

UNALI
dell'Istituto Superiore di Sanità

Vol. 50, N. 2 2014

Contenuto

Msezione onogrAfica

Impatto sulla salute delle fibre con composizione fluoro-edenitica: il caso di Biancavilla (Sicilia, Italia)

A cura di *Caterina Bruno, Biagio Maria Bruni e Pietro Comba*

108 Commento

Le fibre a composizione fluoro-edenitica di Biancavilla (Sicilia, Italia): impatto sulla salute e spunti per la bonifica ambientale

Pietro Comba, Salvatore Scondotto e Loredana Musmeci

111

Incidenza del mesotelioma pleurico in una comunità esposta a fibre con composizione fluoroedenitica a Biancavilla (Sicilia, Italia)

Caterina Bruno, Rosario Tumino, Lucia Fazzo, Giuseppe Cascone, Achille Cernigliaro, Marco De Santis, Maria Concetta Giurdanella, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Salvatore Scondotto, Eugenia Spata, Amerigo Zona e Pietro Comba

119

Concentrazioni ambientali di fibre con composizione fluoro-edenitica ed esposizione della popolazione a Biancavilla (Sicilia, Italia)

Biagio Maria Bruni, Maria Eleonora Soggiu, Giovanni Marsili, Antonio Brancato, Marco Inglessis, Lorenzo Palumbo, Augusta Piccardi, Eleonora Beccaloni, Fabrizio Falleni, Simona Mazziotti Tagliani e Antonio Pacella

127

Impatto sulla salute dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica residenti a Biancavilla (Sicilia, Italia): mortalità e ricoveri ospedalieri dai dati attuali

Susanna Conti, Giada Minelli, Valerio Manno, Ivano Iavarone, Pietro Comba, Salvatore Scondotto e Achille Cernigliaro

133

Modalità d'azione degli anfiboli fibrosi: il caso di Biancavilla (Sicilia, Italia) *Giulia Ballan, Antonella Del Brocco, Stefano Loizzo, Alessia Fabbri, Zaira Maroccia, Carla Fiorentini e Sara Travaglione*

CoMMentario

Le fibre a composizione fluoro-edenitica di Biancavilla (Sicilia, Italia): impatto sulla salute e indizi per la bonifica ambientale

Pietro Comba^(UN), Salvatore Scondotto^(B)e Loredana Musmeci^(UN)

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

(b) Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia, Palermo, Italia

Astratto

In seguito all'osservazione di un eccesso localizzato di mortalità per neoplasie pleuriche maligne nel comune di Biancavilla (Sicilia), fibre anfiboliche precedentemente sconosciute con composizione fluoro-edenitica sono state rilevate come contaminanti naturali del suolo. Meno di due anni dopo la segnalazione iniziale, l'ISS ha fornito una serie di raccomandazioni di salute pubblica che sono state rispettate dalle istituzioni regionali e locali. Il riconoscimento di Biancavilla come Sito Contaminato Prioritario Nazionale nel 2002 ha aperto la strada agli interventi di bonifica. Un aggiornamento degli studi epidemiologici, delle indagini di valutazione dell'esposizione *ein vivo E/in vitro* In questo numero vengono presentati studi meccanicistici sulle fibre di fluoro-edenite. Le evidenze scientifiche possono fornire una solida base per interventi di sanità pubblica e di bonifica ambientale. Infine, è ora necessario adattare adeguatamente la risposta del sistema sanitario alle esigenze della comunità in termini di procedure diagnostiche e trattamenti medici.

La salute ambientale richiede un approccio multidisciplinare in grado di integrare la scienza dell'esposizione, le indagini epidemiologiche e gli studi meccanicistici al fine di far luce sul ruolo dell'ambiente nell'eziologia delle malattie negli esseri umani e di promuovere successivamente azioni correttive appropriate ed efficaci. Questo approccio richiede, tra l'altro, la cooperazione tra istituzioni centrali e locali con responsabilità sia nei settori della tutela ambientale che della prevenzione sanitaria.

Un esempio dell'approccio sopra menzionato è illustrato nella mini-monografia sull'impatto sulla salute dell'esposizione a fibre anfiboliche con composizione fluoro-edenitica pubblicata nel presente numero di *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* In sostanza, a seguito dell'osservazione di un eccesso localizzato di mortalità per neoplasie pleuriche maligne, proxy dell'incidenza del mesotelioma pleurico, nel comune di Biancavilla (Sicilia), situato alle pendici del vulcano Etna, in assenza di esposizione professionale rilevabile all'amianto, tre linee di ricerca hanno prodotto nuove conoscenze scientifiche che possono essere così riassunte.

Gli epidemiologi, come riportato in questo numero da Bruno *e altri*[1] e da Contie *e altri*[2], subito dopo l'osservazione iniziale pubblicata nel 1996 [3], hanno descritto per la prima volta la casistica del mesotelioma pleurico tra i residenti di Biancavilla, caratterizzata da una presenza relativamente elevata di donne, bassa età alla diagnosi e mancanza di evidenze sull'esposizione professionale all'amianto. Hanno poi fornito stime quantitative dell'eccesso di rischio di incidenza, mortalità e ospedalizzazione del mesotelioma e, più recentemente, hanno stimato un eccesso di mortalità e ospedalizzazione per malattie respiratorie non maligne, in particolare per pneumoconiosi, corroborando così la nozione di insorgenza di fibrosi polmonare ambientale.

Gli esperti di esposizione hanno rilevato fibre anfiboliche precedentemente sconosciute con composizione fluoro-edenitica come contaminanti naturali del suolo. Queste fibre hanno contaminato, tra l'altro, un'area caratterizzata dalla presenza di una cava dove un tempo venivano estratti materiali da costruzione ampiamente utilizzati a Biancavilla. L'esposizione a queste fibre potrebbe quindi essere determinata sia da fonti esterne che interne (vedi Bruni) *e altri* [4] in questo stesso numero).

Parole chiave

- fluoro-edenite
- mesotelioma
- fibra asbestiforme esposizione
- bonifica ambientale

In vivo La cancerogenicità delle fibre di Biancavilla è stata dimostrata in uno studio condotto dall'Istituto Ramazzini nei laboratori sperimentali di Bentivoglio [5] mediante somministrazione intraperitoneale in ratti Sprague-Dawley seguita da un drammatico aumento del mesotelioma peritoneale. *In vitro* studi condotti principalmente presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno documentato contemporaneamente i meccanismi cellulari e molecolari alla base della cancerogenicità delle fibre, vale a dire la multinucleazione, l'attività pro-sopravvivenza e il rilascio di citochine pro-infiammatorie, come discusso da Ballane *et al.* [6] in questo numero.

È interessante notare che, a meno di due anni dalla relazione iniziale, quando si riteneva ancora che la fibra di Biancavilla fosse una fase intermedia tra actinolite e tremolite, l'ISS fornì una serie di raccomandazioni per la salute pubblica che furono rispettate dalle istituzioni regionali e locali, tra cui la cessazione delle attività estrattive, la rimozione dei sottoprodotti e dei rifiuti dell'industria edile dai quartieri di Biancavilla di recente urbanizzazione, la pavimentazione in asfalto delle strade originariamente ricoperte da materiale inerte proveniente dall'area della cava. Queste raccomandazioni furono seguite dalle istituzioni locali e alcuni studi riguardanti la concentrazione atmosferica delle fibre mostrarono una costante diminuzione nel tempo [4]. Le suddette raccomandazioni dell'ISS furono quindi formulate sulla base di evidenze scientifiche e allo stesso tempo fondate su un approccio precauzionale [7], considerando l'elevata incertezza che inevitabilmente influenza le evidenze disponibili.

Una svolta importante, in questo contesto, è stata rappresentata dal citato *in vivo* esperimento [5], che ha dimostrato la cancerogenicità delle fibre di fluoroedenite nei ratti. È degno di nota il ruolo proattivo dell'Istituto Ramazzini che ha progettato e realizzato l'esperimento, rispondendo a una richiesta dell'ISS, in assenza di alcun supporto finanziario da parte di istituzioni pubbliche.

Il riconoscimento di Biancavilla come Sito Contaminato Prioritario Nazionale nel 2002 ha aperto la strada a interventi di bonifica la cui efficacia nel ridurre l'esposizione alle fibre è ben documentata [4]. Questo atto ha rappresentato una pietra miliare, non solo per la bonifica ambientale, ma anche in termini di giustizia ambientale. Il comune di Biancavilla è stato riconosciuto come una comunità meritevole di sostegno da parte dei governi nazionali e regionali, in termini di prevenzione, assistenza sanitaria e ulteriore monitoraggio epidemiologico.

Diversi studi dettagliati di mortalità e morbilità (questi ultimi condotti attraverso l'analisi delle schede di dimissione ospedaliera) sono stati prodotti dall'Osservatorio Epidemiologico della Sicilia. La pubblicazione più recente riporta un'analisi della mortalità dal 2004 al 2011 e un'analisi delle ospedalizzazioni dal 2007 al 2011. L'unica patologia neoplastica in eccesso è il mesotelioma pleurico. Le patologie circolatorie e respiratorie mostrano un eccesso di rischio sia in termini di mortalità che di ospedalizzazione [8].

Le Aziende Sanitarie della Regione Siciliana hanno recentemente progettato un *ad hoc* piano di intervento sanitario nei Siti Contaminati Prioritari Nazionali di Biancavilla [9]. Il piano raccomanda innanzitutto di favorire la prevenzione delle epidemie

sorveglianza miologica con particolare attenzione al mesotelioma, alla pneumoconiosi, ad altre alterazioni radiologiche correlate all'amianto e alle alterazioni della diffusione del CO. La promozione della salute sarà parallelamente perseguita attraverso campagne antifumo e di educazione sanitaria. Saranno inoltre garantiti miglioramenti negli interventi diagnostici e terapeutici nel campo delle malattie respiratorie croniche.

Il profilo sanitario della comunità di Biancavilla, come discusso in questo numero [1, 2] e brevemente riassunto nel presente commento, mostra somiglianze con il corrispondente profilo sanitario di altre popolazioni caratterizzate da esposizione ambientale all'amianto a causa della residenza in siti contaminati [10]. Placche pleuriche indotte da tremolite e mesotelioma sono stati costantemente segnalati nell'Europa sud-orientale [10], tra cui l'Italia [11, 12], la Nuova Caledonia [13] e il noto caso di Libby, Montana [14, 15].

La sezione relativa a Biancavilla nell'ultimo rapporto dello studio SENTIERI, il progetto nazionale di sorveglianza epidemiologica sulla popolazione residente nei siti contaminati prioritari nazionali, raccomanda di focalizzare ulteriori studi epidemiologici sulla prevalenza della fibrosi polmonare e delle placche pleuriche e di perseguire una migliore caratterizzazione dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica [16]. Nel frattempo, è necessario procedere alla bonifica ambientale e monitorarne l'efficacia in termini di mitigazione dell'esposizione, come ampiamente discusso in questo numero [4].

Il miglioramento della valutazione dell'esposizione dovrebbe portare a tre obiettivi principali: una migliore comprensione della posizione e delle caratteristiche delle principali fonti di fibre nel territorio di Biancavilla, una migliore comprensione delle attività e delle circostanze che possono determinare livelli elevati, anche se a breve termine, di fibre aerodisperse e una migliore comprensione delle fonti di fibre indoor. Questo problema può trarre vantaggio da approcci innovativi, come l'uso di animali sentinella come indicatori biologici dell'esposizione alle fibre, a seguito dello studio pilota di De Nardo (17) sulla concentrazione di fibre fluoro-edenitiche in campioni di polmoni di pecora. I progressi in questi ambiti possono contribuire a definire le priorità nella bonifica ambientale ottimizzando l'allocazione delle risorse in una prospettiva di prevenzione sanitaria.

Per quanto riguarda la sorveglianza epidemiologica, la priorità assoluta è il completamento della raccolta delle anamnesi residenziali e professionali dei casi di mesotelioma, poiché la percentuale di dati mancanti è ancora troppo elevata. Successivamente a questo risultato, sarà possibile condurre studi eziologici volti a testare ipotesi di interesse causale, come il contributo dell'esposizione all'aria aperta, controllo dell'esposizione indoor sul rischio complessivo di mesotelioma, o il peso dell'esposizione in intervalli di tempo specifici, vale a dire durante l'infanzia.

Un ulteriore approfondimento riguarda la prospettiva di una cooperazione scientifica permanente tra le istituzioni nazionali e regionali preposte alla tutela dell'ambiente e alla promozione della salute. Questo obiettivo è perseguito dall'ISS come dimostrato, tra l'altro, dalla qualificata presenza di colleghi dell'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Sicilia, dell'Osservatorio Epidemiologico e

Centro Operativo del Registro Nazionale del Mesotelioma tra gli Autori di questa mini-monografia.

Come affermato all'inizio di questo Commento, i progressi nel ragionamento causale richiedono l'integrazione di epidemiologia, scienza dell'esposizione e comprensione dei meccanismi biologici. In secondo luogo, l'evidenza scientifica nel suo complesso può fornire una solida base per l'azione di sanità pubblica e di bonifica ambientale. Infine, è ora necessario calibrare adeguatamente la risposta di

il sistema sanitario alle esigenze della comunità in termini di procedure diagnostiche e trattamenti medici. Per essere efficaci, gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici dovranno essere caratterizzati non solo da solide basi scientifiche, ma anche da strategie di comunicazione ben progettate, al fine di coinvolgere attivamente l'intera comunità in un processo partecipativo.

Accettato il 18 aprile 2014.

RIFERIMENTI

1. Bruno C, Tumino R, Fazzo L, De Santis M, Cernigliaro A, Scondotto S, Zona A, Comba P. Incidenza del mesotelioma pleurico in una comunità esposta a fibre con composizione fluoro-edenitica a Biancavilla (Sicilia, Italia). *Ann Ist Super Sanità* 2014;50:111-8.
2. Conti S, Minelli G, Manno V, Iavarone I, Comba P, Scondotto S, Cernigliaro A. Impatto sanitario dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica sui residenti di Biancavilla (Sicilia, Italia): mortalità e ospedalizzazione dai dati attuali. *Ann Ist Super Sanità* 2014;50:127-32.
3. Di Paola M, Mastrandri 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).
4. Bruni BM, Soggiu ME, Marsili G, Brancato A, Inglessis M, Palumbo L, Piccardi A, Beccaloni E, Falleni F, Mazziotti Tagliani S, Pacella A. Concentrazioni ambientali di fibre a composizione fluoro-edenitica ed esposizione della popolazione a Biancavilla. *Ann Ist Super Sanità* 2014;50:119-26.
5. Soffritti M, Minardi F, Bua Le altri Prima evidenza sperimentale di mesoteliomi peritoneali e pleurici indotti da fibre di fluoro-edenite presente nel materiale vulcanico etneo di Biancavilla (Sicilia, Italia). *Eur J Oncol* 2004;9:169-75.
6. Ballan G, Del Brocco A, Loizzo S, Fabbri A, Maroccia Z, Fiorentini C, Travaglione S. Modalità d'azione di anfiboli fibrosi: il caso di Biancavilla (Sicilia, Italia). *Ann Ist Super Sanità* 2014;50:133-38.
7. Grandjean P. Implicazioni del principio di precauzione per la pratica e la ricerca in materia di sanità pubblica. *Int J Occup Environ Health* 2004;17(1):5-7.
8. Regione Siciliana. Assessorato Regionale della Salute: Dipartimento per le Attività Sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico. Stato di salute della popolazione residente nelle aree a rischio ambientale e nei siti di interesse nazionale per le bonifiche della Sicilia. Analisi dei dati ReNCam (anni 2004-2011) e dei ricoveri ospedalieri (anni 2007-2011). Rapporto 2012. *Notiziario OE 2013* (Supplemento monografico). P. 50-57.
9. Assessorato Regionale della Salute. *Piano straordinario di interventi sanitari nel sito di interesse nazionale di Biancavilla*. Regione Sicilia; 2014.
10. Comba P, Fazzo L, Zona. Malattie respiratorie nei siti contaminati da amianto: il ruolo dell'esposizione ambientale. *Eur Respir J* 2011;38:248-50. DOI: 10.1183/09031936.00084611
11. Mirabelli D, Cadum E. Mortalità tra i pazienti con tumori pleurici e peritoneali in Alta valle di Susa. *Epidemiol Prev* 2002;26:284-6.
12. Pasetto R, Bruni B, Bruno C, Cauzillo G, Cavone D, Convertini L, De Mei B, Marconi A, Montagano G, Musti M, Paoletti L, Comba P. Mesotelioma pleurico ed esposizione ambientale a fibre minerali: il caso di un'area rurale in Basilicata. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(2):251-65.
13. Luce D, Bugel I, Goldberg P, Goldberg M, Salomon C, Billon-Galland MA, Nicolau J, Quenel P, Fevotte J, Brochard P. Esposizione ambientale a tremolite e cancro respiratorio in Nuova Caledonia: uno studio caso-controllo. *Am J Epidemiol* 2000;151:259-65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010201
14. Whitehouse AC, Black CB, Heppe MS, Ruckdeschel J, Levin SM. Esposizione ambientale all'amianto di Libby e mesoteliomi. *Am J Ind Med* 2008;51:877-80. DOI: 10.1002/ajim.20620
15. Vinikoor LC, Larson TC, Bateson TF, Birnbaum L. Esposizione al minerale di vermiculite contenente amianto e sintomi respiratori tra individui che erano bambini mentre la miniera era attiva a Libby, Montana. *Environ Health Perspect* 2010;118:1033-8. DOI: 10.1289/ehp.0901680
16. Pirastu R, Comba P, Conti S, Iavarone I, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E, Ricci P e Gruppo di lavoro SENTIERI - mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (a cura di). SENTIERI - Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento: mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiol Prev* 2014; 38(Suppl. 1): 43-7.
17. De Nardo P, Bruni B, Paoletti L, Pasetto R, Sirianni B. Carico di fibre polmonari in pecore residenti nell'area di Biancavilla (Sicilia): risultati preliminari. *Sci Total Environ* 2004;325(1-3):51-8. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2003.11.018



Incidenza del mesotelioma pleurico in una comunità esposta a fibre con composizione fluoro-edenitica a Biancavilla (Sicilia, Italia)

M sezione onografica

Caterina Bruno^(UN), Rosario Tumino^(B), Lucia Fazzo^(UN), Giuseppe Cascone^(B), Achille Cernigliaro^(C), Marco De Santis^(UN), Maria Concetta Giurdanella^(B), Carmela Nicita^(B), Patrizia Concetta Rollo^(B), Salvatore Scondotto^(C), Eugenia Spata^(B), Amerigo Zona^(UN) e Pietro Comba^(UN)

^(UN)Dipartimento di Ambiente e Connessione Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

^(B)Registro Tumori, Dipartimento di Prevenzione Medica, ASP Ragusa, Ragusa, Italia

^(C)Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Regione Sicilia, Palermo, Italia

Astratto

Introduzione.Fibre anfiboliche con composizione fluoro-edenitica caratterizzano il suolo di Biancavilla, compresa la principale cava da cui sono stati ampiamente estratti materiali da costruzione. Queste fibre inducono mesotelioma negli animali da esperimento e la loro *in vitro* azione biologica è simile a quella della crocidolite.

Materiali e metodi.Sono state esaminate le serie di casi di mesotelioma maligno e la loro incidenza per valutare il carico della malattia sugli abitanti di Biancavilla.

Risultati.L'incidenza del mesotelioma pleurico a Biancavilla è stabilmente superiore a quella della Regione Siciliana, le stime di rischio sono più elevate nelle donne che negli uomini, la classe di età più colpita è costituita dai soggetti di età inferiore ai 50 anni.

Discussione e conclusioni.L'esposizione ambientale a fibre con composizione fluoro-edenitica sembra essere causalmente correlata all'elevata incidenza di mesotelioma a Biancavilla. In questo contesto, la bonifica ambientale rappresenta l'obiettivo principale da perseguire in termini di salute pubblica. Un contributo della ricerca scientifica al processo decisionale in materia di salute pubblica in merito alla definizione delle priorità per la bonifica ambientale può derivare da ulteriori indagini epidemiologiche selezionate.

