

## 4

## IL SITO DI MANTOVA: EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E SISTEMI INFORMATIVI LOCALI

### THE MANTOVA SITE: EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE AND LOCAL INFORMATION SYSTEMS

#### PREMESSA

L'Azienda sanitaria locale di Mantova, diventata Agenzia di tutela della salute (ATS) Val Padana con l'aggregazione dei territori della provincia di Mantova e Cremona, è dotata di un unico Osservatorio epidemiologico che dispone da diversi anni di una cospicua mole di flussi informativi correnti, aggiuntivi rispetto a quelli consolidati per l'intero territorio nazionale, relativi a dimissioni ospedaliere e mortalità Istat, che però, in quanto anonimi, non sono georeferenziali e linkabili tra loro. La qualità di flussi locali è garantita dall'architettura stessa del sistema sanitario di Regione Lombardia, uno dei cui pilastri fondativi è costituito dalla separazione amministrativa e gestionale tra "erogatori" di servizi sociosanitari (pubblici o privati accreditati) e "controllori" (esclusivamente pubblici) di questi stessi servizi, ieri rappresentati dalle ASL e oggi dalle ATS. La finalità principale di queste strutture è stata ed è il monitoraggio di quanto erogato alla popolazione assistita dal Servizio sanitario nazionale, con relativa valorizzazione economica delle prestazioni, ma anche valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e programmazione dell'offerta sociosanitaria. Il modello organizzativo del sistema sanitario regionale sta ora transitando verso la presa in carico dei pazienti cronici, che rende ancora più cogente la disponibilità di flussi informativi completi, analitici e affidabili per coerenza intrinseca e anche verificata, tali da garantire la tracciabilità e la precisa identificazione di tutti i consumi sanitari individuali.

#### IL MODELLO SENTIERI E IL CONTRIBUTO LOCALE

Stando così le cose, occorre puntualizzare quale sia stato e quale sia il valore aggiunto fornito dallo studio SENTIERI in una situazione teoricamente monitorabile con un nu-

mero di indicatori di salute nettamente superiore a quello fornito dallo studio nella sua fase più evoluta.<sup>1</sup> Innanzitutto, un protocollo di ricerca condiviso da un gruppo di lavoro di alto profilo, esteso e multidisciplinare, applicabile a tutti i siti contaminati del territorio nazionale, in grado di consentire uno sguardo d'insieme, fondamentale per contestualizzare e confrontare le criticità che hanno un impatto sulla salute pubblica con quelle altrui. Successivamente, una matrice comparto produttivo/esposizione/esiti costruita attraverso la revisione della letteratura internazionale accreditata, tale da poter generare una serie di eventi attesi *a priori* specifici per sito, pur con diverso grado di probabilità, da discutere nel confronto con i dati osservati, in termini di coerenze, contraddizioni ed evidenze non previste.<sup>2</sup> Poi, una riflessione che va ben oltre i confini dell'epidemiologia ecologica, aperta a una ricerca non meramente descrittiva e confermativa.

Ciò detto, nel momento in cui sono stati calati nel territorio di Mantova, proprio in virtù delle potenzialità informative sopra richiamate, hanno potuto arricchirsi di un corredo informativo che ne ha consentito una più puntuale interpretazione. È acclarato che l'osservazione epidemiologica si avvale di più prospettive, ciascuna delle quali contribuisce a incrementare la risoluzione del profilo di salute della popolazione esposta.

Per esempio, un dato di mortalità, generale o specifico per causa, del comune in cui insiste il sito in linea con quello regionale di riferimento potrebbe costituire di per sé un risultato contraddittorio con l'ipotesi causale, nella misura in cui la matrice *a priori* applicata ne avesse viceversa prefigurato un valore in eccesso. Invece, la conoscenza che la mortalità comunale in questione sia stata sempre storicamente più favorevole rispetto a quella della popolazio-

## IL SITO DI MANTOVA: EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E SISTEMI INFORMATIVI LOCALI

ne regionale assunta come riferimento ridurrebbe, come in realtà è avvenuto proprio a Mantova, la suggestione di un'assenza di rischio, orientando alla valutazione di altri indicatori, dotati per esempio di una diversa latenza o di una bassa letalità, che non consentono loro di essere intercettati dalla mortalità. E questa, per di più, è una variabile influenzata non soltanto dal rischio, ma sempre più dall'assistenza garantita dal sistema sanitario locale che ne può condizionare sensibilmente il valore.

