



Area in declino.

Veduta del canale industriale e commerciale di Porto Marghera, in provincia di Venezia, nei primi anni novanta. Da lungo tempo ormai questo polo industriale sta vivendo un lento declino.

Un oncologo italiano e le sue innovazioni nello studio sperimentale dei tumori sono stati cruciali per stabilire il legame tra una specifica molecola e i tanti casi di cancro tra gli operai di Porto Marghera



EPIDEMIOLOGIA

La prova del rischio

di Giulia Frezza e Mauro Capocci

Maurizio Maule/Fotogramma

Giulia Frezza ha ottenuto un PhD in filosofia della scienza (Università di Roma 3 e Université Paris Diderot-Paris 7) e un post-doc in filosofia e storia della medicina alla «Sapienza» Università di Roma. Ha in corso un progetto di ricerca sulla storia della medicina occupazionale e dell'epidemiologia in Italia.



Mauro Capocci è ricercatore nell'Unità di storia della medicina della «Sapienza» Università di Roma e si occupa soprattutto di storia delle scienze biomediche in Italia nel XX secolo. Per «Le Scienze» ha già pubblicato tre articoli: *Ricci, geni ed epigenetica* (agosto 2015), *La guerra fredda della penicillina* (aprile 2014) e *La rivoluzione mancata della biologia italiana* (novembre 2003).



Costruito tra il 1475 e il 1481, pochi chilometri a nord di Bologna lungo il canale Navile alimentato dalle acque del Reno, il castello di Bentivoglio, con la sua cinta merlata ricostruita nell'Ottocento, è un luogo incantevole: prati ben curati, poco traffico, il paese dall'altra parte della strada e i campi intorno. All'esterno, nulla fa sospettare che in quell'edificio di mattoni rossi, con il ponte levatoio e i giochi per i bambini nel prato, abbia sede un centro di ricerca biomedica all'avanguardia, che ha scritto un pezzo di storia della medicina.

Nei primi anni settanta, qui sono stati effettuati gli studi che hanno scoperto la cancerogenicità del cloruro di vinile monomero (CVM), la molecola resa tristemente famosa dal processo per la strage operaia del petrolchimico Montedison di Porto Marghera, vicino a Venezia. Nell'Istituto di oncologia da lui diretto e ospitato nel castello di Bentivoglio, Cesare Maltoni mostrò al mondo quanto l'industria chimica protagonista del nostro modello di sviluppo potesse essere pericolosa. Una storia scientifica di successo, dietro una tragedia del nostro tempo.

Uomini e topi tra rischi e prevenzione

Per quanto non sia un nome noto al grande pubblico, il CVM è la base per la produzione del cloruro di polivinile (PVC) di cui sono fatti molti oggetti della nostra vita quotidiana (tubi, pellicole, infissi e così via). Il processo industriale per la polimerizzazione del CVM è stato scoperto negli anni trenta, e da allora il PVC ha letteralmente invaso il pianeta.

In Italia era prodotto soprattutto negli stabilimenti Solvay di Rosignano, in Toscana, e Montedison di Marghera. Nel 1962 Pierluigi Viola, medico di fabbrica alla Solvay, notò due casi di acrosteolisi, una malattia delle ossa delle mani e dei piedi. Ulteriori ricerche mostrarono altri casi negli altri stabilimenti Solvay. Viola iniziò dunque un esperimento con i ratti, esponendo 26 animali a una concentrazione di CVM di 30.000 parti per milione (ppm). L'esito fu preoccupante: 17 tumori all'epitelio, 7 tumori ai polmoni, per lo più carcinomi, e 5 tumori alle cartilagine delle ossa. I ri-

sultati vennero resi noti a un congresso a Houston nel 1970, e ne ebbe notizia anche il direttore dell'Istituto oncologico «Felice Adairi» di Bologna, Cesare Maltoni. Nato nel 1930 a Faenza, oncologo laureato a Bologna, con importanti esperienze di ricerca a Parigi e a Chicago, Maltoni aveva da poco avviato una ricerca sperimentale sui lavoratori del settore chimico, per analizzare gli effetti dell'esposizione a differenti agenti sugli epitelii delle vie respiratorie. Chiese a Viola di vedere i campioni prelevati dagli animali e i dati ancora non pubblicati: la dose di 30.000 ppm, che evidenziava la cancerogenicità, era però molto alta, e non realistica.

