campania caratterizzata dalla presenza di discariche di rifiuti industriali. *Epidemiol Prev* 2004;6:311-21.
16. International Agency for Research on Cancer. *Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields*. Lyon: IARC; 2002. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 80).
17. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. Commissione "Cancerogenesi ambientale". *Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno*. Roma: Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori; 2004.
18. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiol* 2000;11:624-34.
19. Vanacore N, Benedetti M, Conte D, De Nardo P, Fabrizio E, Giovani A, Gobba F, Isidori A, Lorenzi F, Massimi E, Mastrocola C, Meco G, Napolitani I, Nordio M, Pacifici R, Polichetti A, Raucci U, Tubani L, Comba P. *Approccio metodologico multidisciplinare allo studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione al campo magnetico a 50 Hz*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/1).
20. Gruppo di Studio Longarina. Studio epidemiologico di una popolazione con esposizione residenziale a campo magnetico a 50 Hertz. *Workshop La prevenzione primaria dei tumori di origine industriale ed ambientale in una società moderna*. Genova 7-9 novembre 2004.
21. Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, Belli S, Grignoli M, Comba P, Nesti M. *La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN 96/40).

22. Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrantonio M, Nesti M, Comba P. Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of Eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Arch Environ Health* 2000;55(6):392-8.
23. Gianfagna A, Oberti R. Fluoro-edenite from Biancavilla (Catania, Sicily, Italy): Crystal chemistry of a new amphibole end-member. *Am Mineral* 2001;86:1489-93.
24. 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.
25. Biggeri A, Pasetto R, Belli S, Bruno C, Di Maria G, Mastrantonio M, Trinca S, Uccelli R, Comba P. Mortality for chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoroedenite). *Scand J Work Environ Health* 2004;30(3):249-52.
26. Costani G. Incidenza anomala di sarcomi dei tessuti molli a Mantova. *Epidemiol Prev* 1998;22:1.
27. 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;60:1-4.
28. Costani G, Rabitti P, Mambrini A, Bai E, Berrino F. Soft tissue sarcomas in the general population living near a chemical plant in Northern Italy. *Tumori* 2000;86:381-3.
29. International Agency for Research on Cancer. *Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans*. Lyon: IARC; 1997. (International Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, 69).
30. Comba P, Fazzo L, Berrino F. I sarcomi dei tessuti molli a Mantova: revisione delle evidenze epidemiologiche e prospettive di risanamento ambientale. *Epidemiol Prev* 2004 (in stampa).
31. Darby SC, Kendall GM, Fell TP, Doll R, Goodill AA, Conquest AJ, Jackson DA, Haylock RGE. Further follow-up of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Br Med J* 1993;307:1530-5.
32. International Agency for Research on Cancer Study group on cancer risk among nuclear industry workers. Direct estimates of cancer mortality due to low doses of ionising radiation. *Lancet* 1994;344:1039-43.
33. Finkelstein MM. Asbestos-associated cancers in the Ontario refinery and petrochemical sector. *Am J Ind Med*. 1996;30:610-5.
34. Armstrong BK, White E, Saracci R. *Principle of exposure measurement in epidemiology*. Oxford, New York, Tokio: Oxford University Press; 1992.
35. Steenland K, Deddens JA. Design and analysis of studies in environmental epidemiology. In: Steenland K, Savitz D (Ed.). *Topics in environmental epidemiology*. Oxford, New York, Tokio: University Press; 1997. p. 9-27
36. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma cluster around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000;152(1):13-9.
37. 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 fibra anfibolica di Biancavilla. Aspetti epidemiologici, clinici e sperimentali. *Not Ist Super Sanità* 2004;17(1):8-12.
38. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Boschi G, Busby A, Jorgensen T, Pointer P and the EUROHAZCON collaborative group. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. *Occup Environ Med* 2002;59:768-76.
39. Sexton K, Olden K, Johnson B. "Environmental Justice": the central role of research in establishing a credible scientific foundation for informed decision making. *Toxicol Ind Health* 1993;9(5):685-727.
40. Coughlin SS. Environmental justice: the role of epidemiology in protecting unempowered communities from environmental hazards. *Sci Tot Environ* 1996;184:67-76.
41. Weed DL, McKeown R. Science and social responsibility in Public Health. *Environ Health Perspect* 2003;111(14):1804-8.
42. Finkel AM, Golding D. Alternative paradigms: comparative risk is not the only model. *EPA J* 1993;19:50-2.
43. Rawls J. *A Theory of Justice*. Harvard: Harvard University Press; 1971.
44. Comba P, Martuzzi M, Botti C. The precautionary principle in decision-making: the ethical values. In: Martuzzi M, Tickner JA (Ed.). *The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children*. Geneva: World Health Organization Europe; 2004. p. 85-91.
45. Schwab M, Syme L. On Paradigms, community participation, and the future of public health. *Am J Publ Health* 1997;87(12):2049-52.
46. Green LW, Mercer SL. Can public health researchers and agencies reconcile the push from funding bodies and the pull from communities? *Am J Publ Health* 2001;91(12):1926-9.
47. Leung MW, Yen IH, Minkler M. Community-based participatory research: a promising approach for increasing epidemiology's relevance in the 21st century. *Int J Epidemiol* 2004;33:499-506.
48. Calnan M. The people know best. (Commentary) *Int J Epidemiol* 2004;33:506-7.
49. Martuzzi M, Tickner JA. Introduction. In: Martuzzi M, Tickner JA (Ed.). *Protecting public health, the environment and the future of our children*. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 7-14.