Questa interpretazione dei risultati è stata utilizzata in sede di comunicazione pubblica quando in passato alcuni amministratori mantovani, in forza del solo dato di mortalità generale riportato da SENTIERI, pressoché sovrapponibile all'atteso, tendevano a minimizzare l'impatto sanitario prodotto dal sito Polo Chimico e Laghi di Mantova e, implicitamente, l'urgenza delle bonifiche. Viceversa, in occasioni analoghe si è trattato di ridimensionare il significato di alcuni, anche importanti, eccessi di rischio, come per colon retto e pancreas, perché il medesimo eccesso si manifestava per l'intera popolazione provinciale coperta dal registro tumori, suggerendo quindi il ruolo di fattori di rischio non specifici per il sito preso in esame, ma di contesto territoriale, ragionevolmente riconducibili a una dieta ricca in proteine e grassi animali.

In posizione intermedia si sono collocati altri indicatori che, se non avessero potuto beneficiare del contrappeso esercitato dal duplice confronto, avrebbero potuto favorire interpretazioni fuorvianti.

### LA PROPOSTA DELLA "DOPPIA LETTURA"

Sulla base di queste esperienze è stato elaborato il seguente criterio interpretativo, fondato su una doppia lettura: da una parte sito *vs.* macroarea utilizzata come riferimento, dall'altra contesto geografico sito (provincia di appartenenza) *vs.* medesima macroarea di riferimento. Questo criterio è stato proposto all'attenzione del gruppo di lavoro SENTIERI per l'estensione, in prospettiva, del suo utilizzo a tutti i sito oggetto d'indagine.

Nel caso in cui si osservi un eccesso di rischio per patologia specifica non solo nel confronto sito-macroarea, ma anche nel contesto geografico in cui è ubicato il sito (cioè l'intera area coperta dal registro tumori), è possibile ipotizzare la sussistenza di uno specifico *background* territoriale sfavorevole indipendente dalla presenza del sito.

Ne deriva che l'eccesso di rischio evidenziato in questo caso sovrastimi il rischio reale.

Tale ipotesi appare, tuttavia, legittimata a condizione di poter ragionevolmente escludere che:

- gli inquinanti caratterizzanti l'area del sito e conseguente popolazione esposta non abbiano "contaminato" il contesto geografico in cui è ubicata l'area del sito fino al punto di comprometterne il ruolo di un possibile confronto territoriale interno;

- la mobilità della popolazione tra l'area del sito e altra area coperta dal registro tumori non sia tale da poter generare una misclassificazione dell'esposizione, con conseguente sottostima del rischio reale.

Specularmente, qualora un analogo eccesso di rischio emerga soltanto nel confronto con la macroarea di riferimento, mentre rispetto al proprio contesto territoriale (cioè ancora l'intera area coperta dal medesimo registro tumori) il rapporto che sottende al medesimo rischio appaia capovolto, indicando addirittura una condizione protettiva ( $SIR/SMR < 1$ ), l'eccesso evidenziato sottostima invece il rischio reale.

### LA DIVERSA LATENZA DEGLI INDICATORI COME ORIENTAMENTO AGLI APPROFONDIMENTI

Altro dilemma su cui ci si è interrogati per la discussione dei risultati e la loro comunicazione pubblica è la diversa latenza degli indicatori disponibili a fronte di condizioni di esposizione anche radicalmente mutate. In positivo, a seguito dell'abbattimento dei rischi attuali per l'avvio o il completamento di adeguate azioni di bonifica nonché per uno spontaneo esaurimento delle fonti contaminanti, oppure viceversa in negativo, per esempio in conseguenza di percolamenti che hanno finito per raggiungere acque di falda utilizzate per l'irrigazione e non solo, con contaminazione della catena alimentare.

Nel primo caso favorevole, il rischio ragionevolmente atteso nel futuro prossimo sarà inferiore a quello misurato dagli indicatori di SENTIERI, che non sono a brevissima latenza. Si tratta di un'informazione che assume un'importanza chiave e un interesse rilevante in sede di comunicazione pubblica dei risultati. Ben diverso è l'allarme sociale che si genera in assenza o in presenza di misure di prevenzione, in atto o programmate nel breve periodo.

Poiché gli indicatori di contaminazione ambientale non sono quasi mai temporalmente allineati con quelli di salute della popolazione esposta, discriminare passato, presente e futuro ha costituito, in un'ottica di sanità pubblica, il principale stimolo ad avviare studi di epidemiologia analitica in grado di collocare le criticità osservate all'interno della rispettiva categoria temporale. Ciò per sollecitare le più adeguate modalità di sorveglianza sanitaria e le più pertinenti misure di prevenzione e di comunicazione del rapporto specifico tra ambiente e salute che caratterizza il territorio abitato dalla popolazione oggetto di osservazione epidemiologica.

In ragione di quanto sopra, sulla scorta della rosa dei venti prevalenti e di una modellistica, elaborata in precedenza dall'ISS, che ha stimato la diffusione delle emissioni in atmosfera del polo chimico di Mantova, nonché di quanto suggerito dal monitoraggio biologico delle sostanze diossino-simili e dalla storia industriale della città, si è valuta-

## IL SITO DI MANTOVA: EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E SISTEMI INFORMATIVI LOCALI

to che la popolazione residente che ha subito storicamente il maggior impatto ambientale sia quella che ha transitato con la propria abitazione dal 1961 al 1991 in 87 vie di 4 quartieri della città (Lunetta, Frassine, Virgiliana e Valletta Valsecchi).<sup>3-5</sup>

Si tratta di una frazione di popolazione molto piccola rispetto al totale di quella residente. È evidente, quindi, che il dato descrittivo di mortalità dello studio SENTIERI, calcolato su un decennio relativamente recente e che include, per vincolo protocollare, anche un Comune del sito (Virgilio) molto marginalmente coinvolto dalla contaminazione industriale di Mantova, tende a sottostimare il rischio remoto per un inevitabile effetto di diluizione, conseguente sia all'incremento del valore del denominatore da parte di soggetti non esposti sia a un ricambio della popolazione residente all'interno degli stessi quartieri maggiormente esposti all'impatto ambientale. L'effetto, determinato da documentati fenomeni migratori dal capoluogo verso i comuni limitrofi della provincia, che peraltro ha caratterizzato altri Comuni del sito parallelamente ai rispettivi processi di deindustrializzazione, si traduce in un'analoga misclassificazione di esposti e non esposti, con ulteriore sottostima del rischio.<sup>6</sup>

In ragione di queste considerazioni, si è ritenuto particolarmente opportuno avviare uno specifico studio di coorte di popolazione reclutata sulla base dei criteri temporali e spaziali sopra richiamati.

La coorte è costituita da 23.613 soggetti.

Poiché molte evidenze anagrafiche suggerivano che tra i membri della coorte di popolazione ve ne fossero anche di contestualmente impiegati nelle aziende del polo chimico, onde pesare al meglio questo importante confondente occupazionale, sono state costruite in parallelo anche due coorti lavorative: una per la chimica di sintesi, formata da 4.377 soggetti; una per la raffineria di petrolio, costituita da 1.121. Le coorti sono state implementate includendo tutti i lavoratori dipendenti ivi transitati a partire dalla metà degli anni Cinquanta, epoca di consolidamento dell'attività di stabilimento.

La prima coorte considera persone che hanno operato nel polo chimico fino alla fine degli anni Ottanta, periodo in cui l'assetto produttivo ha avuto il maggior impatto ambientale interno ed esterno allo stabilimento chimico; la seconda persone che hanno lavorato fino alla data di cessazione dell'attività di raffineria.

Attualmente, il follow-up ha raggiunto una completezza superiore al 90%.

Inoltre, per disporre di un'intera storia professionale con almeno dettaglio di comparo lavorativo, la coorte residenziale è stata anche linkata con dati INPS.<sup>7</sup>

Quindi, un approfondimento analitico sulla mortalità si è innestato nell'osservazione sostanzialmente di tipo descrittivo-ecologico dello studio SENTIERI, pur sostenuta

dalla matrice *a priori* utilizzata per prevedere la probabilità di individuare eccessi specifici per causa.

Allo scopo di verificare se effettivamente stiano tramontando gli effetti dell'epoca a maggior impatto ambientale esterno, indotta soprattutto dall'inceneritore di stabilimento cui venivano conferiti fuori controllo anche rifiuti esterni provenienti da aziende chimiche e farmaceutiche del Nord Italia, oltre a quelli interni contenenti cloro (sottoprodotti dell'impianto cloro-soda), si è proceduto secondo due direzioni.

Per prima cosa, è stato aggiornato lo studio caso-controllo sui sarcomi dei tessuti molli precedentemente condotto basato ora su 399 casi, estratti dal registro tumori provinciale sulla base morfologica dell'istotipo, e 1.596 controlli di popolazione (rapporto ca-co 1:4).<sup>8</sup>

È ancora in corso il completamento dello storico abitativo di casi e controlli esposti.

Un primo *odds ratio*, calcolato assumendo come unico criterio dicotomico di esposizione l'essere o il non essere stati residenti nelle già richiamate 87 vie durante il periodo a maggior impatto ambientale del polo chimico (fino al 1991), non suggerisce alcun eccesso di rischio negli esposti, a differenza del più lontano passato in cui è stato evidenziato un OR pari a 31,4 (IC95% 5,6-176,1).

Oltre alla consapevolezza delle differenze tra i criteri di classificazione dei sarcomi dei tessuti molli che sono stati aggiornati nell'intervallo di tempo trascorso tra i due studi a confronto, è opportuno osservare che la finestra temporale analizzata non include gli anni più recenti, successivi al 1991. Ne consegue una possibile misclassificazione dell'esposizione nei casi e nei controlli più recenti, in ragione del ridotto periodo di osservazione compreso nell'intersezione tra finestre di latenza e di residenza biologicamente efficace considerate in analisi.

### LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO ATTUALE

Oltre a osservare, pur con tutte le approssimazioni del caso, il viraggio di frequenza di un tumore sovrapponibile, almeno in parte, per significato a un "evento sentinella", si è rivolta particolare attenzione all'età pediatrica, allo scopo di comprendere in quale misura il diverso scenario produttivo, conseguente agli interventi di prevenzione introdotti congiuntamente all'innovazione tecnologica degli impianti, abbia contenuto il rischio per la salute pubblica. Da una parte, perché i soggetti in età pediatrica sono particolarmente sensibili agli insulti ambientali e scervi da rilevanti confondenti, quali professione e fumo di tabacco; dall'altra perché in grado di rendere disponibili indicatori di salute a breve latenza, benché meno specifici, quindi più utili ad anticipare la presenza di rischi ancora attuali. Gli eventi avversi della riproduzione (EAR) studiati (abortività spontanea, nati-mortalità, malformazioni congenite, nati sottopeso distinti in piccoli e molto pic-

## IL SITO DI MANTOVA: EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E SISTEMI INFORMATIVI LOCALI

coli, nati pretermine e *sex ratio* M/F) sono diventati, insieme ai tumori dell'età infantile e giovanile, nuovi punti di repere per studiare lo stato di salute della popolazione residente nel sito.

Il *sex ratio* si è dimostrato in linea con la letteratura nell'area fuori dal sito e invertita, invece, nell'area del sito. Per tutti gli *endpoint*, le OR calcolate sono risultate >1, con una significatività statistica che non viene raggiunta solo dalle malformazioni congenite. Si è osservato, tuttavia, che per quest'ultime, disaggregate secondo i diversi quartieri di Mantova, i valori sono maggiori a Frassine e, ancor più, a Virgiliana, dove la concentrazione delle diossine plasmatiche e la frequenza dei sarcomi dei tessuti molli erano risultate più elevate. Inoltre, escludendo dall'analisi i casi cromosomici, meno correlabili a fattori ambientali esterni, i rischi relativi tendono ad aumentare, rafforzando l'ipotesi di una relazione tra malformazioni congenite e ambiente esterno.<sup>9</sup>

Le malformazioni congenite sono rientrate più recentemente in uno studio multicentrico sulle anomalie congenite dei siti contaminati i cui risultati sono apparsi molto coerenti con la precedente osservazione, dando dettagli anche su specifiche sedi anatomiche.<sup>10</sup>

Inoltre, l'aggiornamento dello studio SENTIERI ha messo in evidenza un eccesso per tutti i tumori maligni in età giovanile che coinvolge alcuni particolari ceppi cellulari, quali trofoblasti, cellule germinali e gonadiche.<sup>11</sup>

Si tratta di indicatori di salute a breve latenza che non appaiono coerenti con la progressiva attenuazione dell'impatto ambientale del sito, conseguente sia ad alcune azioni di messa in sicurezza e bonifica sia di fisiologico contenimento delle emissioni nelle matrici ambientali per effetto della soppressione di alcuni impianti obsoleti e per il miglioramento tecnologico di quelli ancora operanti.

Si pone, quindi, il problema di comprendere se sfuggano alcuni fattori di rischio ancora attivi, benché si tratti di un'ipotesi astratta, oppure se ci trovi di fronte a even-

ti transgenerazionali su base epigenetica.<sup>12</sup> Su questo dovrebbero impennarsi gli approfondimenti analitici e i programmi di sorveglianza futuri.

### LA GESTIONE SUL CAMPO DELL'INCERTEZZA

Di fronte a questa interpretazione alternativa, di sussistenza o meno di un pericolo ancora reale, la comunicazione pubblica è sottoposta a una prova "da sforzo".

L'approccio fino ad ora utilizzato, e che si intende perseguire ora a maggior ragione, è quello di distinguere tra evidenza necessaria alla ricerca scientifica per stabilire un'associazione causale, che esige un alto livello di probabilità (concetto di evidenza sufficiente o di ragionevole certezza), ed evidenza più limitata, richiesta invece per dare corso all'applicazione del principio di precauzione.<sup>13,14</sup> Ciò si deve tradurre nell'adozione di misure di prevenzione ulteriori rispetto a quelle che si dovrebbero comunque assumere in base a una valutazione del rischio indipendente da ogni dimostrazione *in situ* di effetti anche semplicemente correlabili con l'esposizione in esame.

È la capacità di muoversi lungo queste due diverse scale decisionali, che investono appieno l'etica pubblica con la sua carica valoriale di beni primari a volte confliggenti come salute e lavoro, a giocare, modulata dalla concreta fattibilità, un ruolo fondamentale nella gestione dell'incertezza e nella credibilità del messaggio che si intende trasmettere alla collettività.

Sulla base di un'esperienza ventennale nello studio e nella gestione delle problematiche connesse con il sito Laghi di Mantova e Polo Chimico, si può affermare che una comunicazione pubblica non reticente e soprattutto *just in time*, che accetti anche di esporsi a un rischio controllato di conflitto con gli interlocutori sociali di varia appartenenza, nonché sempre accompagnata da un progetto credibile di prevenzione primaria (prima) e di sorveglianza epidemiologica (poi), costituisce la precondizione per gestire l'incertezza intrinseca all'osservazione epidemiologica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Pirastu R, Comba P, Conti S et al. (a cura di). SENTIERI – Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento: mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche. *Epidemiol Prev* 2014;38(2) Suppl 1:1-170.
2. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P (a cura di). SENTIERI – Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Valutazione della evidenza epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 3:1-96.
3. Marsili G. La Valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova, Franco Angeli, Milano 2000.
4. Ricci P (a cura di). Sarcomi ed esposizione a sostanze diossino-simili. Consensus Report. Atti XII Riunione Scientifica AIRTUM, Mantova 2008.
5. Niero M, Poletti P (a cura di). La Salute dei mantovani. Epistemologia, percezione e differenze. Mantova: la sua organizzazione sanitaria, la sua epidemiologia. Franco Angeli, Milano 2008.
6. CENSIS. Mantova dopo la grande trasformazione. Rapporto sull'identità locale e la prospettiva di sviluppo della realtà mantovana. Franco Angeli, Milano 2006.
7. Crosignani P, Scaburri A, Audisio R, Amendola P, Massari S, et al. Il progetto OCCAM (Occupational Cancer Monitoring) The Italian Occupational Cancer Monitoring System (the OCCAM project). *Eur J Oncol* 2005;10(3):181-84.
8. Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60:1-4.
9. Guarda L, Pironi V, Ricci P. Monitoraggio dello stato di salute materno infantile di residenti in quartieri prossimi a un sito inquinato di interesse nazionale. *Epidemiol Prev* 2011; Anno 35 (5-6) Settembre-Dicembre 2011 supplemento 1; 65.
10. Santoro M, Minichilli F, Pierini A et al. Congenital Anomalies in Contaminated Sites: A Multisite Study in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(3):292.
11. Gruppo di Lavoro Sentieri (a cura di). Report on going.
12. Vineis P, Chatziioannou A, Cunliffe VT, et al. Epigenetic memory in response to environmental stressors. *FASEB J*. 2017 Jun;31(6):2241-2251.
13. Biggeri A, Catelan D, Barbone F. Reporting and interpreting uncertainty in epidemiological studies. *Epidemiol Prev* 2011;35(1):51-52.
14. Vineis P. Non rimettiamo in discussione il principio di precauzione. *Epidemiol Prev*. 2017 Jan-Feb;41(1):6-8.