

GLI IMPATTI SULLA SALUTE A LUNGO TERMINE DELL'INCIDENTE DI SEVESO

Pier Alberto Bertazzi^{1,2}, Angela C. Pesatori^{1,2}, Dario Consonni^{1,2}

¹ Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità.

² IRCCS Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Sommario – L'incidente 'Seveso' del 10 luglio 1976 provocò la formazione e la fuoriuscita di 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-diossina (TCDD) dallo stabilimento chimico ICMESA che produceva triclorofenolo. Parte del territorio circostante dei comuni di Seveso (principalmente), Meda, Cesano Maderno e Desio ne risultò contaminato. Sono stati condotti studi di lungo periodo su mortalità e incidenza di tumori nei residenti delle tre zone definite a contaminazione decrescente sulla base delle analisi compiute nel terreno: zona A, la più inquinata con circa 800 residenti; zona B, meno inquinata con quasi 6.000 residenti; zona R con oltre 30.000 residenti e inquinamento minore e meno diffuso. I risultati delle popolazioni residenti nelle zone inquinate sono stati posti a confronto con quelli della popolazione di undici comuni circostanti (oltre 200.000 persone) non interessati dall'inquinamento da TCDD. Nelle zone esposte, nel corso dei quarant'anni successivi all'incidente, non si è osservato aumento né della mortalità complessiva né dell'incidenza di tumori totali. All'indagine di incidenza, l'insieme dei tumori ha mostrato invece un aumento in un gruppo selezionato di donne delle zone A e B (circa 900 persone) per le quali erano disponibili le misurazioni di diossina nel plasma che mostravano valori molto elevati. L'indagine su tutta la popolazione delle diverse zone ha messo in luce un aumento delle neoplasie ematologiche (leucemie e linfomi) nei primi trent'anni di osservazione in zona A e B, con 66 casi osservati contro 44 attesi (rischio relativo, RR=1,5); trascorsi trent'anni, non si sono osservati ulteriori incrementi. Suggerimenti di un aumentato rischio di tumore alla mammella nelle zone più contaminate non sono risultati del tutto coerenti e non hanno trovato conferma in altri studi. Tra i maschi si è osservato in alcuni periodi post-incidente un incremento di tumori al colon-retto in zona A e B, ma l'associazione con esposizione a diossina non è definita. Nel primo decennio post-incidente si è notato un aumento della mortalità per malattie cardiocircolatorie nella zona A, soprattutto tra i maschi (RR=1,6): potrebbe trattarsi di un effetto legato alla diossina, ma congiuntamente (o forse prevalentemente) anche delle conseguenze della pesantissime condizioni di stress sofferte da quella popolazione. La frequenza di diabete è risultata elevata, con un andamento non coerente, tuttavia, per esposizione e per sesso. I risultati di un sospetto incremento di tumori di mammella e colon-retto, oltre a quello di diabete, sono importanti anche da un punto di vista di prevenzione secondaria: si tratta infatti di patologie per le quali esistono scree-

ning di provata efficacia offerti gratuitamente dal servizio sanitario nazionale. L'incremento di neoplasie linfo-emopoietiche trova conferma in precedenti studi di popolazioni accidentalmente esposte a TCDD e sembra documentare un effetto legato a esposizione a TCDD.

Parole chiave: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina, TCDD, Seveso, disastri industriali, epidemiologia dei disastri, ambiente e salute.