INTRODUZIONE

Nell'ambito del programma nazionale di sorveglianza epidemiologica della mortalità per neoplasie pleuriche maligne (MPN), un proxy dell'incidenza del mesotelioma pleurico, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), con riferimento alla finestra temporale 1988-92, è stato segnalato un eccesso di rischio basato su quattro decessi osservati rispetto a 0,9 attesi nel comune di Biancavilla, situato in provincia di Catania (Sicilia), alle pendici del vulcano Etna. Sebbene basato su un numero esiguo di casi, l'eccesso è stato considerato statisticamente significativo poiché il limite inferiore dell'intervallo di confidenza era maggiore di uno, e quindi Biancavilla è stata inclusa nell'elenco dei comuni italiani a rischio di mesotelioma, dove è stata raccomandata la valutazione dell'esposizione all'amianto [1]. Il Sindaco e le autorità sanitarie locali hanno inizialmente contestato tale inclusione, poiché potevano facilmente certificare che non si era verificata alcuna esposizione rilevante all'amianto in quel comune di circa 20.000 abitanti dove si coltivano arance e limoni.

erano le attività economiche prevalenti. Si è comunque concordato di verificare se fossero stati segnalati ulteriori decessi per mesotelioma, se i casi fossero stati confermati istologicamente e se i soggetti fossero stati esposti professionalmente all'amianto; in circa un anno (1997 e inizio 1998) si è accertato che ulteriori casi erano stati segnalati anche tra il 1993 e il 1997, che la maggior parte di essi era stata confermata istologicamente e che non era stata rilevata alcuna esposizione professionale consistente all'amianto. Contemporaneamente, sono state ricercate fibre di amianto nella vicina cava di pietra di Monte Calvario, dove veniva estratto materiale impiegato nell'industria edile locale. Questa indagine ha portato al ritrovamento di una fibra anfibolica presente nel materiale relativamente morbido situato tra rocce laviche; tale materiale lapideo morbido era ampiamente utilizzato per produrre sabbia, cemento e gesso. Sulla base di questi risultati, nel maggio 1998 il Direttore dell'ISS scrisse alla Regione Siciliana, al Sindaco di Biancavilla e alle ASL raccomandando la cessazione delle attività estrattive.

Parole chiave

- fluoro-edenite
- mesotelioma pleurico
- mesotelioma peritoneale
- prevenzione

attività svolte a Monte Calvario, per rimuovere i sottoprodotti edili presenti in prossimità delle abitazioni di nuova costruzione e per ricoprire con asfalto tutte le strade precedentemente pavimentate con i materiali di scarso della cava di Monte Calvario [2]. Su queste attività è stata poi pubblicata una relazione dettagliata [3].

La fibra di Biancavilla è stata inizialmente considerata una fase mineralogica intermedia tra tremolite e actinolite [3]. Nel frattempo, però, una serie di indagini condotte da Gianfagna e colleghi hanno portato all'identificazione di un nuovo elemento terminale anfibolo, la fluoro-edenite [4, 5] come ampiamente discusso da Brunì e altri in questo stesso numero [6].

Il processo di bonifica ambientale è iniziato nel 2002, con il riconoscimento ufficiale di Biancavilla come Sito Contaminato Prioritario Nazionale, come discusso da Brunì e altri [6] in questo stesso numero. Consapevoli che questa decisione avrebbe fornito a lungo termine un contributo importante alla riduzione del rischio a Biancavilla, gli epidemiologi dell'ISS, insieme ai colleghi di altre istituzioni, hanno progettato e realizzato ulteriori studi volti a comprendere meglio l'impatto sulla salute dell'esposizione ambientale a fibre con composizione fluoro-edenitica. I passaggi principali di questa seconda fase di indagini possono essere riassunti come segue.

Biggeri e altri [7] hanno condotto uno studio di mortalità geografica in tutti i 36 comuni situati nell'area vulcanica dell'Etna, al fine di indagare l'associazione tra broncopneumopatia cronica ostruttiva (un'entità nosologica in cui potrebbero essere stati allocati casi di fibrosi polmonare non riconosciuta, se presenti,) e mesotelioma pleurico. L'associazione è stata osservata, soprattutto tra le donne, dopo aggiustamento per gradiente urbano-rurale e mortalità per cancro al polmone, suggerendo così un ruolo eziologico dell'esposizione a fluoro-edenite nell'insorgenza di malattie respiratorie non maligne. Putzu e altri [8] hanno condotto uno studio pilota sulla determinazione delle fibre nell'espettorato di pazienti affetti da bronchite cronica residenti a Biancavilla come indicatore di esposizione a fluoroedenite; i risultati preliminari hanno mostrato che sei soggetti su dodici avevano almeno uno dei tre campioni positivi per fluoroedenite. Bruno e altri [9], attraverso un lavoro collaborativo con il Registro Regionale del Mesotelioma della Regione Siciliana, ha fornito la prima stima dell'incidenza del mesotelioma a Biancavilla (5,4 x 100.000). Questa cifra è circa 10 volte superiore al tasso di incidenza siciliano. Per una revisione dettagliata e una discussione critica di questa serie di studi, si rimanda il lettore a Bruno e altri [10].

Lo scopo del presente articolo è quello di aggiornare il precedente studio sull'incidenza e di rivedere la casistica completa dei casi di mesotelioma (1988-2011), con l'obiettivo di ottenere una migliore comprensione delle caratteristiche del mesotelioma indotto da fluoro-edenite.

MATERIALI E METODI

Serie di casi di mesotelioma maligno di Biancavilla

Nel 1997, l'ISS, in collaborazione con l'Azienda Sanitaria Locale di Catania, ha raccolto i casi di mesotelioma maligno di Biancavilla attraverso l'anagrafe comunale di mortalità, i medici di famiglia e le cartelle cliniche ospedaliere. Se disponibili, i vetrini istologici sono stati raccolti e revisionati da un singolo patologo esperto. Sono state raccolte informazioni sulla storia clinica, l'occupazione, il comportamento rilevante e la storia residenziale.

raccolti dai medici delle ASL tramite i soggetti stessi (se in vita) o, nella maggior parte dei casi, tramite i parenti più prossimi.

Dal 1998, l'incidenza del mesotelioma a Biancavilla e le precedenti esposizioni dei casi registrati sono state prese in carico dal Centro Operativo Regionale Siciliano (COR) del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), un sistema nazionale per il monitoraggio del mesotelioma maligno. Le informazioni sono state raccolte tramite un questionario strutturato da intervistatori qualificati.

ReNaM classifica i mesoteliomi in base al livello di certezza diagnostica:

1. "certo mesotelioma maligno" caratterizzato dalla seguente condizione: esame microscopico su materiale (istologico o citologico con centrifugazione del sedimento) racchiuso in paraffina, con quadro morfologico caratteristico

- (1.1) con immunoistochimica o
- (1.2) immunoistochimica non eseguita o non definita;

2. "probabile mesotelioma maligno"

(2.1) con esame istologico o citologico con inclusione in paraffina effettuato, ma che non ha dato un risultato indicante in modo chiaro e attendibile il mesotelioma (caso dubbio) o

(2.2) con esame citologico non incluso in paraffina, con quadro caratteristico e referto espresso in termini chiaramente indicativi di mesotelioma;

3. "possibile mesotelioma maligno"

(3.1) caratterizzato da dati clinici e radiologici indicativi con diagnosi di scarica di mesotelioma o

(3.2) Solo certificato di morte (DCO) con presenza sul certificato di morte del termine "mesotelioma".

L'esposizione all'amiante è stata valutata e codificata secondo i criteri ReNaM che comprendono tre livelli di certezza dell'esposizione professionale (1. certa, 2. probabile, 3. possibile); tre altre modalità di esposizione (4. esposizione domestica, 5. esposizione ambientale, 6. esposizione non professionale durante attività del tempo libero). Altri endpoint possono essere: 7. esposizione improbabile, 8. esposizione sconosciuta (informazioni incomplete e insufficienti), 9. definizione dell'esposizione in corso; 10. esposizione non classificata (nessuna informazione è disponibile né presumibilmente lo sarà).

Incidenza del mesotelioma maligno a Biancavilla

L'incidenza del mesotelioma maligno nel comune di Biancavilla è stata confrontata con i tassi di incidenza regionali. Sono stati calcolati i Rapporti di Incidenza Standardizzati (SIR), con i relativi Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%), applicando il metodo di standardizzazione indiretta mediante l'utilizzo del software STATA. Per il calcolo dei tassi di incidenza della Regione Siciliana, sono stati esclusi la popolazione e i casi residenti nel comune di Biancavilla. I SIR sono stati calcolati per il mesotelioma maligno totale, il mesotelioma pleurico e il mesotelioma peritoneale, nei due sessi, separatamente. La fonte dei dati per i casi è stata il Centro Operativo Regionale Siciliano (COR) del Registro Nazionale del Mesotelioma. Tutti i casi diagnosticati tra il 01/01/1998 e il 31/12/2011, residenti a Biancavilla al momento della diagnosi e classificati come "certi", "probabili" o "possibili" erano eleggibili per lo studio. Al 05/03/2014, 24

mesoteliomi pleurici e due mesoteliomi peritoneali sono stati raccolti nel database COR.

RISULTATI

Serie di casi di mesotelioma maligno di Biancavilla

Dal 1988 alla fine del 2011 sono stati rilevati 45 casi di mesotelioma tra i residenti di Biancavilla. Prima del 1998 erano stati raccolti complessivamente 17 casi di mesotelioma pleurico da ricercatori dell'ISS e medici delle ASL (*Tabella 1*). Per nove casi su 17, sono stati trovati vetrini istologici disponibili per la revisione da parte di un patologo esperto: tutte le diagnosi sono state confermate. Non è stata rilevata alcuna esposizione professionale certa a fibre di amianto in ogni caso, due soggetti erano stati impiegati per un breve periodo in settori industriali in cui poteva essere stato utilizzato l'amianto. Tutti i casi tranne uno erano residenti da lungo tempo a Biancavilla e undici di loro hanno sempre risieduto nel paese.

Dal 1998 il COR Siciliano ha preso in carico l'indagine sui mesoteliomi di Biancavilla, utilizzando procedure, questionari e classificazioni standardizzate [11].

Tra il 1998 e il 2011 sono stati rilevati 28 casi di mesotelioma, anche se due di essi non erano idonei ad essere inclusi nei casi COR di Biancavilla in quanto non residenti lì al momento della diagnosi (*Tabella 2*). In otto casi è stata accertata solo l'esposizione ambientale alle fibre di Biancavilla, e per undici casi è in corso un'indagine per identificare un'eventuale esposizione concomitante, professionale o non professionale, alle fibre di amianto al di fuori di Biancavilla. Nessuno ha avuto un'esposizione professionale certa all'amianto, un soggetto ha lavorato in un settore industriale in cui era stato utilizzato amianto e tre soggetti hanno lavorato in settori industriali in cui poteva verificarsi la presenza di amianto. Informazioni incomplete e insufficienti (esposizione sconosciuta) sono state raccolte per altri due soggetti, anche se uno di loro, un agricoltore, aveva esperienza di lavoro nella cava come lavoro temporaneo.

Infine, un caso ha rifiutato di essere intervistato (informazioni non disponibili). Tutti i casi erano residenti da lungo tempo a Biancavilla e tutti, tranne cinque, vi hanno sempre risieduto.

Ventisei casi di mesotelioma sono stati diagnosticati in soggetti residenti nel comune di Biancavilla al momento della diagnosi e raccolti dal COR, 13 in uomini e 13 in donne. In due di essi, un uomo e una donna, era interessato il peritoneo, gli altri mesoteliomi erano localizzati nella pleura. L'età media alla diagnosi era di circa 60 anni negli uomini e 70 nelle donne (*Tabella 3*). La differenza tra l'età media degli uomini e delle donne era evidente, in particolare per il mesotelioma pleurico. I soggetti con mesotelioma peritoneale, un uomo e una donna, avevano rispettivamente 63 e 65 anni.

Incidenza del mesotelioma di Biancavilla

Tabella 4 mostra chiaramente che i rapporti di incidenza standardizzati (SIR) per il mesotelioma a Biancavilla erano costantemente elevati: il SIR complessivo era 5,76 (95% CI 3,76-8,44) rispettivamente, 3,69 (95% CI 1,97-6,32) negli uomini e 13,08 (IC 95% 6,97-22,00) nelle donne. È stato inoltre dimostrato un aumento del rischio di mesotelioma pleurico (SIR complessivo 5,65, IC 95% 3,62-8,41), sia negli uomini (SIR 3,63, IC 95% 1,87-6,34), sia nelle donne (SIR 12,75, IC 95% 6,59-22,00). Il SIR complessivo più elevato è stato riscontrato per i casi peritoneali (SIR 7,92, IC 95% 0,96-20,00), sulla base di due casi osservati.

Per quanto riguarda il mesotelioma pleurico, quando le stime SIR sono state stratificate per età (*Tabella 5*), sono stati osservati valori estremamente elevati nelle fasce di età più giovani: il SIR complessivo nei soggetti di età inferiore ai 50 anni è stato pari a 21,34 (95% CI 6,93-50,00) (quattro casi negli uomini e uno in una donna). Questi risultati sono stati rafforzati dai risultati nella fascia di età inferiore ai 40 anni (SIR complessivo 62,88, 95% CI 13,00-180,00, 3 casi).

Questi risultati sono coerenti con un forte eccesso di incidenza del mesotelioma tra gli abitanti di Biancavilla

Tabella 1

Casi di mesotelioma nel comune di Biancavilla. *Ad hoc* raccolta di casi clinici (prima del 1998)

	Anno di diagnosi sorella	Età a diagnosi sorella	Residuo anni di diagnosi	Genere	Livello di certezza diagnostica	Esposizione nota all'amianto fibre	Sito
1	1988	40	40	M	Dati clinici e radiologici indicativi	0	Pleura
2	1988	55	19	M	Solo certificato di morte (DCO)	Possibile	Pleura
3	1991	62	62	F	Solo certificato di morte (DCO)	0	Pleura
4	1992	45	45	M	Solo certificato di morte (DCO)	0	Pleura
5	1992	42	42	M	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
6	1993	66	66	F	Solo certificato di morte (DCO)	0	Pleura
7	1994	62	62	M	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
8	1994	44	32	M	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
9	1994	68	67	M	Campione istologico/citologico rivisto	Possibile	Pleura
10	1995	63	57	M	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
11	1996	29	29	M	Dati clinici e radiologici indicativi	0	Pleura
12*	1996	63	2	F	Solo certificato di morte (DCO)	Nessuna informazione disponibile	Pleura
13	1997	77	77	F	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
14	1997	68	68	M	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
15	1997	77	17	F	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
16	1997	86	86	F	Campione istologico/citologico rivisto	0	Pleura
17	1997	71	71	F	Solo certificato di morte (DCO)	0	Pleura

* Residente a Biancavilla da due anni prima della diagnosi.

in assenza di fonti professionali note di esposizione all'amianto.

Il rapporto tra i sessi era di 1:1, il rapporto di incidenza standardizzato era elevato negli uomini e ancora più elevato nelle donne. È inoltre importante notare che la popolazione maschile aveva un'età media alla diagnosi inferiore di dieci anni e che il tasso di incidenza standardizzato (SIR) era estremamente elevato nelle fasce di età più giovani.

DISCUSSIONE

Il Registro Nazionale Italiano del Mesotelioma è stato creato per istituire un sistema nazionale di monitoraggio del mesotelioma maligno, a causa dell'utilizzo massiccio di amianto in Italia, con conseguente grave impatto sulla salute. Gli obiettivi del ReNaM sono in particolare incentrati sulla stima dell'incidenza del mesotelioma in Italia e sul contributo alla valutazione degli effetti dell'uso industriale dell'amianto e all'identificazione delle fonti di esposizione all'amianto; tuttavia, sono state studiate anche le esposizioni ambientali alle fibre di amianto. Nel presente studio, la stessa metodologia è stata utilizzata per identificare o escludere esposizioni professionali all'amianto nei casi di mesotelioma residenti a Biancavilla, mentre la definizione di "esposizione ambientale" si riferisce alle fibre con composizione fluoro-edenitica.

In vitro studi hanno dimostrato che le fibre con composizione fluoro-edenitica si comportano in modo simile alla crocidolite, come discusso da Balane e altri in questo numero [12], le cellule di carcinoma polmonare umano sono state esposte a due materiali diversi: fluoro-edenite prismatica e fibre con composizione fluoroedenitica. Solo nel secondo caso, mostrano caratteristiche tipiche delle cellule trasformate. La maggior parte dei risultati per le fibre con composizione fluoro-edenitica erano paragonabili a quelli ottenuti con crocidolite, utilizzata come "controllo positivo". Di conseguenza, *in vivo* studi hanno dimostrato che il campione di fibre con composizione fluoro-edenitica induce mesoteliomi [13].

È stato riportato che i tassi di incidenza del mesotelioma maligno (MM) sono da 1,2 a 9 volte più alti tra gli uomini rispetto alle donne a causa dell'esposizione professionale [14]. Oltre all'ambiente lavorativo, il MM è anche associato all'esposizione domestica nei familiari dei lavoratori dell'amianto [15]. Il ruolo dell'esposizione ambientale [16, 17] correlata alle fabbriche di amianto, alle miniere o all'amianto naturale (NOA) è stato studiato in Grecia, [18], Cipro [19], Turchia [20-24], Corsica [25, 26], Italia [27], California, Stati Uniti [28], Libby, Montana, Stati Uniti [29] e Cina [30].

Il rapporto tra i sessi di circa 1:1 sia nei nostri studi precedenti [3, 9] che in questo numero corrobora l'ipotesi

Tabella 2

Casi di mesotelioma nel Comune di Biancavilla dal COR (Centro Operativo Regionale del Registro Nazionale dei Mesoteliomi) (dal 1998)

Anno di diagnosi	Età a diagnosi	Residenza anni	Genere	Livello di diagnostic certezza (ReNaM)	Esposizione nota all'amianto fibre	Livelli di certezza e modalità di esposizione (ReNaM)	Sito
18	1998	59	59	M	3.1	0	Pleura
19	1998	56	56	M	1.1	0*	Pleura
20	1998	39	39	M	1.2	1	Possibile
21	1999	48	48	M	1.1	1	Possibile
22	2000	87	87	M	2.2	?	In fase di definizione
23	2002	72	72	F	3.1	0	Ambientale
24	2002	71	71	F	1.1	0	Ambientale
25	2002	70	70	F	1.1	0	Ambientale
26	2003	55	55	F	3.1	0	In fase di definizione
27	2003	62	64	F	1.1	0	Ambientale
28	2004	66	66	F	2.2	?	In fase di definizione
29	2004	77	77	F	1.1	0	Ambientale
30	2004	44	44	M	1.1	0	Ambientale
31	2005	63	48	M	1.2	?	In fase di definizione
32	2005	73	73	F	1.1	?	In fase di definizione
33	2006	84	84	M	3.2	0	Esposizione sconosciuta
34	2006	81	81	F	1.1	0	In fase di definizione
35	2007	74	74	F	1.1	0	Ambientale
36	2007	84	84	F	3.1	0	In fase di definizione
37**	2009	57	53	M	=	=	=
38	2009	27	27	F	2.1	?	Ambientale
39	2009	75	75	M	1.1	?	In fase di definizione
40**	2009	68	28	F	=	=	=
41	2009	61	48	M	1.2	?	Possibile
42	2009	64	64	M	1.2	?	In fase di definizione
43	2009	90	90	F	3.1	?	In fase di definizione
44	2011	33	31	M	1.1	?	Possibile
45	2011	57	57	M	1.1	?	In fase di definizione

* Agricoltore, cavatore con mansioni temporanee; ** Precedentemente residente ed esposto alle fibre di Biancavilla ma non residente al momento della diagnosi: dati non disponibili al Centro Operativo Regionale (COR).

di un'esposizione ambientale piuttosto che di una fonte occupazionale di esposizione all'amianto. In Cappadocia, in Turchia, alla fine degli anni '70 è stata riscontrata un'incidenza molto elevata di mesotelioma pleurico in tre villaggi. Dal 1970 al 1987, sono stati identificati 108 casi di mesotelioma pleurico ed è stata calcolata un'incidenza annuale di oltre 8.000 casi/milione. L'incidenza era identica per uomini e donne (il rapporto M/W variava tra uno e due) e l'età media era di circa 50 anni, con un intervallo da 26 a 75 anni [31]. Questi casi di MM sono stati causati dall'esposizione a fibre di erionite, che non sono NOA, essendo zeoliti fibrose [32]. Baris e Grandjean [33] hanno confermato questa elevata incidenza. Sono state trovate fibre di erionite nella biopsia polmonare e nei campioni di espettoreto di pazienti con mesotelioma [34, 35]. A Biancavilla sei soggetti su dodici presentavano campioni positivi per fibre fluoroedenitiche nell'espettoreto [8].

In Nuova Caledonia è stata identificata un'incidenza eccessiva di MM in un periodo di 10 anni (1978-1987) [36]. Nella stessa regione, Baumannne *et al.* [37], studiando 109 casi di MM registrati tra il 1984 e il 2008, riscontrati nell'area di Houaïlou, dove negli anni '60-'70 si trovava un'importante attività di estrazione dell'amianto, un tasso mondiale standardizzato per età di 128,7 ogni 100.000 anni-persona [intervallo di confidenza (CI) al 95% 70,41-137,84]. Hanno valutato la presenza di serpentinite sulle strade come un importante fattore di rischio ambientale per il mesotelioma.

In uno studio caso-controllo condotto nella provincia di Sivas, in Turchia, Bayrame *et al.* [38] hanno dimostrato una relazione quantitativa tra il rischio di malattie pleuriche maligne o non maligne e la vicinanza della residenza alla nascita alle ofioliti, rocce note come fonti di NOA.

La popolazione di Biancavilla ha mostrato eccessi per il mesotelioma pleurico nella mortalità e nelle dimissioni ospedaliere e per le malattie respiratorie non maligne come le malattie respiratorie croniche (nelle donne) e solo per le dimissioni ospedaliere da tutte le malattie respiratorie e in particolare dalla pneumoconiosi [39]. Le malattie del sistema circolatorio hanno mostrato un eccesso di mortalità tra entrambi i sessi.