Tra fine 1970 e inizio 1971, avendo appreso i risultati di Viola, fu proprio Montedison a rivolgersi a Maltoni per avviare una ricerca approfondita per valutare la reale pericolosità del CVM. Maltoni ebbe l'occasione e i finanziamenti per mettere in pratica un nuovo modo di fare ricerca in questo campo. Si rese conto che uno dei problemi degli studi precedenti era l'assenza di modelli sperimentali affidabili, in grado di produrre prove inoppugnabili. Lo studio di Viola, per esempio, era statisticamente poco significativo, perché i numeri erano limitati e non simulava condizioni realistiche. D'altra parte gli studi sugli esseri umani avevano tempi troppo lunghi, e le condizioni sperimentali non erano controllabili.

Ci voleva qualcosa di diverso: grandi numeri, tempi dilatati e la possibilità di modulare in modo preciso le variabili in gioco. Tra il novembre 1970 e il maggio 1971 Maltoni pianificò gli esperimenti, e nelle officine di Montedison fu realizzato il macchinario adatto a soddisfare le necessità di questo nuovo approccio

IN BREVE

Il cloruro di vinile monomero (CVM) è al centro della vicenda umana e processuale di Porto Marghera: tumori da esposizione alla molecola

nello stabilimento Montedison (poi EniChem).

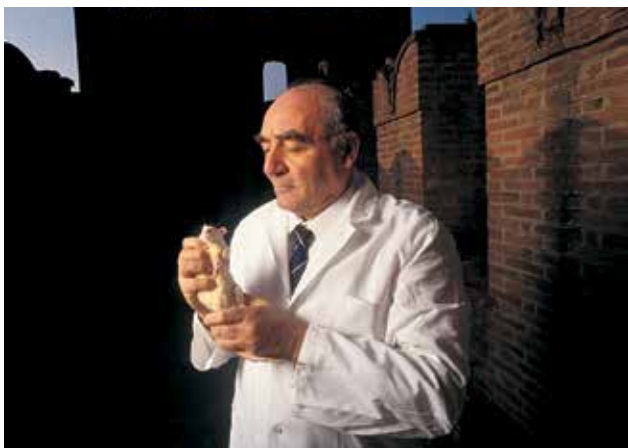
Dietro al successo del processo c'è una storia scientifica: la

cancerogenicità del CVM fu dimostrata nei primi anni settanta da Cesare Maltoni, il quale sviluppò un nuovo approccio sperimentale

all'oncologia e i cui studi furono la base per redigere nuove norme di gestione del rischio sanitario occupazionale e ambientale.



Inquinamento da studiare. I fumi emessi dal petrolchimico di Marghera negli anni settanta. Sotto, Maltoni sulle mura del Castello di Bentivoglio, dove dal 1969 ha sede il Centro di ricerca sul cancro.



sperimentale all'oncologia. Si trattava di un dispositivo speciale che permetteva di sperimentare contemporaneamente su centinaia di animali gli effetti del CVM (o di qualsiasi altra sostanza), modulando contemporaneamente durata dell'esperimento, modalità di somministrazione (inalazione, ingestione, iniezione), numero di animali, concentrazione della molecola da testare e altri parametri fondamentali. Con questo nuovo strumento, tuttora visibile (ma non in uso) al castello di Bentivoglio, fu possibile dare il via a 15 esperimenti paralleli (inclusi i controlli).

Tra il 1971 e il 1974 diverse specie (ratti, topi e cavie), furono esposte a diverse concentrazioni di CVM, con trattamento alternato o continuo, e varie modalità di somministrazione. Furono i ratti il modello più usato: 5450 animali, dall'embrione all'adulto, fu-

no testati per una media di 600 giorni, per un totale di oltre 3 milioni di giorni di esposizione. Furono raccolte oltre 100.000 sezioni istologiche. Gli esperimenti inoltre furono progettati secondo un piano sperimentale innovativo, in modo da evitare problemi legati al ritardo nell'insorgenza delle malattie rispetto all'esposizione alla sostanza: ogni animale era costantemente monitorato, ma l'esperimento sul singolo esemplare era interrotto solo alla morte spontanea, una caratteristica distintiva del metodo di lavoro di Maltoni.