LONG-TERM HEALTH IMPACTS OF THE SEVESO ACCIDENT

Abstract – On July 10, 1976 a runaway reaction in a plant for the production of 2,4,5-trichlorophenol near Seveso, Italy caused the contamination with 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) of the surrounding area. Based on TCDD soil measurements, the contaminated area was divided into three zones named A (very high pollution, N=800 residents at the time of the accident), B (high, N=6,000), and R (low, N=31,600). The population living in the near-by non-polluted municipalities (N>200,000) was selected as reference. The entire population (exposed and referents) has been followed up for mortality and cancer incidence as a unique cohort, blindly of exposure status. No increases were seen for overall mortality and all-cancer incidence. An elevated risk was seen for lympho-hematopoietic neoplasms in the thirty-year post-accident period (observed cases=66; expected=44), and no further increase was visible afterward. All-cancer incidence was increased in a subset of 900 women from zone A and B with high levels of TCDD measured in the plasma. In the whole cohort, suggestive, non-consistent increases were seen for colorectal and breast cancer. Diabetes was more frequent in the exposed area. In the first post-accident decade cardiovascular mortality was elevated in zone A, the most polluted, especially among men with RR=1,6. The Seveso accident further unveiled the long term effects of dioxin exposure in humans and made it clear that for a complete health impact assessment the post-disaster investigations should take into account, in addition to chemical exposure, the people's post-disaster stressful experience, the personal and community characteristics and the measures implemented to respond to the disaster (e.g., people's relocation). The increased cardiovascular mortality among men in the most polluted area, in the early post-accident period, points towards post-disaster stress as a major health determinant.

Keywords: 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin, TCDD, Seveso accident, industrial disasters disaster epidemiology, environmental health.

* Via San Barnaba 8, 20122, Milano; Tel. 02.5032010; e-mail: cdldevoto@unimi.it.

1. INTRODUZIONE

L'incidente 'Seveso' accaduto il 10 luglio 1976 nello stabilimento chimico ICMESA provocò la formazione e la fuoriuscita di una quantità rilevante, sebbene mai esattamente determinata, di 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD) che contaminò parte del territorio circostante dei comuni di Seveso (principalmente), Meda, Cesano Maderno e Desio. Per accertarne e mitigarne le conseguenze sulla salute della popolazione, sull'ambiente e sul contesto sociale fu istituita una Commissione Internazionale Tecnico-Scientifica che terminò i propri lavori nel 1984, concludendo che a quella data l'unico effetto emerso con chiarezza era la cloracne ma che era necessario indagare eventuali effetti a distanza di tempo. Dopo l'approvazione del protocollo di ricerca da noi presentato furono avviati gli studi epidemiologici di mortalità e di incidenza di tumori prevedendone la durata per decenni dato che gli effetti delle sostanze chimiche dotate di potere cancerogeno possono esprimersi a decenni di distanza.

2. IMPOSTAZIONE DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI A LUNGO TERMINE

Abbiamo impostato lo studio sui due esiti sanitari, mortalità e incidenza di tumori, che sarebbe stato possibile rilevare con completezza anche in una popolazione molto ampia ed esaminare uniformemente, anche come qualità, nel corso del tempo. L'area dello studio include la popolazione delle tre zone definite "inquinata" sulla base delle determinazioni di TCDD nel suolo: la zona A con una numerosità intorno alle 800 persone; la zona B, che della zona A di fatto è un prolungamento verso sud-est, con quasi 6.000 residenti registrati; e una zona intorno alle zone A e B chiamata zona di rispetto R nella quale le misurazioni non erano state così sistematiche come nella zona A e B, ma con dati sufficienti per affermare che la contaminazione non era diffusa e di livello molto inferiore rispetto alla zona A e B.

Dello studio fa parte anche tutta l'area circostante, indicata come 'zona di confronto'. Infatti, se un fenomeno come la cloracne nelle prime settimane o nei primi mesi aveva un'evidenza tale da non richiedere un confronto con una popolazione di riferimento, data la sua imponente gravità e di frequenza, invece gli effetti sui quali si era impostata l'indagine avrebbero potuto rivelarsi non così manifesti, data anche l'ampiezza della popo-

lazione. Era perciò indispensabile poter contare su una popolazione di confronto o riferimento e questa popolazione è stata identificata nei residenti degli 11 comuni circostanti la zona dell'incidente al di fuori delle zone A, B ed R. Si trattava di una popolazione ampia (oltre 200.000 residenti) piuttosto omogenea rispetto agli esposti per ambiente, cultura, stato economico, stato sociale, ecc., e che abitava, però, in un'area non contaminata.