Per quanto riguarda la presenza a Biancavilla di casi di MM in giovani, questo dato è coerente con quello di Baris. *e altr.* [31] risultati riguardanti soggetti esposti a erionite. Nel nostro studio anche le cifre (quattro casi su 45 di età inferiore ai 40 anni, due dei quali sulla trentina) sono sorprendentemente elevate: bisogna considerare ad esempio che, in Australia, nel 2008 su 543 uomini a cui è stato diagnosticato un mesotelioma c'era solo un uomo di poco più di trent'anni ma nessuno più giovane, e analogamente su 118 donne a cui è stato diagnosticato un mesotelioma c'era solo una donna di poco più di trent'anni ma nessuna più giovane [40].

Il periodo di latenza per la maggior parte dei mesoteliomi maligni di origine occupazionale è considerato compreso tra 20 e 40 anni: in una revisione di 21 articoli di Lanphear & Buncher [41] il 96% aveva un periodo di latenza di almeno 20 anni e il periodo di latenza mediano stimato era di almeno 32 anni dopo l'esposizione iniziale. I periodi di latenza sono stati esaminati in 312 casi di mesotelioma pleurico maligno, diagnosticati nell'area di Trieste-Monfalcone, Italia [42]; variavano da 14 a 72 anni (media 48,7, mediana 51). Analisi del tempo di latenza per 2544 casi

Tabella 3

Casi di mesotelioma nel Comune di Biancavilla: età media alla diagnosi

	Osservazioni	Significare	Sviluppo standard
Mesoteliomi pleurici			
Uomini	12	58,93	16.70
Donne	12	70,43	16.71
Complessivamente	24	64,68	17.36
Tutti i mesoteliomi			
Uomini	13	59,25	16.03
Donne	13	70,04	16.06
Complessivamente	26	64,65	16.65

Tabella 4

Casi di mesotelioma nel Comune di Biancavilla: rapporti di incidenza standardizzati e intervalli di confidenza

	Osservazioni	Esp.	SIGNORE	95% CI
Mesoteliomi pleurici				
Uomini	12	3.31	3.63	1,87-6,34
Donne	12	0,94	12,75	6,59-22,00
Complessivamente	24	4,25	5,65	3,62-8,41
Mesoteliomi peritoneali				
Complessivamente	2	0,25	7,92	0,96-20,00
Tutti i mesoteliomi				
Uomini	13	3,52	3,69	1,97-6,32
Donne	13	0,99	13,08	6,97-22,00
Complessivamente	26	4,51	5,76	3,76-8,44

Tabella 5

Casi di mesotelioma pleurico nel Comune di Biancavilla: tassi di incidenza standardizzati per fasce d'età

	Osservazioni	Esp.	SIGNORE	95% CI
Età < 40				
Complessivamente	3	0,05	62,88	13,00-180,00
Età < 50				
Complessivamente	5	0,23	21,34	6,93-50,00
Età ≥ 50				
Uomini	8	3,14	2,55	1,10-5,02
Donne	11	0,88	12,56	6,27-22,00
Complessivamente	19	4,01	4,74	2,85-7,39

diagnosticati durante il periodo 1993-2001 e idonei per l'analisi sono stati eseguiti da ReNaM [43]. La latenza media era di 44,6 anni (95% CI 44,1-45,0). La latenza è aumentata costantemente durante il periodo osservato rispetto all'anno di diagnosi: il periodo di latenza medio stimato tra i casi di MM pleurico diagnosticati nel 1993 e nel 2001 era rispettivamente di 41,7 e 46,2 anni. Nell'ipotesi di un comportamento simile all'amianto delle fibre di Biancavilla con composizione fluoro-edenitica, l'esposizione alle fibre doveva verificarsi circa 30 anni prima dell'epidemia di mesotelioma.

Il periodo di latenza del mesotelioma nelle fibre con composizione fluoro-edenitica non è stato ancora studiato; se fosse simile alla latenza dei casi di mesotelioma esposti all'amianto, l'insorgenza del MM pleurico nei giovani adulti richiederebbe l'esposizione nell'infanzia o nell'adolescenza. Contie *et al.* [39] in questo numero è emerso che la mortalità per neoplasie pleuriche maligne sotto i 50 anni riguarda Biancavilla e due comuni limitrofi.

La disparità di dieci anni nell'età media alla diagnosi negli uomini e nelle donne nel MM pleurico osservata nei casi di Biancavilla e la comparsa di più casi maschili in età più giovane devono essere indagati tenendo conto della popolazione di origine, come raccomandato da Consonni [44]. In questo contesto dovrebbe essere valutato il possibile ruolo dell'esposizione alle fibre associate alle attività ricreative all'aperto.

Questo studio è il primo resoconto di un eccesso di incidenza di mesotelioma peritoneale a Biancavilla, anche se basato su due casi; questo riscontro è degno di nota alla luce dell'induzione di mesotelioma peritoneale nei ratti dopo somministrazione intraperitoneale di fibre con composizione fluoro-edenitica che era stata riportata da Soffritti *et al.* [13].

Un'analisi dei diversi comportamenti degli adulti e dei bambini di Biancavilla nella loro vita quotidiana potrebbe essere utile per capire come ridurre l'esposizione alle fibre.

CONCLUSIONI

Alla luce delle prove illustrate e discusse nel presente documento, alcune conclusioni sembrano giustificate.

L'incidenza del mesotelioma pleurico a Biancavilla è stabilmente superiore a quella della Regione Siciliana, le stime di rischio sono più elevate nelle donne che negli uomini, la classe di età più colpita è costituita dai soggetti di età inferiore ai 50 anni.

L'analisi dei singoli dati dimostra che il contributo dell'esposizione all'amianto a questa elevata incidenza localizzata di mesotelioma è sostanzialmente irrilevante.

Fibre anfiboliche con composizione fluoro-edenitica caratterizzano il suolo di Biancavilla, compresa la principale cava da cui sono stati ampiamente estratti materiali da costruzione. Queste fibre inducono mesotelioma negli animali da esperimento e la loro *in vitro* l'azione biologica è simile a quella della crocidolite.

RIFERIMENTI

1. Di Paola M, Mastrandri M, Carboni M, Belli S, Grignoli M, Comba P, Nesti M. *Mortalità per neoplasie pleuriche maligne in Italia negli anni 1988-1992*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN, 96/40).
2. Donelli G, Marsili D, Comba P. Le problematiche scientifico-sanitarie correlate all'amianto: l'attività dell'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1980-2012. I beni storici e scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. 2012. Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 9. p. 67. Disponibile da: http://www.iss.it/binary/publ/cont/quaderno_x_web_leggero.pdf
3. Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrandri M, Nesti M, Comba P. Incidenza insolitamente elevata di mesotelioma pleurico maligno in un comune della Sicilia orientale: uno studio epidemiologico e ambientale. *Arch Environ Health* 2000;55:392-98. DOI: 10.1080/00039890009604036
4. Gianfagna A, Oberti R. Fluoro-edenite di Biancavilla (Catania, Sicilia, Italia): chimica cristallografica di un nuovo elemento terminale anfibolo. *Sono minerale* 2001;86:1489-93.
5. Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. I casi di mesotelioma pleurico a Biancavilla sono correlati ad un nuovo anfibolo fibroso fluoro-edenite. *Arch Environ Health* 2003;58(4):229-32. DOI: 10.3200/AEOH.58.4.229-232
6. Bruni BM, Soggiu ME, Marsili G, Brancato A, Inglessis M, Palumbo L, Piccardi A, Beccaloni E, Falleni F, Mazzotti Tagliani S, Pacella A. Concentrazioni ambientali di fibre con composizione fluoro-edenitica ed esposizione della popolazione a Biancavilla. *Ann Ist Super Sanità* 2014;50:119-26
7. Biggeri A, Pasetto R, Belli S, Bruno C, Di Maria G, Mastrandri M, Trinca S, Uccelli R, Comba P. Mortalità da malattia polmonare ostruttiva cronica e mesotelioma pleurico in un'area contaminata da fibra naturale (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health* 2004;30(3):249-52. DOI: 10.5271/sjweh.786
8. Putzu MG, Bruno C, Zona A, Massiccio M, Pasetto R, Piolatto PG, Comba P. Fibre fluoro-edenitiche nell'espettorato di soggetti di Biancavilla (Sicilia): uno studio pilota. *Salute ambientale* 2006;(16)5:20. DOI: 10.1186/1476-069X-5-20
9. Bruno C, Belli S, Cernigliaro A, Cossari P, Pennisi P, Scondoni S, Tumino R, Nicita C, Zona A, Comba P. Una stima dell'incidenza del mesotelioma pleurico a Biancavilla, Sicilia, Italia, 1998-2004. *Eur J Oncol* 2007;12:183-87.
10. Bruno C, Comba P, Zona A. Effetti negativi sulla salute delle fibre fluoro-edenitiche: evidenze epidemiologiche e informazione pubblica

- priorità sanitarie. In: Mehlman MA, Soffritti M, Landrigan P, Bingham E, Belpoggi F (a cura di). *Vivere in un mondo chimico: inquadrare il futuro alla luce del passato. Ann NY Acad Sci 2006;1076:778-83.*
11. INAIL ex-ISPESL. Registro Nazionale Mesoteliomi (art. 36, DL.gs. n°277/91 - Dpcm 308/02) Linee guida per l'identificazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione all'ISPESL da parte dei Centri Operativi Regionali (2010). Disponibile da: <http://www.ispesl.it/dml/leo/download/RenamGuidelines.pdf>
 12. Balan G, Del Brocco A, Loizzo S, Fabbri A, Maroccia Z, Fiorentini C, Travaglione S. Modalità d'azione degli anfiboli fibrosi: il caso di Biancavilla (Sicilia, Italia). *Ann Ist Super Sanità* 2014;50:133-8.
 13. Soffritti M, Minardi F, Bua L, Degli Esposti D, Belpoggi F. Prima evidenza sperimentale di mesoteliomi peritoneali e pleurici indotti da fibre di fluoro-edenite presenti nel materiale vulcanico etneo di Biancavilla (Sicilia, Italia). *Eur J Oncol* 2004;9(3):169-75.
 14. Ross D, McDonald JC. Fattori occupazionali e geografici nell'epidemiologia del mesotelioma maligno. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:459-63.
 15. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, Magnani C. Mortalità per cancro e incidenza del mesotelioma in una coorte di mogli di lavoratori dell'amianto a Casale Monferrato, Italia. *Environ Health Perspect* 2007;115:1401-5. DOI: 10.1289/ehp.10195
 16. Hillerdal G. Mesotelioma: casi associati a esposizioni non professionali e a basse dosi. *Occup Environ Med* 1999;56:505-13. DOI: 10.1136/oem.56.8.505
 17. Maule MM, Magnani C, Dalmasso P, Mirabelli D, Merletti F, Biggeri A. Modellazione del rischio di mesotelioma associato all'esposizione ambientale all'amianto. *Environ Health Perspect* 2007;115:1066-71. DOI: 10.1289/ehp.9900
 18. Constantopoulos SH, Malamou-Mitsi V, Goudevenos J, Papathanasiou MP, Pavlidis NA, Papadimitriou CS. Alta incidenza di mesotelioma pleurico maligno nei villaggi limitrofi della Grecia nord-occidentale. *Respirazione* 1987;51:266-71. DOI: 10.1159/000195212
 19. McConnochie K, Simonato L, Mavrides P, Christofides P, Pooley FD, Wagner JC. Mesotelioma a Cipro: il ruolo della tremolite. *Torace* 1987;42:342-7. DOI: 10.1136/thx.42.5.342
 20. Carbone M, Emri S, Dogan A, Steele I, Tuncer M, Pass H, e altri Un'epidemia di mesotelioma in Cappadocia: sviluppi scientifici e conseguenze sociali inattese. *Nat Rev Cancer* 2007;7:147-54. DOI: 10.1038/nrc2068
 21. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Mesotelioma maligno dovuto all'esposizione ambientale all'amianto: follow-up di una coorte turca residente in una zona rurale. *Petto* 2002;122(6):2224-9. DOI: 10.1378/petto.122.6.2224
 22. Metintas M, Metintas S, Ak G, Erginel S, Alatas F, Kurt E, Ucgun I, Yildirim H. Epidemiologia del mesotelioma pleurico in una popolazione con esposizione non professionale all'amianto. *Respirologia* 2008;13(1):117-21. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01187.x
 23. Senyigit A, Dalgic A, Kavak O, Tanrikulu AC. Determinazione dell'esposizione ambientale all'amianto (tremolite) e dei rischi di mesotelioma nella regione sud-orientale della Turchia. *Arch Environ Health* 2004;59(12):658-62. DOI: 10.1080/00039890409602950
 24. Dumortier P, Coplü L, de Maertelaer V, Emri S, Baris I, De Vuyst P. Valutazione dell'esposizione all'amianto ambientale in Turchia mediante lavaggio broncoalveolare. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1815-24. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9712119
 25. Rey F, Boutin C, Steinbauer J, et al. Placche pleuriche ambientali in una popolazione esposta all'amianto nella Corsica nord-orientale. *Eur Respir J* 1993;6(7):978-82.
 26. Rey F, Viallat JR, Boutin C, Farisse P, Billon-Galland MA, Hereng P, e altri Gli ambienti mesoteliomi della Corsica del Nord-Est. *Rev Mal Respir* 1993b;10:339-45.
 27. Magnani C, Dalmasso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D. Aumento del rischio di mesotelioma maligno della pleura dopo esposizione residenziale o domestica all'amianto: uno studio caso-controllo a Casale Monferrato, Italia. *Environ Health Perspect* 2001;109(9):915-9. DOI: 10.1289/ehp.01109915
 28. Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Vicinanza residenziale all'amianto naturale e rischio di mesotelioma in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1019-25. DOI: 10.1164/rccm.200412-1731OC
 29. Whitehouse AC, Black CB, Heppe MS, Ruckdeschel J, Levin SM. Esposizione ambientale all'amianto Libby e mesoteliomi. *Am J Ind Med* 2008;51(11):877-80. DOI: 10.1002/ajim.20620
 30. Luo S, Liu X, Mu S, Tsai SP, Wen CP. Malattie correlate all'amianto dovute all'esposizione ambientale alla crocidolite a Da-yao, Cina. I. Revisione dei dati di esposizione ed epidemiologici. *Occup Environ Med* 2003;60:35-41.
 31. Baris YI, Sahin AA, Ozesmi M, Kerse I, Ozen E, Kolacan B, e altri Un'epidemia di mesotelioma pleurico e pleurite fibrosante cronica nel villaggio di Krain/Urgüp in Anatolia. *Torace* 1978;33:181-92.
 32. Baris YI, Saracci R, Simonato L, Skidmore JW, Artvinli M. Mesotelioma maligno e anomalie radiologiche del torace in due villaggi della Turchia centrale. Un'indagine epidemiologica e ambientale. *Lancetta* 1981;1(8227):984-7.
 33. Baris YI, Grandjean P. Studio prospettico sulla mortalità per mesotelioma nei villaggi turchi con esposizione a zeolite fibrosa. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:414-7. DOI: 10.1093/jnci/djj106
 34. Sébastien P, Awad L, Bignon J, Petit G, Barris YI. Corpi ferruginosi nell'espessorato come indicazione di esposizione a fibre minerali aerodisperse nei villaggi della Cappadocia affetti da mesotelioma. *Arch Environ Health* 1984;39:18-23. DOI: 10.1080/00039896.1984.10545828
 35. Dumortier P, Coplü L, Broucke I, Emri S, Selcuk T, de Maertelaer V, e altri Corpi e fibre di erionite nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BALF) di residenti di Tukzoy, Cappadocia, Turchia. *Occup Environ Med* 2001;58:261-6.
 36. Goldberg P, Goldberg M, Marne MJ, Hirsch A, Tredaniel J. Incidenza del mesotelioma pleurico in Nuova Caledonia: un'indagine decennale (1978-1987). *Arch Env Health* 1991;46:306-9. DOI: 10.1080/00039896.1991.9934393
 37. Baumann F, Maurizot P, Mangeas M, Ambrosi JP, Douwes J, Robineau B. Mesotelioma pleurico in Nuova Caledonia: associazioni con fattori di rischio ambientale. *Environ Health Perspect* 2011;119(5):695-700. DOI: 10.1289/ehp.1002862.
 38. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, Yalçın H, Cevit R, Dumortier P, Nemery B. Alto rischio di mesotelioma maligno e placche pleuriche nei soggetti nati vicino alle ofioliti. *Petto* 2013;143(1):164-71. DOI: 10.1378/petto.11-2727
 39. Conti S, Minelli G, Manno V, Iavarone I, Comba P, Scondotto S, Cernigliaro A. Impatto sanitario dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica sui residenti di Biancavilla: mortalità e ospedalizzazione dai dati attuali. *Ann Ist Super Sanità* 2014. Questo numero.
 40. Safe Work Australia. Mesotelioma in Australia Incidenza dal 1982 al 2008 Decessi dal 1997 al 2007. Disponibile da: <http://www.safeworkaustralia.gov.au/sites/SWA/about/Publications/Documents/706/MesotheliomaInAustralia2012.pdf>
 41. Lanphear BP, Buncher CR. Periodo di latenza per la malignità



- mesotelioma nant di origine professionale.*J Occup Med* 1992;34(7):718-21.
42. Bianchi C1, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Latency Periods in Asbestos-Related Mesothelioma of the Pleura.*Eur J Cancer Prev*1997;6(2):162-6.
43. Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo Gb, Cavone D, De Zotti R, Ferrante P, Gennaro V, Gorini G, Menegozzo M, Mensi C, Merler E, Mirabelli D, Montanaro F, Marina
- M, Pannelli F, Romanelli A, Scarselli A, Tumino R. Gruppo di lavoro del Registro Italiano dei Mesoteliomi (ReNaM). Analisi del tempo di latenza e dei suoi determinanti nei casi di mesotelioma maligno correlato all'amiante del registro italiano.*Eur J Cancer*2007;43(18):2722-8.
44. Consonni D. Manca qualcosa: cosa c'è di sbagliato nell'utilizzare l'età alla diagnosi/morte o la latenza tra i casi.*Epidemiol Prev* 2013;37(1):85-8.

Concentrazioni ambientali di fibre con composizione fluoro-edenitica ed esposizione della popolazione a Biancavilla (Sicilia, Italia)

M_ozione onografica

Biagio Maria Bruni_(UN), Maria Eleonora Soggiu_(UN), Giovanni Marsili_(UN), Antonio Brancato_(B), Marco Inglessis_(UN), Lorenzo Palumbo_(UN), Augusta Piccardi_(UN), Eleonora Beccaloni_(UN), Fabrizio Fallenì_(UN), Simona Mazzotti Tagliani_(C) e Antonio Pacella_(C)

(UN)Dipartimento di Ambiente e Connessione Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

(B)ARPA Sicilia Struttura Territoriale di Catania, Catania, Italia

(C)Dipartimento di Scienze della Terra, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

Astratto

Introduzione. Il comune di Biancavilla (Sicilia) è stato inserito nell'elenco nazionale dei siti contaminati prioritari a causa della dispersione ambientale di fibre di anfibolo dovuta all'estrazione di materiali da una cava locale. Il presente rapporto riassume i risultati di diverse indagini ambientali, finora inedite, condotte nell'area, nonché di analisi pubblicate sulla chimica e la composizione delle fibre.

Metodi. I dati qui inclusi comprendono le concentrazioni ambientali di fibre rilevate mediante analisi al microscopio elettronico a scansione con spettroscopia a dispersione di energia (SEM-EDS) nel suolo, nell'aria interna ed esterna, il monitoraggio personale e la caratterizzazione chimica delle fibre. La struttura chimica completa e la caratterizzazione spettroscopica delle fibre sono state ottenute attraverso un approccio multianalitico: SEM-EDS, diffrazione di raggi X su polvere (XRPD), spettroscopia Mössbauer (MS) e spettroscopia infrarossa a trasformata di Fourier (FT-IR).

Risultati. I dati analizzati hanno fornito un quadro spaziale e temporale delle concentrazioni di fibre a Biancavilla e una valutazione qualitativa dell'esposizione della popolazione. I risultati suggeriscono che fino al 2000 la popolazione era stata esposta ad alti livelli di fibre di anfibolo. Le misure di mitigazione adottate dal 2001 hanno gradualmente ridotto i livelli di esposizione a circa 0,1-0,4 ff/l. Precedenti studi sugli anfiboli fibrosi di Biancavilla hanno riportato una notevole variabilità chimica. Differenze nella composizione, in particolare per quanto riguarda la presenza di Si, Ca, Fe e Na, sono state riscontrate sia all'interno che tra i campioni. Rispetto alla fluoroedenite prismatica precedentemente studiata, questi anfiboli fibrosi fluorurati hanno mostrato costantemente valori medi più elevati di contenuto di Si e Fe, mentre il contenuto di Ca era significativamente inferiore, il che consideriamo una caratteristica distintiva della varietà fibrosa fluorurata. **Conclusioni.** La popolazione di Biancavilla è stata esposta a una serie di anfiboli fibrosi per oltre 50 anni. Le misure di mitigazione delle polveri hanno gradualmente ridotto l'esposizione, ma è necessario un monitoraggio ambientale continuo per monitorare i livelli di esposizione e prevenire effetti negativi sulla salute delle generazioni future.