L'esperimento confermò i rischi a cui erano esposti i lavoratori, dimostrando in particolare che l'inalazione di CVM causava un raro tumore del fegato, l'angiosarcoma, e che ogni specie testata era risultata suscettibile a questa specifica malattia. Questa neoplasia sarebbe dunque diventata il segno distintivo della nocività del cloruro di vinile: assente negli animali del gruppo di controllo cui non era somministrato il CVM, era invece rilevato nei soggetti esposti. Gli studi offrirono inoltre i primi dati che correlavano la dose con il rischio di malattie, indicando l'esistenza di una soglia di 250 ppm. Prima di allora, le normative europee e statunitensi prevedevano una soglia tollerabile di 500 ppm. Con il proseguire dell'esperimento ci si rese conto che anomalie patologiche apparivano anche a una concentrazione di 50 ppm: il che indicava che di fatto non esisteva una dose sicura, soprattutto in condizione di esposizione ripetuta.

Mentre era in corso l'esperimento, le maggiori industrie europee produttrici di CVM - Montedison, Imperial Chemical Industries (Retno Unito), Solvay (Belgio) e Rhone-Progil (Francia) - diedero vita al Gruppo cooperativo europeo per lo studio degli effetti biologici del CVM, in modo da scambiarsi dati relativi alla tossicità della sostanza. Al contempo però le aziende strinsero un patto per controllare la circolazione delle informazioni e coordinare le relative strategie da adottare sia dal punto di vista della produzione, cercando di limitare i rischi per i lavoratori, sia per evita-

Due catastrofi lunghe quarant'anni

La mattina del 26 settembre 1976 una nube tossica si sprigionò dopo un'esplosione allo stabilimento dell'ANIC (poi EniChem) di Manfredonia, in provincia di Foggia, rilasciando sulla cittadina pugliese tonnellate (dalle 10 alle 32, secondo le stime) di arsenico. I rischi per i lavoratori e per la popolazione furono minimizzati e nulla fu fatto per la protezione dei cittadini, salvo una sommaria bonifica dei terreni. Per decenni – grazie al ricatto occupazionale, come in molti altri luoghi, da Marghera a Taranto – l'impianto ha continuato indisturbato a sversare rifiuti tossici in mare o nel terreno della fabbrica.

Nonostante le inchieste da parte degli operai con il supporto di Medicina Democratica e dell'Istituto superiore di Sanità, le cui perizie registrarono un aumento anomalo di neoplasie, l'unico processo è finito nel 2011 senza condanne e l'eccesso di arsenico nel corpo dei cittadini fu persino attribuito all'eccessivo consumo di crostacei. Nel frattempo la zona industriale, bonificata solo parzialmente, è stata inserita nei nuovi piani regionali di sviluppo, pur in assenza di un'adeguata valutazione ambientale. Dopo decenni di mobilitazioni da parte dei comitati civici locali, nel 2015 è partito un progetto di epidemiologia partecipata, in collaborazione con il Consiglio nazionale delle ricerche e la onlus Epidemiologia & Prevenzione, i cui risultati preliminari indicano probabili effetti nocivi dell'inquinamento nell'area.

Due mesi prima, il 10 luglio 1976, un malfunzionamento nell'impianto dell'ICMESA di Meda, in Brianza, causò la perdita di una quantità imprecisata di diossina – estremamente tossica per tutti gli esseri viventi – spinta dal vento verso Seveso. L'allarme non venne dato per una settimana, e la popolazione lasciò l'area contaminata solo con molto ritardo. Dopo un aspro dibattito, ad alcune donne che durante la gravidanza erano state esposte alla diossina fu permesso di ricorrere all'aborto terapeutico, mentre le case dell'area più vicina all'ICMESA furono abbattute e lo strato di terreno più superficiale rimosso. Le scorie sono state sepolte in grandi vasche, e sull'area è stato creato il Bosco delle Querce. Givaudan, l'azienda svizzera proprietaria dell'ICMESA, ha risarcito i danni in seguito a un accordo con governo italiano e autorità locali, evitando conseguenze giudiziarie.

A più di quarant'anni, gli effetti dell'esposizione alla diossina sono ancora misurabili, anche se sembrano estinguersi: la mortalità per neoplasie è aumentata solo in modo limitato, ma sono stati osservati effetti sulla proporzione tra i sessi e sulla funzionalità tiroidea dei nuovi nati (secondo l'esposizione dei genitori, in particolare del padre). L'incidente di Seveso ha dato il nome alla prima Direttiva Europea in materia di prevenzione dei grandi rischi industriali, emanata nel 1982 e recepita in Italia solo nel 1988.

re possibili conseguenze per le aziende. Già nel novembre 1972 le aziende europee e statunitensi erano a conoscenza dei primi risultati dell'esperimento, comunicati da Maltoni, che mostravano un evidente grado di rischio da esposizione al CVM. Accettando di lavorare su committenza Montedison, Maltoni sembrava costretto in una sorta di patto con il diavolo, e di fatto la circolazione dei suoi risultati fu limitata. Pur non avendo un vero e proprio vincolo di segretezza, solo ad aprile 1973 presentò i dati sul CVM a un convegno a Bologna, che ebbe però scarsissima risonanza. L'anno successivo Maltoni rese noti adeguatamente i risultati in varie occasioni pubbliche.