Il primo studio riguarda la mortalità generale e per le diverse cause (Consonni et al., 2008). Abbiamo incluso nello studio anche chi, nel primo decennio dopo l'incidente, era nato o immigrato all'interno dell'area, con residenza in zona A, B, R o di confronto. Questa scelta è stata compiuta assumendo che, almeno per il primo decennio, avrebbero potuto esserci ancora condizioni di significativa esposizione. Inoltre abbiamo tenuto conto del fenomeno emigratorio le cui ragioni erano per molti proprio riconducibili alle conseguenze dell'incidente: non considerare questi soggetti nell'indagine avrebbe fatto perdere informazioni essenziali. Per la mortalità abbiamo condotto il follow-up, cioè la ricerca individuale d'informazioni sullo stato in vita o sulla causa di morte, su tutto il territorio nazionale, attraverso contatti diretti, telefonici e postali con le anagrafi comunali e le ASL per acquisire la documentazione necessaria su base individuale (poiché non esiste, come in altri paesi, un registro nazionale delle morti). Quindi se il Comune dichiarava che una persona aveva lasciato la sua residenza, si prendeva contatto con il Comune successivo, e, se si era spostata anche da lì, si procedeva nella ricerca finché si giungeva ad accertare se quella persona era in vita oppure era deceduta e, in quest'ultimo caso, quale fosse stata la causa di morte.

Per l'indagine d'incidenza l'accertare le diagnosi di tumore ha richiesto seguire la storia sanitaria individuale di ciascuna delle persone esposte in zona A, B e R, nonché nella zona di riferimento (Pesatori et al., 2009). In assenza di un Registro Tumori funzionante sul piano regionale (e tantomeno nazionale), abbiamo costruito un sistema, un registro chiamato 'di coorte', tessendo una rete di relazioni stabili con tutti gli ospedali della Lombardia, in modo tale da essere in grado di sapere – con tutte le protezioni necessarie per quanto riguardava l'individuazione della persona (cosa per noi indispensabile anche prima della legge sulla privacy) – se un componente della coorte di persone esposte a Seveso avesse avuto o meno un ricovero in ospedale e se quel ricovero comportasse almeno il sospetto di diagnosi di tumore: in tal caso, una persona com-

petente e tenuta alla riservatezza andava a riesaminare coi medici tutti i dati per arrivare a definire quale fosse la diagnosi. Dal 2007 il miglioramento nel sistema di registrazione di questi dati in Lombardia e l'ottima collaborazione che abbiamo instaurato con la ATS Monza Brianza ha permesso di compiere questa ricerca quasi esclusivamente attraverso un *linkage* automatico, con un risparmio di tempo, risorse ed energie notevolissimo.

Un altro studio d'incidenza è stato condotto dall'Ospedale di Desio con ricercatori statunitensi (Warner et al., 2011). Rispetto al nostro studio che copriva le zone A, B, R e la zona circostante di riferimento, questo studio ha riguardato meno di 1.000 persone, di sesso femminile per le quali, cosa assai importante, esisteva il dato individuale, misurato nel plasma, della concentrazione di diossina: quindi una popolazione contenuta come numero, ma di grande rilevanza dal punto di vista scientifico.