Parole chiave

- fluoro-edenite
- anfiboli fibrosi
- Biancavilla
- esposizione della popolazione
- concentrazioni di fibre nell'aria
- fibra di terriccio
- concentrazioni

INTRODUZIONE

Uno studio sulla mortalità per mesotelioma pleurico maligno in Italia dal 1988 al 1997 ha segnalato un insolito cluster tra le persone che vivevano a Biancavilla [1, 2], una piccola città (circa 20.000 abitanti) situata sulle pendici sud-occidentali dell'Etna in Sicilia. Le indagini ambientali e mineralogiche a Biancavilla non hanno mostrato alcuna esposizione all'amianto né da attività professionali né dall'uso di prodotti manifatturieri. Tuttavia, l'ambiente-

È stata documentata l'esposizione ambientale di una cava situata nella zona del Monte Calvario, a sud-est di Biancavilla. La cava era stata ampiamente sfruttata dall'industria edile locale per l'estrazione di sabbia e detriti. Ciò ha alterato la morfologia della regione, abbattendo la collina del Monte Calvario, che da un punto di vista geologico era composta da duomi brecciati di lava benmoreitiche altamente viscose [3]. Nella cava è stata trovata un'abbondanza di materiali alterati incoerenti e molto friabili,



provenienti sia da lave benmoreitiche brecciate che da depositi piroclastici. L'analisi mineralogica di questi materiali ha rivelato la presenza di un anfibolo fluorurato con abito aciculare e prismatico, identificato come fluoro-edenite.
- un nuovo membro terminale del gruppo anfibolo calcico [4].

Minerali anfiboli con abito fibroso, invece, sono stati rinvenuti in prossimità della cava del Monte Calvario [5, 6]. Combae *et al.* [7] hanno quindi suggerito che l'insolito cluster di mesotelioma a Biancavilla potrebbe essere stato causato dall'esposizione a questi anfiboli fibrosi.

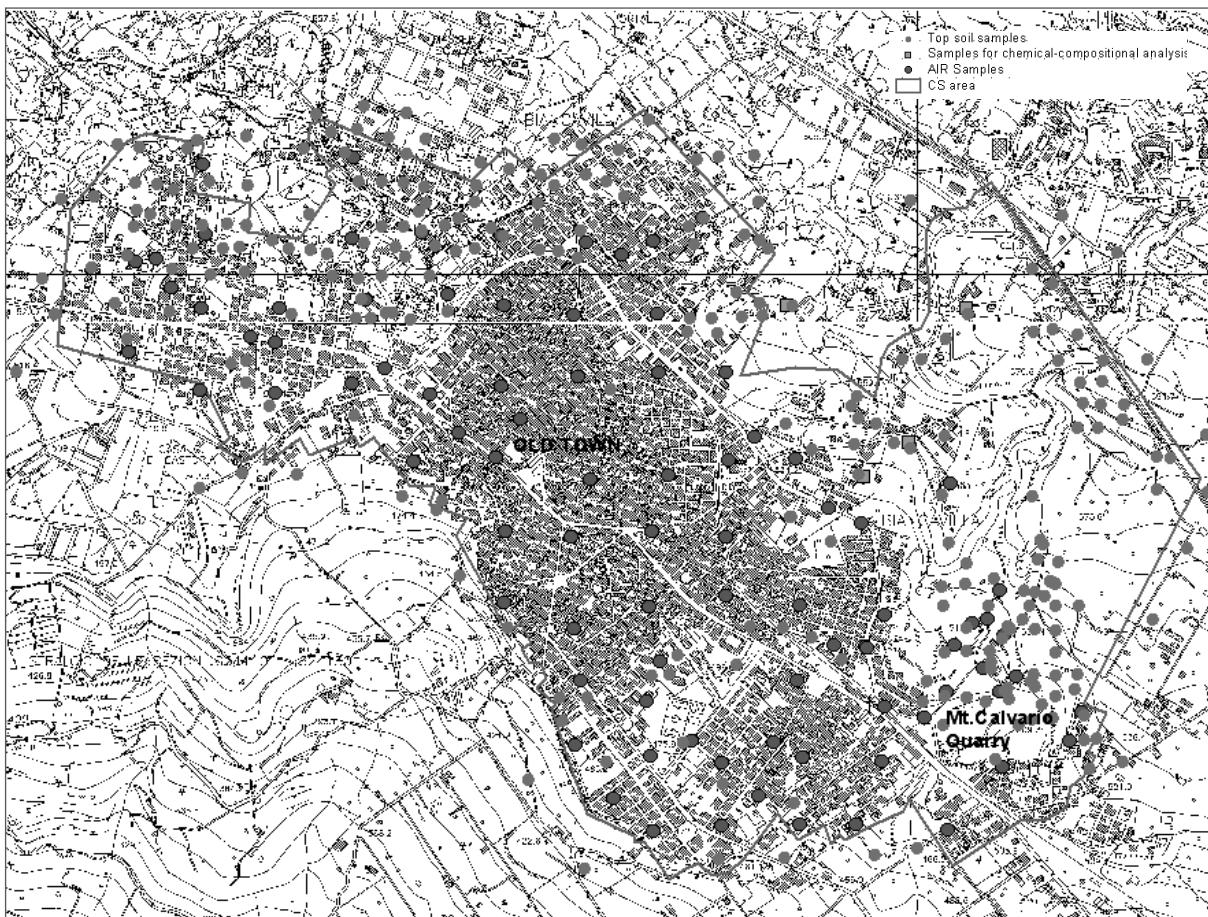


Figura 1

Punti di campionamento dell'indagine 2004-2005. La linea rossa delimita il sito contaminato, come da NPL-CS.

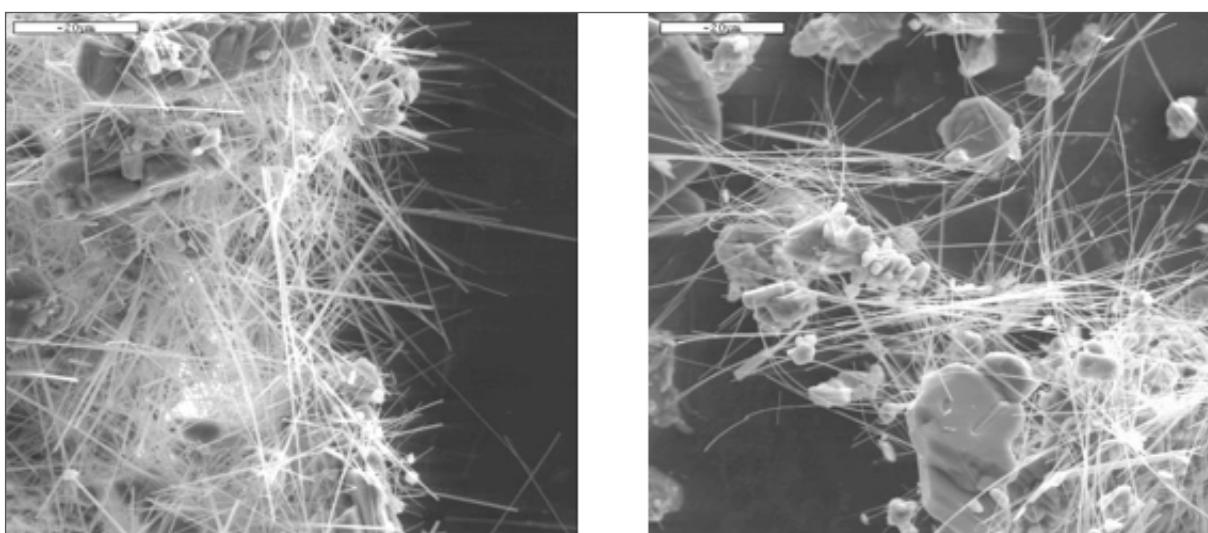


Figura 2

Fotografie SEM di due campioni di anfibolo fibroso di Biancavilla: campione 3 (a sinistra) e campione 4 (a destra). Gli altri minerali associati sono principalmente feldspati alcalini, clinopirosseni, fluorapatite e ossidi di Fe-Ti. Riprodotto con la gentile autorizzazione di [10].



Dal 2000, l'area di Biancavilla è stata ampiamente studiata per valutare la concentrazione ambientale di fibre nel suolo, nonché nell'aria esterna e interna. Inoltre, è stato effettuato un monitoraggio personale e analizzato il contenuto di fibre nell'intonaco/malta nei materiali da costruzione. Sono state riscontrate elevate concentrazioni ambientali di fibre, evidenziando la necessità di adottare una serie di misure di mitigazione delle polveri al fine di ridurre l'esposizione della popolazione. A partire dal 2009, il monitoraggio in corso ha documentato un trend decrescente nelle concentrazioni ambientali di fibre a Biancavilla.

Il presente rapporto riassume i risultati di precedenti pubblicazioni scientifiche sulla caratterizzazione chimica e strutturale degli anfiboli fibrosi di Biancavilla, nonché i risultati di indagini ambientali sulle concentrazioni di fibre nel comune.

METODI

Contesto geologico

Sul fianco sud-occidentale inferiore del Monte Etna, Romano [3] ha identificato tre cupole allineate della prima attività vulcanica alcalina del Monte Etna (Monte Calvario, Santa Maria di Licodia e Ragalna). La cupola lavica del Monte Calvario, vicino a Biancavilla, è ben nota per la presenza di fasi minerali ricche di fluoro, in particolare fluoro-edenite, fluoroflogopite e fluorapatite [4, 8]. Le fasi minerali ricche di fluoro sono insolite per il Monte Etna, sebbene fasi simili siano state trovate vicino alla sommità della montagna, nelle lave del cosiddetto vulcano Ellittico, una caldera risalente al Pleistocene [9].

Sono state condotte indagini mineralogiche e geochimiche per accertare l'estensione areale di questi materiali vulcanici e identificare il processo genetico alla base della cristallizzazione dei minerali ricchi di fluoro.

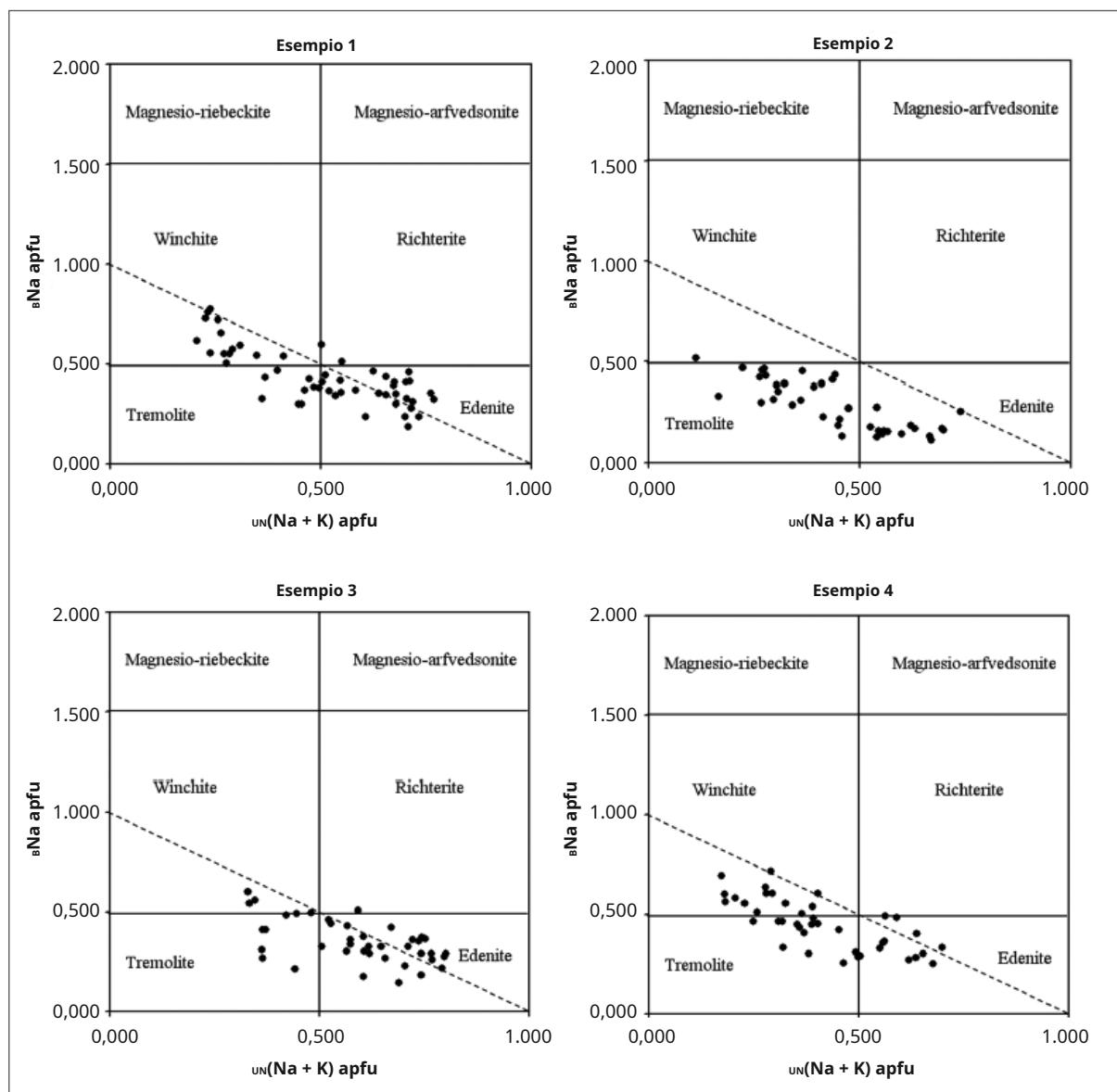
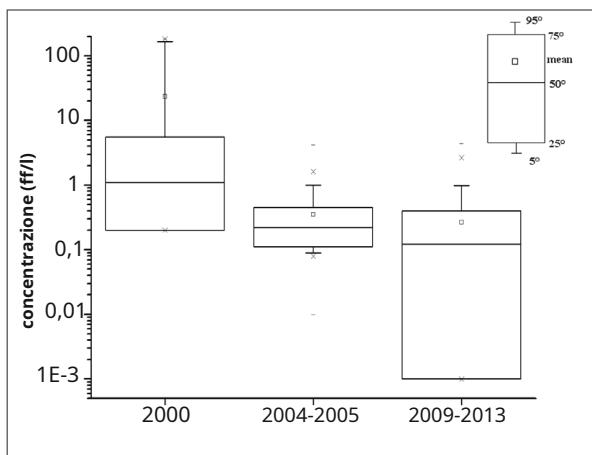


Figura 3

Tutti i risultati ottenuti dai quattro campioni di anfibolo fibroso di Biancavilla, riportati in grafico rispetto alla $\text{un}(\text{Na}+\text{K})/\text{Na}$ (Leakee *et al.*, 1997). Riprodotto con la gentile autorizzazione di [10].

**Figura 4**

Distribuzioni delle concentrazioni di fibre aeree acquisite durante le diverse indagini.

In particolare quelli di morfologia fibrosa [9]. Il complesso di cupola e diga è costituito da brecce benmoreitiche e autoclastiche localmente metasomatizzate (*cioè*, lave altamente viscose frammentate dal degassamento di componenti volatili). L'associazione minerale primaria della lava benmoreitica è costituita da plagioclasio, clinopirosseno, olivina, fluorapatite e ossidi di ferro, mentre la mineralizzazione secondaria comprende fluoroedenite e fluoroflogopite, ferroan-enstatite, ematite, pseudobrookite e tridimite. La fluoroedenite è stata rinvenuta principalmente nella porzione metasomatizzata del duomo. La porzione centrale della struttura è intensamente fritturata ed è caratterizzata dalla presenza di fluoroedenite di morfologia variabile, da prismatica ad aciculare. La porzione esterna del duomo è costituita da breccia con anfibolo fibroso di dimensioni micrometriche. È importante notare che le fibre di fluoroedenite, disperse in una matrice friabile grigio-rossastra, non erano distribuite in modo omogeneo.

I dati geochimici hanno rivelato un arricchimento di diversi elementi principali e in tracce (*per esempio*, Fe, Ti, P e alcali), principalmente fluoro e cloro, che non possono essere attribuiti esclusivamente ai processi di differenziazione del magma nel sistema di alimentazione. Il trasferimento di fluidi magmatici dalle porzioni più profonde a quelle superiori delle zone di stoccaggio del magma [9] è stato suggerito come possibile spiegazione della presenza di questi elementi. Nel duomo del Monte Calvario, arricchimenti selettivi in alcuni elementi hanno portato alla cristallizzazione di fasi minerali ricche di fluoro durante le fasi sin- e post-eruttive.

Caratterizzazione delle fibre

La posizione dei punti di campionamento è riportata in *Figura 1*. Come riportato da Mazzotti-Tagliani *et al.* [10], il materiale di partenza per la caratterizzazione delle fibre consisteva in frammenti di lava in una matrice fine e friabile, contenente un assemblaggio di fibre di anfibolo e altri minerali di dimensioni micrometriche e submicrometriche. Per evitare o almeno ridurre qualsiasi influenza di altri minerali sui dati sperimentali, la caratterizzazione delle fibre è stata eseguita su campioni arricchiti in fibre di anfibolo. In breve, un contenuto di fibre > 90% nei campioni è stato ottenuto mediante una semplice sedimentazione in acqua, seguita da un prelievo della soluzione surnatante dopo 30-35 ore.

Figura 2 mostra fotografie di microscopia elettronica a scansione (SEM) di due campioni di anfibolo provenienti da Biancavilla. Questi anfiboli fibrosi ricchi di fluoro sono generalmente spessi meno di 1 µm (da 200 a 600 nm) e lunghi fino a 100-150 µm. I campioni 1, 2 e 3 erano caratterizzati da una morfologia aciculare-fibrosa e fibre più corte (lunghezza media, circa 50 µm), mentre il campione 4 mostrava una morfologia più filamentosa-asbestiforme con lunghezza fino a 150 µm [10].

La caratterizzazione chimica, strutturale e spettroscopica completa dei campioni di anfibolo fibroso di Biancavilla è stata eseguita utilizzando un approccio multianalitico: SEM-EDS, diffrazione di raggi X su polveri (XRPD), spettroscopia Mössbauer (MS) e spettroscopia infrarossa a trasformata di Fourier (FT-IR). Le analisi chimiche quantitative (SEM-EDS) sono state eseguite da Mazzotti-Tagliani *et al.* [10], applicando la procedura di standardizzazione di Paoletti e colleghi [11]. Inoltre, la partizione del sito cationico è stata eseguita da Adreozzi *et al.* [12] ottimizzando i dati chimici medi, XRPD, MS e FT-IR.

Caratterizzazione ambientale

Negli ultimi 15 anni, *ad hoc* sono state condotte indagini sulla dispersione ambientale delle fibre di anfibolo a Biancavilla, con l'obiettivo di determinare i livelli di inquinamento outdoor, contaminazione indoor e esposizione personale. Solo i dati ottenuti tramite SEM-EDS sono stati inclusi nella presente analisi. La prima indagine, nel 2000, ha studiato i livelli di fibre nell'aria indoor ed outdoor, nonché il contenuto di fibre nell'intonaco/malta negli edifici di Biancavilla [13]. Successivamente, nel 2004, l'Università di Catania è stata incaricata della caratterizzazione dell'area di Biancavilla [14], che è stata inclusa, per legge, nella Lista Nazionale Prioritaria dei Siti Contaminati (NPL-CS) [15]. L'indagine in questione, condotta tra agosto 2004 e luglio 2005, mirava, tra l'altro, a valutare l'efficacia delle misure di mitigazione delle polveri adottate dopo il 2001, attraverso la misurazione delle concentrazioni di fibre di anfibolo nell'aria outdoor e nel terreno superficiale (0-50 cm). Sono state misurate le concentrazioni di fibre aerodisperse e analizzato il contenuto di fibre nelle deposizioni di particolato in 90 punti di campionamento distribuiti nell'area, di cui 55 all'interno dell'area edificata, 9 all'interno e nei dintorni della cava e 26 in prossimità di obiettivi sensibili come scuole e ospedali. Dei 90 campioni di deposizione di particolato, 22 sono stati analizzati mediante SEM-EDS. L'analisi del terreno superficiale è stata effettuata in 840 punti di campionamento. 257 di questi campioni sono stati analizzati mediante SEM-EDS. *Figura 1* mostra la distribuzione geografica dei punti di campionamento dell'aria e dello strato superficiale del suolo.

Sono stati inclusi anche i dati provenienti da un sistema di monitoraggio ambientale continuo gestito, dal 2009, dall'Agenzia Regionale per l'Ambiente della Sicilia (ARPA Sicilia, Dipartimento Provinciale di Catania). Il campionamento delle fibre aerodisperse dell'ARPA viene effettuato da 1 a 3 volte a settimana. In questo articolo, analizziamo 465 campioni raccolti tra luglio 2009 e ottobre 2013.

