

Perché l'Asl di Brescia non è credibile sul “Caso Caffaro”

La Direzione dell'Asl di Brescia in un imbarazzante conflitto di interessi

Per l'ennesima volta, anche dopo la trasmissione di “Presadiretta” della sera di Pasqua 2013, si sono registrati diversi interventi di esponenti dell'Asl di Brescia o comunque di responsabili bresciani degli studi sullo stato di salute dei cittadini o dell'epidemiologia dei tumori, tutti tesi a ribadire che non vi sarebbero evidenze di un rapporto tra inquinamento da PCB e diossine del Sito di interesse nazionale Brescia Caffaro e insorgenza di particolari patologie o tumori.

Com'è noto **l'attuale direttore dell'Asl di Brescia è il dottor Carmelo Scarcella, il medesimo che all'epoca dello “scoppio” del “Caso Caffaro” nell'agosto del 2001 era Direttore sanitario della stessa Asl.** Ma nel 2001 non era accaduto nulla, non vi era stato alcun incidente o emissione disastrosa dalla Caffaro, era stata solo pubblicata la storia di quell'industria, anticipata da uno scoop de “La Repubblica” il 13 e 14 agosto, che ipotizzava un inquinamento importante da PCB e diossine provocato dalla Caffaro nel territorio a sud della stessa. Un inquinamento ed una contaminazione che per l'appunto, non uno storico, ma gli organi istituzionali di controllo e sorveglianza, Asl in primo luogo, se avessero fatto con scrupolo il loro dovere, avrebbero dovuto scoprire da molto tempo.

Si comprende la **situazione di imbarazzo e conflitto in cui si è trovata e si trova la Direzione dell'Asl di Brescia:** riconoscere che quella contaminazione massiccia da PCB e diossine, che ha investito a livelli straordinari anche le persone, possa aver prodotto danni alla salute dei cittadini, avrebbe significato e significherebbe riconoscere una propria colpa, per lo meno di omissione, nella mancata sorveglianza e nella non adozione di misure di prevenzione, prima del 2001 (ovvero le famose Ordinanze che la stessa Asl oggi riconosce “hanno avuto effetto” nel calo delle diossine nel sangue dei Bresciani, come dichiarato dal dottor Fabrizio Speziani, direttore del dipartimento di Prevenzione dell'Asl di Brescia. Cfr. P. Gorlani, *PCB in calo nel sangue dei bresciani. La priorità: far rispettare il divieto di coltivare gli orti. Forti timori per la falda*, “Corriere della Sera” 5 aprile 2013). Insomma, per l'Asl di Brescia riconoscere eventuali effetti in termini di patologie e tumori significherebbe **invitare i cittadini, che avessero subito danni alla loro salute, a rivalersi anche nei confronti della stessa Asl per le gravi e ingiustificabili omissioni prima del 2001.**

Non stupiscono, dunque, le numerose dichiarazioni pubbliche dello stesso dottor Scarcella di cui riportiamo solo alcune esemplificazioni:

‘Al momento le persone interessate non presentano rischi immediati. E sui rischi che il PCB comporta a lungo termine è la stessa ricerca scientifica a non avere una risposta certa’
(M. Lanzini, *PCB: ecco i primi sedici intossicati*, “Giornale di Brescia”, 31 ottobre 2001)

Cronista: ‘Nelle cascine vicine alla Caffaro anche gli ultimi animali sono stati abbattuti. Quantità importanti di PCB erano stati trovati nei polli, nelle uova, nelle vacche, nel latte. Qualcuno già da tempo aveva messo in guardia su un altro rischio, quello delle diossine. Sospetti che ora hanno trovato anche conferma: nell'area del cono Caffaro oltre ai PCB sono state trovate tracce di diossine, tracce di policlorodibenzofurani, altri organoclorurati, diossine che l'Istituto superiore di sanità ha trovato nel latte. Si parla di 8, 11 picogrammi per grammo di grasso, il limite massimo è 5. Il direttore sanitario dell'Asl di Brescia precisa che non significa che chi ha bevuto quel latte avrà danni per la propria salute’

Scarcella: ‘Se una persona consuma poco latte o lo consuma saltuariamente, di fatto anche se contiene una quantità superiore ai valori normali di organoclorurati [???] non corre un rischio per la propria salute’

Cronista: *'Ma a questo punto ci si aspetta di trovare diossine in tutta la catena alimentare contaminata dal PCB?'*

Scarcella: *'Certamente, considerando i valori riscontrati nelle uova, nei polli, nei conigli si deve ritenere che troveremo valori di organoclorurati [PCB e diossine, parole tabù! Nda.] superiori alla norma'.* (Tg3 Lombardia, 28 novembre 2001, ore 19,30)

*"Ma 'la stessa Commissione ritiene che con i dati attualmente a disposizione **non ci sia una situazione di pericolo per la salute**', ha riferito sempre ieri il direttore sanitario Asl Carmelo Scarcella. (M. Varone, Caffaro: diossina nel latte. L'Asl tranquillizza: "Nessun pericolo per la salute", Bresciaoggi, 29 novembre 2001)*

[...]Un' assoluzione piena che rende inutile qualsiasi ipotesi terapeutica («Non esiste cura per la presenza nel sangue di una *sostanza [PCB nda.] che statisticamente non determina danni per la salute*» sostiene Scarcella. *(L'indagine compiuta dall' Asl, pur confermando la contaminazione umana, esclude conseguenze dirette sulla salute. Sorpresa: il Pcb c'è, ma non fa male. La presenza del «veleno» nel sangue dei bresciani non è associata a malattie.* "Giornale di Brescia" 9 giugno 2004)