3. MORTALITÀ

3.1. Mortalità complessiva

Il primo studio a lungo termine riguarda la mortalità per tutte le cause nelle tre zone A, B, R e i risultati sono aggiornati al 2013 (Consonni et al.,

2016). Nell'intero periodo di circa 40 anni dopo l'incidente, in nessuna delle tre zone esiste un aumento della mortalità totale a confronto con quella delle 200.000 e oltre persone che abitavano all'intorno, nella zona non inquinata. C'è però un dato in zona A che mostra un aumento del valore di rischio relativo nei primi anni dopo l'incidente ($RR=1,28$). L'aumento osservato è dovuto a malattie cardiocircolatorie, (26 osservate, 10 in più delle 16 attese) e a patologie respiratorie croniche (sono 4 e non ne erano attese). I decessi riguardano soprattutto i maschi. Inoltre va valorizzato il fatto che, in quello stesso periodo, anche se i casi sono molto pochi, c'è stato un rischio relativo aumentato per ipertensione che persiste fino al 2013 e che tende ad accentuarsi verso la fine del periodo.

La mortalità complessiva, quindi, non è aumentata nei quasi quarant'anni dopo l'incidente; c'è però all'inizio, nel primo periodo, un aumento in zona A dovuto soprattutto a patologie cardiocircolatorie, prevalentemente tra i maschi. Possiamo darne un'interpretazione? È noto che la diossina ha un'azione tossica sull'apparato cardiovascolare. Però dobbiamo anche tener conto di cos'altro è successo a quelle persone, in quei mesi, oltre all'esposizione a diossina. Questo incremento di mortalità potrebbe forse rappresentare il segno di