RISULTATI

Caratterizzazione delle fibre

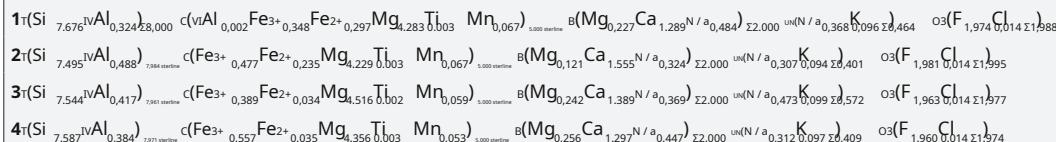
Nella spettroscopia FT-IR, nessuno dei campioni ha mostrato bande di assorbimento nella regione di stiramento OH (3800-3600 cm⁻¹), indicando la sostituzione completa

**Tabella 1**

Composizione chimica dei quattro campioni di anfibolo fibroso di Biancavilla. Riprodotto con gentile concessione di [10]

N. Analisi	Esempio 1		Esempio 2		Esempio 3		Esempio 4	
	52	Media	40	Media	42	Media	58	Media
Ossidi (% in peso)		Allineare		Allineare		Allineare		Allineare
SiO ₂	54,12	52,39-56,70	52,66	50,61-55,19	53,49	51,47-5,56	53,86	51,68-55,92
TiO ₂	0,03	0,00-0,06	0,03	0,01-0,05	0,02	0,00-0,06	0,03	0,00-0,06
Al ₂ O ₃	1,95	1,38-3,28	2,91	1,96-3,81	2,51	1,56-3,27	2,31	1,52-3,32
MgO	21,34	19,28-23,11	20,50	19,07-21,36	22,63	21,21-24,19	21,94	20,56-23,39
CaO	8,48	7,03-9,88	10,20	9,01-11,32	9,19	7,62-10,84	8,59	7,22-10,58
MnO	0,56	0,00-1,06	0,45	0,18-0,79	0,49	0,23-0,78	0,44	0,00-1,00
FeO _{tot}	5,43	3,74-6,68	5,98	4,36-7,28	3,59	1,88-5,18	5,03	3,41-6,74
Na ₂ O	3,10	2,30-3,82	2,29	1,49-3,10	3,08	2,02-3,80	2,78	2,09-3,76
KO	0,53	0,18-1,30	0,52	0,00-0,79	0,55	0,11-1,02	0,54	0,16-1,04
unF	4,40		4,40		4,40		4,40	
unCl	0,06		0,06		0,06		0,06	
■Totale	100,00		100,00		100,00		100,00	
✓Fe ₂ O ₃	3,26		4,45		3,67		5,25	
✓FeO	2,50		1,97		0,29		0,30	

unValori fissi per tutti i campioni; analisi normalizzate; ottenuti tramite l'indagine Mössbaur.

**Tabella 2**Fe₃₊/Fe_{tot} rapporti e Fe₂₊e Fe₃₊ contenuto per i quattro campioni analizzati. Riprodotto con gentile concessione di [10]

Campioni	1	2	3	4
Fe ₃₊ /Fe _{tot}	0,540	0,670	0,920	0,939
Fe ₃₊	0,348	0,477	0,390	0,557
Fe ₂₊	0,296	0,235	0,034	0,036
Somma (Fe ₃₊ + Fe ₂₊)	0,644	0,712	0,424	0,593

dell'idrossile OH con fluoro negli anfiboli fibrosi analizzati, come precedentemente osservato nei campioni prismatici di fluoro-edenite [4, 12]. L'intervallo compositivo (min-max), la composizione chimica media e la formula cristallo-chimica media per ciascun campione sono riportati in *Tabella 1*. Dopo aver tracciato i risultati delle loro analisi su un(Na+K)_bNa diagramma [12], Mazzotti-Taglianice *et al.*[10] ha concluso che i quattro campioni avevano tendenze composite ragionevolmente simili, anche se leggermente diverse (*Figura 3*). Le analisi puntuali dei quattro campioni si sono attestate su una linea 1:1 tra edenite e winchite. Una componente significativa di tremolite è presente in tutti i campioni. Il campione 3 era il più vicino per composizione alla fluoroedenite prismatica. (*Tabella 1*) In particolare, il contenuto di FeO degli anfiboli fibrosi era sempre più alto di quello osservato per la fluoroedenite prismatica (*Tabella 1*). Per ogni campione, Andreozzie *et al.*[12] hanno riportato possibili occupazioni del sito ottenute combinando i dati chimici con i risultati del raffinamento Rietveld. È stato osservato un elevato livello di concordanza tra i valori di scattering del sito raffinato (ss) e quelli calcolati dalle possibili occupazioni del sito, essendo le differenze maggiori (per i siti C) inferiori al 3% [12]. I campioni 2 e 4 hanno mostrato valori ss raffinati nei siti C superiori rispetto ai campioni 1 e 3, a causa della maggiore quantità di atomi più pesanti (*per esempio*, Fe). Infine, il val-

ues per il sito A nei campioni fibrosi (*Tabella 3*) erano significativamente inferiori a quelli della fluoro-edenite prismatica [4, 10], a causa della minore un(Na+K)_bNa. Nessun contenuto nel primo.

Caratterizzazione ambientale

L'analisi dei dati acquisiti nel 2000, prima dell'adozione delle misure di mitigazione, ha rilevato livelli di contaminazione da anfibolo compresi tra 0,4 e 8,2 ff/l, con una media di 1,76 ff/l. Le concentrazioni più elevate sono state rilevate su strade non asfaltate ricoperte di materiale inerte, soprattutto in condizioni di traffico intenso, dove sono stati misurati fino a 93-183 ff/l.

Nello stesso periodo, un'indagine sull'ambiente interno ha rilevato concentrazioni comprese tra < 0,4 ff/l e 4,8 ff/l, con una media di 1,18 ff/l. A partire dal 2001, sono state adottate una serie di misure di mitigazione delle polveri, in particolare la pavimentazione stradale, per affrontare quello che era emerso come il principale fattore di rischio per l'esposizione della popolazione.

L'indagine 2004-2005 condotta dall'Università di Catania ha dimostrato l'efficacia di questi interventi di bonifica, misurando tra 0,01 e 4,19 ff/l (media, 0,35 ff/l) nell'aria esterna.

Attualmente, il monitoraggio ARPA mostra un andamento decrescente nelle concentrazioni di fibre aerodisperse da una media di 0,46 ff/l nel 2009, a una media di 0,1 ff/l nel 2013, anche se sono stati osservati pochi picchi in concomitanza

Tabella 3

Valori di dispersione del sito (ss) per gli anfiboli fibrosi: ottenuti sperimentalmente dal raffinamento strutturale (sinistra); calcolati dalla possibile occupazione del sito (destra). Riprodotto con gentile autorizzazione da [12]

	ss dalla raffinazione	Possibile occupazione del sito	ss da occupazione del sito
UN	4.6(2)	$K_{0,10} \text{Na}_{0,37}$	6.0
UN(M)	–	–	–
Somma U/V siti	4.6(2)		6.0
M(4)	37.6(4)	$Ca_{1,29} \text{Na}_{0,48} \text{Mn}_{0,27}^{2+} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,07 \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,16$	37.0
Somma B siti	37.6(4)		37.0
M(1)	25.0(3)	$Mg_{1,90} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,10$	25.3
M(2)	28.0(3)	$Mg_{1,61} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,04 \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,35$	29.5
M(3)	11.8(2)	$Mg_{1,00}$	12.0
Somma C siti	64.8(5)		66,8

Esempio 1

	ss dalla raffinazione	Possibile occupazione del sito	ss da occupazione del sito
UN	2.9(8)	$K_{0,09}$	1.7
UN(M)	3.3(8)	$N/a_{0,31}$	3.4
Somma U/V siti	6.2(11)		5.1
M(4)	37.3(4)	$Ca_{1,56} \text{Na}_{0,32} \text{Mn}_{0,27}^{2+} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,05 \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,07$	37.8
Somma B siti	37.3(4)		37.8
M(1)	25.3(4)	$Mg_{1,92} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,08$	25.1
M(2)	30.6(4)	$Mg_{1,48} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,08 \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,48$	31.8
M(3)	12.2(3)	$Mg_{0,99} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,01$	12.1
Somma C siti	68.1(6)		69.0

Esempio 2

	ss dalla raffinazione	Possibile occupazione del sito	ss da occupazione del sito
UN	3.3(3)	$K_{0,10}$	1.9
UN(M)	4.4(3)	$N/a_{0,47}$	5.2
Somma U/V siti	7.7(4)		7.1
M(4)	34.1(1)	$Ca_{1,39} \text{Na}_{0,37} \text{Mn}_{0,27}^{2+} \text{Mg}_{0,18}$	35,5
Somma B siti	34.1(1)		35,5
M(1)	25.3(1)	$Mg_{1,87} \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,12$	25.6
M(2)	27.7(1)	$Mg_{1,70} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,03 \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,27$	28.2
M(3)	11.8(1)	$Mg_{1,00}$	12.0
Somma C siti	64.8(2)		65,8

Esempio 3

	ss dalla raffinazione	Possibile occupazione del sito	ss da occupazione del sito
UN	3.3(3)	$K_{0,10}$	1.9
UN(M)	4.4(3)	$N/a_{0,47}$	5.2
Somma U/V siti	7.7(4)		7.1
M(4)	34.1(1)	$Ca_{1,39} \text{Na}_{0,37} \text{Mn}_{0,27}^{2+} \text{Mg}_{0,18}$	35,5
Somma B siti	34.1(1)		35,5
M(1)	25.3(1)	$Mg_{1,87} \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,12$	25.6
M(2)	27.7(1)	$Mg_{1,70} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,03 \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,27$	28.2
M(3)	11.8(1)	$Mg_{1,00}$	12.0
Somma C siti	64.8(2)		65,8

Esempio 4

	ss dalla raffinazione	Possibile occupazione del sito	ss da occupazione del sito
UN	6.8(2)	$K_{0,10} \text{Na}_{0,31}$	5.3
UN(M)	–	–	–
Somma U/V siti			5.3
M(4)	30.8(3)	$Ca_{1,30} \text{Na}_{0,45} \text{Mn}_{0,25}^{2+} \text{Mg}_{0,20}$	34.6
Somma B siti	30.8(3)		34.6
M(1)	24.1(2)	$Mg_{1,95} \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,04$	24.6
M(2)	30.3(2)	$Mg_{1,48} \text{Fe}_{2+}^{2+} 0,04 \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,48$	31.3
M(3)	12.7(2)	$Mg_{0,96} \text{Fe}_{3+}^{3+} 0,04$	12.6
Somma C siti	67.1(5)		68,5

Note: La possibile occupazione del sito è il risultato della combinazione dei dati della composizione chimica media, della spettroscopia Mössbauer e del raffinamento Rietveld.

con particolari tipi di opere pubbliche (progetti che comportano scavi) o in determinate condizioni meteorologiche.

Figura 4 mostra il trend decrescente delle concentrazioni di fibre, come osservato nelle tre rilevazioni effettuate nel 2000, 2004-2005 e 2009-2013, un andamento principalmente attribuibile alle misure di mitigazione delle polveri adottate a partire dal 2001. Va tuttavia notato che le tre rilevazioni avevano obiettivi diversi e seguivano protocolli diversi. ARPA, ad esempio, esegue misurazioni non solo in situazioni quotidiane, ma anche con l'obiettivo di monitorare la dispersione di fibre aerodisperse in situazioni ad alto rischio (*per esempio*, lavori di scavo), con conseguente maggiore variabilità nei dati osservati.

Il fatto che per decenni, a partire dal 1950 circa, il materiale proveniente dalla cava del Monte Calvario fosse stato ampiamente utilizzato per l'edilizia urbana, ha spinto uno studio a esaminare intonaco/malta per i livelli di fibre di anfibolo [16]. Fibre di anfibolo sono state trovate in tutti i campioni di edifici precedenti al 1960, in circa il 70% dei campioni di edifici costruiti tra il 1960 e il 1990 e in circa il 40% dei campioni di edifici successivi al 1990. I materiali del Monte Calvario non sono stati più utilizzati dopo il 1999. Inoltre, nel 2000, un piccolo studio ha valutato l'esposizione personale delle persone che lavoravano all'aperto come vigili urbani e netturbini. L'indagine ha rivelato livelli di esposizione personale compresi tra 0,4 e 4,6 ff/l. I livelli di esposizione più elevati erano associati al lavoro in aree con strade non asfaltate.

Più recentemente (2008-2012), sono state adottate ulteriori misure di mitigazione come la riparazione degli intonaci di alcuni edifici pubblici quali scuole, municipio e muro di cinta del cimitero e l'avvolgimento del costone roccioso, circostante la cava, con Spritz Beton, *cioè* un materiale in grado di evitare la dispersione atmosferica del particolato.

L'analisi spaziale, sui dati acquisiti nel 2000, ha rivelato concentrazioni massime (media, circa 4 ff/l) a nord-est e nord-ovest di Biancavilla e concentrazioni elevate a sud (media, circa 2 ff/l). Le concentrazioni più basse (circa 1 ff/l) sono state misurate intorno alla cava. Il rilievo del 2004-2005 ha mostrato concentrazioni medie di anfibolo di circa 0,34 ff/l e 0,31 ff/l rispettivamente a nord e a sud del paese. A est, inclusa la cava di Monte Calvario, le concentrazioni di fibre erano in media di 0,38 ff/l. Livelli di fibre comparabili sono stati osservati nel centro storico, con un valore medio di 0,34 ff/l.

Non sono state identificate fibre nel 9% del terreno superficiale e nel 32% dei campioni di deposizione particolata. Le concentrazioni di fibre in 234 campioni di terreno superficiale variavano da 8,9 ppm a 3173,4 ppm, e nei campioni di deposizione particolata da 183,7 ppm a 1541,9 ppm. I valori più elevati sono stati osservati a nord e a est di Biancavilla, in accordo con l'andamento spaziale delle concentrazioni di fibre nell'aria esterna.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nel caso di Biancavilla, la rilevanza ambientale e sanitaria dell'inquinamento da fibre di anfibolo è stata chiaramente documentata da studi epidemiologici. I risultati pubblicati [10, 12] sulla caratterizzazione cristallochimica delle fibre di anfibolo di Biancavilla hanno rivelato una notevole variazione nella composizione delle fibre. In particolare, mentre una componente di fluoro-edenite era dominante,

erano presenti anche componenti significative di tremolite e minori componenti di winchite. Secondo Andreozzi e altri [12], ciò complica sia la classificazione di queste fibre sia la definizione della specie minerale a cui appartengono. Dagli anni '50 e fino alla fine degli anni '90, la popolazione di Biancavilla è stata esposta ad alte concentrazioni di fibre di anfibolo, sia in ambienti chiusi che all'aperto. L'esposizione ha raggiunto il suo massimo tra il 1950 e il 1970, quando i materiali di cava del Monte Calvario erano ampiamente utilizzati per l'edilizia.

L'esposizione della popolazione alle fibre di anfibolo a Biancavilla può essere attribuita ai seguenti tre fattori: la concentrazione di fibre all'aperto nelle aree residenziali, il contenuto di fibre nei materiali da costruzione e la concentrazione di fibre nei luoghi frequentati dai residenti per lavoro e altre attività quotidiane. Il peso relativo di ciascuno di questi fattori nel determinare l'esposizione potrebbe essere cambiato nel tempo. Presumibilmente, nei primi anni di attività della cava, l'esposizione professionale e l'esposizione attraverso le attività quotidiane erano le più significative, mentre a partire dagli anni '90, l'area di residenza potrebbe aver assunto una maggiore importanza relativa.

Considerando i dati delle indagini effettuate prima del 2000, si possono approssimativamente presupporre diversi livelli di esposizione della popolazione in base all'area di residenza:

- a) nella parte vecchia della città: un basso livello di esposizione sia interna che esterna;
- b) nel nord-ovest e nord-est di Biancavilla: elevati livelli di fibre aerodisperse, sia all'interno che all'esterno;
- c) nella parte sud della città: livelli di esposizione inferiori rispetto a nord, ma superiori rispetto alla parte vecchia della città;
- d) nella parte rurale orientale della città: livelli di esposizione inferiori a quelli del nord e paragonabili a quelli del sud.

Le misure di mitigazione implementate a partire dal 2001 hanno ridotto l'esposizione della popolazione a concentrazioni inferiori a 1 ff/l. La lunga durata dell'esposizione e la lunga latenza del mesotelioma pleurico, tuttavia, suggeriscono che i casi continueranno a essere osservati nella popolazione di Biancavilla nei prossimi anni.

Tuttavia, resta necessario un monitoraggio continuo dell'area per controllare la dispersione delle fibre nell'aria e prevenire un'elevata esposizione della popolazione.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il Comune di Biancavilla per la sua attiva collaborazione allo studio e Pinizzotto MR, Cantaro C, Chiarenza L, Petralia C, Turrisi S di ARPA-Catania, per il loro supporto tecnico nel monitoraggio e nelle analisi di laboratorio delle fibre aerodisperse a Biancavilla. Un ringraziamento speciale a Pistorio A, per il suo contributo alla ricostruzione storica degli eventi di Biancavilla e al recupero di utile documentazione.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun potenziale conflitto di interessi o di avere relazioni finanziarie o personali con altre persone o organizzazioni che potrebbero influenzare in modo inappropriato la condotta e i risultati di questo studio.

Presentato su invito.

Accettato il 18 aprile 2014.

RIFERIMENTI

1. 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). (in italiano).
2. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A, Carboni M, Comba P, Fusco P, Grignoli M, Lavarone I, Martuzzi M, Nesti M, Trinea 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). (in italiano).
3. Romano R. Successione dell'attività vulcanica nell'area etnea. *Mem Soc Geol It* 1982;23:27-48.
4. Gianfagna A, Oberti R. Fluoro-edenite di Biancavilla (Catania, Sicilia, Italia). Chimica cristallografica di un nuovo membro terminale di anfibolo. *Sono un mineralogista* 2001;83:1486-93.
5. Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrantonio M, Nesti M, Comba P. Incidenza insolitamente elevata di mesotelioma pleurico maligno in un paese della Sicilia orientale: uno studio epidemiologico e ambientale. *Arch Environ Occup Health* 2000;55:392-8. DOI: 10.1080/00039890009604036
6. Gianfagna A, Ballirano P, Bellatreccia F, Bruni BM, Paoletti L, Oberti R. Caratterizzazione delle fibre di anfibolo legate al mesotelioma nell'area di Biancavilla, Sicilia orientale, Italia. *Rivista Minerale* 2003;67:1221-9. DOI: 10.1180/0026461036760160
7. Comba P, Gianfagna A, Paoletti L. I casi di mesotelioma pleurico a Biancavilla sono correlati al nuovo anfibolo fibroso fluoroedenitico. *Arch Environ Occup Health* 2003;58:229-32. DOI: 10.3200/AEOH.58.4.229-232
8. Gianfagna A, Scordari F, Mazziotti Tagliani S, Ventruti G, Ottolini L. Fluoroflogopite di Biancavilla (Etna, Sicilia, Italia): cristallochimica di un nuovo analogo della flogopite a predominanza F. *Sono minerale* 2007;92:1601-9. DOI: 10.2138/am.2007.2502
9. Mazziotti Tagliani S, Nicotra E, Viccaro M, Gianfagna A. Mineralizzazione a predominanza di alogenini nella cupola del Monte Calvario (Monte Etna) come risposta al flusso di sostanze volatili nel sistema di convogliamento del magma. *Benzina Minerale* 2012;106:89-105. DOI: 10.1007/s00710-012-0215-9
10. Mazziotti-Tagliani S, Andreozzi GB Bruni, BM, Gianfagna A, Pacella A, Paoletti L. Chimica quantitativa e variabilità compositiva degli anfiboli fibrosi del fluoro di Biancavilla (Sicilia, Italia). *Periodico di Mineralogia* 2009;78:65-74.
11. Paoletti L, Bruni BM, Arrizza L, Mazziotti-Tagliani S, Pacella A. Un metodo microanalitico SEM-EDS applicato alle composizioni chimiche quantitative degli anfiboli fibrosi. *Periodico di Mineralogia* (Numero speciale) 2008;77:63-73.
12. Andreozzi GB, Ballirano P, Gianfagna A, Mazziotti-Tagliani S, Pacella A. Caratterizzazione strutturale e spettroscopica di una serie di anfiboli fibrosi ad elevata rilevanza ambientale e sanitaria provenienti da Biancavilla (Sicilia, Italia). *Sono un mineralogista* 2009;94:1333-40. DOI: 10.2138/am.2009.3214
13. IGEAM (2000). *Programma di monitoraggio dell'inquinamento da amianto e di valutazione dell'esposizione e del rischio correlati presso il Comune di Biancavilla (CT)*. Catanzaro: IGEAM; 2000.
14. Università degli Studi di Catania. *Relazione tecnica su Investigazione iniziale del "sito di interesse nazionale di Biancavilla"*. Ufficio del commissario delegato per l'emergenza rifiuti (convenzione del 03/03/2004), Novembre 2005.
15. Italia. Decreto Ministero dell'Ambiente e della tutela del territorio n. 468/2001. Regolamento recante: "Programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale".
16. Bruni BM, Pacella A, Mazziotti-Tagliani S, GioUnnfUngn A, Paoletti L. Natura ed entità dell'esposizione agli anfiboli fibrosi a Biancavilla. *Sci Total Environ* 2006;370:9-16. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.05.013

Impatto sulla salute dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica sui residenti di Biancavilla (Sicilia, Italia): mortalità e ospedalizzazione dai dati attuali

M sezione onografica

Susanna Conti^(UN), Giada Minelli^(UN), Valerio Manno^(UN), Ivano Iavarone^(B),
Pietro Comba^(B), Salvatore Scondotto^(C) e Achille Cernigliaro^(C)

^(UN)Ufficio di Statistica, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

^(B)Dipartimento di Ambiente e Connessione Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

^(C)Dipartimento di Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia, Palermo, Italia

Astratto

Introduzione.L'obiettivo di questo capitolo è studiare l'impatto sanitario dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica sui residenti di Biancavilla (Sicilia, Italia), in termini di mortalità e ospedalizzazione. Sono state prese in considerazione le patologie che la letteratura scientifica internazionale indica come associate all'esposizione ad amianto: mesotelioma di pleura, peritoneo, pericardio e tunica vaginale del testicolo, neoplasia maligna della laringe, neoplasia maligna di trachea, bronchi e polmone, neoplasia maligna dell'ovaio, pneumoconiosi; inoltre, al fine di descrivere il profilo di salute della popolazione in studio, sono stati presi in considerazione ampi gruppi di patologie.

Materiali e metodi.Sono stati analizzati i dati attuali (disponibili nelle Banche Dati dell'Unità di Statistica dell'ISS) relativi a mortalità e ospedalizzazione. Sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Mortalità, i Rapporti Standardizzati di Ospedalizzazione e i Tassi di Mortalità standardizzati per età. È stato inoltre delineato il background demografico della popolazione residente a Biancavilla. **Conclusioni.**I nostri risultati supportano il ruolo eziologico delle fibre con composizione fluoro-edenitica nell'insorgenza delle patologie sopra menzionate, già osservato in altri studi.

Parole chiave

- mortalità
- ricovero ospedaliero
- profilo sanitario
- amianto
- fluoro-edenite

INTRODUZIONE

L'osservazione di un eccesso di rischio di mesotelioma pleurico nella comunità di Biancavilla, successivamente attribuito all'inalazione di fibre a composizione fluoro-edenitica, come riportato in questo stesso numero da Bruno e altri, e di Brunie altri, è stata originariamente realizzata nell'ambito di un programma nazionale di sorveglianza della mortalità per neoplasie pleuriche maligne in oltre 8000 comuni italiani. L'osservazione originale riguardava la finestra temporale 1988-1992 [1], ed è stata poi confermata dai successivi report del progetto di sorveglianza del mesotelioma, riguardanti, rispettivamente, gli anni 1995-2002 [2] e 2003-2009 [3].

Come ampiamente discusso da Bruno e altri in questo stesso numero, i dati di incidenza riguardanti il mesotelioma pleurico hanno sostanzialmente confermato le indicazioni fornite dai dati di mortalità. Anche se la mortalità è un proxy di

incidenza, e può essere influenzato da un grado più elevato di errata classificazione diagnostica, ha il vantaggio di essere disponibile per tutti i comuni italiani dal 1980 (in precedenza, i dati di mortalità potevano essere indagati solo a livello provinciale, il che significa una specificità molto inferiore, poiché l'Italia ha oltre 8000 comuni contro 100 province).

L'obiettivo di questo lavoro è studiare l'impatto sanitario dell'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica sui residenti di Biancavilla, in termini di mortalità e ospedalizzazione. La letteratura scientifica internazionale indica alcune patologie associate all'esposizione all'amianto: tra le patologie neoplastiche, il mesotelioma della pleura, del peritoneo, del pericardio e della tunica vaginale del testicolo, il tumore maligno della laringe, il tumore maligno della trachea, dei bronchi e del polmone, il tumore maligno dell'ovaio; tra le patologie respiratorie

malattie: pneumoconiosi (asbestosi) [4]. Se quest'ultima non viene diagnosticata correttamente, è possibile rilevare eccessi di malattie respiratorie croniche e malattie respiratorie totali tra i soggetti esposti all'amianto.

Pertanto, in questo studio sono stati analizzati i dati di mortalità e di dimissioni ospedaliere dovuti alle patologie sopra menzionate. Inoltre, al fine di descrivere il profilo di salute della popolazione in studio, sono stati presi in considerazione ampi gruppi di patologie: malattie infettive, tutte le neoplasie, malattie dell'apparato circolatorio, malattie dell'apparato digerente e malattie dell'apparato genitourinario.

È stato inoltre delineato il background demografico della popolazione residente a Biancavilla.

MATERIALI E METODI

Quadro demografico

I dati demografici relativi al comune di Biancavilla e alla Regione Sicilia sono disponibili presso l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). La distribuzione per età e genere dei residenti a Biancavilla è stata descritta tramite la piramide delle età; per confrontare tali distribuzioni con quelle dell'intera popolazione siciliana è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnoff.

Mortalità

La fonte dei dati è la Banca Dati sulla Mortalità Italiana, gestita dall'Ufficio di Statistica dell'ISS, basata sui dati ufficiali di mortalità e demografici, diffusi dall'ISTAT.

I dati di mortalità, a livello internazionale, sono codificati secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD); essa è stata rivista circa ogni 10 anni; lo scopo della revisione è quello di rimanere al passo con i progressi della medicina in termini di nomenclatura ed eziologia delle malattie. In Italia, i decessi sono stati codificati secondo la Nona Revisione (ICD-9) fino al 2002 [5]; dal 2003 è stata adottata la Decima Revisione (ICD-10) [6]. L'ICD-10 differisce dall'ICD-9 per diversi aspetti, innanzitutto, l'ICD-10 è molto più dettagliato dell'ICD-9, con circa 12.000 categorie rispetto alle circa 5.000 categorie [7, 8]. Inoltre, mentre la classificazione delle malattie neoplastiche nell'ICD-9 era solo topografica, l'ICD-10 consente anche la distinzione morfologica; Pertanto, a partire dai dati del 2003, è possibile studiare i decessi per mesotelioma pleurico e peritoneale (codici ICD-10: C45.0 e C45.1 rispettivamente). Fino al 2003, i decessi per mesotelioma erano codificati da un codice ICD-9 univoco e non specifico: 163 "neoplasia maligna della pleura"; il codice per questa patologia nell'ICD-10 è C38.4.

Sono state eseguite le seguenti analisi dei dati sulla mortalità:

a) stima del rapporto standardizzato di mortalità (SMR): popolazione di riferimento, Regione Siciliana, periodo di studio 2003-2010

SMR, riferito ai residenti in un'area geografica selezionata, è definito come il rapporto tra il numero di

decessi osservati e attesi, $SMR_i = \frac{\sum e_{ji}}{\sum T_j n_{ji}} \cdot 100$ volte

Dove, per ogni fascia d'età: e_{ji} sono gli eventi osservati (decessi), N_j è la popolazione e T_j è il

tasso di mortalità della popolazione di riferimento (popolazione regionale).

Oltre alla stima puntuale dell'SMR, è stato calcolato anche il suo intervallo di confidenza (CI 90%); se i decessi osservati erano inferiori a 100, l'CI è stato stimato in base alla distribuzione di Poisson, altrimenti, in base al metodo Byar;

b) andamento temporale 1980-2010 dei tassi di mortalità standardizzati per età (ASR) per neoplasia maligna della pleura: fino al 2002 era codificato dall'ICD-9 163, dopo il 2002 si considerano due codici: ICD-10 45.1 e ICD-10 38.4. I tassi sono stati standardizzati utilizzando il metodo diretto, avendo come popolazione di riferimento la popolazione del Censimento 2001. Gli ASR sono stati riferiti a 100.000 persone;

c) stima dell'SMR da neoplasie maligne della pleura (MNP) in giovani adulti (≤ 50 anni) come proxy dell'esposizione ambientale alle fibre di fluoro-edenite nell'infanzia (popolazione di riferimento, Regione Siciliana, periodo di studio 1980-2010: ICD-9, codice 163 (1980-2002), e ICD-10, codici C45.0 e C38.4 (2003-2010)).

Nelle analisi sopra menzionate non sono stati analizzati i dati di mortalità riferiti agli anni 2004 e 2005, in quanto non disponibili presso l'ISTAT.

Ricovero ospedaliero

La fonte dei dati relativi ai ricoveri ospedalieri in Italia è la Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO). Le informazioni sui ricoveri ospedalieri contenute nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) vengono raccolte da tutti gli ospedali pubblici e privati italiani e vengono poi trasmesse al Ministero della Salute. I dati raccolti includono informazioni quali dati demografici (sesso, data e luogo di nascita, luogo di residenza e così via), dati di ammissione e dimissione, diagnosi principale e fino a cinque diagnosi secondarie. Per codificare le diagnosi, viene utilizzata la Classificazione Internazionale delle Malattie - Modifica Clinica, Nona Revisione (ICD 9-CM) [9].

Nella banca dati HDF che il Ministero della Salute trasmette all'Unità di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità, ogni scheda di dimissione contiene anche un codice anonimo, univoco per ogni individuo; pertanto, è possibile analizzare le informazioni relative alle persone ricoverate, e non solo ai ricoveri. È stata presa in considerazione solo la diagnosi principale riportata nella HDF e se, durante il periodo di studio, un individuo era stato ricoverato per la stessa diagnosi più di una volta, è stato considerato solo il primo ricovero avvenuto durante il periodo di studio [10, 11].

È stata effettuata la seguente analisi: stima del tasso di ospedalizzazione standardizzato (SHR) della popolazione di riferimento, Regione Siciliana, periodo di studio 2005-2010; le diagnosi prese in considerazione sono le stesse analizzate per lo studio della mortalità.

La definizione di SHR è analoga a quella di SMR; anche per SHR è stato calcolato un CI del 90%.

Negli studi geografici su ambiente e salute, possono verificarsi fattori confondenti derivanti da fattori sociali ed economici. Per controllare tale effetto confondente, è necessaria la standardizzazione.

**Tabella 1**

Numero di decessi osservati (Obs), tasso di mortalità standardizzato aggiustato per deprivazione (SMR DI), riferimento regionale; intervallo di confidenza al 90% (CI 90%); periodo: 2003-2010 (2004-2005 non disponibile dall'ISTAT). Uomini e donne

Cause di morte	Uomini Osservazioni	Donne	
		SMR DI (CI 90%)	Osservazioni SMR DI (CI 90%)
Tutte le cause (mortalità generale)	528	97 (90-104)	561 105 (98-113)
Malattie infettive e parassitarie	4	59 (20-135)	4 66 (23-151)
Tutte le neoplasie	136	83 (72-96)	107 91 (77-107)
* Neoplasia maligna della laringe	< 3		< 3
* Neoplasia maligna della trachea, dei bronchi e del polmone	35	86 (63-114)	11 128 (72-212)
* Mesotelioma pleurico	5	379 (149-797)	6 1128 (491-2226)
* Mesotelioma peritoneale	< 3		< 3
* Neoplasia maligna dell'ovaio (F)			4 77 (26-177)
Neoplasie maligne, definite o presunte primitive, del tessuto linfoide, emopoietico e dei tessuti correlati	13	94 (56-150)	11 103 (58-171)
Malattie del sistema circolatorio	251	123 (111-137)	297 121 (110-134)
Malattie dell'apparato respiratorio	42	91 (69-118)	25 115 (80-161)
Malattie respiratorie acute	< 3		< 3
Malattie respiratorie croniche	37	114 (85-150)	19 165 (108-242)
* Pneumoconiosi	< 3		< 3
Malattie dell'apparato digerente	9	42 (22-73)	11 56 (32-93)
Malattie dell'apparato genito-urinario	9	85 (44-148)	8 79 (39-143)

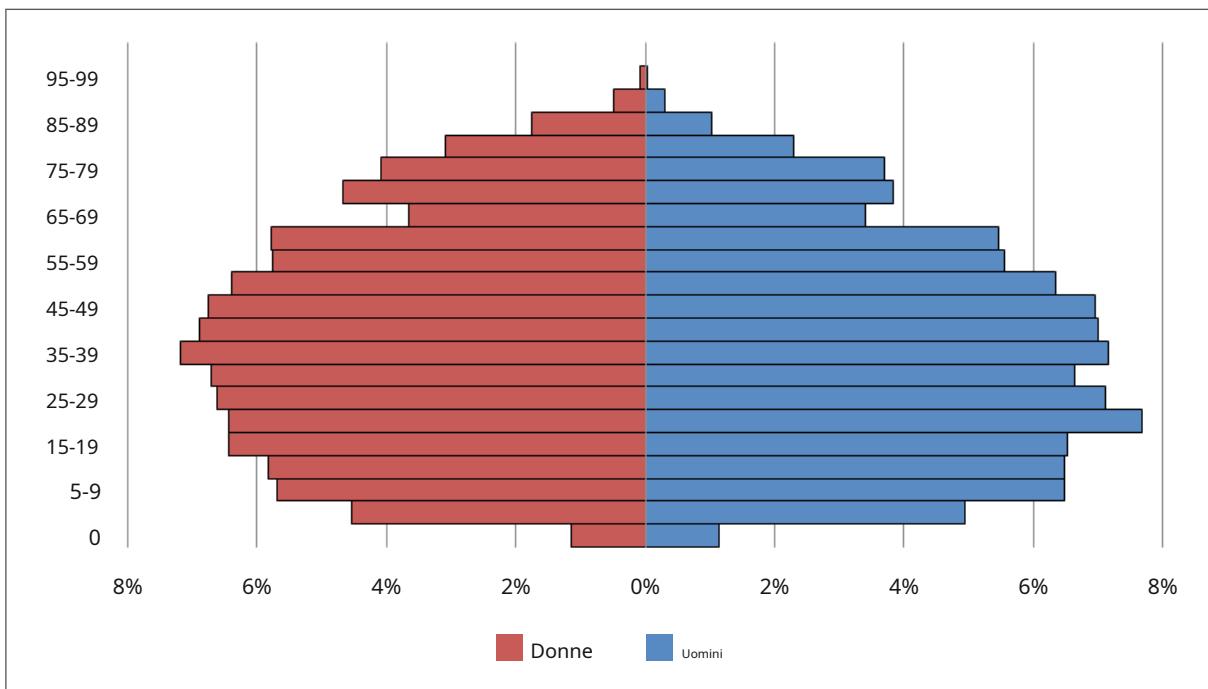
* Cause associate all'esposizione all'amianto.

Tabella 2

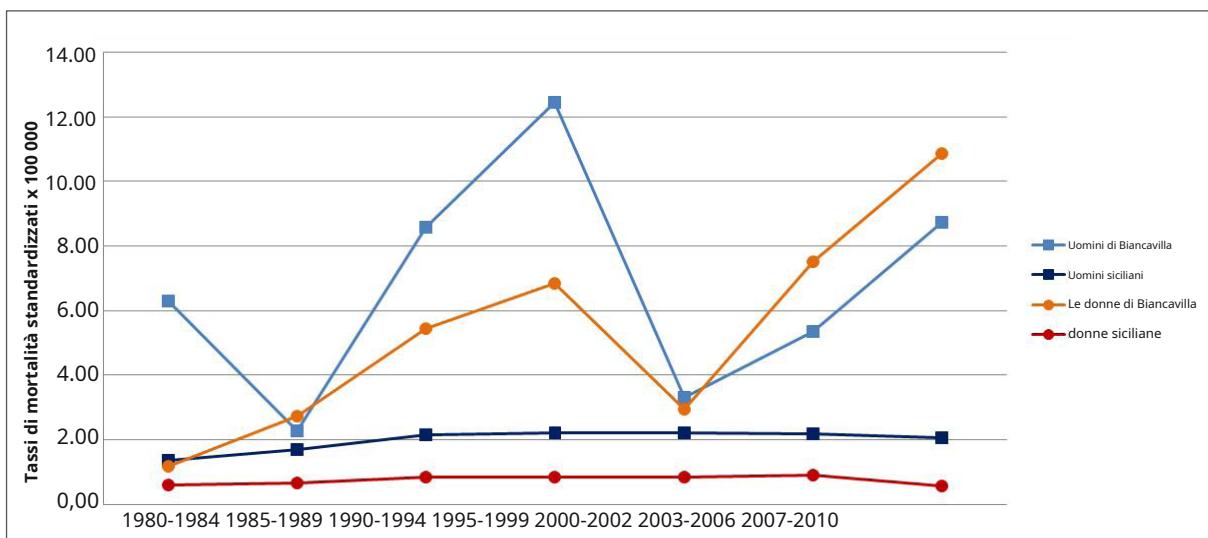
Numero di casi osservati (Obs), rapporto di ospedalizzazione standardizzato aggiustato per deprivazione (SHR DI), riferimento regionale; intervallo di confidenza al 90% (CI 90%); periodo: 2005-2010. Uomini e donne

Diagnosi alla dimissione	Uomini Osservazioni	Donne	
		SHR DI (CI 90%)	Osservazioni SHR DI (CI 90%)
Tutte le cause (eccetto complicazioni della gravidanza, del parto e del puerperio)	5149	98 (96-100)	5521 98 (96-101)
Malattie infettive e parassitarie	218	80 (71-89)	194 85 (75-95)
Tutte le neoplasie	384	89 (82-97)	347 97 (88-106)
* Neoplasia maligna della laringe	7	86 (40-162)	< 3
* Neoplasia maligna della trachea, dei bronchi e del polmone	53	110 (87-139)	13 116 (68-184)
* Mesotelioma pleurico	7	261 (122-489)	7 780 (366-1464)
* Neoplasia maligna dell'ovaio (F)			11 80 (45-132)
Neoplasie maligne, definite o presunte primitive, del tessuto linfoide, emopoietico e dei tessuti correlati	37	86 (64-113)	27 75 (53-104)
Malattie del sistema circolatorio	1136	98 (93-103)	971 96 (91-102)
Malattie dell'apparato respiratorio	959	109 (103-115)	771 115 (109-122)
Malattie respiratorie acute	281	80 (72-88)	274 96 (87-106)
Malattie respiratorie croniche	196	145 (128-163)	187 242 (214-273)
Pneumoconiosi	7	396 (186-745)	5 1346 (530-2830)
* Malattie dell'apparato digerente	1010	89 (84-94)	862 85 (80-90)
Malattie dell'apparato genito-urinario	298	79 (72-87)	284 89 (81-98)

* Cause associate all'esposizione all'amianto.

**Figura 1**

Piramide d'età della popolazione del comune di Biancavilla (popolazione al censimento del 2011).

**Figura 2**

Andamento dei tassi di mortalità standardizzati per età per tumore maligno della pleura; periodo: 1980-2010 (2004-2005 non disponibile da ISTAT). Biancavilla e Sicilia, per genere.

Le tecniche sono state ampiamente utilizzate dalla metà degli anni '90, tenendo conto della "deprivazione"; la deprivazione può essere definita come "uno stato di svantaggio osservabile e dimostrabile rispetto alla comunità locale o alla società o nazione più ampia a cui un individuo, una famiglia o un gruppo appartengono" [12]. Gli indici di deprivazione sono misure basate sull'area di circostanze materiali e sociali svantaggiose, ovvero indicatori di deprivazione relativa a livello di popolazione. Per tenere conto di possibili fattori confondenti derivanti da fattori socioeconomici nel progetto SENTIERI, un *ad hoc* indice di deprivazione (DI) è stato costruito utilizzando le variabili del censimento nazionale del 2001 che rappresentano i seguenti domini socioeconomici: istruzione, disoccupazione,

proprietà delle abitazioni e sovraffollamento [13, 14]. Il SENTIERI DI è stato utilizzato per aggiustare tutti i rapporti (SMR e SHR) calcolati in questo documento.

RISULTATI

Biancavilla conta 23703 abitanti al Censimento Nazionale del 2011; la struttura per età della popolazione è riportata nella figura seguente. Figura 1 (piramide delle età); la popolazione di Biancavilla è più anziana della popolazione di riferimento siciliana ($p < 0,05$).

Il numero di casi osservati, SMR, SHR e il loro intervallo di confidenza, per mortalità e ospedalizzazione, sesso e cause specifiche sono riportati in Tabelle 1 e 2.