Gli studi di Maltoni furono dunque la base scientifica per adottare le nuove norme di gestione del rischio sanitario occupazionale e ambientale. Ma soprattutto le pratiche che introdusse resero chiaro ciò che fino ad allora era stato ignorato: se ben condotti, gli esperimenti *in vivo* di cancerogenesi sugli animali potevano essere indicatori affidabili per valutare quantitativamente il rischio per gli esseri umani. In seguito ai risultati sugli animali furono infatti condotte indagini epidemiologiche sui lavoratori del petrolchimico di Marghera esposti al cloruro di vinile: in questo gruppo l'angiosarcoma del fegato – estremamente raro (si parla di circa 2 casi per 10 milioni di individui) – si presentava in numeri molto più alti rispetto al resto della popolazione. Sapendo che cosa andare a cercare, emersero i primi casi di morti per angiosarcoma epatico, prima negli Stati Uniti e poi in tutta Europa.

Grazie ai suoi ratti, Maltoni aveva dimostrato che era ragionevolmente possibile prevedere la pericolosità di una sostanza prima di mettere a rischio la salute pubblica in nome dello sviluppo industriale. I test di riproduzione sulla nocività dei composti, effettuati secondo i rigorosi standard introdotti anche grazie a Maltoni sono poi diventati parte integrante delle normative progressivamente introdotte in Europa e negli Stati Uniti. Nel tempo queste norme sono uscite dalle fabbriche per allargarsi a tutta la popolazione. Già le indagini sulla produzione del cloruro di vinile avevano evidenziato che gli scarichi degli impianti emettevano con-

tinuamente CVM: 20 chilogrammi all'ora di molecola venivano dispersi nell'aria di Rosignano, e nei dintorni della fabbrica Solvay la concentrazione di CVM nell'atmosfera era di 50 ppm. Il pericolo non riguardava quindi solo gli operai addetti al ciclo di produzione, ma tutti lavoratori della fabbrica e gli abitanti delle immediate vicinanze, spesso le famiglie degli stessi operai.

L'esperimento sugli animali per il CVM è continuato fino al 1983: oltre 7000 esemplari usati e più di 200.000 campioni istologici, numeri mai raggiunti da altri laboratori. Prima dell'era -omica (genomica, proteomica e così via), Maltoni prefigurava l'uso di *big data* da esplorare a caccia di risultati significativi.

Lo standard molto rigoroso dell'esperimento CVM fu poi applicato da Maltoni negli anni successivi ad altri composti. Il più noto è il benzene, una vicenda in cui Maltoni e i suoi colleghi si trovarono in una controversia ancora più aspra e con una controparte molto «decisa», l'industria petrolifera. Nel 1974 l'International Agency for Research on Cancer (IARC) non considerava ancora solide le prove della carcinogenicità di questo composto, il cui vasto uso nelle benzine lo aveva reso praticamente onnipresente. Secondo Maltoni era un problema di esperimenti non adeguati. Si mise quindi al lavoro anche su questa sostanza, con un esperimento iniziato nel 1976, e già nel 1977 la capacità del benzene di indurre diversi tipi di tumori fu presentata da Maltoni in diversi contesti scientifici.

Il paradosso italiano

Il primato scientifico di Maltoni ci porta però a riflettere su una sorta di «paradosso italiano». Da un lato abbiamo un gruppo di medici che da anni effettuano ricerche d'avanguardia per la salvaguardia della salute pubblica e occupazionale. Dall'altro un ritardo cronico nell'accettare e adottare standard di protezione adeguati. Rispetto al primo punto vanno ricordati i tanti igienisti, medici del lavoro, oncologi, spesso parte del mondo accademico, e medici di fabbrica ed epidemiologi che dagli anni cinquanta erano impegnati per migliorare le condizioni di lavoro e in alcuni casi iniziava-



Il nome della diossina. L'impianto dell'ICMESA di Meda negli settanta, triste protagonista di un grave incidente industriale avvenuto il 10 luglio 1976, quando in seguito a un'esplosione si sprigionò una nube tossica di diossina che investì il centro abitato di Seveso.

no a pensare alle conseguenze dello sviluppo industriale su tutta la popolazione. Ricordiamo per esempio Enrico Vigliani, attivo nelle dispute sull'uso e la pericolosità delle fibre di amianto. Direttore della Clinica del lavoro di Milano, Vigliani era inserito nel network internazionale di studiosi delle malattie da amianto nei lavoratori, ma sollevò anche il problema dei cittadini che respiravano l'aria inquinata delle città, dove le fibre di amianto delle ganasce dei freni delle auto potevano contaminare l'atmosfera.

Come in altri campi della ricerca biomedica, però, non ci fu una vera collaborazione tra i diversi gruppi di ricerca impegnati in questo ambito. D'altra parte, le prime battaglie per la salute dei lavoratori e in difesa dell'ambiente, fino alla seconda metà degli anni settanta, si scontrarono con una politica industriale – accettata dai sindacati – di monetizzazione del rischio: gli operai esposti a fattori di rischio ricevevano indennizzi salariali, senza tuttavia spingere le aziende a proteggere sistematicamente i lavoratori. Tutto quello che poteva mettere a rischio lo sviluppo industriale, come per esempio l'introduzione di misure contro l'inquinamento, non era ben visto né dall'industria né dai sindacati. Solo alla fine degli anni settanta questo paradigma andò in crisi, grazie agli sforzi di molti degli attori in gioco, tra cui ricordiamo l'associazione Medicina Democratica, istituita nel 1976 da Giulio Maccacaro proprio per dare supporto medico scientifico alle rivendicazioni per la «salute in fabbrica».

Living in a chemical world

L'epidemiologia occupazionale e ambientale, nelle sue diverse declinazioni, ha avuto un ruolo fondamentale nell'inquadrare la riflessione sul mondo che abbiamo costruito a partire dalla Rivoluzione industriale. A partire dalle proprie esperienze di oncologo, e sull'onda di una serie di input ricevuti da colleghi e amici, Cesare Maltoni chiarì come non fosse più possibile pensare a un mondo senza chimica industriale, con tutto quello che ne consegue. Nel 1985 a Bologna Maltoni organizzò un grande convegno internazionale dal titolo inequivocabile, *Living in a Chemical World*. Chia-

mando a raccolta medici e ricercatori internazionali, si discussero pratiche e teorie dell'epidemiologia e dell'oncologia messe al servizio della prevenzione per i lavoratori e tutti i cittadini.

Ripetuto con cadenza decennale, il convegno del 1985 è stato anche il primo grande evento pubblico di una delle più importanti eredità di Cesare Maltoni: il Collegium Ramazzini, un'accademia indipendente che riunisce 180 membri di tutto il mondo eletti nel campo dell'epidemiologia, fondata da Maltoni insieme al suo sodale per quasi quarant'anni, lo statunitense Irving J. Selikoff. Intitolato a Bernardino Ramazzini, medico di Carpi e padre putativo della medicina occupazionale già dalla fine del Seicento, il Collegium rappresenta un luogo di scambio e reciproco supporto per i suoi membri, quasi una camera di compensazione per le tante e diverse pressioni che i ricercatori in questo campo subiscono nel loro lavoro. Anche il centro oncologico sperimentale fondato da Maltoni è stato intitolato all'illustre carpigiano, e ora nel castello di Bentivoglio le attività di ricerca sono portate avanti dall'Istituto Ramazzini ONLUS con il Centro di ricerca sul cancro «Cesare Maltoni».

La vicenda scientifica di Maltoni, scomparso nel 2001, è dunque un mix di locale e globale: la vicenda del CVM e di Marghera, con tratti peculiari italiani, si connette a una dimensione mondiale che gli epidemiologi hanno faticato a raggiungere, ma che si è poi dimostrata ineludibile: le normative sulle protezioni dagli agenti cancerogeni, come quelle varate nei paesi ricchi, non possono scaricare i costi sanitari sui cittadini di altri paesi, se non mantenendo vive pericolose disuguaglianze e mantenendo alti i rischi per la salute di tutti. ■

PER APPROFONDIRE

Carcinogenesis Bioassays And Protecting Public Health: Commemorating The Lifework Of Cesare Maltoni And Colleagues. Mehlmán M. (a cura), in «Annals Of The New York Academy Of Sciences», Vol. 982, dicembre 2002.

Il virus del benessere. Luzzi S., Laterza, Roma-Bari, 2009.

Le donne di Seveso. Ferrara M., Editori Riuniti, Roma, 1977.