Figura 1 – L'impianto ICMESA

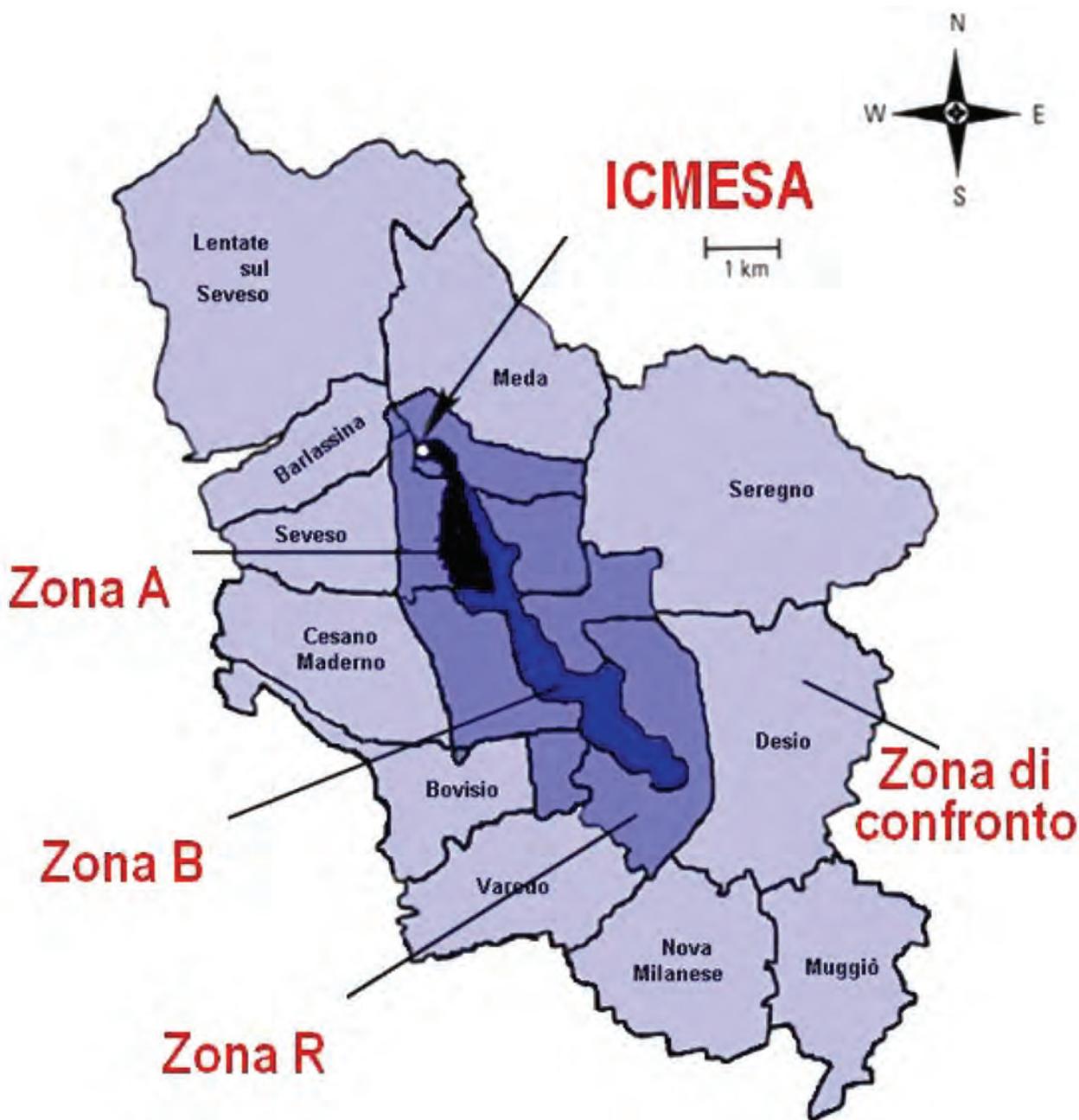


Figura 2 – La zona intorno all'Icmesa, suddivisa in tre aree a seconda della concentrazione di diossina nel terreno: la zona A, la più colpita; la zona B; la zona di Rispetto, o zona R. Dello studio fa parte anche tutta l'area circostante, indicata come 'zona di confronto', comprendente gli 11 comuni circostanti la zona dell'incidente, in un'area non contaminata

un “effetto disastro”. Ovvero potrebbe riferirsi a persone la cui morte sia stata anticipata non tanto, o comunque non solo, dalla diossina, quanto da quella serie di condizioni ‘disastrose’ di cui sono state vittime: l'incertezza sul futuro per sé e per i propri figli, l'ansia causata anche dall'incertezza della scienza, l'abbandono della casa, la perdita del lavoro... Si tratta di fattori di rischio ben noti, anche maggiori rispetto alla tossicità di sostanze chimiche, in particolare per le patologie cardiovascolari.

3.2. Diabete

Un secondo risultato dell'indagine di mortalità riguarda una patologia – il diabete – che ci si poteva attendere, data una serie di risultati ben documentati in esperimenti su animali esposti a diossina. Un aumento di rischio compare in ciascuna delle tre zone, nell'intero periodo, con un valore di RR più elevato per quanto riguarda la zona A rispetto alla zona B e alla zona R. C'è tuttavia un problema legato alla numerosità: si tratta di stime

basate su pochi casi, quindi con una variabilità molto alta. È interessante esaminare quest'andamento per i due differenti sessi: l'incremento sembra riguardare quasi esclusivamente le donne, in particolare nella zona B. Lo studio di mortalità non è però lo studio di scelta per indagare il diabete. Una recente indagine, svolta da ATS Monza e Brianza, basata su dati più accurati – diagnosi ospedaliera –, tende a confermare la presenza di un rischio aumentato di diabete nella popolazione di zona B, in entrambi i sessi (Cavalieri d'Oro et al., 2016). Nello studio su donne con alta concentrazione serica di TCDD, l'aumento del diabete non è però comparso, e neppure l'obesità; si è visto invece un certo aumento della sindrome metabolica. Quindi il diabete è una questione ancora aperta ma l'informazione esistente appare di sicuro rilievo.

3.3. Mortalità per tumori

La mortalità per tutti i tumori non presenta incrementi particolari nell'intero periodo. In zona A, nel periodo 20-29 anni dall'incidente, sembrava che stesse determinandosi una crescita, ma nel periodo successivo non ve n'è stata conferma (Consonni et al., 2016).