L'analisi della mortalità e delle ospedalizzazioni per tutti i tumori non mostra eccessi; considerando specifiche patologie neoplastiche, solo la mortalità e le ospedalizzazioni per mesotelioma pleurico mostrano eccessi (mortalità: uomini SMR 379, donne SMR 1128; dimissioni ospedaliere: uomini SHR 261, donne SHR 780). L'analisi per le malattie respiratorie presenta eccessi di mortalità e dimissioni ospedaliere per le malattie respiratorie croniche (donne: SMR 165, SHR 115) e solo per le dimissioni ospedaliere per tutte le patologie respiratorie (uomini SHR 109, donne SHR 115) e in particolare per la pneumoconiosi (uomini: SHR 396, donne: SMR 1346). Considerando gli altri grandi gruppi di malattie, utilizzati per descrivere il profilo sanitario della popolazione di Biancavilla (malattie infettive e parassitarie, malattie dell'apparato circolatorio, malattie dell'apparato digerente, malattie dell'apparato genitourinario), solo le malattie dell'apparato circolatorio mostrano un eccesso di mortalità tra entrambi i sessi (uomini: SMR 123, donne: SMR:121).

In Figura 2 vengono presentati gli andamenti temporali dei tassi di mortalità standardizzati per età (ASR) per neoplasia maligna della pleura a Biancavilla e in Sicilia, per genere.

L'andamento altalenante degli ASR tra uomini e donne a Biancavilla è dovuto al basso numero di decessi osservati durante l'intero periodo (18 uomini e 16 donne, dati non riportati) ma è interessante notare che questi valori sono, lungo tutto il periodo, sempre superiori a quelli osservati nella Regione Sicilia.

Per quanto riguarda la mortalità per neoplasie maligne della pleura (MNP) nei giovani adulti (≤ 50 anni), nel periodo 1980-2010, si sono verificati 6 decessi contro 0,6 attesi (SMR = 1003, CI 90% 437-1980). Estendendo l'analisi ai comuni situati entro un raggio di 10 km da Biancavilla, il numero di decessi MNP è salito a 11 (SMR = 367, CI 90% 206-608).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio è stato condotto adottando l'approccio sviluppato nello studio SENTIERI [13]. La caratteristica distintiva del progetto SENTIERI è la "a priori" valutazione" delle prove epidemiologiche dell'associazione causale per ciascuna combinazione esposizione ambientale/causa di morte selezionata per l'analisi. Questo approccio è interessante, poiché quando si conducono studi epidemiologici, esiste il rischio per i ricercatori di basarsi sui dati. Questo può essere il caso quando si commentano i risultati per cause che mostrano un aumento, possibilmente sulla base della significatività statistica. Nel nostro studio le patologie prese in considerazione sono state quelle indicate dalla letteratura come associate all'esposizione all'amianto.

Nel calcolo standardizzato mortalità/tassi di ospedalizzazione, per la popolazione di riferimento sono necessari gli stessi dati delle unità territoriali in studio: casi e popolazioni stratificate per genere e fasce d'età. La popolazione di riferimento dovrebbe essere selezionata considerando due diverse esigenze: a) dovrebbe essere comparabile alle popolazioni studiate per fattori che possono influenzare il profilo di salute ad eccezione della contaminazione in studio; le differenze nel

Il profilo di salute tra le popolazioni confrontate dovrebbe essere idealmente dovuto solo alle differenze nelle esposizioni ambientali, in particolare alla contaminazione; b) dovrebbe essere sufficientemente numeroso da ottenere tassi di riferimento stabili anche per le malattie rare. Queste due esigenze hanno requisiti opposti, poiché il primo è solitamente correlato negativamente con la dimensione della popolazione, mentre il secondo è correlato positivamente con la dimensione della popolazione. Le popolazioni di riferimento dovrebbero essere selezionate bilanciando queste due esigenze. Solitamente vengono selezionate come popolazione di riferimento una o due tra le seguenti: nazionale, regionale, locale (*cioè*, una popolazione composta da popolazioni residenti nelle vicinanze dell'area contaminata). Nell'approccio SENTIERI, e quindi nel presente studio, è stata utilizzata come riferimento la popolazione regionale.

Il presente studio, come tutti gli studi epidemiologici basati su dati aggregati, presenta dei limiti, ma quando si considerano patologie che secondo pochi studi sono considerate associate all'esposizione all'amianto, è degno di nota che sia gli uomini che le donne residenti a Biancavilla presentano tassi di mortalità e ospedalizzazione in eccesso per mesotelioma pleurico; per quanto riguarda le altre patologie, eccesso di mortalità per malattie respiratorie croniche tra le donne e ospedalizzazione per malattie dell'apparato respiratorio, in particolare malattie respiratorie croniche. I nostri risultati supportano il ruolo eziologico delle fibre a composizione fluoro-edenitica nell'insorgenza delle patologie sopra menzionate, già osservato in altri studi [15-17]. In particolare, questo rapporto conferma l'eccesso di ospedalizzazione per pneumoconiosi segnalato per la prima volta da Cernigliano e altri [16], che suggerisce l'insorgenza di fibrosi polmonare ambientale. Inoltre, sia la mortalità che i ricoveri ospedalieri per mesotelioma pleurico presentano SMR e SHR più elevati tra le donne rispetto agli uomini; ciò potrebbe riflettere un livello più elevato di esposizione alle fibre per le donne, che sono spesso impegnate in attività come la pulizia di pavimenti, balconi e marciapiedi situati di fronte alle case [17].

Infine, l'elevato eccesso di mortalità per neoplasie maligne della pleura tra le persone di età pari o inferiore a 50 anni, sia a Biancavilla che nei comuni limitrofi, contribuisce a corroborare l'ipotesi dell'impatto sulla salute dell'esposizione ambientale alle fibre di fluoro-edenite durante l'infanzia [18].

In conclusione, i risultati complessivi del nostro studio supportano l'associazione tra l'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica e la mortalità e la morbilità dovute a malattie correlate all'amianto.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Non vi sono potenziali conflitti di interesse né relazioni finanziarie o personali con altre persone o organizzazioni che potrebbero influenzare in modo inappropriate la condotta e i risultati di questo studio.

Presentato su invito.
Accettato il 18 aprile 2014.

RIFERIMENTI

1. Di Paola M, Mastrantonio M, Carbon M, et al. *Mortalità per neoplasie pleuriche maligne in Italia negli anni 1988-1992*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN, 96/40).
2. Fazzo L, e altri Mappatura della mortalità per mesotelioma pleurico e dell'esposizione all'amianto in Italia. *Am J Industrial Med* 2011. DOI: 10.1002/ajim.21015
3. Fazzo L, e altri Sorveglianza della mortalità per mesotelioma e monitoraggio dell'esposizione all'amianto in Italia. *Ann Ist Super Sanità* 2012;48:300-10. DOI: 10.4415/ANN_12_03_11
4. Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC). *Una revisione degli agenti cancerogeni per l'uomo. C. Metalli, arsenico, fibre e polveri*. Lione: IARC; 2012. (Monografie IARC, Volume 100). p. 219-4.
5. OMS. *Classificazioni delle malattie, traumatismi e cause di morte. Nona revisione (1975)*. ISTAT; vol. 1-2, Metodi Norme, Serie C n. 10, 1997.
6. OMS. *Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati. Revisione decimale*. Ministero della Sanità, vol. 1-3, 2001.
7. Anderson RN, Arialdi MM, Hoyert DL, Rosenberg HM. Comparabilità delle cause di morte tra ICD-9 e ICD-10: stime preliminari. *Rapporti sulle statistiche vitali nazionali* 2001;49(2).
8. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. *Sistema nazionale di statistiche vitali. Comparabilità delle cause di morte tra le revisioni ICD*. Disponibile su: www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality/comparability_icd.htm.
9. Italia. Ministero della Sanità. *Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche*. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2002.
10. Più grande e altri Ambiente e salute nelle aree a rischio della Sardegna. *Epidemiol Prev* 2006;30(1) Supplemento 1.
11. Mataloni F, e altri Uno studio di coorte sulla mortalità e la morbilità nell'area di Taranto, Italia meridionale. *Epidemiol Prev* 2012;3(5):237-52.
12. Townsend P. Privazione. *Politica J Soc* 1987;16:125-46. DOI: 10.1017/S0047279400020341
13. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P, Gruppo di lavoro SENTIERI, Progetto SENTIERI. Studio sulla mortalità dei residenti nei siti inquinati italiani: risultati. (in italiano) *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6 Suppl. 4):1-204. Disponibile da: www.epiprev.it/pubblicazione/epidemiolprev-2011-35-5-6-suppl-4.
14. Pasetto R, Sampaolo L, Pirastu R. Misure delle circostanze materiali e sociali per adeguare la depravazione in studi su piccole aree di ambiente e salute: revisione e prospettive. *Ann Ist Super Sanità* 2010;46:185-97. DOI: 10.4415/ANN_10_02_13
15. Cernigliaro A, Fano V, Pollina Addario S, e altri Mortalità e dimissioni ospedaliere nella popolazione di Biancavilla (Sicilia) contaminata da fibre naturali. *Epidemiol Prev* 2006;30(4-5):227-31.
16. Cernigliaro A, Marras A, Pollina Addario S, Scondotto S, D'Ippoliti D, Santelli E, Michelozzi P, Forastiere F. Stato di salute della popolazione residente nelle aree a rischio ambientale e nei siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche della Sicilia. Analisi dei dati ReNCam (anni 2004-2011) e dei ricoveri ospedalieri (anni 2007-2011). Rapporto 2012. *OE Notiziario dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale - Regione siciliana*. Supplemento numero monografico notiziario gennaio 2013; P. 1-76.
17. Biggeri A, Pasetto R, Belli S, e altri Mortalità per broncopneumopatia cronica ostruttiva e mesotelioma pleurico in un'area contaminata da fibre naturali (fluoredenite). *Scand J Ambiente di lavoro Salute* 2004;30(3):249-52. DOI: 10.5271/sjweh.786
18. Iavarone I, Conti S, De Santis S, Pirastu R, Comba P. Mortalità per tumore maligno della pleura nei giovani adulti come indicatore di esposizione ambientale ad amianto. In: *Atti della XVIII Riunione Scientifica Annuale dell'Associazione Italiana Registri tumori*. Taranto 9-11 Aprile 2014. p.18.

Modalità d'azione degli anfiboli fibrosi: il caso di Biancavilla (Sicilia, Italia)

Giulia Ballan*, Antonella Del Brocco*, Stefano Loizzo, Alessia Fabbri, Zaira Maroccia, Carla Fiorentini e Sara Travaglione

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

* Questi autori hanno contribuito in egual misura

M sezione onografica

Astratto

Sfondo. L'inalazione di anfiboli fibrosi può causare fibrosi polmonare, cancro ai polmoni e mesotelioma. Sebbene queste fibre abbiano lo stesso potenziale patogeno, le loro diverse morfologie e composizione chimica possono determinare diverse attività biologiche. Un insolito focolaio di mesotelioma è stato evidenziato a Biancavilla (Sicilia), dove nessun abitante era stato esposto in modo significativo all'amianto.

Obiettivo. In questo articolo discutiamo il meccanismo d'azione degli anfiboli, concentrando sulle fibre identificate nell'area di studio.

Risultati. Cellule di carcinoma polmonare umano sono state esposte a due diversi materiali: fluoroedenite prismatica e fibre con composizione fluoro-edenitica. Solo nel secondo caso, mostrano caratteristiche tipiche delle cellule trasformate, come la multinucleazione, l'attività sopravvivenza e il rilascio di citochine pro-infiammatorie. Di conseguenza, *in vivo* studi hanno dimostrato che solo il campione fibroso poteva indurre un effetto mesoteliomatogeno. **Conclusioni**. Le fibre con composizione fluoroedenitica si comportano in modo simile alla crocidolite dell'amianto, la cui correlazione con l'infiammazione e il cancro ai polmoni è ben nota.

Parole chiave

- anfiboli fibrosi
- amianto
- fluoro-edenite
- Biancavilla
- mesotelioma

INTRODUZIONE

Amianto è un termine generico utilizzato per identificare sei noti minerali silicati appartenenti agli anfiboli (amosite, crocidolite, antofillite, actinolite, tremolite) o al serpentino (crisotilo), due famiglie che hanno in comune una morfologia fibrosa [1]. Alcuni di questi minerali hanno avuto una significativa importanza industriale ed economica e sono stati ampiamente utilizzati [2], soprattutto nell'edilizia. L'esposizione professionale alle fibre di amianto può causare fibrosi polmonare (asbestosi), cancro ai polmoni e mesotelioma maligno (MM), ma anche malattie non polmonari, tra cui mesotelioma peritoneale, carcinoma ovarico e laringeo, come ben stabilito sia negli esseri umani che negli animali da esperimento [1]. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro Asbesto ha classificato l'amianto come appartenente al Gruppo I delle sostanze cancerogene per l'uomo (IARC, 1987).

Tuttavia, le fibre di amianto continuano a rappresentare un importante problema sanitario a causa del lungo periodo di latenza delle patologie indotte dall'amianto. Sebbene l'uso commerciale dell'amianto sia diminuito, i vecchi edifici contenenti amianto, l'importazione di prodotti contenenti amianto, nonché l'amianto non commerciale e altre particelle minerali allungate, rappresentano un importante problema ambientale. Infatti, vi sono prove che l'inalazione di queste fibre possa innescare due tipi di processi patogenetici interconnessi: infiammazione cronica

e la carcinogenesi, entrambe a carico del polmone, dopo la deposizione di particelle di amianto. *In vitro* e *in vivo* studi dimostrano che, sebbene tutti i tipi di fibre di amianto abbiano lo stesso potenziale patogeno, fattori determinanti importanti per le attività biologiche di queste fibre sono le loro dimensioni, proprietà superficiali, forma e cristallinità, composizione chimica, durabilità fisica, via di esposizione, durata dell'esposizione e dose. Ad esempio, gli anfiboli potrebbero essere più cancerogeni del serpentino [1].

In questo contesto, per spiegare l'aumentata patogenicità degli anfiboli crocidolite e amosite nell'induzione del mesotelioma umano, è stata avanzata l'"ipotesi dell'anfibolo": mentre le fibre di crisotilo sembrano dissolversi o frammentarsi nel tempo, l'amianto anfibolo che persiste nei siti di sviluppo del tumore, funge da stimolo cronico necessario per la crescita neoplastica [3].

MODALITÀ D'AZIONE DEGLI ANFIBOLI FIBROSI: STATO DELL'ARTE

Sebbene sia di fondamentale importanza comprendere la sequenza degli eventi che, a partire dall'interazione tra fibre minerali e cellule, portano allo sviluppo di una malattia, restano ancora da chiarire i meccanismi cellulari e molecolari attraverso i quali le fibre di amianto inducono il cancro o altre malattie.

La maggior parte delle prove evidenzia la capacità delle fibre di amianto di:

interferiscono con l'apparato mitotico; ii) stimolano la proliferazione delle cellule ospiti; iii) inducono alterazioni genetiche ed epigenetiche, nonché tossicità cellulare e fibrosi; iv) producono stress ossidativo che provoca danni al DNA e rilascio di citochine infiammatorie e fattori di crescita [4, 5]. In particolare, è noto che le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono coinvolte nella mediazione del danno delle cellule mesoteliali indotto dall'amianto causando la rottura del filamento di DNA, la perossidazione lipidica e l'attivazione delle vie di trasduzione del segnale [6]. Tuttavia, *in vitro* Studi su colture cellulari hanno fornito prove paradossali che l'esposizione delle cellule mesoteliali all'amianto causa citotossicità o apoptosi piuttosto che trasformazione maligna [7]. Questi autori spiegano i loro risultati ipotizzando che uno dei principali meccanismi per generare ROS sia associato al contenuto di fibre di amianto, in particolare al ferro [8]. Infatti, è stato dimostrato che il ferro associato all'amianto partecipa, tramite ROS, alla tossicità cellulare e probabilmente alla patogenesi del MM, ma i meccanismi molecolari rimangono in gran parte sconosciuti. In questo contesto, alcuni autori hanno dimostrato che, nelle cellule esposte all'amianto, l'ossigeno molecolare localizzato principalmente nei mitocondri viene convertito in O-mediate riduzione catalizzata dal ferro. Questo O è una specie moderatamente reattiva in grado di generare HO, che a sua volta può produrre radicali idrossilici altamente reattivi (HO^\bullet) tramite reazioni catalitiche dipendenti dal ferro, reazione di Fenton e/o reazione di Haber-Weiss [6, 8]. Infatti, le proprietà chimiche delle fibre di amianto, in particolare il contenuto di ferro, possono contribuire alla formazione di ROS che è strettamente correlata alla patogenesi indotta dall'amianto [8]. Esistono sistemi di difesa intrinseci che contrastano la tossicità delle ROS nelle cellule di mammifero, inclusa la principale proteina di accumulo del ferro, la ferritina. Questa proteina, composta da una catena pesante e una catena leggera, ha proprietà enzimatiche, convertendo il Fe^{2+}

a Fe^{3+} , poiché il ferro viene internalizzato e sequestrato nel nucleo minerale di ferritina. Questa funzione è una caratteristica intrinseca della subunità della catena pesante della ferritina (FHC) che esibisce attività ferrossidasica, necessaria per il sequestro del ferro. È stato dimostrato che FHC regola il ferro intracellulare che catalizza la formazione di ROS tossici. Infatti, è stato dimostrato che FHC funziona come una proteina antiapoptonica contro l'amianto tossico e lo stress ossidativo nelle cellule mesoteliali umane e nelle cellule di MM [9]. Infatti, le cellule mesoteliali umane MeT-5A che esprimevano stabilmente FHC hanno generato una minore quantità di perossido di idrogeno (H_2O_2), uno dei principali ROS, dopo l'esposizione all'amianto ed erano più resistenti all'apoptosi indotta da H_2O_2 rispetto alle cellule transfettate con il vettore vuoto. Questi risultati suggeriscono il contributo di FHC alla resistenza all'apoptosi delle cellule di MM e il potenziale ruolo di FHC nella patogenesi del mesotelioma indotto dall'amianto.

Vale la pena notare che gli eventi coinvolti nei complessi meccanismi delle malattie indotte dall'amianto non sono completamente indipendenti l'uno dall'altro e il contributo di ciascuno di essi può variare a seconda della specie, della fibra e del tipo di malattia.

IL CASO DELL'ANFIBOLO DI BIANCAVILLA

Un'indagine epidemiologica (effettuata dal 1988 al 1992) sulla mortalità per neoplasia pleurica maligna

plasm in Italia, ha evidenziato un insolito cluster epidemiologico di mesotelioma a Biancavilla, un villaggio situato nel Complesso Vulcanico Etneo (Catania, Italia) della Sicilia orientale, dove nessun abitante era stato esposto significativamente e professionalmente all'amianto. La possibile causa di tale insolita distribuzione della patologia è stata proposta nelle cave di pietra situate in località "Monte Calvario", nel sud-est di Biancavilla. Tutta la popolazione, infatti, era esposta al materiale derivato dalle cave di pietra che era stato ampiamente utilizzato nell'industria edile locale. Tra i minerali presenti nelle lave benmoreitiche estratte dalle cave, è stato scoperto un nuovo anfibolo, inizialmente riferito a una fase intermedia anomala di tremolite-actinolite ricca di Na e F. Una successiva indagine cristallochimica degli anfiboli del Monte Calvario [10] ha portato all'identificazione di questo minerale come "fluoro-edenite", un nuovo membro terminale della serie edenite → fluoro-edenite approvata il 30 gennaio 2001 dalla CNMMN (Commissione sui nuovi minerali e nomi minerali, IMA: cod. 2000-049) [11].

Studi *in vitro*

In questo contesto, abbiamo condotto studi volti ad analizzare gli effetti delle diverse forme di fluoroedenite nelle cellule A549, una linea cellulare tumorale del carcinoma polmonare umano con proprietà delle cellule epiteliali alveolari (*Tabella 1*). Questa linea cellulare è ampiamente riconosciuta come un modello adatto per studiare l'interazione del particolato ambientale con le cellule epiteliali polmonari, gli epitelii rappresentano la prima linea di difesa contro le sostanze nocive disperse nell'aria *in vivo*.

Nel primo studio [4], ci siamo concentrati sulla forma prismatica della fluoroedenite, identificata e campionata nella cava del Monte Calvario. Abbiamo riscontrato che le cellule epiteliali mostravano un notevole tropismo nei confronti del materiale fluoroedenitico. Infatti, la presenza di fluoroedenite nel mezzo di coltura induceva una risposta attiva da parte delle cellule epiteliali, che sviluppavano arricciamenti di membrana e filopodi. Queste strutture stabilivano un primo contatto con le fibre, poi progressivamente circondavano e successivamente avvolgevano il materiale, inglobandolo così nel citoplasma cellulare attraverso un processo di tipo fagocitico (*Figura 1b*). Sorprendentemente, l'organizzazione del citoscheletro di actina, che rappresenta il motore principale della fagocitosi e uno dei bersagli chiave per un numero enorme di sostanze tossiche, non è stata gestita dal contatto con la fluoro-edenite e la sua architettura è rimasta invariata, apparente ben organizzata nelle fibre di stress sia nelle cellule A549 di controllo che in quelle trattate (*Figure 1d* & *1e*). Tuttavia, la fluoro-edenite prismatica è stata in grado di interferire con la fisiologia delle cellule epiteliali, riducendo il tasso di proliferazione senza perturbare il passaggio delle cellule attraverso le diverse fasi del ciclo cellulare. Inoltre, in analogia con altre fibre di amianto, il trattamento con fluoro-edenite ha indotto la secrezione di IL-6, una citochina multifunzionale con effetti immunoregolatori e pro-infiammatori. Pertanto, in questo articolo non abbiamo evidenziato alcun effetto particolare della fluoro-edenite prismatica che potesse essere in qualche modo correlato alla trasformazione cellulare. In accordo con questi risultati, è stato riportato che la somministrazione intraperitoneale di fluoro-edenite prismatica

**Tabella 1**

Effetti della fluoro-edenite prismatica e delle fibre con composizione fluoro-edenitica, in confronto alla crocidolite, nelle cellule A549

Tipo di fibra effetti cellulari su:	Fluoroedenite prismatica	Fibre con composizione fluoro-edenitica	Crocidolite
- <i>citoscheletro di actina</i>	Nessun cambiamento nella rete di actina, che rimane ben organizzata nelle fibre di stress	Cambiamenti drammatici nella struttura della rete di actina	Cambiamenti drammatici nella struttura della rete di actina
- <i>attività di tipo fagocitario</i>	Le cellule sviluppano protrusioni ricche di actina dalla membrana plasmatica (increspature e filopodi) per avvolgere le fibre	Stretta interazione e forte tropismo delle cellule verso il materiale anfibolo. Questi eventi sono accompagnati mediante la formazione di increspature di membrana ricche di actina dalla superficie cellulare	Evidente stretta interazione e forte tropismo delle cellule verso il materiale anfibolo grazie a una pletora di increspature della membrana ricche di actina derivanti dalla superficie cellulare
- <i>capacità antiproliferativa</i>	Diminuzione drastica del numero di cellule epiteliali vitali senza arresto o interferenza con il ciclo cellulare	Diminuzione drastica del numero di cellule epiteliali vitali senza arresto o interferenza con il ciclo cellulare	Diminuzione drastica del numero di cellule epiteliali vitali senza arresto o interferenza con il ciclo cellulare
- <i>induzione dell'espressione di citochine</i>	Aumento della secrezione di IL-6 nel supernatante	Aumento della secrezione di IL-6 e IL-8 nel supernatante	Segreti più coerenti zione di IL-6

l'edenite non è riuscita a indurre lo sviluppo del mesotelioma nei ratti sperimentali [12].

Al contrario, per quanto riguarda le fibre con composizione fluoro-edenitica, gli stessi autori [12] hanno riportato il loro forte effetto mesoteliomogeno sul peritoneo e, in misura molto minore, sulla pleura. In linea con quanto detto, quando l'attività di tale forma fibrosa è stata studiata nella stessa linea cellulare, le cellule A549 [13], abbiamo scoperto che i suoi effetti erano molto diversi da quelli indotti dalla fluoro-edenite prismatica. In particolare, il materiale fibroso recentemente caratterizzato ha provocato cambiamenti drammatici nella morfologia cellulare, promuovendo la diffusione delle cellule e la multinucleazione [13], che molto probabilmente è stata causata da un fallimento nella formazione dell'anello contrattile di actina nell'ultima fase della citochinesi (*Figure 1c e 1f*). È già stato segnalato uno stretto legame tra alterazione dell'actina e multinucleazione in cellule sottoposte a stimolazione con noti agenti perturbatori del citoscheletro di actina, che ne promuovono l'assemblaggio o la degradazione. È importante sottolineare che la multinucleazione è stata indicata come un marcitore di trasformazione cellulare.

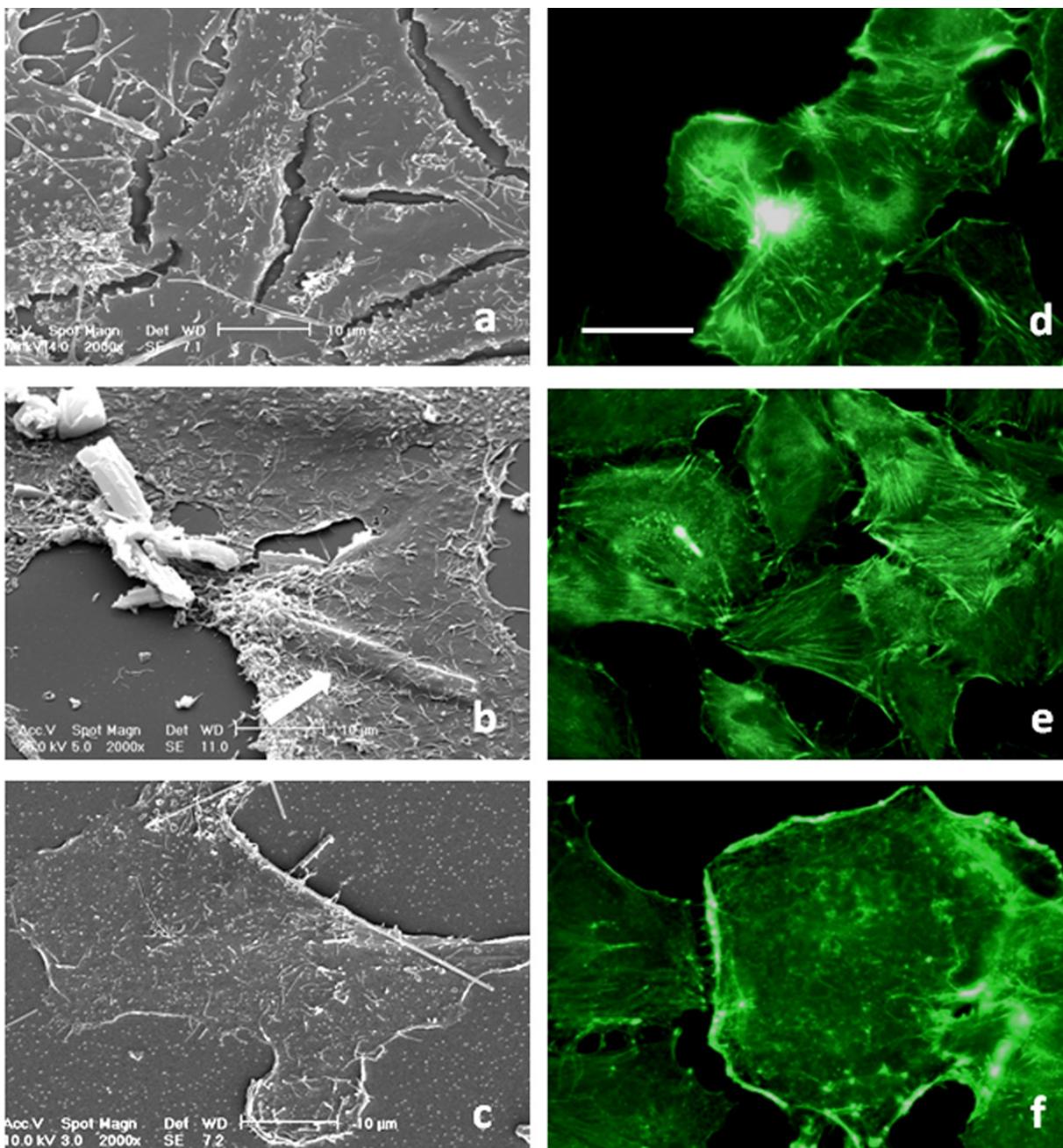
I cambiamenti morfologici sopra descritti, accompagnati da una drastica diminuzione del numero di cellule vitali, non hanno interferito con il passaggio delle cellule multinucleari attraverso il ciclo cellulare [13]. Inoltre, le cellule non sono state condannate alla morte cellulare poiché non sono stati evidenziati segni di apoptosi o cambiamenti nell'espressione di marcatori pro o anti-apoptotici. Un aspetto importante da tenere in considerazione è il fatto che le fibre con composizione fluoro-edenitica hanno promosso la secrezione di IL-6, una citochina multifunzionale con effetti immunoregolatori e pro-infiammatori, e di IL-8, un potente chemio-atrattivo per i leucociti polimorfonucleati [13]. È interessante notare che queste fibre regolano anche l'espressione della proteina fosfo-retinoblastoma per innescare una rete di segnali strettamente connessi con la proliferazione cellulare e la trasformazione delle cellule neoplastiche [14]. Infine, uno studio di Cardile e colleghi rivela che

coinvolgimento dell'ossido nitrico (NO) negli effetti citotossici e genotossici causati da fibre con composizione fluoroedenitica nella linea cellulare monocitaria-macrofagica di topo J774. Questi effetti sono in linea con quelli riportati per altri tipi di amianto e sono stati attribuiti alla permanenza delle fibre in colture per un lungo periodo di tempo, suggerendo che i disturbi infiammatori apparentemente aumentano il rischio di cancro polmonare indotto da fluoroedenite [15].

Tutti i risultati riportati suggeriscono una presunta attività pro-trasformante, rafforzata dal fatto che nelle cellule epiteliali polmonari la maggior parte dei risultati ottenuti per fibre con composizione fluoro-edenitica erano paragonabili a quelli ottenuti con crocidolite, utilizzata come "controllo positivo". La crocidolite è infatti uno degli amianti anfiboli meglio caratterizzati, con proprietà citotossiche ben descritte e capacità cancerogena accreditata [16] e la cui connessione con l'infiammazione grave e il cancro del polmone è nota. La capacità delle cellule epiteliali polmonari di progredire durante tutto il ciclo cellulare nonostante la presenza di più nuclei nello stesso citoplasma, potrebbe spiegare le proprietà cancerogene delle fibre con composizione fluoro-edenitica e della crocidolite. Infatti, la proliferazione ininterrotta di cellule multinucleari porta inevitabilmente ad aneuploidie, essendo ampiamente noto che questa alterazione del contenuto nucleare partecipa allo sviluppo del cancro.

Studi *in vivo*

È importante sottolineare inoltre che fibre a composizione fluoro-edenitica sono state rinvenute sia in un paziente deceduto per mesotelioma [17] sia nel parenchima polmonare di pecore residenti nella zona di Biancavilla [18]. A supporto di questi dati epidemiologici, un/*in vivo* studio è stato condotto da Belpoggi e colleghi [19]. In questo lavoro, i ratti Sprague-Dawley (maschi e femmine, nella stessa percentuale) sono stati trattati *"una tantum"* con i) fluoroedenite prismatica, ii) fibre con composizione fluoroedenitica o iii) il veicolo. Un singolo

**Figura 1**

Effetti morfologici della fluoroedenite prismatica e delle fibre con composizione fluoroedenitica sulle cellule epiteliali polmonari A549.

(ac) Micrografia elettronica a scansione di (a) cellule di controllo e (b, c) cellule trattate con (b) fluoro-edenite prismatica o (c) fibre con composizione fluoro-edenitica.

(df) Micrografia a fluorescenza di cellule colorate con FITC-falloidina per il rilevamento di F-actina. (d) Cellule di controllo; (e, f) cellule trattate con (e) fluoro-edenite prismatica e (f) fibre con composizione fluoro-edenitica.

Sebbene inglobata da una cellula epiteliale (freccia), la fluoro-edenite prismatica (b) non induce cambiamenti morfologici, in termini di aspetto della superficie cellulare (b) e distribuzione dell'F-actina (e). Al contrario, l'esposizione a fibre con composizione fluoro-edenitica provoca una sorprendente modifica della morfologia cellulare, consistente principalmente nell'ingrandimento del corpo cellulare e nella levigatura della superficie cellulare (c). Questi cambiamenti erano accompagnati da un'alterazione della rete di F-actina (f).

è stata utilizzata una dose (25 mg), somministrata per iniezione intrapleurica o intraperitoneale. In linea con precedenti risultati preliminari [15], questi esperimenti hanno evidenziato che le fibre con composizione fluoro-edenitica hanno un potenziale mesotelioma, indipendentemente dal sesso. Inoltre,

hanno dimostrato che l'iniezione nel peritoneo ha causato effetti molto più forti di quelli osservabili dopo l'iniezione nella pleura. Al contrario, il trattamento con il solo veicolo o con la forma prismatica di fluo-edenite non è riuscito a indurre una risposta mesoteliomatogena, in accordo con

secondo i criteri riportati nel Rif. [20]. Sorprendentemente, gli effetti provocati dalle fibre con composizione fluoro-edenitica sono a lungo termine e questo dimostra la bio-persistenza delle fibre *in vivo*.

CONCLUSIONI

Oggiorno, una pletora di prove suggerisce uno stretto legame tra cancro e infiammazione cronica. Nell'uomo, le malattie infiammatorie polmonari possono essere associate all'esposizione a fibre di amianto [21]. Citochine e fattori di crescita derivati dai macrofagi alveolari sono fortemente implicati come mediatori delle risposte patofisiologiche indotte dall'amianto. Sebbene gestita al meglio da cellule specializzate come i macrofagi, l'infiammazione caratterizza anche la risposta delle cellule epiteliali al pericolo esterno, che quindi producono una serie di mediatori che trasmettono segnali cellulari. Inoltre, la segnalazione infiammatoria nelle cellule epiteliali determina la loro inappropriata sopravvivenza e trasformazione. Pertanto, la tendenza delle fibre con composizione fluoro-edenitica ad agire come agente trasformante è supportata anche dalla capacità delle cellule epiteliali trattate di produrre citochine proinfiammatorie. La risposta infiammatoria è un'arma a doppio taglio: spiega la gravità acuta della malattia, ma anche il tentativo delle cellule ospiti di ottenere l'eliminazione dall'agente causale dell'infiammazione. È possibile che le cellule sopravvissute che continuano a rilasciare IL-6 e IL-8 possano innescare un processo infiammatorio cronico, un fenomeno noto per essere strettamente correlato a molti tipi di cancro.

RIFERIMENTI

- Huang SX, Jaurand MC, Kamp DW, Whysner J, Hei TK. Ruolo della mutagenicità nella cancerogenicità indotta dalle fibre di amianto e in altre malattie. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev Italiano*: 2011;14(1-4):179-245. DOI: 10.1080/10937404.2011.556051.
- Caso BW, Abraham JL, Meeker G, Pooley FD, Pinkerton KE. Applicazione delle definizioni di "amianto" ai livelli di esposizione ambientale e a "basse dosi" e agli effetti sulla salute, in particolare al mesotelioma maligno. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev Italiano*: 2011;14(1-4):3-39. DOI: 10.1080/10937404.2011.556045.
- Mossman BT. Meccanismi di cancerogenesi e tossicità dell'amianto: l'ipotesi dell'anfibolo rivista. *Br J Ind Med* 1993;50(8):673-6. DOI: 10.1136/oem.50.8.673
- Travaglione S, Bruni B, Falzano L, Paoletti L, Fiorentini C. Effetti del nuovo anfibolo fluoro-edenite identificato nelle cellule epiteliali polmonari. *Tossico in vitro* 2003;17(5-6):547-52. DOI: 10.1016/S0887-2333(03)00118-8
- Toyokuni S. Meccanismi di cancerogenesi indotta dall'amianto. *Nagoya J Med Sci* 2009;71(1-2):1-10.
- Kamp DW, Weitzman SA. Le basi molecolari del danno polmonare indotto dall'amianto. *Torace* 1999;54(7):638-52. DOI: 10.1136/thx.54.7.638
- Cacciotti P, Barbone D, Porta C, Altomare DA, Testa JR, Mutti L, Gaudino G. L'attività AKT dipendente da SV40 guida la trasformazione delle cellule mesoteliali dopo l'esposizione all'amianto. *Ricerca sul cancro* 2005;65(12):5256-62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0127
- Shukla A, Gulumian M, Hei TK, Kamp D, Rahman Q, Mossman BT. Molteplici ruoli degli ossidanti nella patogenesi delle malattie indotte dall'amianto. *Radice libera Biol Med* 2003;34(9):1117-29. DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00060-1
- Aung W, Hasegawa S, Furukawa T, Saga T. Potenziale ruolo della catena pesante della ferritina nello stress ossidativo e nell'apoptosi nelle cellule umane di mesotelioma e mesotelioma: implicazioni per l'oncogenesi indotta dall'amianto. *Carcinogenesis* 2007;28(9):2047-52. DOI: 10.1093/carcin/bgm090
- Gianfagna A, Oberti R. Fluoro-edenite di Biancavilla (Catania, Sicilia, Italia): chimica cristallografica di un nuovo elemento terminale anfibolo. *Sono un minatore* 2001;86:1489-93.
- Grice JD, Ferraris G. Nuovi minerali approvati nel 2000 dalla Commissione sui nuovi minerali e nomi dei minerali dell'Associazione mineralogica internazionale. *Eur J Miner* 2001;13(5):995-1002. DOI: 10.1127/0935-1221/2001/0013-0995
- Soffritti M, Minardi F, Bua L, Degli Esposti D, Belpoggi F. Prima evidenza sperimentale di mesoteliomi peritoneali e pleurici indotti da fibre di fluoro-edenite presenti nel materiale vulcanico etneo di Biancavilla (Sicilia, Italia). *Eur J Oncol* 2004;9:169-75.
- Travaglione S, Bruni BM, Falzano L, Filippini P, Fabbri A, Paoletti L, Fiorentini C. Multinucleazione e rilascio di citochine proinfiammatorie promossi da fluoro-edenite fibrosa nelle cellule epiteliali polmonari A549. *Tossico in vitro* 2006;20(6):841-50. DOI: 10.1016/j.tiv.2005.12.010
- Musumeci G, Cardile V, Fenga C, Caggia S, Loreto C. Tossicità delle fibre minerali: espressione della proteina retinoblastoma (Rb) e fosforetinoblastoma (pRb) nelle linee cellulari epiteliali e mesoteliali alveolari esposte a fibre di fluoroedenite. *Cell Biol Toxicol* 2011;27(3):217-25. DOI: 10.1007/s10565-011-9183-9.

Pertanto, sebbene diversi aspetti della citotossicità delle fibre con composizione fluoro-edenitica debbano ancora essere definiti, nel complesso, considerando i risultati sopra riportati, possiamo ipotizzare il seguente scenario: le citochine prodotte dalle cellule epiteliali in risposta a un danno cellulare attivano neutrofili e macrofagi che si accumulano nell'area lesa. Le cellule reclutate producono quindi ROS ([22], nostri risultati non pubblicati) e ulteriori citochine nel tentativo di rimuovere l'agente pericoloso. In caso di infiammazione cronica irrisolta, può verificarsi fibrosi tessutale concomitante a un aumentato rischio di cancro, derivante principalmente dall'aumentata produzione di ROS che porta a mutazioni del DNA, mancanza di apoptosi e potenziata trasduzione del segnale che può infine portare all'attivazione di oncogeni.

Ringraziamenti

Gli autori sono grati a Rossella Di Nallo, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, per il suo aiuto tecnico nella presentazione di questo articolo.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Non vi sono potenziali conflitti di interesse di alcun tipo, né di relazioni finanziarie o personali con altre persone o organizzazioni, che potrebbero influenzare in modo inappropriate la condotta e i risultati di questo studio.

Presentato su invito.

Accettato il 18 aprile 2014.

15. Cardile V, Proietti L, Panico A, Lombardo L. Produzione di ossido nitrico in colture di monociti e macrofagi di topo trattate con fluoroedenite. *Rappresentante oncologo* 2004;12(6):1209-15. DOI: 10.3892/o.12.6.1209
16. Muhle H, Pott F. L'amianto come materiale di riferimento per il cancro indotto dalle fibre. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73(Suppl):S53-9. DOI: 10.1007/PL00014627
17. Paoletti L, Batisti D, Bruno C, Di Paola M, Gianfagna A, Mastrandri M, Nesti M, Comba P. Incidenza insolitamente elevata di mesotelioma pleurico maligno in un comune della Sicilia orientale: uno studio epidemiologico e ambientale. *Arch Environ Health* 2000;55(6):392-8. DOI: 10.1080/00039890009604036
18. DeNardo P, Bruni B, Paoletti L, Pasetto R, Sirianni B. Carico di fibre polmonari nelle pecore che vivono nell'area di Biancavilla (Sicilia): risultati preliminari. *Sci Total Environ* 2004;325(1-3):51-8. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2003.11.018
19. Belpoggi F, Tibaldi E, Lauriola M, Bua L, Falcioni L, Chiozzotto D, Manservisi F, Manservigi M, Soffritti M. L'efficacia dei biotest a lungo termine nella previsione dei rischi umani: mesoteliomi indotti da fibre fluoroedenitiche presenti nella pietra lavica del vulcano Etna a Biancavilla, Italia. *Eur J Oncol* 2011;16(4):185-96.
20. Donaldson K, Tran CL. Introduzione alla tossicologia a breve termine delle fibre industriali respirabili. *Mutat Res* 2004;553(1-2):5-9. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.011
21. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, Kelsey KT, Barchowsky A, Bonner JC. Endpoint polmonari (carcinomi polmonari e asbestosi) in seguito all'esposizione per inalazione all'amianto. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011;14(1- 4):76-121. DOI: 10.1080/10937404.2011.556047.
22. Cardile V, Renis M, Scifo C, Lombardo L, Gulino R, Mancari B, Panico A. Comportamento del nuovo fluor-edenite di anfibolo di amianto in diversi sistemi cellulari polmonari. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(5):849-60. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.09.007