Come ha spiegato il direttore generale dell'azienda sanitaria locale, Carmelo Scarcella, *"si è potuto definire il percorso fatto dagli agenti inquinanti rilevati, partendo dall'ambiente dove erano stati rilasciati per giungere all'uomo, e si è avuto modo di stabilire, in via definitiva, come l'evento 'Brescia' sia totalmente diverso nella sua genesi e nel suo sviluppo all'evento 'Seveso', al quale molte volte impropriamente è stato accostato. Per quanto riguarda gli effetti sulla salute", ha poi aggiunto, "sebbene alcuni studi siano ancora in corso e altri necessitino di approfondimenti, le ricerche effettuate fino a ora **non hanno portato alla evidenziazione di una chiara associazione tra esposizione a PCB e patologie umane**". (red., Caso Caffaro - PCB: "Brescia non è come Seveso" *Pubblicati i risultati di sette anni di indagini ambientali: nessuna correlazione tra l'inquinamento e le malattie*, "Giornale di Brescia" 13 settembre 2008)*

*"Il caso Caffaro è seguito dall'istituzione sanitaria locale dal 2002, quando sono iniziati gli studi degli effetti del PCB sulla salute «e sono state fornite al Comune e alla cittadinanza tutte le indicazioni utili per interrompere l'esposizione, evitando il consumo degli alimenti contaminati». L'Asl di Brescia non ci sta a finire sul banco massmediatico degli imputati, accusata di non aver seguito a sufficienza l'emergenza sanitaria legata all'inquinamento da PCB. E tenta di **ridimensionare l'allarme sanitario** scoppiato in città all'indomani della puntata di PresaDiretta e della sua inchiesta sulla mancata bonifica del sito di interesse nazionale. Lo fa contestando lo studio sull'incidenza record di tumori a Brescia città illustrato nella trasmissione di Riccardo Iacona da Paolo Ricci, epidemiologo dell'Asl di Mantova membro dell'Airtum (associazione italiana registro tumori) ed esperto del caso Caffaro. Dati che vengono definiti **«parziali e allarmistici»**". (P. G. *L'Asl: Incidenza tumori elevata come in provincia*, "Corriere della sera", 3 aprile 2013)*

E' utile notare la **inflexibile "coerenza" del Direttore dell'Asl: ha sempre escluso rischi per la salute dei bresciani, sia prima che dopo che siano state effettuate le relative "indagini scientifiche"**: insomma sembra di essere di fronte ad un plateale pre-giudizio, che cozza alquanto con l'abc di un corretto metodo scientifico, almeno dopo Galilei, come cozza con la prassi consolidata della comunità scientifica internazionale l'evidente conflitto di interessi sopra segnalato.

A questo punto il dubbio è legittimo: **che il problema a Brescia sia proprio questa Direzione dell'Asl?**

Ma la Direzione dell'Asl di Brescia potrebbe giustificarsi con il fatto che ha affidato le indagini epidemiologiche ad un "esterno", ovvero al professor Francesco Donato, dell'Università di Brescia e per un periodo responsabile del Registro tumori di Brescia.

Conflitti di interesse e incongruenze metodologiche anche negli studi sul "Caso Caffaro" dell'ex Responsabile del Registro tumori di Brescia

Una premessa doverosa. Le osservazioni che seguono non intendono assolutamente entrare nel merito della discussione in corso tra il professor Francesco Donato ed il dottor Paolo Ricci sul rapporto tra contaminazione da PCB e diossine e patologie tumorali, né tanto meno nel merito dei numerosi studi compiuti dal professor Donato e pubblicati su diverse riviste internazionali. Ciò innanzitutto per un'evidente assenza da parte dello scrivente di qualsiasi competenza in materia. Il punto di vista, che qui si assume nell'argomentazione, è quello dello storico e del metodo scientifico che anche lo storico, come l'epidemiologo, cerca di interpretare nel modo più corretto. Aggiungo, a questo proposito, che, se la ricerca storica sulla Caffaro non fosse stata indipendente da conflitti di interessi o da tesi pregiudiziali, non avrebbe portato a quei risultati che sono sotto gli occhi di tutti.

La storiografia, come l'epidemiologia, non sono scienze esatte e per questo sono motivo di valutazioni spesso controverse. Come è noto, è da tempo aperto un dibattito sulle difficoltà oggettive dell'epidemiologia (Cfr. V. Gennaro, P. Ricci, A. G. Levis, P. Crosignani, *Vizi e virtù dell'epidemiologia. E degli epidemiologi*, in "Epidemiologia e prevenzione", anno 33, 4-5, luglio-ottobre 2009, supplemento 2, pp. 49-56).

Vi è, comunque un accordo unanime su alcuni criteri metodologici, tra cui innanzitutto alcuni presupposti, validi per altro per le ricerche in qualsiasi campo disciplinare:

1. la formulazione di un'ipotesi iniziale sulla possibile correlazione tra patologie e fattori scatenanti in una determinata popolazione, deve rimanere aperta a diverse possibilità in relazione a dati di fatto e non assunta come una sorta di **a priori non dimostrato** da evidenze fattuali, non deve insomma essere inficiata da un **pre-giudizio**.
2. Chi svolge una determinata ricerca, in un determinato territorio su certe materie deve poter dimostrare di non avere alcun **conflitto di interessi** rispetto ai contenuti ed ai possibili esiti della ricerca stessa.

Orbene è d'obbligo un'ulteriore premessa. Rispetto alle patologie cronico-degenerative della modernità industriale, segnatamente i tumori, è aperta da tempo immemore una discussione sulle cause, tra chi ritiene preponderante se non esclusivo il "peso" degli stili di vita individuali (alimentazione, alcol, sedentarietà, fumo...) e chi, invece, sottolinea il "peso" di sostanze introdotte in ambiente in particolare dalla chimica, risultate tossiche e cancerogene per l'uomo (su come la **ricerca scientifica asservita all'industria ha contrastato gli studi sulle sostanze cancerogene** si veda: L. Tomatis, *Il fuoriuscito*, Sironi, Milano 2005 e D. Davis, *La storia segreta della guerra al cancro*, Codice edizioni, Torino 2008; in prospettiva storica, in particolare, S. Luzzi, *Il virus del benessere. Ambiente, salute, sviluppo nell'Italia repubblicana*, Laterza, Roma-Bari, 2009).

A titolo di esemplificazione si possono citare gli studi epidemiologi sviluppati da diversi esperti sul **"Caso Ilva" di Taranto** che hanno evidenziato una forte correlazione tra patologie e tumori della popolazione ed inquinamento ambientale (Cfr. "Epidemiologia & Prevenzione", a. 36, n. 5, settembre-ottobre 2012, e n. 6, novembre-dicembre 2012), **inquinamento peraltro molto meno importante di quello di Brescia** (<http://www.ambientebrescia.it/CaffaroBresciaTaranto2012.pdf>).

Sul ruolo, comunque, dell'inquinamento ambientale nell'eziologia di determinati tumori, a parte Brescia, nel mondo non sembra esservi alcun dubbio, grazie alla pluridecennale attività del Centro internazionale di ricerca sul cancro dell'Organizzazione mondiale della sanità (<http://www.iarc.fr>).

Per quanto riguarda, inoltre, gli inquinanti in questione nel Sin Caffaro (ovvero PCB, diossine e furani) va ricordata alla nostra Asl l'esistenza di una **Convenzione di Stoccolma**, adottata da 150 governi, fra cui gli Stati membri dell'UE, nonché dal Consiglio, in nome dell'Unione europea, in occasione di una conferenza tenutasi a Stoccolma dal 22 al 23 maggio 2001, che riguarda l'impegno per la riduzione in ambiente di dodici inquinanti organici persistenti (POP) prioritari, tra cui le intere tre classi di **PCB, diossine e furani**. Recita la Convenzione: "I POP sono sostanze chimiche persistenti **dotate di alcune proprietà tossiche** e che, contrariamente ad altri inquinanti, resistono alla degradazione. I POP sono **particolarmente nocivi per la salute umana e per l'ambiente**". In tutto il mondo, esclusa Brescia, verrebbe da chiosare.

(http://europa.eu/legislation_summaries/environment/air_pollution/121279_it.htm)

In questo contesto va segnalato anche l'*Appello di Parigi*, promosso nel 2008 dal grande oncologo francese Dominique Belpomme, e sottoscritto da centinaia di oncologi e scienziati di tutto il mondo, dal titolo eloquente, *Dichiarazione internazionale sui pericoli sanitari dell'inquinamento chimico* (http://www.artac.info/appeal_de_paris.htm).

A questo punto, o Brescia si trova su un altro Pianeta, o i bresciani hanno subito una mutazione genetica che li ha resi immuni a PCB e diossine, oppure c'è qualcosa d'altro che non va.

Gli studi del professor Francesco Donato prima del 2001

Tra il 1986 ed il 2001 il professor Donato svolge e pubblica una serie di studi in particolare sugli eccessi veramente significativi di tumore al fegato (PLC) che si manifestano nella realtà bresciana:

"Igiene Moderna" 1986; 86: 313-336

CATTEDRA DI IGIENE DELL'UNIVERSITA' DI BRESCIA

MORTALITA' PER TUMORI NEL COMUNE DI BRESCIA NEL PERIODO
1975-1984.

Donato F. Nardi G. Bollani A.
Jacquot L. Bonetti F.*

- 27 -

Nel complesso il dato più rilevante da segnalare appare l'elevata mortalità per tumore maligno primitivo del fegato a Brescia, in entrambi i sessi, rispetto a quella registrata nella USSL 3 (Varese). Per quanto sia possibile una certa sovrastima del dato reale sulla base delle fonti da noi prese in esame per inclusione tra gli epatomi di lesioni metastatiche al fegato da neoplasie a sede primitiva ignota, riteniamo, sulla base anche delle verifiche effettuate, che tale margine di errore non spieghi da solo il forte eccesso di mortalità per tale tumore a Brescia.

A questo proposito va osservato che la nostra provincia è al primo posto in Italia per mortalità da tumore primitivo del fegato nei maschi, e tra i primi per lo stesso tumore nel sesso femminile, negli anni 1974-78 in uno studio di Camnasio e coll. (10).

Modeste risultano nel complesso le differenze tra i tassi di mortalità registrati nella nostra città e quelli dei comuni limitrofi appartenenti all'USSL 41 della Lombardia (tab. 5).

Un gradiente demografico, correlato alla densità di popolazione, è rilevabile solo per alcune delle sedi indicate in altri studi condotti in Italia (23,43) quali i tumori dello stomaco e dell'intestino nel maschio, le neoplasie mammarie e dell'apparato genitale nelle femmine, mentre per altre sedi non si riscontra alcuna differenza tra città e paesi limitrofi (trachea bronchi e polmone nei maschi) o, per contro, una tendenza opposta a quella segnalata da altri autori (prostata) (23).

Va comunque ricordato che altre variabili correlate alla insorgenza delle neoplasie prese in esame (fumo di

Va notato che in questo primo studio, in qualche modo fondativo, si conclude che "la nostra provincia è al primo posto per mortalità di tumore primitivo del fegato" e che vi è "un'elevata mortalità nel decennio 1975-84 [...] per tumori maligni". Tra i fattori possibili di insorgenza si prendono in considerazione "l'urbanizzazione e la densità della popolazione", che però sembrerebbero poco rilevanti (il fenomeno travalica i confini del capoluogo), per puntare invece su "**altre variabili correlate alle neoplasie prese in esame (fumo di tabacco, consumo di alcolici, abitudini alimentari, etc...)**".

Neppure un cenno, anche solo in via ipotetica, all'esposizione ad inquinanti ambientali, necessariamente presenti in una delle aree più industrializzate d'Italia e con una Caffaro che per un secolo ha prodotto tra le sostanze più tossiche della chimica.

- 28 -

tabacco, consumo di alcolici, abitudini alimentari, etc.) debbono essere valutate attentamente prima di trarre conclusioni sull'importanza dell'urbanizzazione o della densità di popolazione nello spiegare le differenze di mortalità riscontrate.

Nel complesso, i dati depongono per una elevata mortalità nel decennio 1975-84 nel territorio in esame (comune di Brescia e comuni circostanti facenti parte della USSL 41) per tumori maligni, specialmente nei maschi, per la maggior parte delle sedi riportate rispetto ai dati nazionali, del nord Italia e della Lombardia (11,18).

Ed infatti, con una successione impressionante, il professor Donato pubblicherà altri 5 studi sul tumore primitivo al fegato (PLC) che percorrono e confermano quella via tracciata nel primo studio, integrata da infezioni da virus epatici e cirrosi, sempre riferibili a stili di vita, o scarsità di igiene.

Primary liver cancer in a high-incidence area in North Italy: Etiological hypotheses arising from routinely collected data

Roberta Chiesa¹, Francesco Donato¹, Nazario Portolani², Maurizio Favret¹, Vincenzo Tomasoni³ & Giuseppe Nardi¹
¹Cattedra di Igiene, ²Cattedra di Chirurgia Generale I e ³Cattedra di Anatomia Patologica dell'Università di Brescia, Brescia, Italy

Accepted in revised form 3 March 1995

Abstract. The incidence rate for primary liver cancer (PLC) was investigated in the Health Unit of Brescia (about 325,000 inhabitants), North Italy, in the 5-year period 1986–90, in order to ascertain whether there was a high risk for developing the disease in the area as suggested by mortality data. A total of 349 incident cases were observed (male: female ratio = 3.4: 1), of which 182 (52.1%) were diagnosed through histology. The cumulative risk was 5% and 1% in males and females, respectively. The crude

incidence rates were 34.5/100,000 in males and 9.4/100,000 in females, and the age-standardized rates were the highest among all those observed in the 9 Italian areas covered by Cancer Registries. Although about half of the cases in males can be attributed to either chronic alcoholic disease or HBV infection or both, further research is needed to investigate the role of known risk factors for PLC in the Health Unit.

Key words: Attributable risk, Cancer statistics, Descriptive epidemiology, Incidence rate, Liver cancer

Int. J. Cancer: 81, 695–699 (1998)
 © 1999 Wiley-Liss, Inc.

CASE-CONTROL STUDY ON HEPATITIS C VIRUS (HCV) AS A RISK FACTOR FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: THE ROLE OF HCV GENOTYPES AND THE SYNERGISM WITH HEPATITIS B VIRUS AND ALCOHOL

Alessandro TAGGER¹, Francesco DONATO², Maria L. RIBBERO³, Roberta CHIESA⁴, Giuseppe PORTERA⁵, Umberto GELATTI⁶, Alberto ALBERTINI⁷, Michele FASOLA⁸, Paolo BOFFETTA⁹ and Giuseppe NARDI¹⁰ FOR THE BRESCIA HCC STUDY
¹Istituto di Virologia, Università di Milano, Milan, Italy; ²Cattedra di Igiene, Università di Brescia, Brescia, Italy; ³Istituto di Igiene, Università di Milano, Milan, Italy; ⁴International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

We performed a case-control study to evaluate the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) for hepatitis C virus (HCV) infection. A total of 305 newly diagnosed HCC cases (80% males) and 610 subjects (81% males) unaffected by clinically evident hepatic disease admitted to the 2 main hospitals in Brescia, North Italy, were recruited as cases and controls, respectively. Among the 122 HCC cases positive for HCV RNA, genotype 1b was found in 83 patients (68%), genotype 2 in 36 (29.5%) and genotype 1a in 3 (2.5%). Among the controls, 15 were infected with genotype 1b and 15 with type 2. Analysis of HCV envelope 1 nucleotide sequence among 25 cases and 8 controls infected with genotype 2 showed subtype 1c in 92% of cases and in all controls, and subtype 2a in 1 HCC case. The odds ratio (OR) for HCV RNA positivity adjusted for hepatitis B virus (HBV) and alcohol intake was 26.3 [95% confidence interval (CI) 15.8–44.1], and it was higher for genotype 1b (OR = 34.2, 95% CI = 14.0). The OR for HCV RNA was 35.6 (95% CI: 14.5–87.1) when the HBV markers were all negative and 132 (13.3–139) when HBV positivity was present; the OR was 26.1 (95% CI: 12.4–54.0) among subjects with alcohol intake of 0–40 g/day and increased to 42.6 (23.3–74.8) and 126 (42.8–373) with an alcohol intake of 41–80 and > 80 g/day, respectively. In conclusion, synergism was found between HCV infection and HBV markers and alcohol intake in causing HCC. Int. J. Cancer 81:695–699, 1998.

α-fetoprotein serum levels >500 ng/ml and the remaining 46 were diagnosed on the basis of sonography or computerized tomography. As controls we enrolled 610 subjects admitted to the Departments of Ophthalmology, Dermatology, Urology, Cardiology and Internal Medicine of the same hospitals and who were unaffected by liver disease or malignant neoplasms. The inclusion criteria used for HCC cases were also applied in the selection of controls. The controls were frequency matched with the cases regarding age (<5 years), sex and date and hospital of admission. The project was approved by the hospital Ethics Committee and written informed consent was obtained from all patients.

Methods

The cases and controls were interviewed at the hospital about their history of alcohol drinking using a standardized questionnaire, which showed high reproducibility when used in hospital settings in reliability studies (Corrao et al., 1994). Total alcohol intake was assessed, taking into account the period of maximum consumption before the onset of liver disease, and according to the average ethanol content of wine (12% in volume), beer (5%) and spirits (40%). An alcohol intake greater than 80 g/day was regarded as 'heavy'. Patients were interviewed on history of blood transfusion in order to investigate the association between HCV genotypes and

Int. J. Cancer: 94, 878–883 (2001)
 © 2001 Wiley-Liss, Inc.

PRIMARY LIVER CANCER AND OCCUPATION IN MEN: A CASE-CONTROL STUDY IN A HIGH-INCIDENCE AREA IN NORTHERN ITALY

Stefano POERU¹, Donatella PLACI², Angela CARAI³, Umberto GELATTI⁴, Maria Lisa RIBBERO⁵, Alessandro TAGGER⁶, Paolo BOFFETTA⁷ and Francesco DONATO⁸
¹Institute of Occupational Health, University of Brescia, Brescia, Italy; ²Institute of Hygiene, University of Brescia, Brescia, Italy; ³Institute of Virology, University of Milan, Milan, Italy; ⁴International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

The objective of our study was to evaluate the association between occupation and risk of liver cancer. A hospital-based case-control study was carried out during 1977–1999 in the Province of Brescia, a highly industrialized area in Northern Italy with a high incidence of this neoplasm. The cases were 144 male patients with incident liver cancer (76% hepatocellular carcinoma). Controls were 283 male patients, matched to cases on age (<5 years), period and hospital of admission. Information on lifetime occupational history and alcohol consumption was obtained via interview. Specific occupational exposures to pesticides, solvents and other suspected hepatocarcinogens were evaluated. A blood sample was collected to detect hepatitis B and C infections. Odds ratios (OR) of occupational exposure and 95% confidence intervals (CI), adjusted for age, residence, education, heavy alcohol intake, hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibodies positivity were computed. A statistically significant increased OR was observed for employment in repair of motor vehicles (OR 3.1; 95% CI 1.1–7.2), 0 exposed cases, 10 exposed controls). Increased ORs, although not statistically significant, were found for field-crop farm workers, food and beverage processors, blacksmiths and machine-tool operators, electrical fitters, clerical workers, manufacturers of industrial machinery and personal and household services. A slightly increased OR was noted in workers exposed to toluene and xylene (OR 1.4; 95% CI 0.7–3.0, 23 cases, 34 controls); the OR was 2.0 (95% CI 1.0–4.0, 11 cases, 12 controls) for 20 or more years of exposure and 2.0 (95% CI 0.9–4.1, 21 cases, 28 controls) for 30 or more years of time since first exposure. The increase in OR seemed to be independent from that of alcohol or viral infections. Our study showed that the role of occupational exposures in liver carcinogenesis is limited. However, prolonged exposure to organic solvents such as toluene and xylene may represent a risk factor for liver cancer. © 2001 Wiley-Liss, Inc.

PLC took also into account alcohol consumption and viral infections.^{1,12} In fact, the literature reports relatively few relevant studies and most of them were conducted before valid biologic markers for HCV infection became available for large-scale investigations.^{13,17}

The aim of our study was to evaluate the association between occupation and PLC. This research was an extension of previous studies carried out in the same area to investigate the association between HCC and infection by HBV, HCV and other newly discovered viruses, alcohol drinking and family history of liver cancer, results of which have been reported previously.^{18,19}

MATERIAL AND METHODS

A hospital-based case-control study began in spring 1997 and lasted 2 years. The research included subjects born in Italy, aged up to 75 and resident in the province of Brescia, Northern Italy. Since HCC is 3 times more common among men than women in this area²⁰ and occupational exposure are more prevalent in men, the analysis was restricted to men. We examined 149 male liver cancer incident cases, who were admitted to the 2 main hospitals in the province. PLC diagnosis (ICD-9: 155.0 and 155.1) was assessed by histology, cytology, α-fetoprotein levels >400 ng/ml, sonography or computerized tomography. Controls were 302 men admitted to various departments of the same hospitals. Subjects affected by malignant tumors or liver diseases were excluded. Controls were frequency matched on cases by age (<5 years) and by date and hospital of admission.

Nineteen controls who refused the interview and 5 cases who gave inadequate interviews were excluded from analysis; thus, the final population consisted of 144 cases and 283 controls. Among

Cancer Causes and Control 10: 417–421, 1999.
 © 1999 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in North Italy

Francesco Donato¹*, Umberto Gelatti¹, Roberta Chiesa¹, Alberto Albertini¹, Elena Bucella¹, Paolo Boffetta², Alessandro Tagger³, Maria Lisa Ribbero⁴, Giuseppe Portera⁵ & Giuseppe Nardi¹ for the Brescia HCC Study

¹Cattedra di Igiene, Università di Brescia, Via Valsabbina 19, 25123 Brescia, Italy; ²International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; ³Istituto di Virologia, Università di Milano, Milan, Italy; ⁴Istituto di Igiene, Università di Milano, Milan, Italy; ⁵Author for correspondence

Received 6 January 1999; accepted in revised form 22 April 1999

Key words: alcohol drinking, family history, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma.

Abstract

Objective: We carried out a case-control study to investigate the role of history of liver cancer in a first-degree relative as a risk factor for hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: Two hundred eighty-seven HCC incident cases and 450 subjects unaffected by liver disease (controls) were enrolled in the study. Family history of liver cancer and other malignancies and history of alcohol intake were collected by face-to-face interview. Blood samples were analyzed for HBsAg, anti-HCV and HCV RNA positivity.

Results: Family history of liver cancer was associated with HCC (odds ratio [OR] = 2.4; 95% confidence interval [CI] = 1.2–4.7), whereas family history of other malignancies was not (OR = 1.0; 95% CI = 0.6–1.5). An increased OR for family history of liver cancer was found among subjects negative for the other risk factors (OR = 2.0; 95% CI = 0.6–6.9). A synergism of family history of liver cancer was also evident with hepatitis B and hepatitis C virus infection and with heavy alcohol intake.

Conclusions: This study suggests a role of family history independent from and interacting with known risk factors for hepatocellular carcinoma.

Short Communication

Etiology of Hepatocellular Carcinoma in Italian Patients with and without Cirrhosis

Roberta Chiesa, Francesco Donato,¹ Alessandro Tagger, Maurizio Favret, Maria Lisa Ribbero, Giuseppe Nardi, Umberto Gelatti, Elena Bucella, Enrico Tomasoni, Nazario Portolani, Mariastefana Bonetti, Lamberto Bettini, Giovanni Pelizzari, Andrea Salmi, Antonia Sarvo, Marco Garatti, and Francesco Casali
¹Casei di Igene (P. C. F. G. C. N. I. G. B. E. T.), Azienda Patologica (M. P.), and Chirurgia Generale dell'Università di Brescia, (M. P.), Brescia 25123; Istituto di Virologia (U. T.) and di Igiene (M. L. R.), Istituto di Virologia (M. P.), Azienda Patologica (M. P.), Brescia 25123; Servizio di Anatomia Patologica (M. B.), F. C. I., Madonna (L. B.), F. I. Medica (G. T.), Igiene Civili di Brescia, Brescia 25128; IRI 60, Gastroenterologia (A. S.), Anatomia Patologica (A. S.), F. C. I., Chirurgia (M. G.), Ospedale S. Costato di Brescia, Brescia 25122, Italy

Abstract

We performed a case-control study to assess the role of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), GB virus C/hepatitis G virus (HGV), TT virus, alcohol intake, and tobacco smoking as risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) in the presence or absence of cirrhosis. We prospectively recruited 174 patients with a first diagnosis of HCC admitted to the main hospitals in Brescia, North Italy. On the basis of histological, clinical, and radiological criteria, the presence of cirrhosis was established in 142 cases, excluded in 21 cases, and remained undiagnosed in 11 cases. Among the HCC cases without cirrhosis, a histological picture of normal liver was found in a single patient, chronic viral hepatitis was found in 11 patients, alcoholic hepatitis was found in 3 patients, and hemochromatosis was found in 1 patient. As controls, we also included 610 subjects unaffected by hepatic diseases and admitted to the same hospitals as cases. The odds ratios for having HCC according to positivity for HCV RNA, HBsAg and/or HBV DNA, and alcohol intake > 80 g/day (95% confidence intervals) were as follows, in the presence and absence of cirrhosis, respectively: (a) 33.2 (17.7–63.4) and 19.7 (9.6–44.8) for HCV RNA; (b) 17.6 (9.0–34.4) and 20.3 (12.7–32.6) for HBsAg; and (c) 5.5 (3.1–9.7) and 4.6 (1.5–13.8) for alcohol intake. No association was found with HCV or TT virus infections or tobacco. This study has shown that most HCC cases arising in the area are due to HBV, HCV, or alcohol intake, in both the presence and absence of cirrhosis.

Introduction

The development of HCC is closely associated with cirrhosis because more than 80% of HCC cases are usually found in the cirrhotic liver (1). A different etiology of HCC when associated and not associated with cirrhosis has been hypothesized (2, 3). In effect, among the three main causes of HCC in Western countries (namely, HBV, HCV, and alcohol), only HBV seems to play a direct role in liver cell transformation (4). HCV has been found in some HCC cases without cirrhosis (5), but its carcinogenic role in the absence of cirrhosis is debated. Alcohol is believed to cause HCC mainly because it causes cirrhosis, whereas its association with HCC without cirrhosis is unresolved (6). A possible role for the recently discovered GB virus-C/HGV (7, 8) and TTV (9) and for tobacco smoking (6) in HCC development is debated.

Several case series comparing the prevalence of risk factors for HCC between cirrhotic and noncirrhotic cases have been published (2, 3, 10–12). However, these studies were not population based, so they may have been affected by selection bias. This investigation is part of a large case-control study carried out in a northern Italian area with a high incidence of results concerning the role of hepatitis viruses and alcohol intake, without considering the presence of cirrhosis in HCC cases, have been reported elsewhere (13–15). In this study, we aimed to investigate the etiology of HCC with respect to the presence or absence of cirrhosis in nonumour tissue.

Materials and Methods

Briefly, 174 subjects with a first, histologically proven diagnosis of HCC (incident cases) admitted to the two main hospitals in Brescia from 1995–1997 were recruited prospectively. All of them were born in Italy, lived in the province of Brescia, and were less than 75 years of age when diagnosed. Diagnosis of cirrhosis was based on morphological and clinical criteria: hepatoscopy, ultrasound, computed tomography, or angiography, according to standard definitions (16). To define the presence or absence of cirrhosis, we used strict criteria based on the algorithm in Fig. 1. Of the 104 (60%) HCC cases with a history of nonumour absence of cirrhosis, we had a histological picture of cirrhosis, and 6 had clinical or imaging evidence of cirrhosis, whereas 21 had no sign of cirrhosis. Of the 70 cases for which only name liver tissue was available, 59 had clinical or imaging evidence of cirrhosis, and no conclusion could be reached in the remaining 11 patients, who were excluded from further analysis. Overall, conclusive evidence of the presence or absence of cirrhosis was reached in 163 HCC

Lo studio del 2001, l'unico ad ipotizzare esposizione ad inquinanti di lavoratori bresciani, conclude che "il ruolo dei fattori di rischio occupazionale nell'etiologia del PLC in un'area ad alto rischio dell'Italia [Brescia] è complessivamente limitato. Tuttavia, l'esposizione prolungata a solventi organici quali toluene e xilene può rappresentare un fattore di rischio per il cancro al fegato". L'esposizione ai PCB, pur citati in ipotesi nello studio, risulta "ovviamente" non rilevata!

In realtà, in tutti questi studi, non vi sono dati statistici che possano comprovare che i bresciani assumano significativamente molto più alcol dei piemontesi o dei veneti o che abbiano pratiche igieniche particolarmente inadeguate, tali da esporli di più ai virus epatici.

Le conclusioni di questi studi, peraltro già anticipate nel primo del 1986, sono riassunte dallo stesso professor Donato in un'intervista del 2000, in cui conferma le cause certe dei comportamenti individuali ed alimentari, ma in verità accenna anche a "cause possibili" riferibili a "condizioni ambientali" ancora una volta prevalentemente confinate negli stili di vita individuali (traffico...), **senza neppure citare in via ipotetica l'inquinamento industriale indotto nelle matrici ambientali, un autentico tabù!**

"In altre parole osserva Donato *'i maggiori eccessi di casi di tumore nella popolazione bresciana rispetto ai valori dei registri del Nord Italia, si riscontrano proprio per i tumori causati dal fumo di tabacco (polmone, vescica), dall'elevato consumo di alcol (fegato) o da entrambe (bocca e faringe, laringe, esofago)'*. Fra le cause certe svettano dunque comportamenti personali ed alimentari 'a rischio'; fra le cause possibili, invece, rientrano condizioni ambientali (smog, traffico) il cui rapporto con la malattia è però ancora da definire in maniera compiuta".
(m. te. *Tumori, triste primato bresciano*, "Bresciaoggi", 7 novembre 2000)

Quindi, quando "scoppia" il "Caso Caffaro", non sorprende che lo stesso professor Donato si preoccupi di "tranquillizzare" l'opinione pubblica sulla cancerogenicità dei PCB.

"Quanto ai PCB (policlorobifenili), composti chimici venuti alla ribalta con il caso "Caffaro", il professor Donato ha fatto dichiarazioni che appaiono, fortunatamente, piuttosto tranquillizzanti. Donato, infatti, ha assicurato che *'pur essendo cancerogeni e fetotossici nei topi, studi su aree contaminate e su lavoratori esposti non hanno individuato eccessi di tumore'*. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità ha classificato i PCB *'come sospetti, ma non certi cancerogeni'*" (F. Di Chiara, *Relazione del Rotary Club Brescia sud-est-Montichiari: "Ma il PCB è cancerogeno? Non ci sono prove certe"*, Bresciaoggi 12 ottobre 2001).

E non sorprende, che ancora oggi, **nonostante lo Iarc abbia riclassificato i PCB come cancerogeni certi per l'uomo**, lo stesso professor Donato **ripeta con pervicacia, le conclusioni, a questo punto platealmente pre-giudiziali, dei suoi studi ante 2001, quando ignorava la gravissima contaminazione da PCB e diossine in atto nella popolazione bresciana.** (*"L'eccesso di casi del tumore del fegato a Brescia è stato rilevato fin dagli anni '80, ed è stato oggetto di un vasto studio condotto dalla Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia: lo studio ha confermato quanto già noto in altri paesi dell'area mediterranea, e cioè che le infezioni da virus epatici e un consumo elevato di alcol erano presenti in oltre il 90% dei casi di cancro del fegato, risultando essere quindi la causa della maggior parte dei casi di questa patologia"*, Lettera al Corriere della Sera del prof. F. Donato, "Corriere della Sera" 3 aprile 2013).

E' forse opportuno rammentare all'Asl ed al professor Donato, che il "nuovo" argomento utilizzato in questa occasione, (i tumori travalicherebbero i confini del "Sito Caffaro" coinvolgendo parte della provincia, quindi...) non tiene conto che per decenni, prima dell'urbanizzazione della **zona a sud della Caffaro**, avvenuta soprattutto a partire dagli anni Settanta, qui operavano **decine di aziende agricole che hanno prodotto tonnellate di carne e di latte conferiti al mercato alimentare locale certamente non circoscritto al comune di Brescia.** E che nei decenni sono migrati in provincia anche tanti bresciani che per un periodo hanno risieduto in quella zona, che, ad esempio in Franciacorta, sono state interrate per decenni le peci dei PCB, che **un'enorme quantità di terreno inquinato è migrato chissà dove** con gli scavi per le tangenziali sud ed ovest e per le diverse edificazioni: tutto ciò ci dice quanto sia **difficile circoscrivere il fall out dell'inquinamento Caffaro, che ha oltrepassato di certo i confini sia dell'attuale "sito" che del Comune di Brescia.**

A questo punto è perfino superfluo verificare se i due principi fondanti una qualsiasi ricerca scientifica siano in questo caso rispettati.

Per il **“pre-giudizio”** di partenza, si è ampiamente documentato.

Per il **“conflitto di interessi”**, è comprensibile l'imbarazzo in cui si trovi un ricercatore che dopo aver fondato il proprio curriculum accademico su di una certa tesi, alimentata con un profluvio di pubblicazioni, si trovi a dover considerare dei nuovi fattori (elevatissima esposizione a PCB e diossine) che potrebbero invalidare del tutto o parzialmente quelle pubblicazioni.

Considerazioni conclusive sul ruolo dell'Asl di Brescia nel “caso Caffaro”

Ma si può obiettare. Come poteva l'Asl di Brescia non verificare se la contaminazione da PCB e diossine avesse prodotto o potesse produrre danni alla salute dei bresciani?

Certo che lo doveva fare, anche se le priorità non potevano essere che altre: prevenzione e sorveglianza sanitaria.

L'unico modo serio, che poteva ridare credibilità all'Asl, era quello di affidare tutta questa materia relativa agli studi epidemiologici a esperti di chiara competenza e di assoluta indipendenza, esterni alla realtà bresciana, capaci di affrontare il tema delicato e complesso senza pre-giudizi e senza conflitti di interesse, accettando le conclusioni degli stessi, ancorché potessero rivelarsi non gradite.

Non si è fatto in passato, ma nulla vieta **che si faccia in futuro**, approfittando dell'equipe dello studio Sentieri, costituita dall'Istituto superiore di Sanità e dall'Associazione italiana dei Registri tumori, ma anche sollecitando un intervento dell'equipe europea dell'Oms. Nel frattempo sarebbe auspicabile che i “bresciani” se ne stessero almeno in silenzio, per decoro, se non per altro.

In ogni caso, non sembra decisivo “contare i morti” nella situazione bresciana. Siamo in presenza della **più elevata contaminazione umana da PCB e diossine mai verificatasi**. Siamo in presenza di **sostanze ritenute dalle Agenzie internazionali particolarmente pericolose per la salute umana e cancerogene certe per l'uomo**. **Di che cosa ha bisogno ancora l'Asl per acclarare un'emergenza sanitaria a Brescia in relazione al “Caso Caffaro”?**

Da questa incomprensibile reticenza discende l'altalenante attenzione dell'Asl di Brescia.

Infatti, l'altro rilievo che va avanzato è il constatare amaramente come **l'Asl sembri attivarsi solo in seguito ad un evento mediatico**: fu così nel 2001, dopo lo scoop di “Repubblica”; sembra di nuovo così oggi, tra il 2012 e il 2013, con il servizio di Presadiretta che l'Asl sapeva in corso d'opera da parecchi mesi, per cui affrettatamente sarebbero ripartite alcune analisi nel dicembre scorso e, dopo la trasmissione, si è riunito un cosiddetto Comitato tecnico scientifico, composto peraltro dai soliti noti, e ora si annunciano nuovi studi, nuove indagini... Nel frattempo l'Asl aveva sostanzialmente archiviato il “caso”, con la Relazione del 2008, ritenendo sufficiente la ormai famigerata Ordinanza sui divieti all'uso dei suoli, da reiterare di sei mesi in sei mesi all'infinito...

“Ordinanza della vergogna”, come andrebbe definita, per l'uso distorto che se ne è fatto, come alibi per la mancata bonifica e per non occuparsi più del “caso Caffaro”.

Come è stato detto da diverse parti, l'Asl deve costituire un servizio permanente di sorveglianza sanitaria mirata al “caso Caffaro”, con esperti anche esterni a Brescia, che si preoccupi innanzitutto dei soggetti maggiormente a rischio, bambini e puerpere, un servizio che deve operare per un lungo periodo, finché la bonifica non è stata completamente attuata e la situazione dei bresciani di contaminazione da PCB e diossine non sia rientrata nella normalità.

Infine è opportuno porre **alcune domande su cui, forse, potrebbe esercitarsi anche la magistratura bresciana.**

Nella ampiamente documentata **inosservanza dell'Ordinanza** da parte della popolazione, con conseguente esposizione agli inquinanti, **quanto ha pesato il messaggio dell'Asl** che, tanto, problemi sanitari non ve ne sarebbero?

E quanto ha pesato questa esposizione agli inquinanti nel fatto sorprendente che, dopo 11 anni, circa un 40% dei cittadini testati come contaminati presenterebbero ancora le stesse concentrazioni di diossine e PCB nel sangue (*Altre analisi del sangue su un campione più ampio*, “Giornale di Brescia” 12 aprile 2013)?

Se in letteratura si valuta un'emivita delle diossine e dei PCB nell'uomo, ovvero un loro dimezzamento, in un arco di tempo tra 7 e 8 anni, di quanto è effettivamente calata la contaminazione nei bresciani in questi 11 anni e come mai in un 40% ciò non sarebbe avvenuto e addirittura in un 2% si sarebbe registrato un aumento? Ciò non dimostra, forse, che **l'esposizione è proseguita e che la contaminazione ha continuato a transitare dall'ambiente all'uomo?** E se è così, **di chi sono le responsabilità?**

Infine, **quanto ha influito sulla mancata bonifica la posizione “negazionista” dell'Asl di Brescia**, rispetto agli effetti sanitari dell'inquinamento, inducendo nelle istituzioni e nel governo centrale l'idea che il **sito “Brescia-Caffaro” non era e non è una priorità**, che si potesse considerare l'Ordinanza la soluzione del problema perché, tanto, per la salute dei bresciani non vi sarebbe alcun rischio?

Brescia 5 maggio 2013

Marino Ruzzenenti