4. INCIDENZA DI TUMORI

4.1. Tumori totali

I tumori, come sappiamo, sono meglio indagati attraverso il dato d'incidenza che considera la diagnosi, anziché attraverso la causa di morte, anche se per molti tumori la causa di morte – essendo quest'ultima spesso vicina nel tempo alla diagnosi –, può essere considerata valida. Per i tumori nel loro insieme, nelle popolazioni delle tre zone esposte, in un periodo di quasi quarant'anni non si è constatato un aumento d'incidenza. Tra le donne di zona A e B con livello serico di TCDD mediamente di dieci volte superiore al normale è stato invece notato nel corso di trent'anni un aumento del rischio per tutti i tumori con un rischio relativo pari a 1,8.

4.2. Neoplasie ematologiche (leucemie e linfomi)

È importante guardare nel dettaglio i vari tipi e sedi di tumore perché il dato di non incremento complessivo di tumori può essere il risultato di qualcosa che è aumentato e qualcosa che è diminuito. Il risultato che consideriamo più solido nel nostro



Figura 3 – L'area più contaminata dall'incidente di Seveso (contorno giallo) e la posizione dell'impianto (area rossa)

studio d'incidenza riguarda l'insieme delle neoplasie ematologiche, cioè linfomi e leucemie. La zona R non presenta incrementi, mentre c'è l'indicazione di un incremento di rischio nell'intero periodo in zona A e B. Se guardiamo all'andamento del rischio nei diversi decenni possiamo vedere che tale incremento è abbastanza stabile nei primi trent'anni per scomparire successivamente. L'aumento di queste neoplasie nelle zone A e B nel periodo di 30 anni dopo l'incidente può essere così quantificato: abbiamo osservato 64 casi di neoplasie ematologiche mentre avremmo dovuto osservarne 44; c'è un eccesso di 20 casi, 20 casi in un periodo di 30 anni. È utile dire che, se non si fosse fatta un'indagine di elevata complessità come questa, difficilmente sarebbe stato messo in luce questo effetto, un effetto reale riconducibile con alta probabilità alla contaminazione chimica da TCDD.

4.3. Tumori del retto e della mammella

Per altri due tipi di tumori, retto e mammella, i dati sono piuttosto contraddittori (Cavalieri d'Oro et al., 2016; Pesatori et al., 2016).

Per quanto riguarda i tumori del retto sono visibili aumenti in alcuni periodi nelle zone A e B, ma senza evidenti coerenza e concordanza. Esiste co-

munque l'indicazione di un possibile aumentato rischio nella popolazione delle zone più inquinate. Anche se le cause di tali sporadici incrementi rimangono da definire, l'informazione è importante perché esiste uno screening efficace e valido per tale patologia promosso dal Servizio Sanitario Nazionale. Questa informazione potrebbe essere una ragione in più perché i medici della zona chiedano ai propri pazienti di una certa età se stiano o meno aderendo all'invito ad effettuare lo screening del sangue occulto nelle feci.

Per il tumore della mammella dopo 20 anni di follow-up riscontravamo un rischio aumentato, con un RR di 2.57, quindi aumentato di due volte e mezzo. Nel frattempo, sempre nello studio delle donne di Seveso con alte concentrazioni plasmatiche di TCDD, era stato ugualmente riscontrato un aumento per il tumore mammario: un successivo aggiornamento dello studio avrebbe però di molto contenuto l'indicazione di un possibile rischio. Se guardiamo ai risultati complessivi dello studio a oltre 35 anni dall'incidente, in nessuna delle zone inquinate e in nessun periodo si presenta un significativo incremento di incidenza dei tumori alla mammella. Se non sembra di poter concludere che la diossina incrementa il rischio di tumore alla mammella, però – come in precedenza – in questa popolazione l'indicazione di un possibile aumento di rischio esiste e ciò motiva ulteriormente una particolare attenzione a invitare le donne di età appropriata a sottoporsi a screening.

Siccome sappiamo che la partecipazione allo screening non è ottimale né per la mammella né per il retto, insistere su questo invito può rappresentare una motivata misura di prevenzione secondaria per i singoli e un'utile misura di salute pubblica per la popolazione.

5. CONCLUSIONI

Riassuntivamente possiamo dire che in nessuna delle zone esiste un aumento complessivo della mortalità o dell'incidenza dei tumori. Abbiamo visto in zona A, nel primo periodo a distanza da 0 a 9 anni dall'evento e soprattutto nei maschi, un aumento della mortalità totale, in particolare per cause cardio-vascolo-respiratorie. Potrebbe trattarsi di malattie 'precipitate' dai molti fattori di rischio presenti in una situazione di 'disastro': non solo un effetto tossico della diossina ma anche da un concomitante 'effetto disastro' legato alle pesanti conseguenze dell'incidente sul piano sociale, sul piano culturale, sul piano economico, ecc., ecc. E si

tratta di una serie di fattori ben noti come fattori determinanti di salute e malattia (Bertazzi et al., 2016).

Non si è verificato un aumento per i tumori totali. Abbiamo però l'indicazione che in un gruppo di donne (limitato come numero, ma precisamente caratterizzato quanto ad alta esposizione diossina) potrebbe essersi manifestato un incremento dei tumori nel loro complesso. Per le neoplasie ematologiche si è verificato nei 30 anni post-incidente un incremento di incidenza che ha prodotto 20 casi in più rispetto agli attesi; tale incremento non è proseguito trascorsi 30 anni dall'incidente. Ci sono parziali suggerimenti di possibile incremento per tumori di colon-retto e mammella che suggeriscono di favorire la partecipazione ai programmi di screening esistenti. Anche per il diabete i risultati sono parzialmente contrastanti, ma l'indicazione di un'elevata frequenza in zona B va valorizzata.

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Consonni D., Pesatori A.C., Zocchetti C., Sindaco R., Cavalieri D'Oro L., Rubagotti M., Bertazzi P.A. (2008) Mortality in a Population Exposed to Dioxin after the Seveso, Italy, Accident in 1976: 25 Years of Follow-Up. *Am J Epidemiol.*, 167, 847-858.
- Pesatori A.C., Consonni D., Rubagotti M., Grillo P., Bertazzi P.A. (2009) Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environmental Health* 2009, 8, 39 doi:10.1186/1476-069X-8-39.
- Warner M., Mocarelli P., Samuels S., Needham L., Brambilla P., Eskenazi B. (2011) Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect.*, 119, 1700-1705.
- Consonni D., Pesatori A.C., Cavalieri D'Oro L., Rognoni M., Bertazzi P.A. (2016) Cohort Study of the population exposed to Dioxin after the Seveso, Italy Accident: Mortality Results 1976-2013. 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), 1-4 settembre, Roma.
- Cavalieri d'Oro L., Rognoni M., Consonni D., Pesatori A.C. (2016) Prevalence of Diabetes Mellitus in the Seveso (Lombardy) Cohort 2006-2014. 28th Annual Conference of ISEE International Society for Environmental Epidemiology, 1-4 Settembre, Roma.
- Pesatori A.C., Consonni D., Cacace R., Sindaco R., Cavalieri D'Oro L., Rognoni M., Bertazzi P.A. (2016) Cohort Study of the population exposed to Dioxin after the Seveso, Italy Accident: Cancer Incidence Results 1977-2012. 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology (ISEE), 1-4 settembre, Roma.
- Bertazzi P.A. (2016) L'eredità di Seveso dopo quarant'anni: un ammonimento e una lezione.
<http://www.scienzairete.it/contenuto/articolo/pier-alberto-bertazzi/leredita-di-seveso-dopo-quarantanni-ammonimento-e-lezione>



INGEGNERIA DELL'AMBIENTE

per il 2017 è sostenuta da:

